

АНАЛИЗ ХАРАКТЕРА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Д.В. Говорова, Е.Л. Панасюк

Резюме. *В статье представлены результаты анализа характера и эффективности антифунгальной терапии у 21 пациента с онкопатологией и инфекционным поражением нервной системы. Представлена структура и видовой состав возбудителей инвазивных микозов у данной категории больных. Описаны особенности клиники микозов нервной системы криптококковой и кандидозной этиологии.*

Ключевые слова: *инвазивный микоз, онкопатология, кандидоз, нервная система, антифунгальная терапия, профилактика.*

В последнее время отмечают рост количества инфекционных осложнений, связанных с грибами. У лиц без тяжелых заболеваний и нарушений иммунитета микозы встречаются чаще всего в виде локализованного кожного поражения, в большинстве случаев хорошо поддаются терапии. В противовес этому, у пациентов с онкопатологией, на фоне вторичного иммунодефицита часто развиваются инвазивные микозы, которые представляют большую диагностическую и терапевтическую проблему и всегда являются жизнеугрожающими состояниями [1]. Среди возбудителей инвазивных микозов у данной категории больных ведущее значение имеют дрожжеподобные грибы (*Candida* и *Cryptococcus* spp.), составляющие 78–85% от всех выделенных патогенов [2]. Одним из методов предупреждения развития осложненной грибковой инфекции у онкобольных является профилактическая антифунгальная терапия. Однако, препараты выбора, дозы, длительность данной терапии до сих пор являются дискутабельными.

Цель работы: проанализировать характер и эффективность профилактической терапии инвазивных микозов у онкологических больных с инфекционным поражением нервной системы.

Материалы и методы

За последние 2 года в отделении интенсивной терапии и детоксикации ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины» было пролечено 53 пациента (32 женщины, 21 мужчина, средний возраст составлял $(45,7 \pm 8,3)$ лет) с ВИЧ-отрицательным статусом, которые были направлены в клинику с диагнозом инфекционное поражение нервной системы. В процессе детального обследования у данной группы больных, как сопутствующее

патологическое состояние был выявлен инвазивный кандидоз с поражением 2 и более анатомических областей.

У 21(39,62±6,78)% пациента инфекционное поражение нервной системы и инвазивные микозы развились на фоне онкологической патологии. В качестве фоновой онкопатологии у 4 (19,05±8,78)% пациентов были диагностированы солидные опухоли внутренних органов (III–IV стадии), у 9 (42,86±11,07)% – первичные опухоли центральной нервной системы, 2 (9,52±6,56)% – вторичное метастатическое поражение головного мозга из «немой опухоли», 3 (14,29±7,82)% – онкопатология лор-органов, 3 (14,29±7,82)% – гемобластозы. Диагноз был установлен на основании данных анамнеза, физикального обследования, результатов лабораторной, инструментальной, морфологической диагностики.

Все пациенты данной группы поступили в отделение после курсов специфической терапии: 9 (42,86±11,07)% человек – после повторных курсов химио- и лучевой терапии, 8 (38,10±10,86)% – паллиативного оперативного лечения, 4 (19,05±8,78)% – паллиативного оперативного лечения и химиотерапии, 2 (9,52±6,56)% – радикального оперативного лечения. Длительность болезни от момента установления онкологического диагноза до поступления в ИЭИБ в среднем составляла (5±2,4) месяца.

Всем проводилось исследование биологических сред в динамике (крови, ликвора, мокроты, мочи, кала) и мазков со слизистой носа и ротоглотки на обнаружение грибов, бактерий, простейших (с помощью микроскопического и культурального исследования) с их видовой идентификацией и чувствительностью к этиотропным препаратам. Бактериологическое и микологическое исследование биологических субстратов проводили в «Украинском лечебно-диагностическом центре», общеклинической лаборатории ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины».

Статистический анализ клинических данных производился с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 (Stat.Soft,Inc., США) в соответствии с рекомендациями (Реброва О.Ю., 2006).

Результаты исследования и их обсуждение

По данным анамнеза первичные клинические проявления кандидоза (орофарингеального, урогенитального, пневмонии) на фоне основного заболевания, осложнений от проведения специфической терапии, как правило, носили второстепенный характер, и длительное время врачами онкологами не воспринимались, как серьезное патологическое состояние. Кроме того, данные симптомы не имели строго специфического характера. Так, по данным анамнеза все пациенты (данной группы) отмечали

появление стойкого субфебрилитета на уровне 37,4–37,6°C, ознобов в вечернее время, боль при глотании, жжение языка, изжогу, стойкие боли в эпигастральной области, учащенное мочеиспускание, сухость, шелушение кожи, появление папулезных высыпаний на лице, туловище. Данные симптомы были у 13 (61,90±10,86)% человек были восприняты как нежелательные явления химиотерапии. Всем пациентам на разных этапах терапии назначались антибактериальные препараты длительностью от 7 до 21 дня, у 14 (66,67±10,54)% больных было более 3 курсов антибактериальной терапии. Наиболее часто применялись цефалоспорины III поколения, аминогликозиды.

Профилактическая длительная антифунгальная терапия до поступления в ОИТ ИЭИБ достоверно назначалась 10 (47,62±11,17)% пациентам. В дозе 100 мг/сут флуконазол принимали 6 (28,57±10,10)% пациентов, 200 мг/сут – 4 (19,05±8,78)% пациента. Еще 5 больных принимали флуконазол в дозе 50–100 мг во время антибактериальной терапии, 6 пациентов не получали антифунгальную терапию вообще. У 2 больных в связи с длительным отсутствием адекватной терапии произошла диссеминация *C. albicans* с поражением легких, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, в одном случае и ЦНС. В процессе лечения и диспансерного наблюдения ни у одного больного не проводился мониторинг микрофлоры (грибково-бактериальной), и соответственно, определение чувствительности возбудителей к препаратам.

Как было отмечено ранее, при дополнительном обследовании – у 21 (100%) пациента при поступлении в ОИТ ИЭИБ был выявлен орофарингальный кандидоз в сочетании грибковым поражением мочеполовой системы. В 5 (23,81±9,52)% случаях параллельно выявлен кандидозный эзофагит и энтерит, в 2 (9,52±6,56)% – пневмония. Среди лиц получавших планово профилактическую антифунгальную терапию флуконазолом в дозе 200 мг/сут диссеминированных форм кандидоза и микозного поражения ЦНС выявлено не было.

По данным микологического исследования у всех пациентов с онкопатологией была выделена *Candida* spp.: из них у 18 идентифицирована *Candida albicans* (85,71±7,82)%, по одному случаю *Candida glabrata* (4,76±4,76)%, *Candida tropicalis* (4,76±4,76)%, *Candida krusei* (4,76±4,76)%. У 3 (14,29±7,82)% пациентов был выделен *Cryptococcus neoformans* в спинно-мозговой жидкости во всех случаях микроскопически почкующиеся формы, в одном случае почкующиеся формы *Candida albicans*. При идентификации выделенных дрожжеподобных культур нами выявлены 5 видов грибов рода *Candida*: *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.glabrata* и 1 вид гриба рода *Cryptococcus neoformans*. При анализе обсемененности грибами рода *Candida* spp. различных биологических сред

было установлено, что максимальная концентрация грибов определялась в мазках из ротоглотки (10^5 КОЕ/мл) и в моче – до 10^7 КОЕ/мл.

Необходимо отметить, что в (80,95±8,78)% случаев параллельно с *Candida* spp. в мокроте, моче были выделены и другие патогенные возбудители. Наиболее часто в мокроте – *Staphylococcus* spp. (*S.aureus*, *S.epidermidis*), *Str. Pneumoniae*, *Kl. Pneumoniae*, в моче – *E. Coli*, *Enterococcus* spp.. Сравнительный анализ лабораторных тестов, характеризующий патогенность бактерий, выделенных в ассоциации с грибами рода *Candida* у лиц с онкопатологией, позволяет нам сказать, что штаммы бактерий, проявляя более выраженные патогенные свойства и высокую устойчивость к ряду антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

При анализе чувствительности грибов к антимикотическим препаратам в 4 (19,05±8,78)% случаях была установлена резистентность к флуконазолу (по одному случаю у *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* и *Cryptococcus neoformans*). Резистентные штаммы грибов рода *Candida* наиболее часто определялись у лиц постоянно принимавших флуконазол в дозе 100 мг/сут (2 случая) и курсами во время антибактериальной терапии.

Первые проявления инфекционного поражения нервной системы на фоне вторичного иммунодефицита у онкобольных появлялись в среднем (5±2,4) месяце болезни (от момента установления онкологического диагноза). У 5 пациентов в течение (1–2) недель после оперативного вмешательства в лицевой зоне черепа. По результатам обследования у всех пациентов с онкопатологией было подтверждено инфекционное поражение нервной системы: у 11 (52,38±11,17)% – менингоэнцефалит вирусно-бактериальной этиологии, 6 (28,57±10,10)% – энцефалит вирусной этиологии, 3 (14,29±7,82)% – менингоэнцефалит криптококковой этиологии, 1 (4,76±4,76)% – менингоэнцефалит кандидозной этиологии.

У пациентов с первичным опухолевым поражением ЦНС или метастазами, так же была затруднена своевременная диагностика нейроинфекции в связи с имеющимися уже определенным неврологическим дефицитом и стойким цефалгическим синдромом.

Все пациенты были госпитализированы в ОИТ в тяжелом состоянии, с нарушением сознания по ШКГ (10±2,3) баллов. В клинике на фоне разнообразной очаговой симптоматики наблюдались общемозговой и гипертензионно-гидроцефальный синдромы, у (85,71±7,82)% – базальные и стволые нарушения. У пациентов с солидными опухолями внутренних органов, гемобластозами в клинике также были выражены интоксикационный синдром, полиорганная недостаточность. У 18 (85,71±7,82)% больных на момент поступления определялась нейтропения 1–2 степени. Клинические проявления вирусного-бактериального и микозного поражения ЦНС значительно отличались между собой.

Общими чертами (4 случая) микозных менингоэнцефалитов (криптококкового и кандидозного) являлись: подострое течение (нарастание симптомов в среднем в течение 1–2 недель); нарушение сознания на уровне оглушения; нарастающая по интенсивности головная боль (преимущественно в лобно-височных областях), сопровождающаяся тошнотой рвотой, слабо-выраженные менингеальные на фоне ранних краниобазальных симптомов, психо-эмоциональные нарушения (тревожно-депрессивный синдром, диссомния). Во всех случаях диагностика и терапия микозного поражения ЦНС была несвоевременной (в среднем на 10 день от появления развернутой картины менингоэнцефалита), что приводило к массивной грибковой инвазии с формированием специфических гранулем, недостаточной эффективности терапии и высокой летальности (75,00±25,00)%.

Выводы

1. Одним из ведущих факторов распространения инвазивных микозов среди пациентов с онкопатологией, инфекционным поражением нервной системы явилось отсутствие адекватной профилактической антифунгальной терапии, мониторинга за биоценозами, видовым составом и чувствительностью возбудителей к препаратам.

2. У пациентов с онкопатологией наиболее часто встречаются микстинфекции (бактериально-грибковые), характеризующиеся высокой устойчивостью к этиотропным препаратам.

3. Адекватная длительная профилактическая антифунгальная терапия (флуконазол в дозе 200 мг/сут и более) позволяет в большинстве случаев предупредить развитие диссеминированных форм кандидоза и микозного поражения ЦНС.

Литература

1. Васильева Н.В. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации / Н.В. Васильева, Н.Н. Клишко, В.А. Цинзерлинг // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2010. – С. 5–18.

2. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. 2 изд. / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – М. : Изд-во БИНОМ, 2008. – 480 с. : ил.

АНАЛІЗ ХАРАКТЕРУ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ ІНВАЗИВНИХ МІКОЗІВ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Д.В. Говорова, О.Л. Панасюк

Резюме. В статті представлені результати аналізу характеру та ефективності антифунгальної терапії у 21 хворого з онкопатологією та інфекційним ураженням нервової системи. Представлена структура та видовий склад збудників інвазивних мікозів у даній категорії хворих. Описані особливості клініки мікозів нервової системи криптококової та кандидозної етіології.

Ключові слова: інвазивний мікоз, онкопатологія, кандидоз, норвова система, антифунгальна терапія, профілактика.

ANALYSIS OF CHARACTER AND EFFICACY OF PROPHYLAXIS OF INVASIVE MYCOSES IN ONCOLOGY PATIENTS

D.V. Govorova, E.L. Panasiuk

Summary. *The article illustrates the results of analysis of character and efficacy of anti-fungal therapy in 21 oncology patients with infection affection of nervous system. The structure and species composition of pathogens of invasive mycoses in such category of patients is presented. Peculiarities of clinic of mycoses of nervous system of cryptococcal and candidal ethiology are described.*

Key words: *invasive mycosis, oncopathology, candidosis, nervous system, anti-fungal therapy, prophylaxis.*

УДК 616.98:578.828

МІКРОБНА ТРАНСЛОКАЦІЯ ТА ПОРУШЕННЯ БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКА ПРИ ХРОНІЧНІЙ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

К.М. Горобченко

Резюме. *Транслокація компонентів бактерій через стінки кишечника вважається однією з причин гіперактивації імунної системи та системного запалення при ВІЛ-інфекції. Можливою причиною підвищення проникності кишкової стінки є масова та прогресуюча втрата CD4+ Т-клітин, що призводить до СНІДУ. Попри високу ефективність антиретровірусна терапія (АРТ) не в змозі повністю припинити патологічний процес. У статті наведені результати, що свідчать про наявність та силу асоціації між маркерами мікробної транслокації, активації моноцитів/макрофагів та системного запалення при хронічній ВІЛ-інфекції.*

Ключові слова: *ВІЛ-інфекція, антиретровірусна терапія (АРТ), мікробна транслокація, розчинні маркери транслокації.*

З переходом ВІЛ-інфекції в хронічну фазу відбувається зниження рівня ВІЛ-1 у плазмі та часткове відновлення кількості CD4 Т-клітин. Цей процес супроводжується хронічною активацією імунної системи, внаслідок чого прискорюється обіг Т/В-лімфоцитів [8, 1, 2] та підвищується рівень циркулюючих прозапальних цитокінів та хемокінів [1, 7]. Доведено, що саме персистентна імунна активація є головною детермінантою виснаження CD4 Т-лімфоцитів та потужним предиктором прогресії захворювання [5, 7, 9]. Натомість залишається багато питань щодо оркестрованої взаємодії процесів мікробної транслокації з активацією імунної системи та хронічним запаленням, які є рушійною силою у прогресії хронічної