

Пневмоцистная пневмония после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией периферических гемопоэтических стволовых клеток

В.О. Саржевский¹, В.Я. Мельниченко¹, Д.С. Колесникова¹, О.Ю. Бронов¹, В.М. Сотников², Н.Н. Смольцова²

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

² ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, ул. Профсоюзная, д. 86, стр. 5, Москва, Российская Федерация, 117997

Case of Pneumocystis Pneumonia after High-Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

V.O. Sarzhevskii¹, V.Ya. Mel'nichenko¹, D.S. Kolesnikova¹, O.Yu. Bronov¹, V.M. Sotnikov², N.N. Smol'tsova²

¹ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Centre under the Ministry of Health of the Russian Federation, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

² Russian Scientific Center of Roentgenoradiology under the Ministry of Health of the Russian Federation, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

Пневмоцистная пневмония — редкое осложнение высокодозной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга/периферических гемопоэтических стволовых клеток у больных со злокачественными новообразованиями кроветворной и лимфоидной тканей. Отсутствие типичных клинических проявлений, высокий риск летального исхода требуют особого подхода к этой проблеме. Краткий обзор литературы и клиническое наблюдение дают представление о клинических симптомах, особенностях течения, диагностике, профилактике и лечении пневмоцистной пневмонии у данной категории больных.

Ключевые слова: пневмоцистная пневмония, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация костного мозга.

Принято в печать: 19 сентября 2014 г.

Для переписки: В.О. Саржевский, канд. мед. наук, доцент, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203; тел.: +7(495)603-72-18; e-mail: vladsar@pochta.ru

Для цитирования: Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Колесникова Д.С., Бронов О.Ю., Сотников В.М., Смольцова Н.Н. Пневмоцистная пневмония после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией периферических гемопоэтических стволовых клеток. Клин. онкогематол. 2014; 7(4): 583–586.

ABSTRACT

Pneumocystis pneumonia is a rare complication of a high-dose chemotherapy and autologous bone marrow/peripheral hematopoietic stem cells transplantation in patients with hematological malignances. The absence of typical clinical symptoms and the probability of a lethal outcome require a special approach to this problem. A brief review of literature and presented clinical case give an idea of clinical manifestations, course, diagnostic approaches, prevention, and treatment of pneumocystis pneumonia in this category of patients.

Keywords: pneumocystis pneumonia, high-dose chemotherapy, autologous bone marrow transplantation.

Accepted: September 19, 2014

For correspondence: V.O. Sarzhevskii, MD, PhD, Associate Professor, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203; Tel: +7(495)603-72-18; e-mail: vladsar@pochta.ru

For citation: Sarzhevskii V.O., Mel'nichenko V.Ya., Kolesnikova D.S., Bronov O.Yu., Sotnikov V.M., Smol'tsova N.N. Case of Pneumocystis Pneumonia after High-Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Klin. Onkogematol.* 2014; 7(4): 583–586 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Пневмоцистная пневмония — оппортунистическая инфекция, возбудителем которой является *Pneumocystis jirovecii*. Ранее считалось, что причиной заболевания

служит *Pneumocystis carinii*, но согласно современной микробиологической классификации, этот вид пневмоцист обнаруживается у крыс, а не у человека. Пневмоцисты могут выявляться в легких здоровых людей, но, как любая оппортунистическая инфекция, клиническое

значение они имеют только для лиц с иммунодефицитом, среди которых и реципиенты костного мозга/периферических гемопоэтических стволовых клеток.

Первые упоминания о связи пневмоцистной пневмонии (ПнП) с трансплантацией костного мозга у больных с опухолями кровяной и лимфоидной тканей относятся к 70-м годам XX в. [1]. Это было время, когда метод трансплантации костного мозга уже начал входить в клиническую практику. Часто молниеносное течение и высокая летальность вследствие ПнП у больных после трансплантации заставляли клиницистов, фармакологов и микробиологов искать эффективные пути лечения и профилактики этого грозного осложнения. В течение последних нескольких десятилетий были разработаны различные схемы лечения, включавшие такие препараты, как пентамидина изотионат, примахин, атоваквон, ко-тримоксазол и др. Проведенные исследования все же доказали, что наибольшей клинической эффективностью обладает ко-тримоксазол [2–5].

ПнП чаще всего диагностируется в период от 3 до 12 мес. после высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и аутологичной трансплантации костного мозга/периферических гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и до сих пор может служить причиной летального исхода [6, 7]. Время возникновения осложнения (через 3 мес. после трансплантации), возможно, объясняется тем, что в этот период уже не проводится профилактика ко-тримоксазолом. Как часто ПнП возникает у пациентов после аутоТГСК, точно неизвестно. В смешанной (аутологичные и аллогенные трансплантации) когорте из 341 пациента, которым в посттрансплантационный период был поставлен диагноз пневмонии, пневмоциста была этиологическим фактором в 16 (5 %) случаях [8]. Не исключено, что длительная терапия глюкокортикоидами после трансплантации (в силу различных показаний) оказывается предрасполагающим фактором возникновения ПнП [9]. Предшествующее трансплантации введение ритуксимаба больным с В-клеточными неходжкинскими лимфомами не увеличивает вероятность развития ПнП после ВДХТ и аутоТГСК [10].

Клинические признаки ПнП неспецифичны и включают одышку, лихорадку, непродуктивный кашель. При рентгенологическом исследовании (рентгенография, КТ) выявляют интерстициальные изменения легочной ткани. Диагноз подтверждается после выявления возбудителя в мокроте или лаважной жидкости. Используются также иммунологические (выявление специфических антител или растворимых антигенов пневмоцист в биологических субстратах) и молекулярно-генетические (обнаружение фрагментов ДНК возбудителя с помощью полимеразной цепной реакции) методы.

Редкие случаи возникновения ПнП после ВДХТ и аутоТГСК — результат рутинного в настоящее время профилактического применения ко-тримоксазола. Препарат обычно назначают в дозе 960 мг 3 раза в неделю со дня начала режима кондиционирования [2, 3]. Ежедневный прием препарата в этой же дозе не приводит к лучшему профилактическому эффекту [2]. В ряде трансплантационных центров ко-тримоксазол назначают после признаков приживления трансплантата из-за возможного цитотоксического действия препарата на стволовые клетки [11]. Продолжительность профилактического приема препарата составляет от 3 мес. до 1 года после трансплантации и зависит от протокола, принятого в конкретном лечебном учреждении, и степени иммунодефицита (лейкопении, лимфопении) у пациента.

В случае установления диагноза ПнП препаратом выбора является также ко-тримоксазол. Однако доза препарата при доказанной ПнП значительно выше. В зависимости от тяжести пневмонии и состояния пациента препарат может вводиться как внутривенно, так и приниматься внутрь. При тяжелой пневмонии и невозможности приема медикаментов внутрь ко-тримоксазол вводится внутривенно в дозе 90–120 мг/кг в течение 17–21 дня [4]. При легкой или средней тяжести пневмонии и возможности перорального приема пациенты получают ко-тримоксазол в дозе 1920 мг 3 раза в сутки в течение 21–28 дней [5]. В случае непереносимости ко-тримоксазола для лечения ПнП применяют пентамидин и атоваквон. Пентамидин вводят внутримышечно или внутривенно в дозе 4 мг/кг в сутки в течение 2–3 нед. Клиническая эффективность пентамидина ниже, чем у ко-тримоксазола [4]. Атоваквон принимают внутрь в дозе 750 мг 3 раза в сутки также в течение 2–3 нед. Препарат уступает по клинической эффективности ко-тримоксазолу, но менее токсичен [5].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Г., 20 лет. Диагноз лимфомы Ходжкина, вариант с нодулярным склерозом, ШВ стадия с поражением шейных, надключичных лимфатических узлов справа, лимфатических узлов средостения и забрюшинных, установлен в 19-летнем возрасте (июль 2012 г.). По месту жительства было проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме ВЕАСОРР-21. Эффект лечения — прогрессирование заболевания.

В феврале 2013 г. поступила в клинику гематологии ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова, где проведено 4 курса химиотерапии по схеме ДНАР. Достигнута частичная ремиссия (по данным ПЭТ-КТ сохранились уменьшившийся в размере опухолевый конгломерат в передневерхнем средостении и увеличенные паратрахеальные лимфатические узлы). После успешного забора периферических стволовых клеток принято решение о проведении ВДХТ и аутоТГСК. Кондиционирование по схеме СВВ проведено в период с 28.06.13 по 02.07.13 г. (ломустин — 360 мг в 1-й день, циклофосфамид — 2600 мг во 2–5-й день, этопозид — 210 мг 2 раза в сутки во 2–4-й день). Реинфузия периферических стволовых клеток выполнена 03.07.13 г. (введено $9,3 \times 10^6$ CD34+/кг). Из токсических эффектов после трансплантации отмечались мукозит полости рта I степени (по шкале оценки мукозита полости рта ВОЗ); нейтропения IV степени (с максимальным снижением лейкоцитов до $0,02 \times 10^9/\text{л}$) с Д+3 по Д+8; тромбоцитопения IV степени (с максимальным снижением тромбоцитов до $11 \times 10^9/\text{л}$) с Д+7 по Д+12; анемия III степени (с максимальным снижением гемоглобина до 71 г/л) с Д+5 по Д+13; фебрильная нейтропения с Д+6 по Д+9; герпетическая инфекция с поражением слизистой носа. Восстановление уровня лейкоцитов произошло на Д+10.

С 1-го дня режима кондиционирования пациентка получала внутрь ко-тримоксазол в дозе 960 мг 3 раза в неделю. По данным плановой контрольной КТ органов грудной клетки, выполненной на Д+12, сохранялся опухолевый узел в передневерхнем средостении, легочная ткань — без очаговых и инфильтративных изменений. Была выписана из стационара на Д+14 с рекомендациями о продолжении приема ко-тримоксазола в профилактической дозе (960 мг 3 раза в неделю). Через 2 мес. после трансплантации по данным ПЭТ выявлено наличие остаточной специфиче-

ской ткани в переднем средостении и корне левого легкого. Принято решение о проведении лучевой терапии. В сентябре — октябре 2013 г. в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ проведен первый этап лучевой терапии (дистанционная гамма-терапия) на зоны поражения выше диафрагмы: шейно-надключичные области — РОД 2 Гр, СОД 30 Гр; на средостение с двух противоположащих фигурных полей размером 14 × 15 см (включая корни правого и левого легких) — РОД 2 Гр, СОД 20 Гр, затем с двух противоположащих фигурных полей размером 9 × 12 см (верхние отделы средостения и корень левого легкого) — РОД 2 Гр, СОД 30 Гр. В ноябре 2013 г. выполнен 2-й этап ДГТ на область средостения (СОД 46 Гр). Лучевая терапия проводилась с поддержкой колониестимулирующими факторами (КСФ). После лечения сохранялась длительная лейкопения (уровень лейкоцитов колебался в пределах 2–3 × 10⁹/л).

В начале февраля 2014 г. пациентка госпитализирована для проведения конформной лучевой терапии на зону поражения ниже диафрагмы. При поступлении были жалобы на общую слабость, утомляемость. Общее состояние относительно удовлетворительное, тахикардии, одышки нет, аускультативная картина в легких без отклонений от нормы. В общем анализе крови: анемия легкой степени (гемоглобин — 93 г/л), лейкопения II степени (2,9 × 10⁹/л, нейтрофилы 62 %), нормальный уровень тромбоцитов. По данным КТ органов грудной клетки отмечено появление преимущественно перибронхиально расположенных инфильтратов в паренхиме легочной ткани (инфильтраты 5–20 мм на фоне участков снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла») без признаков плеврального выпота и аденопатии корней легких (рис. 1 и 2). При этом конгломерат лимфатических узлов уменьшился. Дифференциальный диагноз проводился между прогрессированием лимфомы с поражением легочной ткани и инфекцией. Пациентке была выполнена бронхоскопия, не выявившая патологических изменений. Материал, полученный при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), был отправлен на бактериологические исследования. Взята кровь для исследования уровня маннана и галактоманнана. Все проведенные исследования не

выявили возбудителя, за исключением *Pneumocystis jirovecii*. В БАЛ обнаружено 7 ооцитов *P. jirovecii* (результат считается положительным при выявлении 5 ооцитов и более в препарате). С учетом результатов полученных исследований принято решение о нецелесообразности проведения запланированной лучевой терапии. Следует также отметить, что в силу личных обстоятельств больная не принимала назначенный ко-тримоксазол в профилактической дозе.

Через несколько дней после получения результатов исследований у пациентки отмечено повышение температуры тела до 38,9 °С, появилась одышка. Учитывая клинические, рентгенологические и бактериологические данные, медицинский консилиум с участием специалистов отделения трансплантации НМХЦ им. Н.И. Пирогова установил диагноз: пневмоцистная пневмония. Начата терапия ко-тримоксазолом в дозе 1920 мг внутрь 3 раза в сутки. Назначенное лечение быстро (в течение 2 дней) привело к нормализации температуры тела, купирована одышка. Через 3 нед. после начала лечения ко-тримоксазолом выполнена контрольная КТ органов грудной клетки, по данным которой отмечена отчетливая положительная динамика, выражавшаяся почти в полном исчезновении ранее выявленных очаговых изменений в легочной ткани, часть из которых была представлена участками фиброза, воздушность легочной ткани также восстановилась (рис. 3 и 4). Ввиду наличия остаточных изменений легочной ткани терапия ко-тримоксазолом была продолжена еще в течение 2 нед. В последующий период наблюдения состояние пациентки оставалось удовлетворительным, температура тела была нормальной.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПнП у пациентов после ВДХТ и аутоТГСК в наши дни бывает достаточно редким, но грозным осложнением. Редкость этого осложнения может объясняться рутинным профилактическим назначением ко-тримоксазола в отделениях трансплантации костного мозга. Малая частота этого осложнения может служить причиной поздней диагностики ПнП, что в ряде случаев чревато летальным исходом.



Рис. 1. Компьютерная томограмма легких пациентки Г. Аксиальная проекция. Инфильтрат в сегменте S_{6x} правого легкого. Начало пневмоцистной пневмонии

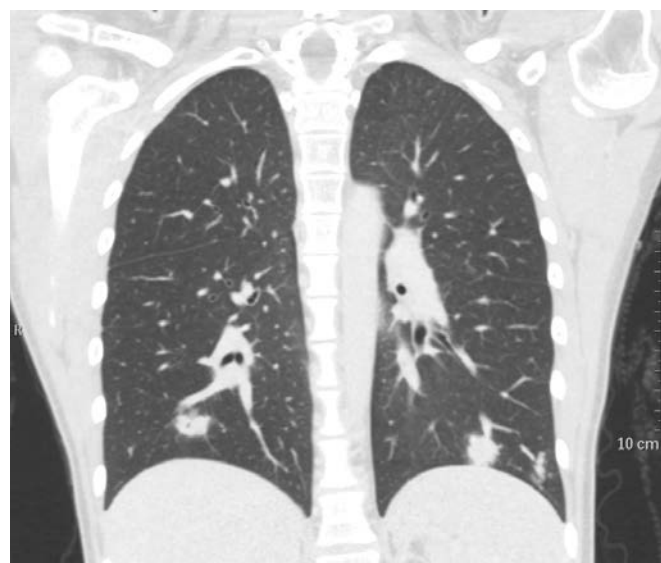


Рис. 2. Компьютерная томограмма легких пациентки Г. Фронтальная реконструкция. Инфильтраты в нижних долях обоих легких в дебюте пневмоцистной пневмонии

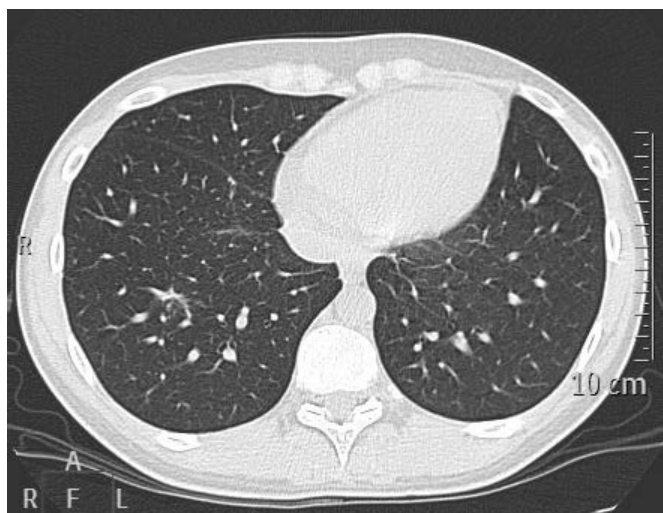


Рис. 3. Компьютерная томограмма легких пациентки Г. после 3 нед. лечения ко-тримоксазолом. Аксиальная проекция. Ранее выявленные инфильтраты в нижних долях обеих легких не определяются

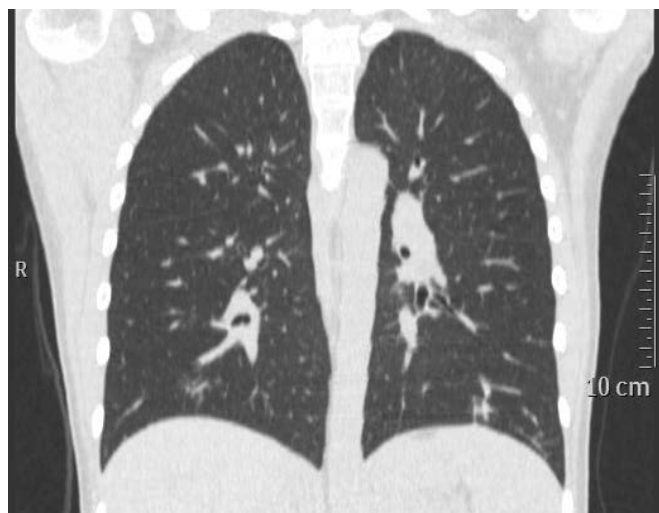


Рис. 4. Компьютерная томограмма легких пациентки Г. после 3 нед. лечения ко-тримоксазолом. Фронтальная реконструкция. На месте ранее выявленных инфильтратов определяются линейные участки пневмофиброза

Поздняя диагностика может также быть связана и со временем возникновения осложнения (через 3–12 мес. после ТГСК), когда большинство пациентов находятся на амбулаторном этапе наблюдения и лечения. Одышка и лихорадка могут быть проявлениями любой респираторной инфекции, а выполнение КТ органов грудной клетки и бронхоскопии с БАЛ не всегда возможны в оптимальные сроки.

В настоящей статье представлено клиническое наблюдение ПнП у пациентки с лимфомой Ходжкина после ВДХТ и аутоТГСК. ПнП диагностирована через 8 мес. после трансплантации. Возможными предрасполагающими факторами возникновения ПнП в данном наблюдении были отсутствие профилактического приема ко-тримоксазола, объем лучевой терапии, длительная лейкопения после аутоТГСК с необходимостью введения КСФ в период облучения. Особенность наблюдения заключается в выявлении патологических изменений в легочной ткани при плановой КТ до появления развернутой клинической картины пневмонии. Широкая панель проведенных бактериологических исследований позволила выявить диагностически значимое количество ооцитов *P. jirovecii* в БАЛ. Вовремя назначенная терапия ко-тримоксазолом в адекватных дозах быстро купировала клинические проявления инфекции, возникшие в период проведения дифференциального диагноза очаговых образований легочной ткани. Контрольная КТ органов грудной клетки через 3 нед. терапии выявила выраженную положительную динамику изменений легочной ткани. Несмотря на отсутствие клинических симптомов, остаточные проявления пневмонии потребовали увеличения времени приема ко-тримоксазола.

Обобщая литературные данные и наш собственный опыт, следует подчеркнуть необходимость настороженности специалистов, принимающих участие в наблюдении и лечении пациентов после ВДХТ и аутоТГСК, в отношении возможности возникновения ПнП в посттрансплантационный период. Следует помнить о важности назначения ко-тримоксазола с целью профилактики ПнП. Временной интервал медикаментозной профилактики зависит от рекомендаций, принятых в конкретном лечебном учреждении, и индивидуальных особенностей

пациента и может колебаться от 3 мес. до 1 года. Больные с длительной лейкопенией после трансплантации, а также получившие лучевую терапию и с пневмоцистной инфекцией в анамнезе рассматриваются как группа риска и должны профилактически получать ко-тримоксазол в оптимальном временном интервале.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Walzer P.D., Perl D.P., Krogstad D.J. et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the United States: epidemiologic, diagnostic, and clinical features. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1976; 43: 55–63.
2. Green H., Paul M., Vidal L. et al. Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82(9): 1052–9.
3. Colby C., McAfee S., Sackstein R. et al. A prospective randomized trial comparing the toxicity and safety of atovaquone with trimethoprim/sulfamethoxazole as Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 24(8): 897–902.
4. Sattler F.R., Cowan R., Nielsen D.M. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective, noncrossover study. *Ann. Intern. Med.* 1988; 109(4): 280–7.
5. Hughes W., Leoung G., Kramer F. et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328(21): 1521–7.
6. Metzner B., Gruneisl R., Gebauer W. et al. Late infectious complications after high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation. *Med. Klin. (Munich)* 2002; 97(11): 650–8.
7. Decaudin D., Brousse N., Brice P. et al. Efficacy of autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a 3-year follow-up study. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25(3): 251–6.
8. Chen C.S., Boeckh M., Seidel K. Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32(5): 515–22.
9. Chuu W.M., Catlett J.P., Perry D.J. Concurrent Pneumocystis carinii and cytomegalovirus pneumonia after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23(10): 1087–9.
10. Kato H., Yamamoto K., Taji H. et al. Interstitial pneumonia after autologous hematopoietic stem cell transplantation in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11(6): 483–9.
11. Munker R., Lazarus H.M., Atkinson K. *The BMT Data Book*, 2nd ed. Cambridge University Press, 2009: 245.