

# Пневмонии при деца със злокачествени заболявания и фебрилна неутропения

Д. м. Мария Спасова,<sup>1</sup> д. м. Мирослава Бошева,<sup>1</sup> г-р Ангелина Стоянова,<sup>1</sup> г-р Веселина Кирина,<sup>2</sup> г-р Иван Мумджиев,<sup>1</sup> г-р Катя Сапунарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МУ, Пловдив; <sup>2</sup>Катедра по микробиология, МУ, Пловдив

## Въведение

В последните десетилетия е налице тенденция към значително подобряване на преживяемостта при деца със злокачествени заболявания в резултат на провежданата полихимиотерапия. Това извежда на преден план като причина за смъртност инфекциозните усложнения. Фебрилната неутропения (ФН) се разглежда като най-значимото усложнение на противотуморната химиотерапия. ФН е хетерогенен синдром, обхващащ спектър от етиологично и клинично различаващи се състояния: необяснима температура, клинично или микробиологично (МБ) документирана органна инфекция или животозастрашаваща бактериемия. Една от честите локализации на органна инфекция при ФН са белодробните пневмонични инфилтрати, които се срещат в 15-25%, предимно в първите 5 дни.<sup>1</sup> В повечето случаи се диагностицират късно поради недостатъчен или липсващ възпалителен отговор. Освен това те са трудни за етиологично изясняване, свързани са с висока смъртност, а антимикробната терапия е затруднена поради превалиране на патогени, неповлияващи се от  $\beta$ -лактамни антибиотици (АБ) (*Pneumocystis carinii*, филamentозни фунги).<sup>5</sup> Поради това си поставихме за цел да установим рискови фактори с прогностична значимост за белодробни инфекции в хода на ФН при деца със злокачествени заболявания и да анализираме честотата, възможностите за етиологичното им уточняване и ефекта от проведената антимикробна и антимикотична терапия.

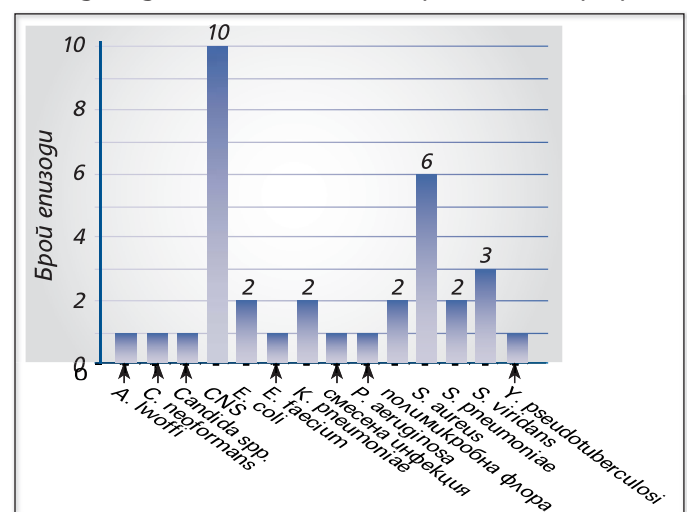
## Материал и методи

Проспективно са проучени 324 последователни епизода на ФН за 6-годишен период (2000-2006 г.) при 156 деца (85 момчета и 71 момичета) със злокачествени заболявания: остри левкемии, не-ходжкинови лимфоми (НХЛ) и солидни тумори. Пациентите са лекувани в Онкохематологично отделение на Университетска детска клиника „Проф. И. Андреев“, МУ, Пловдив, и са получавали само конвенционална химиотерапия. Средната възраст на групата е  $8.2 \pm 0.3$  години (4 месеца - 20 години). Включващите критерии са били: всички деца с ФН на фона на конвенционална химиотерапия - абсолютно неутрофилен брой (АНБ)  $\leq 500/\text{mm}^3$  и еднократно измерена аксиларна температура  $\geq 38.3^\circ\text{C}$  или  $38^\circ\text{C}$ , установена при две измервания в рамките на 1 час. При изява на нов епизод на ФН с интервал повече от 7 дни

от предишния, пациентите са включвани в проучването повторно. Изключени са всички, които са получавали АБ през последните 72 часа, както и фебрилните епизоди, свързани с инфузия на пирогенни медикаменти или трансфузия на биопродукти (по време на приложението или в следващите 6 часа). Деца със злокачествени заболявания и белодробни инфекции без неутропения не са включвани в проучването. Пневмонията е диагностицирана чрез рентгенографско документиране на белодробни инфилтрати с/без придружаващи физикални промени в белия гроб. Индикации за рентгенография са били поява на кашлица, отклонения при физикалното изследване или персистиращ фебрилитет. Компютърно-томографско (КТ) изследване на бял гроб е провеждано в случаите с установени от рентгенографията локализиращи кръгли белодробни инфилтрати. Инвазивни изследвания за етиологично уточняване (трахеобронхоскопия и перкутанна белодробна биопсия под КТ контрол) са осъществявани при част от случаите при съмнение за микотична инфекция.

СРП е изследвано при изява на фебрилитета преди започване на емпиричната антибиотична терапия (СРП1) и в зависимост от продължителността на ФН - след 72 часа (СРП3) и на петия ден (СРП5) от началото на АБ терапия чрез имунотурбидиметричен метод на клинично-химичен анализатор Konelab 60i. Стойности  $>10 \text{ mg/L}$  са приемани за патологични.

МБ изследване на храчка е провеждано при всички епизоди с ганни за пневмония. При изява на фебрили-



Фиг. 1. Резултати от хемокултури при пациенти с белодробни инфилтрати и ФН

мета, преди започване на емпиричната АБ терапия, са вземани хемокултури от периферна вена, а при наличие на ЦВК - и една хемокултура от всеки катетърен лумен. При персистираща температура хемокултурите са повтаряни през ден. Отчитането на хемокултурите е провеждано на флуоресцентната автоматизирана система за продължително мониториране ВАСТЕС 9240 с протоколен период за стандартно култивиране 5 дни, а за гъби - 14 дни. При позитивирание на хемокултурата е подготвян препарат по Грам и субкултивиране на конвенционални среди: кръвен агар, Левин и тиогликолатна среда. При изолиране на микотични причинители са използвани и други диференциращи среди като *Cornmealagar* (за морфологична идентификация), *Cromagar Candida*, *Vitek*<sup>32,20</sup> *ApiCandida* (*Biomireux*) и тест *Mycotube*<sup>®</sup> (BBL) и *Auxacolor*<sup>®</sup> (*Sanofi Pasteur*).

АБ монотерапия е стартирана емпирично при 279 (86.1%) от епизодите на ФН, най-често с цефалоспорин от III поколение - в 84.6% от епизодите. Включването на емпирична АБ комбинация или монотерапия с имипенем и квинолони се е налагало по клинични индикации или според предходящи антибиограми. Колониостимулиращи фактори са прилагани при 258 (80.1%) от епизодите на ФН.

При персистиране на фебрилитета  $\geq 7$  дни след началото на емпиричната АБ терапия е провеждана латекс-аглутинация „*Pastorex*“ за антигени на *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus spp.* в серума.

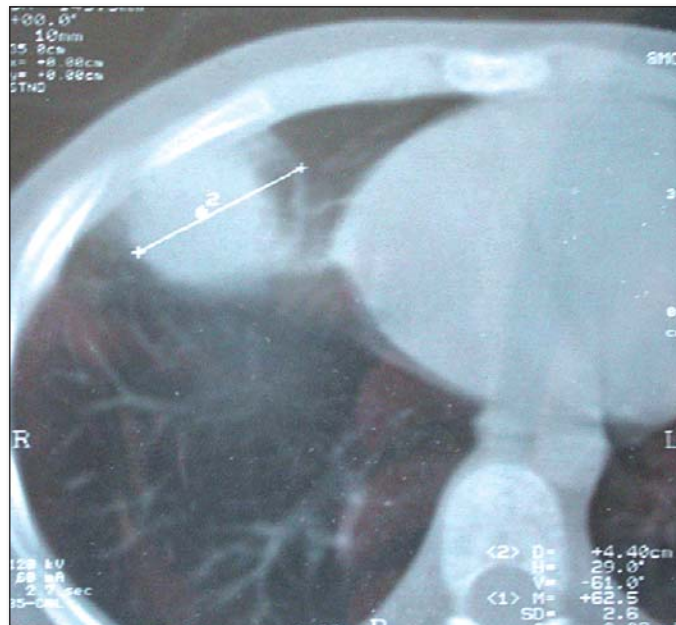
### Статистически методи

Резултатите са изчислени като средна стойност  $\pm$  стандартна грешка или пропорция от общия брой епизоди на ФН. За постигане на поставената цел са сравнени следните променливи (вероятни рискови фактори) между пациентите с ФН и пневмония и тези без белодробна инфекция: възраст, пол, подлежаща малигнена хемопатия (остри левкемии и не-ходжкинови лимфоми - IV стадий), тежест на неутропенията, продължителност на предходящата фебрилитета неутропения над 6 дни, обща продължителност на неутропенията, фебрилитет над 39°C, прилагане на антибактериална и антимикотична терапия, предходяща АБ терапия в последните 2 седмици, приложение на растежни фактори, прояви на хемодинамична нестабилност, стойности на СРП1, СРП3 и СРП5, скорост на нарастване на СРП (СРП3-СРП1), доказване на бактериемия или фунгемия. Сравняването на количествените променливи между двете групи е осъществено чрез independent T-test или Mann-Whitney U test при непараметрично разпределение. Обработени са с методите на вариационния, корелационния, графичен и регресионен анализ. Използван е статистически пакет SPSS for Windows. Корелациите между тях са прочувени чрез корелационния коефициент на Pearson. Относителният риск (RR) е представен с 95% интервал на доверителност (CI). За статистически достоверни са приети разликите при уронен на значимост  $P < 0,05$ .

### Резултати

#### Честота, етиология и терапевтичен ефект при белодробни инфилтрати у неутропенични деца

Белодробни инфилтрати са регистрирани клинично и рентгенологично при 61 епизода на ФН - 18.4%



Фиг. 2. КТ на кръгъл белодробен инфилтрат с „въздушен полумесец“ при ИБА

от всички проучени епизоди. Петдесет от тях (84.7%) се установяват при деца с остри левкемии и не-ходжкинови лимфоми - IV стадий.

Етиологията на пневмонията е установена чрез МБ изследване на храчка при 8 (13.1%) от епизодите на ФН с доказани белодробни инфилтрати. В по-голямата част от случаите - 34 (55.7%), етиологичната диагноза се поставя чрез изолиране на причинителя от хемокултура. При епизодите с пневмонии най-често от хемокултура се изолира коагулазо-негативен стафилокок, следван от *S. aureus* (фиг. 1). Наличието на белодробни инфилтрати при ФН не корелира с доказването на фунгемия, но е налице значима корелация с установена бактериемия ( $P=0.024$ ;  $r: 0.7$ ). Трахеобронхоскопия е провеждана само при малка част от пациентите, като основна индикация е била подозирана микотична етиология на пневмонията.

При 10 (14.7%) от епизодите с белодробна инфекция се установява инвазивна микотична инфекция: 4 случая на инвазивна белодробна аспергилоза (ИБА), 3 - на *C. non-albicans*, 1 - причинен от *Alternaria spp.*, 1 - на пневмоцистова пневмония, и 1 - на дисеминирана криптококова инфекция. Рентгенологичните данни за кръгъл белодробен инфилтрат са насочили към поставяне на дефинитивната диагноза чрез допълнителни изследвания при случаите на ИБА и фикомикоза (фиг. 2, фиг. 3). При останалите случаи на микотична пневмония, причинена от дрожденоподобни гъби (*Candida sp.*, *P. carinii* и *C. neoformans*), рентгенологично са установявани дифузни интерстициални белодробни промени, неповлияващи се и напредващи въпреки проведеното АБ лечение (фиг. 4).

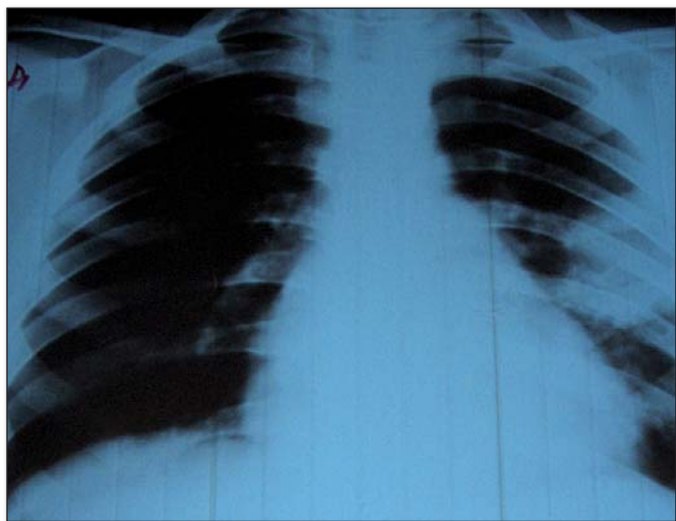
#### Терапевтичен ефект

При групата пациенти с пневмонични инфилтрати е налице забавен отговор към емпиричната АБ терапия, отчетен според броя фебрилни дни и модификации на емпиричната АБ терапия. Продължителността на фебрилитета е  $6,4 \pm 0,7$  дни при епизодите на ФН с белодробна инфекция, сравнен с

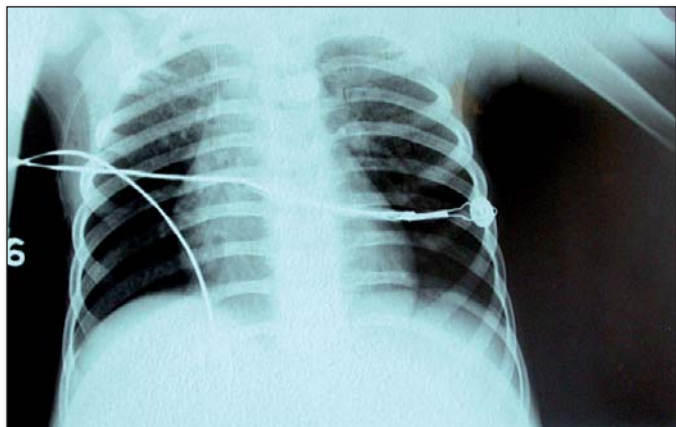
3,9±0,2 дни при останалата група ( $t: 3, P<0.001$ ). Модификации на емпиричната АБ терапия са се наложили при 48 (78,7%) от епизодите с пневмонии, като най-често включват добавяне на гликопептид, аминогликозид или антимиотик. Установява се статистически значима корелация между наличието на белодробен инфилтрат и необходимостта от модификация на емпиричната АБ терапия ( $P<0.001$ ;  $r: 0.9$ ) и крайния изход от епизода на ФН ( $P<0.001$ ;  $r: 0.8$ ). Честотата на инфекциозно-свързаната смъртност е 13.1% в групата с белодробни инфилтрати, сравнена с 1.5% в групата епизоди на ФН без белодробна инфекция. Летално са завършили четири от десетте случая на микотична белодробна инфекция въпреки проведената адекватна антимиотична терапия.

### Предразполагащи фактори за поява на белодробен инфилтрат в хода на ФН

При многофакторен логистично-регресионен анализ се установи прогностичната значимост на пет от изследваните променливи за наличие на белодробен инфилтрат при ФН (табл. 1). Четиридесет и пет (73.8%) епизода на ФН с белодробни инфилтрати се изявяват в условията на много тежка неутропения - АНБ под  $100/\text{mm}^3$ . Налице е статистически значима корелация между продължителността на предхожда-



Фиг. 3. Кръгъл белодробен инфилтрат при дете с остра лимфобластна левкемия. *Alternaria spp.* е изолирана в биоптат от бял дроб, получен чрез перкутанна белодробна биопсия под КТ контрол



Фиг. 4. Пневмония при дисеминирана инфекция, причинена от *Cryptococcus neoformans*

Променлива	N (%) от епизоди с БИ	N (%) от епизоди без БИ	P	RR (95%CI)
Възраст $\leq 3$ години	19 (32.2%)	44 (16.8%)	0.027	2.2 (1.1-4.5)
Много тежка неутропения ( $\leq 100/\text{mm}^3$ )	45 (73.8%)	149 (56.9%)	0.026	0.5 (0.3-0.9)
Предхождаща Т-неутропения $>6$ дни	24 (40%)	59 (22.6%)	0.004	2.7 (1.4-5.2)
Фебрилитет $>39^\circ\text{C}$	25 (41%)	56 (21.4%)	0.024	2.1 (1.1-4.2)
Хемодинамична нестабилност	13 (21.7%)	18 (6.9%)	0.006	3.5 (1.4-8.7)

Табл. 1. Многофакторен логистично-регресионен модел за наличие на белодробни инфилтрати при ФН.

щата фебрилитета неутропения и наличието на белодробни инфилтрати, но общата продължителност на неутропенията не се отразява върху честотата на белодробните инфекции.

Появата на белодробни инфилтрати в хода на ФН не зависи от провеждането на рутинна антибактериална и антимиотична профилактика, приложението на колонио-стимулиращи фактори, както и от условията на възникване на ФН: амбулаторни или вътрехоспитални.

СРП3 и СРП5 са в значимо по-високи стойности при групата пациенти с белодробна инфекция, сравнени с останалата група (фиг. 5). Значимо по-висока е и скоростта на нарастване на СРП между изява на фебрилитета и 72 час от началото на АБ терапия:  $61.9 \pm 10.7$   $\text{mg/l}$  при пациентите с белодробни инфилтрати, сравнена с  $31.2 \pm 4.6$   $\text{mg/l}$  при останалата група ( $t=3$ ;  $P=0.003$ ).

### Обсъждане

Белодробните инфекции при фебрилни неутропични пациенти остават предизвикателство пред хематолози и пулмолози с оглед възможностите за ранното им установяване, етиологично уточняване и адаптирано терапевтично поведение. Често характерният рентгенологичен образ се установява едва след неутрофилоното възстановяване, поради което насочените изследвания в насока белодробна инфекция би трябвало да бъдат провокирани дори само от персистиращ въпреки АБ терапия фебрилитет на фона на тежка неутропения. Понастоящем диагностичната стойност на началната рентгенография на бял дроб при изява на ФН е оспорвана. Дори при персистиращ фебрилитет конвенционалната рентгенография доказва белодробни инфилтрати при по-малко от 10% от пациентите със съмнение за белодробна инфекция.<sup>10, 11</sup> Едновременно проведените КАТ и ядрено-магнитен резонанс потвърждават погодзираната диагноза при около 50% от тези пациенти.<sup>2, 3, 7</sup> Установената в проучената група честота на белодробни инфилтрати в хода на ФН съответства на съобщаваната в литературата.<sup>6</sup>

Опитите за етиологично уточняване на белодробните инфилтрати чрез инвазивни изследвания са успешни при ограничен брой пациенти, поради което антимиотичната терапия остава най-често емпирична и съобразена с най-вероятните причинители

(по литературни данни и в регионален аспект). Този факт провокира и проведеното от нас проучване в регионален център с оглед определяне на най-често срещаните етиологични причинители на белодробни инфекции при неутропенични деца. Установените от нас данни за превалиране на G(+) микробна флора, най-често доказвана от хемокултура, се различават от съобщаваните в литературата, според които най-чести причинители на белодробна инфекция при неутропенични пациенти са микотичните, следвани от бактериални агенти.<sup>8, 15</sup> Вероятна причина е недостатъчно развитата микологична диагностика, високата цена на серийното проследяване на антигените на *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus spp* в серум, както и на образните изследвания на бял дроб: КТ и ЯМР, които в проучената група са прецизирани според клиничните данни и обзорната рентгенография. Все пак дори в световен мащаб микологичната диагностика остава трудна, тъй като поставянето на категорична диагноза изисква визуализиране на причинителя в материал от тъканна биопсия или изолирането му от стерилни секрети (кръв, ликвор).<sup>9, 11</sup> Инвазивните методи за вземане на материал включват: фиброоптична бронхоскопия, транстрахеална биопсия, тънкоиглена аспирационна биопсия, отворена белодробна биопсия. Транскутанната тънкоиглена биопсия на периферни белодробни огнища има диагностична стойност в 50-80% от случаите при ниска честота на усложнения. По-ниска диагностична стойност има бронхоалвеоларният лаваж.<sup>6, 14</sup> Поради инвазивния си характер тези изследвания не са винаги приложими при имунокомпрометирани пациенти. Понастоящем се разработват редица неинвазивни и некултурелни методи за доказване на фунгиални антигени и метаболитни продукти.<sup>15</sup> Най-широко прилагани са ELISA-тестовете за доказване на *Candida mannann* и *Aspergillus galactomannan* антигени, които са с висока сензитивност и специфичност. От началото на 90-те години се разработват и PCR-методи за откриване на фунгиално-специфична ДНК, които не са все още стандартизирани и повсеместно използвани в клиничната практика.

По литературни данни отговорът към първоначално проведената емпирична АБ терапия при неутропенични пациенти с белодробни инфилтрати е едва около 30%, но нараства до повече от 60% при ранно започване на емпирично лечение с АмВ.<sup>6</sup> Аналогичен дял на неповлияващи се неутропенични инфек-

ции се установява и в проучената от нас група. Това би могло да подсказва необходимостта от вземане на по-ранно решение за модификация на АБ терапия и добавяне на антимиотик в сравнение с препоръчаните от IDSA срокове при неутропенични пациенти.

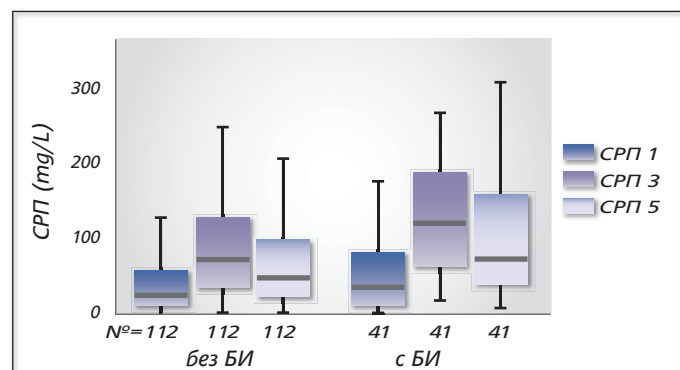
Понастоящем се правят опити за разделяне на ФН на рискови групи с цел съобразяване на най-подходящата АБ терапия.<sup>12</sup> При деца се препоръчва предсказващият модел на Klaasen и сътр.<sup>4</sup> Според него на базата на 227 епизода при 140 деца само АМБ е установен като предсказващ фактор за нисък риск за значимна бактериална инфекция, дефинирана като позитивна хемокултура или урокултура, интерстициален или лобарен инфилтрат или неочаквана смърт поради инфекция. При АМБ $\geq 100/\text{mm}^3$  при изява на ФН честотата на значимна бактериална инфекция и бактериемия е съответно 8% и 5% в сравнение с високорисковата група - 25% и 17%. В проведеното от нас проучване като рискови фактори за белодробни инфилтрати при ФН се установяват: ранната възраст ( $\leq 3$  години), тежестта и продължителността на неутропенията, фебрилитет ( $\geq 39^\circ\text{C}$ ) и данните за хемодинамична нестабилност. Първите три от тях вероятно отразяват по-тежка имunosупресия от проведена химиотерапия, а фебрилитетът и хемодинамичната нестабилност са индикативни за бактериемия. Доказаните в проучването ни предразполагащи фактори могат да бъдат допълнително повлияни от преобладаването на един или друг бактериален причинител. Допълнителен показател, насочващ към белодробна инфекция, би могъл да бъде и СРП, който според нашите данни се повишава значително по-бързо и рязко в сравнение с останалата група на ФН. Подобни данни съобщава и Manian и сътр., които установяват, че завишени нива на СРП може да са налице преди изява на фебрилитета или клиничната диагноза на пневмонията.<sup>5</sup> Други проучвания изследват СРП като допълнителен ориентируващ маркер за разграничаване на бактериална от микотична етиология на пневмонията. Offidani и сътр. установяват значимо по-високи стойности на СРП, изследван на първия ден от изява на пневмонията при възрастни пациенти с микотични инфекции в сравнение с тези с друга етиология.<sup>13</sup>

В заключение, пациентите с ФН и белодробни инфилтрати са високорискова група за инфекциозно-асоцирана смъртност. В тези случаи винаги трябва да се дозира водеща микотична или бактериална етиология и да се предприемат насочени образни, инвазивни и неинвазивни МБ изследвания, особено в случаите с предразполагащи фактори, като ранна възраст, тежка и продължителна неутропения, хемодинамична нестабилност и висока температура.

### Литература

1. Калева В, Кертикова С. Инфекциозни усложнения при химиотерапия на деца със злокачествени заболявания. *Инфектология* 1994;3:43-7.
2. Eibel R, Herzog P, Dietrich O, et al. Pulmonary abnormalities in immunocompromised patients: comparative detection with parallel acquisition MR imaging and thin-section helical CT. *Radiology* 2006; 241(3): 880-91.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.



Фиг. 5. Стойности на С-реактивен протеин (СРП) при епизодите с белодробни инфилтрати (БИ), сравнени с останалата група