

Ю.А. ЧУДИНОВСКИХ<sup>1</sup>, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА<sup>1,2</sup>, д.м.н., Н.Н. КЛИМКО<sup>2</sup>, д.м.н., А.А. БАРЧУК<sup>1</sup>, к.м.н., О.В. ШАДРИВОВА<sup>2</sup>, к.м.н., Е.В. ФРОЛОВА<sup>2</sup>, к.м.н., Т.С. БОГОМОЛОВА<sup>2</sup>, С.М. ИГНАТЬЕВА<sup>2</sup>, к.б.н., С.М. АЛЕКСЕЕВ<sup>1</sup>, И.С. ЗЮЗГИН<sup>1</sup>, к.м.н., Л.В. ФИЛАТОВА<sup>1</sup>, д.м.н., В.В. СЕМИГЛАЗОВ<sup>1,3</sup>, д.м.н., Е.В. ХАРЧЕНКО<sup>1</sup>, А.Б. КОСИЧКИНА<sup>1</sup>, М.С. МОТАЛКИНА<sup>1</sup>, к.м.н., У.Б. ХАДОНОВ<sup>1</sup>, Ю.А. ОЛЕЙНИК<sup>1</sup>, А.А. ЗВЕРЬКОВА<sup>1</sup>, И.В. ИШМАТОВА<sup>1</sup>, А.Ю. СУБОРА<sup>1</sup>, С.А. ШАЛАЕВ<sup>1</sup>, П.С. ШИЛО<sup>1</sup>, С.М. АЛЕКСЕЕВ<sup>1</sup>, к.м.н.

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

# КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА

## У БОЛЬНЫХ В-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ

В исследование включены данные о 108 больных В-клеточными лимфомами, осложненными инвазивным аспергиллезом (ИА), из них 57 больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и 51 больной с неходжкинскими лимфомами (НХЛ). Все пациенты в обеих группах до развития ИА получали противоопухолевую терапию, из них 73% больных в группе ЛХ и 67% в группе НХЛ с целью индукции и консолидации ремиссии. Основные фоновые состояния развития ИА у больных ЛХ и НХЛ: длительная лимфоцитопения (70 и 48%), агранулоцитоз (64 и 71%), применение глюкокортикостероидов в составе полихимиотерапии (61 и 85%), наличие В-симптомов (63 и 48%). Преимущественно диагностировался внутрибольничный ИА в обеих группах: 65 и 83% соответственно. Определены возбудители ИА у больных ЛХ и НХЛ: *A. fumigatus* (50 и 39% соответственно), *A. niger* (43 и 33%) и *A. flavus* (7 и 8%). Поражение легких отмечали у 100% больных, в группе больных НХЛ в 6% случаев – сочетанное поражение легких и других органов и тканей. Клинические признаки ИА неспецифичны в обеих группах: лихорадка – 83 и 76%, кашель – 75 и 59%, дыхательная недостаточность – 50 и 40% соответственно. КТ-признаки ИА также неспецифичны в обеих группах: инфильтративные (75 и 66% соответственно), очаговые (61 и 63%) изменения, симптом «матового стекла» (28 и 31%). Для лечения ИА чаще использовали вориконазол в обеих группах (88 и 98%). Общая выживаемость больных ЛХ с ИА в течение 12 недель составила 84%, у больных НХЛ – 81%.

**Ключевые слова:** инвазивный аспергиллез, В-клеточные лимфомы, *Aspergillus spp.*

Y.A. CHUDINOVSKIKH<sup>1</sup>, T.Y. SEMIGLAZOVA<sup>1,2</sup>, MD, N.N. KLIMKO<sup>2</sup>, MD, A.A. BARCHUK<sup>1</sup>, PhD in medicine, O.V. SHADRIVOVA<sup>2</sup>, PhD in medicine, E.V. FROLOVA<sup>2</sup>, PhD in medicine, T.S. BOGOMOLOVA<sup>2</sup>, S.M. IGNATIEVA<sup>2</sup>, PhD in medicine, S.M. ALEXEEV<sup>1</sup>, I.S. ZYUZGIN<sup>1</sup>, PhD in medicine, L.V. FILATOVA<sup>1</sup>, MD, V.V. SEMIGLAZOV<sup>1,3</sup>, MD, E.V. KHARCHENKO<sup>1</sup>, A.B. KOSICHKINA<sup>1</sup>, M.S. MOTALKINA<sup>1</sup>, PhD in medicine, U.B. KHADONOV<sup>1</sup>, Y.A. OLEYNIK<sup>1</sup>, A.A. ZVERKOVA<sup>1</sup>, I.V. OSHMATOVA<sup>1</sup>, A.Y. SUBORA<sup>1</sup>, S.A. SHALAEV<sup>1</sup>, P.S. SHILO<sup>1</sup>, S.M. ALEXEEV<sup>1</sup>, PhD in medicine

<sup>1</sup> Petrov Scientific and Research Oncology Institute of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg

<sup>3</sup> Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

### CLINICAL, LABORATORY AND X-RAY PECULIARITIES OF INVASIVE ASPERGILLOSIS IN B-CELLULAR LYMPHOMAS PATIENTS

The study included 108 patients with B-cell lymphoma which had complication with invasive aspergillosis, 57 patients with Hodgkin lymphoma (HL) and 51 patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL).

All patients in both groups received chemotherapy before the development of invasive aspergillosis, 73% of patients with HL and 67% patients with NHL received chemotherapy for induction and consolidation of remission. The main predictive factors for IA in patients with HL and NHL were: prolonged lymphocytopenia (70% vs 48%), agranulocytosis (64% vs 71%), use of glucocorticosteroids as part of treatment protocol (61% vs 85%), presence of B – symptoms (63% vs 48%), respectively. In most cases nosocomial invasive aspergillosis was diagnosed in both groups: 65% vs 83% respectively. We identified etiological agents in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients: *A. fumigatus* (50% vs 39%), *A. niger* (43% vs 33%) and *A. flavus* (7% vs 8%). The lungs were involved in 100% cases, in group with NHL patients 6% had combined lesions in lungs and other organs and different types of tissues. Clinical manifestation of IA was nonspecific in both groups: fever – 83% vs 76%, cough – 75% vs 59%, respiratory insufficiency – 50% vs 40%, respectively. CT-signs of IA were also non-specific in both groups: infiltrative (75% vs 66%), focal changes (61% vs 63%), and «ground-glass opacity» (28% vs 31%), respectively. In most cases patients were treated with voriconazole in both patients (88% vs 98%). Overall 12-weeks survival in patients with Hodgkin lymphoma and invasive aspergillosis was 84%, in patients with non-Hodgkin lymphoma and invasive aspergillosis – 81%.

**Keywords:** invasive aspergillosis, B-cell lymphoma, *Aspergillus spp.*

### АКТУАЛЬНОСТЬ

В-клеточные лимфомы объединяют большую гетерогенную группу опухолевых заболеваний, которые отличаются клиническим разнообразием, разным ответом на терапию и прогнозом. К В-клеточным лимфомам относятся лимфома Ходжкина (ЛХ) и другие лимфомы, объединенные в группу неходжкинских лимфом (НХЛ), включа-

ющих диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантии, лимфому маргинальной зоны и лимфому Беркитта.

Заболеваемость лимфомой Ходжкина в странах Европы составляет порядка 2,5 на 100 тыс. мужчин и 2 на 100 тыс. женщин (стандартизованные по возрасту показа-

**Рисунок 1.** Показатели заболеваемости и смертности от лимфомы Ходжкина (С81) в странах Северной Европы и России (стандартизованные по возрасту показатели на 100 000 женщин/мужчин)



**Рисунок 2.** Соотношение смертности и заболеваемости от лимфомы Ходжкина (С81) в России и странах Северной Европы (2007–2015)



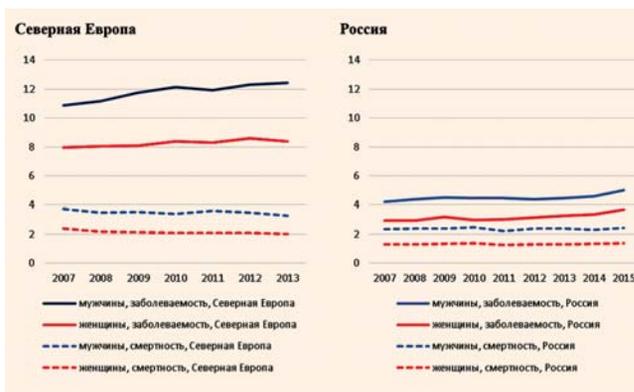
тели), при этом смертность не превышает 0,3 на 100 000 населения (рис. 1). С конца 1970-х годов отмечается незначительный рост заболеваемости и значимое снижение смертности, подтверждающееся высокими показателями пятилетней выживаемости, – 90%. В России отмечаются аналогичные показатели заболеваемости – 2 на 100 000 населения, показатели смертности чуть выше – около 0,5 на 100 000 населения. Показатели заболеваемости и смертности у мужчин выше. Соотношение смертности и заболеваемости ЛХ в России хуже, чем в Европе, что отражает ситуацию с качеством диагностики и лечения, при этом по показателям у женщин различия между странами выражены меньше (рис. 2) [1–4].

Общая регистрируемая заболеваемость НХЛ в странах Европы составляет порядка 12 на 100 тыс. мужчин и 8,5 на 100 тыс. женщин (стандартизованные по возрасту показатели) (рис. 3). С конца 1970-х годов показатели заболеваемости выросли почти в два раза. Смертность значительно снизилась за последние 15 лет и в настоящее время составляет порядка 3 на 100 тыс. населения для обоих полов. В России отмечаются низкие регистрируемые показатели заболеваемости – они не превышают 5 на 100 тыс. мужчин и 4 на 100 тыс. женщин, и смертности – не более 3 на 100 тыс. мужчин и меньше 2 на 100

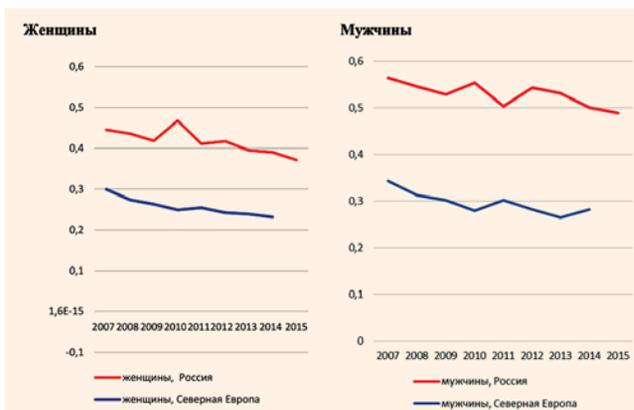
тыс. женщин. Низкие показатели могут говорить о низкой заболеваемости, однако, по всей видимости, они в большей степени свидетельствуют о недостатках диагностики и учета больных с НХЛ. Отношение смертности к заболеваемости в России в 1,5 раза выше для женщин и почти в 2 раза выше для мужчин, что свидетельствует о проблемах не только в диагностике, но и в лечении НХЛ (рис. 4). Более трети женщин и более половины мужчин в России не излечиваются, при этом нельзя не отметить снижение этих показателей в течение последних 7 лет как в странах Европы, так и в России [4–7].

Инфекционные осложнения, возникающие на разных этапах лечения В-клеточных лимфом, приводят к нарушению плана программного лечения, что неминуемо влияет на непосредственные и отдаленные результаты терапии больных с В-клеточными лимфомами [5–7]. Инвазивный аспергиллез (ИА) является одним из наиболее распространенных вариантов инвазивных микозов. ИА развивается преимущественно у онкогематологических больных на фоне иммунодефицитных состояний различной степени выраженности и составляет 60–82% всех случаев инвазивных микозов у этой категории пациентов [8–10].

**Рисунок 3.** Показатели заболеваемости и смертности от неходжкинских лимфом (С82–85) в странах Северной Европы и России (стандартизованные по возрасту показатели на 100 000 женщин/мужчин)



**Рисунок 4.** Соотношение смертности и заболеваемости от неходжкинской лимфомы (С82–85) в России и странах Северной Европы (2007–2015)



Летальность при возникновении данного осложнения остается чрезвычайно высокой (от 30 до 95%) и зависит от локализации и распространенности инфекционного процесса, особенностей течения фонового заболевания и предшествующей иммуносупрессии [11, 12]. Так, например, у больных с острым лейкозом (ОЛ) частота ИА варьирует от 3 до 20% [9, 12]. В Санкт-Петербурге среди больных ИА пациенты с опухолями кровяной и лимфоидной тканей составляют 88%, из них около 8% больных страдают ЛХ и 9% – НХЛ [11]. Инвазивные микозы могут возникать у данной категории больных как в ремиссии, так и в рецидиве и/или резистентном течении основного заболевания как в период агранулоцитоза на фоне противоопухолевого лечения, так и при восстановлении клеточного состава крови [7]. Согласно критериям EORTC/MSG-2008, основными факторами риска ИМ являются: длительная (более 10 суток) нейтропения, длительный (более 21 суток) прием ГКС, применение иммуносупрессивной терапии; РТПХ у пациентов после алло-ТГСК; СПИД и первичные иммунодефициты [13].

**Отношение смертности от НХЛ к заболеваемости в России в 1,5 раза выше для женщин и почти в 2 раза выше для мужчин, что свидетельствует о проблемах не только в диагностике, но и в лечении НХЛ. Более трети женщин и более половины мужчин в России не излечиваются, при этом нельзя не отметить снижение этих показателей в течение последних 7 лет как в странах Европы, так и в России**

На сегодняшний день недостаточно изучены этиология, особенности клинических проявлений ИА у больных В-клеточными лимфомами, требуют совершенствования лабораторные и инструментальные методы диагностики. Это и определило актуальность настоящего исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 108 больных В-клеточными лимфомами, осложненными «доказанным» или «вероятным» ИА, находившихся на лечении в различных стационарах Санкт-Петербурга в период с 1998 по 2016 гг. Из них 57 пациентов с ЛХ (первая группа) и 51 – с НХЛ (вторая группа). Возраст больных ЛХ – от 16 до 65 лет (медиана – 33 года), из них 31 (54%) мужчина и 26 (46%) женщин. Возраст больных НХЛ – от 19 до 74 лет (медиана – 50 лет), из них 31 (61%) мужчина и 20 (39%) женщин.

Инструментальные методы диагностики включали проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в режиме высокого разрешения, по показаниям – КТ придаточных пазух носа, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, магнитно-резонансной томографии. Также для уточнения диагноза выполняли биопсию пораженных тканей с последующим патоморфологическим обследованием, плевральные и спинномозговые пункции с дальнейшим

анализом биологических жидкостей. С целью забора бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у 87% пациентов выполняли фибробронхоскопию (ФБС). Из лабораторных методов диагностики ИА выполнялись микроскопическое и культуральное исследование. Из образцов БАЛ или мокроты готовили препараты. В качестве просветляющей жидкости использовали 10%-ный раствор КОН в 10%-ном водном растворе глицерина, также добавляли флуоресцирующий маркер (калькофлуор белый). При просмотре окрашенного препарата в люминесцентном микроскопе отмечали наличие нитей септированного мицелия, ветвящихся под углом 45°. Культуральное исследование заключалось в посеве биосубстратов на специализированную среду и их инкубировании в течение 10 дней при температуре 28 и 37 °С. С помощью иммуноферментного метода с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BIO-RAD Laboratories, США) определяли содержание галактоманна (ГМ) в сыворотке крови и БАЛ. Присутствие ГМ в образцах биосубстратов определяли с помощью спектрофотометрического метода в результате сравнения оптической плотности исследуемого материала и контрольного образца, содержащего 1 нг/мл ГМ. Индекс выше 0,5 в сыворотке крови и выше 1,0 в БАЛ считался диагностически значимым.

Для постановки диагноза ИА использовали критерии, предлагаемые Европейской организацией по исследованию и лечению рака и Группой исследования микозов (EORTC/MSG, 2008) [13]. На основании рекомендаций DGHO, NCCN и IDSA определяли программу как противоопухолевого, так и сопроводительного лечения инфекционных осложнений. Под агранулоцитозом понимали снижение количества зрелых нейтрофильных гранулоцитов в крови менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , под лимфопенией – количество лимфоцитов менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью статистического пакета SPSS. В ходе исследования использовались аналитический и статистический методы. Применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Проводился расчет экстенсивных показателей, средних величин и их ошибок. Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Оценка достоверности разности статистических показателей проводилась с использованием критериев Стьюдента и хи-квадрат. Общая выживаемость (ОВ) оценивалась по методу Каплана – Мейера, сравнение ОВ в группах осуществлялось при помощи лог-ранк теста; различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании все пациенты с В-клеточными лимфомами и ИА имели разную распространенность опухолевого процесса и находились на разных этапах лечения основного заболевания. Среди больных со II стадией заболевания ИА развивался чаще у пациентов с ЛХ: 50 и

23% ( $p \leq 0,05$ ), тогда как при IV стадии – чаще в группе больных НХЛ: 57 и 38% ( $p \leq 0,05$ ). С примерно равной частотой ИА развивался при III стадии в обеих группах 12 и 18% ( $p > 0,05$ ). При I стадии ИА был диагностирован только у пациентов с НХЛ (3,6%). Согласно данным мировой литературы, частота ИА у больных лимфопрлиферативными заболеваниями не зависит от пола, возраста и распространенности опухолевого процесса. Наиболее часто ИА диагностировался в группе больных, получавших терапию с включением ритуксимаба и имевших длительный период агранулоцитоза на фоне противоопухолевого лечения [14].

В большинстве случаев в обеих группах ИА возникал в период ремиссии основного заболевания. Терапию индукции и консолидации ремиссии получали 73% пациентов с ЛХ и 67% пациентов с НХЛ. При рецидиве и/или рефрактерном течении основного заболевания ИА развивался в 30% случаев в первой группе и в 33% – во второй ( $p > 0,05$ ). Для сравнения: у больных ОЛ самый высокий уровень заболеваемости инвазивным микозом наблюдался при проведении терапии спасения в случаях рецидива-резистентности ОЛ [15].

Симптомы опухолевой интоксикации (лихорадка, кожный зуд, ночная потливость) встречались более чем у половины больных В-клеточными лимфомами: в 63% случаев в первой группе пациентов и в 48% случаев во второй ( $p > 0,05$ ).

ИА у больных В-клеточными лимфомами чаще диагностировался как внутрибольничная инфекция. У больных НХЛ внутрибольничный ИА составил 83% случаев, у больных ЛХ – 65% случаев ( $p \leq 0,05$ ). Внебольничный ИА был выявлен у 35% больных ЛХ и у 17% больных НХЛ ( $p > 0,05$ ).

***Инвазивный аспергиллез развивается преимущественно у онкогематологических больных на фоне иммунодефицитных состояний различной степени выраженности и составляет 60–82% всех случаев инвазивных микозов у этой категории пациентов***

У всех пациентов В-клеточными лимфомами ИА развивался на фоне или после цитостатической терапии. В среднем проведено 6 курсов полихимиотерапии. Значительную часть схем химиотерапии составили варианты, включающие ГКС (61% в первой группе больных и 85% - во второй). Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией стволовых кровяных клеток (ТСКК) проводилась у 23% больных с ЛХ и у 18% больных с НХЛ (из них в группе с ЛХ 46% – аллогенная ТСКК, 54% - аутологичная ТСКК; в группе с НХЛ – в 44 и 56% соответственно). Сопутствующая бактериальная инфекция была зафиксирована у 26% пациентов из первой группы и у 33% – из второй ( $p > 0,05$ ). В обеих группах в 14% случаев была обнаружена вирусная инфекция.

В группе больных ЛХ инвазивный аспергиллез чаще, чем в группе НХЛ, возникал на фоне длительной лимфоцитопении (с медианой длительности 18 дней): у 70 и у

48% пациентов соответственно ( $p \leq 0,05$ ). Агранулоцитоз продолжительностью менее 10 суток (медиана дней – 8) был выявлен у 64% больных ЛХ и у 71% больных НХЛ ( $p > 0,05$ ). Схожие данные были получены в исследовании группы пациентов с ЛХ и ИА, у которых лимфоцитопения диагностировалась чаще, чем агранулоцитоз [16].

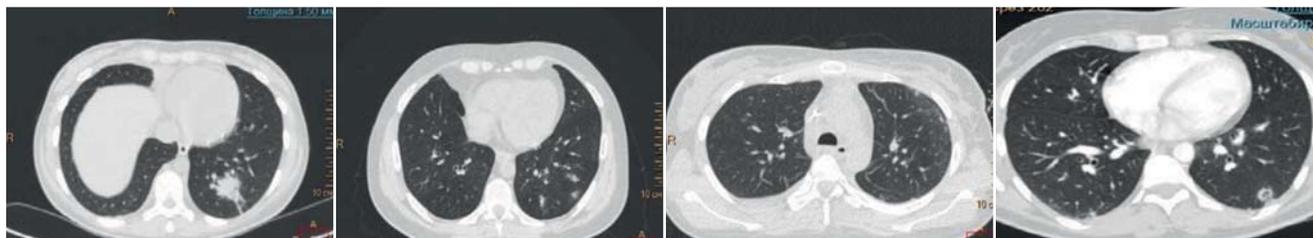
***Согласно критериям EORTC/MSG-2008, основными факторами риска ИМ являются: длительная (более 10 суток) нейтропения, длительный (более 21 суток) прием ГКС, применение иммуносупрессивной терапии; РТПХ у пациентов после алло-ТГСК; СПИД и первичные иммунодефициты***

Основным органом поражения ИА у всех больных В-клеточными лимфомами были легкие. В группе НХЛ в 6% случаев было выявлено сочетанное поражение ИА легких и других органов и тканей: 4% – легкие и придаточные пазухи носа (ППН), 2% – легкие, ППН, мягкие ткани и поражение центральной нервной системы. Клинические и рентгенологические признаки ИА неспецифичны, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику между инфекционными осложнениями, вызванными другими возбудителями (бактериальными, вирусными, грибковыми). Лихорадка, кашель, дыхательная недостаточность чаще диагностировались у больных НХЛ: 83, 75, 50% соответственно; у больных ЛХ – 76, 59 и 40% соответственно ( $p > 0,05$ ). Более характерные для ИА бронхообструктивный синдром, кровохарканье и боль в грудной клетке выявлялись значительно реже: у 4, 2 и 4% пациентов первой группы и у 9, 10, 7% пациентов второй группы соответственно ( $p > 0,05$ ).

При проведении КТ органов грудной клетки в большинстве случаев выявляли двустороннее поражение легких в обеих группах (73 и 80%) ( $p > 0,05$ ). Среди КТ-признаков преобладали инфильтративные (75 и 66%), очаговые (61% и 63%) изменения легких, а также симптом «матового стекла» (28 и 31%). Более характерные для микотического поражения симптомы «серпа» и «ореола» определяли лишь у 5 и 3% больных в первой группе, у 6 и 4% больных во второй группе соответственно ( $p > 0,05$ ), что сопоставимо с данными отечественной и мировой литературы (рис. 5). Известно, что данные симптомы могут встречаться также при других грибковых, вирусных или бактериальных инфекциях, в случаях, когда возбудитель способен к ангиоинвазии (синегнойная палочка, зигомикеты). Кроме того, эти признаки могут быть проявлением системных и опухолевых заболеваний [17]. Необходимо иметь в виду, что выраженность симптомов инфекционного процесса у иммунокомпрометированных больных может не соответствовать тяжести заболевания, что обусловлено качественными и численными изменениями состава крови. По этой причине у пациентов с факторами риска развития инвазивного аспергиллеза следует проводить ранние диагностические мероприятия [18].

Фибробронхоскопию (ФБС) с забором бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выполняли 87% пациентов. При

**Рисунок 5.** Компьютерные томографии пациентов с В-клеточными лимфомами и инвазивным аспергиллезом легких (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова)



а) Инфильтративные изменения  
(75% vs 66%)

б) Очаговые изменения  
(61% vs 63%)

в) Симптом «матового стекла»  
(28% vs 31%)

г) Симптом «серпа»  
(5% vs 6%)

серологическом исследовании сыворотки крови и БАЛ тест на галактоманнан (ГМ) был положительным у 75% больных ЛХ и у 78% больных НХЛ ( $p > 0,05$ ). При прямой микроскопии БАЛ наличие нитей септированного мицелия, делящегося под острым углом, отмечали у 13% больных в первой группе и у 22% во второй. Рост аспергилл при посеве БАЛ достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше у пациентов с НХЛ, составил 47% случаев. У пациентов с ЛХ данный показатель равен 27%.

Основными возбудителями ИА в первой и второй группах были: *A. fumigatus* (50 и 39%), *A. niger* (43 и 33%), значительно реже – *A. flavus* (7 и 8%) ( $p > 0,05$ ). В 21% случаев у больных НХЛ выявлено сочетание двух возбудителей ИА.

На основании критериев (EORTC/MSG 2008) диагноз «вероятный» ИА с поражением легких был установлен в 96% случаев у больных ЛХ и в 88% – у больных НХЛ ( $p > 0,05$ ). «Доказанный» инвазивный аспергиллез диагностирован был в 4% случаев в первой группе и в 12% в группе сравнения ( $p > 0,05$ ), что сопоставимо с данными других международных исследований [19].

**Частота ИА у больных лимфолиферативными заболеваниями не зависит от пола, возраста и распространенности опухолевого процесса. Наиболее часто ИА диагностировался в группе больных, получавших терапию с включением ритуксимаба и имевших длительный период агранулоцитоза на фоне противоопухолевого лечения**

Антимикотическую терапию получали 100% больных. В монорежиме антимикотическая терапия проводилась преимущественно в обеих группах: в первой – у 88% пациентов, во второй – у 98% ( $p > 0,05$ ). Основными используемыми препаратами в монорежиме в обеих группах были вориконазол (84 и 86%), амфотерицин В дезоксихолат (5 и 9%) ( $p > 0,05$ ). Комбинированную терапию использовали у 12% больных в группе ЛХ и у 2% больных с НХЛ ( $p > 0,05$ ), наиболее часто в комбинации применяли вориконазол с эхинокандинами. В результате проведенной антимикотической терапии полная и частичная рентгенологически подтвержденная клиниче-

ская ремиссия ИА была достигнута у 80% больных ЛХ и у 81% больных НХЛ ( $p > 0,05$ ). Вторичную антифунгальную профилактику проводили 37% пациентов в первой группе и 30% – во второй. Рецидив ИА за период наблюдения был выявлен у 10% больных ЛХ и у 22% больных НХЛ ( $p > 0,05$ ).

Проведенное исследование свидетельствует, что терапия ИА с включением вориконазола позволяет достигнуть общей выживаемости (ОВ) в течение 12 недель у пациентов с ЛХ в 84% случаев, у пациентов с НХЛ – в 81% ( $p > 0,05$ ). ОВ в течение 24 недель в группе пациентов с ЛХ составила 71%; в группе пациентов с НХЛ – 72% ( $p > 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

- Основными возбудителями ИА были *A. fumigatus* (50 и 39%), *A. niger* (43 и 33%), *A. flavus* (7 и 8%). «Вероятный» ИА у пациентов с В-клеточными лимфомами диагностировался с частотой 87 и 88%. «Доказанный» ИА чаще диагностировался у больных НХЛ (12 и 4%). Частота выявления ИА при микологическом исследовании (микроскопии) БАЛ у больных ЛХ составила 13%, у больных НХЛ – 22%. Высев аспергилл при посеве БАЛ достоверно чаще встречался у больных НХЛ (47 и 27%,  $p < 0,05$ ). У больных В-клеточными лимфомами чаще диагностируется внутрибольничный ИА, чем внебольничный: у больных НХЛ – 83 и 17%, у больных ЛХ – 65 и 35%, ( $p < 0,05$ ).
- Клинические проявления ИА у больных В-клеточными лимфомами неспецифичны. Чаще диагностировались у больных НХЛ лихорадка – 83%, кашель – 75%, дыхательная недостаточность – 50%; у больных ЛХ – 76, 59 и 40% соответственно. Основной орган поражения в обеих группах – легкие (100%), в группе больных НХЛ установлены случаи сочетанного поражения легких и других органов (6%).
- КТ-признаки ИА у больных В-клеточными лимфомами неспецифичны, преимущественно это инфильтративные, очаговые изменения, симптом «матового стекла»: в группе ЛХ – 75, 61, 28%, в группе НХЛ – 66, 63, 31% соответственно. Более характерные для микотического поражения симптомы «серпа» и «кореола» определяли в единичных случаях (в группе ЛХ – 5 и 3%; в группе НХЛ – в 6 и 4% соответственно).

4. Полная и частичная клинко-рентгенологическая ремиссия ИА в результате проведенной терапии была достигнута у 80% больных ЛХ и у 81% больных НХЛ. Основной препарат для лечения больных ИА – вориконазол (в монотерапии: 88% в группе больных ЛХ, 98% – в группе НХЛ; в составе комбинированной терапии: 12 и 2% соответственно).
5. Общая выживаемость больных ЛХ и ИА в течение 12 недель составила 84%, в течение 24 недель – 71%; в группе сравнения у больных НХЛ – 81 и 72% соответственно.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У больных В-клеточными лимфомами выполнение КТ органов грудной клетки в первые 24 ч от начала лихорадки, ФБС с дальнейшим микологическим и серологическим исследованием на антиген галактоманнан БАЛ и сыворотки крови позволяет улучшить раннюю диагностику ИА.

КТ-признаки ИА неспецифичны, преобладают инфильтративные, очаговые изменения легких, симптом «матового стекла».

**У больных В-клеточными лимфомами выполнение КТ органов грудной клетки в первые 24 ч от начала лихорадки, ФБС с дальнейшим микологическим и серологическим исследованием на антиген галактоманнан БАЛ и сыворотки крови позволяет улучшить раннюю диагностику ИА**

Препаратом выбора для лечения ИА у больных В-клеточными лимфомами является вориконазол. Диагноз ИА не является противопоказанием к продолжению противоопухолевой лекарственной терапии В-клеточных лимфом, допускается ее сочетание с назначением современных эффективных противогрибковых препаратов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. Available from <http://www.aocr.nu>, accessed on 28/10/2016.
2. Kaprin A, Starinskiy V, Petrova G. Malignancies in Russia in 2015 (incidence and mortality) [Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)], Herzen Research Institute of Oncology, Moscow, 2017.
3. Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/>, Accessed November 2016.
4. Поддубная И.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Москва, 2014.
5. Волкова А.Г., Попова М.О., Екушев К.Е., Зиннатуллин И.Р., Николаев Ю.И., Богомолова Т.С. и др. Роль бронхоскопии в диагностике инвазивного аспергиллеза легких у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых кроветворных клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*, 2015, 2: 72-76.
6. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46(3): 327-60.
7. Krcmery V. Antifungal chemotherapeutics. *Medical Principles and Practice*, 2005, 14(3): 125-13.
8. Kousha M, Tadi R, Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *European Respiratory Review*, 2011, 20(121): 156-172.
9. Попова М.О., Зубаровская Л.С., Клишко Н.Н., Вавилов В.Н., Волкова А.Г., Зюзгин И.С. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевтический архив*, 2012, 7: 50-57.
10. Klimko N, Kozlova Y, Khostelidi S, Shadrivova O, Borzova Y, Burygina E et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses*, 2015, 58(5): 58-62.
11. Klimko NN, Shadrivova OV, Khostelidi SN. Invasive aspergillosis in Saint Petersburg, Russia: analysis of 445 proven and probable cases. *Mycoses: Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases*, 2013, 56(3): 113.
12. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 2006, 91: 1068-72.
13. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46(12): 1813-21.
14. Gil L, Kozłowska-Skrzypczak M, Mol A, Poplawski D, Styczynski J, Komarnicki M. Increased risk for invasive aspergillosis in patients with lymphoproliferative diseases after autologous hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 43(2): 121-6.
15. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K et al. French Mycosis Study Group. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007). *Clinical Microbiology and Infection*, 2011, 17(12): 1882-1889.
16. Шадривова О.В., Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Учваткина А.Е., Хостелиди С.Н., Чернолютова Р.М. и др. Клинико-иммунологические особенности инвазивного аспергиллеза у больных с лимфомой Ходжкина. *Клиническая онкогематология*, 2014, 2: 233-238.
17. Georgiadou S, Sipsas N, Marom E, Kontoyiannis DP et al. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52: 1144-55.
18. Масчан А.А., Клясова Г.А., Веселов А.В. Обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза. Методические рекомендации, 2008: 133-170.
19. Nivoix Y, Velden M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 47: 1176-84.