

Бронхоальвеолярный лаваж в детской онкогематологии

М. А. Крыловецкая¹, О. А. Гусарова¹, Р. С. Савосин¹, Т. Т. Валиев¹, Ю. П. Кувшинов¹,
З. В. Григорьевская¹, О. А. Малихова^{1,2}, А. О. Туманян¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Поражение легочной ткани инфекционной этиологии у детей с онкогематологическими заболеваниями встречается часто и в некоторых случаях может сопровождаться летальным исходом. При поражении легочной ткани на фоне аплазии кроветворения в постхимиотерапевтическом периоде показано проведение бронхоскопии с целью определения генеза выявленных изменений.

Цель. Определение диагностической ценности бронхоскопии с БАЛ у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. На базе эндоскопического отделения НИИ детской онкологии и гематологии было выполнено 25 бронхоскопических исследования с проведением БАЛ.

Результаты. По результатам микробиологического исследования в 72 % случаев отмечен рост возбудителя. Наиболее частыми возбудителями, полученными по результатам посевов, оказались *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus oralis*, *Neisseria macacae*, *Streptococcus peroris* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Заключение. Бронхоскопия с БАЛ у детей с опухолями системы крови является высокоинформативным методом обнаружения возбудителя и определения этиологической причины инфильтративно-воспалительных изменений в легких.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхоальвеолярный лаваж, онкогематология, дети.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bronchoalveolar lavage in pediatric oncohematology

M. A. Krylovetskaya¹, O. A. Gusarova¹, R. S. Savosin¹, T. T. Valiev¹, Yu. P. Kuvshinov¹,
Z. V. Grigorievskaya¹, O. A. Malikhova^{1,2}, A. O. Tumanyan¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Pulmonary lesions of infectious etiology in oncohematological children are common and, in some cases, may be accompanied by a lethal outcome. When pulmonary tissue lesions on the background of hematopoiesis aplasia in the post-chemotherapy period is shown bronchoscopy to determine the genesis of the identified changes.

Aim. To determine the diagnostic value of bronchoscopy with BAL in children with oncohematological diseases.

Materials and methods. 25 bronchoscopies with BAL were performed on the basis of the endoscopic department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology.

Results. According to the results of the study in 72 % of cases a microbiologic agent was detected. The most frequent pathogens obtained by the results of cultures were *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus oralis*, *Neisseria macacae*, *Streptococcus peroris* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Conclusions. Bronchoscopy with BAL in children with blood system tumors is a highly informative method of pathogen detection and determination of the etiological cause of infiltrative-inflammatory changes in the lungs.

KEYWORDS: bronchoalveolar lavage, oncohematology, children.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Среди онкологических и онкогематологических заболеваний детского возраста лейкозы и лимфомы занимают первое место. Достижения в лечении онкогематологической патологии обусловлены не только разработкой высокоэффективных схем химиотерапии, но и совершенствованием диагностических подходов и развитием протоколов сопроводительной терапии. Поражение легочной ткани инфекционной этиологии при острых лейкозах (чаще миелоидных) у детей встречается в 27,7–40,4 % случаев и сопровождается летальным исходом в 8,9 % случаев [1, 2]. При поражении легочной ткани на фоне аплазии кроветворения в постхи-

миотерапевтическом периоде показано проведение бронхоскопии с целью определения генеза выявленных при инструментальном обследовании изменений.

Примерно у 25 % детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), развивается поражение легочной ткани [3, 4]. Недавние исследования показали, что проведение бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ) у иммунокомпрометированных детей способствует выявлению патогенных микроорганизмов в 28–68 % случаев и способствует назначению этиотропной антибактериальной терапии [5–12].



Рисунок 1. Ребенок А., 9 лет. Ингаляционный наркоз с применением ларингеальной маски.

Определение роли и места бронхоскопии в установлении природы инфильтративно-воспалительных изменений легочной ткани – важный аспект мультидисциплинарного взаимодействия в лечении онкогематологических заболеваний детского возраста.

Основной целью настоящего исследования явилось определение диагностической ценности БАЛ, который проводится для выявления патогенной флоры и назначения антибактериальной, противовирусной и антимикотической терапии.

Материалы и методы

На базе эндоскопического отделения НИИ детской онкологии и гематологии было выполнено 25 бронхоскопических исследований с проведением БАЛ. Решение о проведении БАЛ принималось на основании клинико-рентгенологической картины консилиумом, в состав которого входили врач-гематолог, врач-эндоскопист, врач-анестезиолог. Бронхоскопические исследования проводились в условиях операционной. Все образцы БАЛ были получены при выполнении видео-

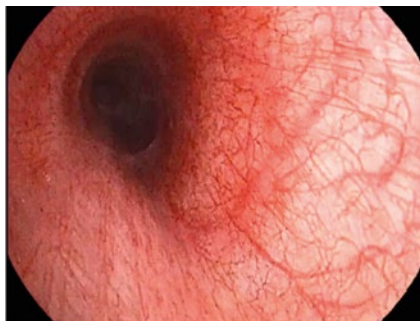


Рисунок 3. Эндоскопическая картина просвета левого главного бронха.

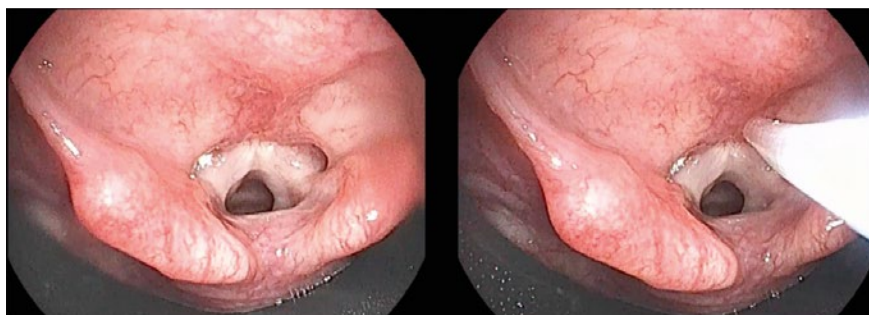


Рисунок 2. Эндоскопическая картина при анестезии гортани.

Таблица 1
Распределение больных в зависимости от основного заболевания

Диагноз	Абсолютное количество случаев	Относительное количество случаев (%)
Лимфома Беркитта	2	8
Лимфома Ходжкина	5	20
Острый лимфобластный лейкоз	10	40
Острый миелоидный лейкоз	7	28
Острый лейкоз неуточненного типа	1	4

бронхоскопии с использованием ингаляционного наркоза, как правило, с применением ларингеальной маски (рис. 1, 2).

По данным компьютерной томографии (КТ) определялась локализация патологического очага в сегменте легкого, например неспецифические «помутнения», «узелки» и «изменения помутнения по типу матового стекла». БАЛ проводился в нескольких местах, если имелось несколько областей поражения по данным КТ органов грудной клетки. Как правило, все пациенты находились в постцитостатическом периоде после лечения того или иного опухолевого заболевания системы крови (табл. 1).

Большинство (72 %) больных были с острыми лейкозами. Именно противоопухолевая программная химиотерапия лейкозов предполагает длительную иммуносупрессию, что способствует присоединению инфекционных осложнений, в том числе пневмоний.

Методика выполнения

Рабочая часть бронхоскопа позиционируется в просвете бронха, полностью обтурируя его просвет (рис. 3).

Затем через рабочий канал бронхоскопа вводится заранее рассчитанное количество стерильного физиологического раствора. Следующим этапом является экспозиция. В среднем она длится около 10 с (рис. 4).

Впоследствии выполняется аспирация содержимого через рабочий канал в устройство для сбора жидкого биологического материала (рис. 5, 6).

По завершении данного этапа при необходимости производится санация трахеобронхиального дерева.

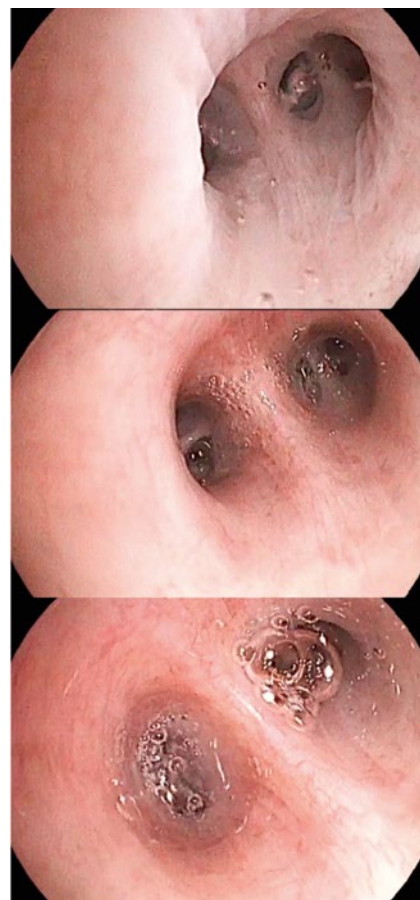


Рисунок 4. Эндоскопическая картина. Методика выполнения БАЛ.



Рисунок 5. Устройство для сбора жидкого биологического материала.



Рисунок 6. Пробирка с материалом.

Объем вводимого физиологического раствора определялся в зависимости от веса ребенка:

- дети до 20 кг: общий объем 3 мл/кг, разделенный на три равные доли;
- дети свыше 20 кг: аликвоты по 20 мл до общего конечного объема 3 мл/кг.

Образцы БАЛ направлялись на микробиологическое исследование лаважной жидкости на аэробные, факультативно-анаэробные микроорганизмы, грибы (дрожжевые и мицелиальные) с определением чувствительности к антимикробным препаратам. Потенциальные патогены определялись как любое обнаружение или рост в результате вышеуказанных модальностей. Комменсалы не считались патогенами.

Результаты

В исследование методики проведения и определения микробиологического высева были включены образцы БАЛ 25 пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Возраст пациентов варьировал от 2 до 18 лет. Средний возраст детей составил 9,5 года. БАЛ был информативен у 18 (72 %) пациентов.

Наиболее частыми возбудителями, полученными по результатам посевов, оказались *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus oralis*, *Neisseria macacae*, *Streptococcus peroris* и *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 2).

Полученные при микробиологическом исследовании данные были дополнены результатами чувствительности микроорганизмов к противомикробным

Таблица 2
Наиболее частые возбудители, выделенные из бронхоальвеолярной жидкости у детей с гемобластозами

Возбудитель	Количество случаев	
	Абс. число	Процент
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	11,1
<i>Acinetobacter bauman</i>	1	5,6
<i>Streptococcus peroris</i>	2	11,1
<i>Neisseria subflava</i>	1	5,6
<i>Streptococcus oralis</i>	2	11,1
<i>Neisseria macacae</i>	2	11,1
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	4	22,2
<i>Enterococcus faecium</i>	1	5,6
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	5,6
<i>Actinomyces oris</i>	1	5,6
<i>Gemella haemolysans</i>	1	5,6

препаратам, что позволило скорректировать эмпирически назначенную антибактериальную терапию.

Микробиологическая диагностика

Для диагностики бактериальных инфекций проводилось окрашивание по Граму, количественное исследование колоний культур и в некоторых случаях исследование внутриклеточных бактерий. Обнаружение более 1 % эпителиальных сквамозных клеток указывало на чрезмерное загрязнение образца орофарингеальной флорой. Изоляция ≥ 10000 UFC/мл считается значимой. Обнаружение микроорганизмов, не являющихся частью обычной флоры ротоглотки (*M. tuberculosis*, *Legionella*, *Nocardia*), всегда являлось патологическим.

Обсуждение

Эффективность химиотерапии у детей с онкогематологическими заболеваниями сопряжена с развитием инфекционных осложнений, 40 % среди которых составляют пневмонии бактериальной, грибковой или вирусной этиологии. Проводимая эмпирическая терапия не всегда оказывается эффективной, в связи с чем крайне необходима микробиологическая верификация возбудителя. Для получения смывов с бронхиального дерева выполняется бронхоскопия, а последующее культуральное исследование позволяет идентифицировать возбудителя, определить его чувствительность к антибактериальным / противогрибковым препаратам и провести этиотропное лечение.

Диагностическая эффективность БАЛ в иммунокомпрометированной педиатрической популяции варьирует от 28 до 68 % [7, 10]. В нашем исследовании у детей с онкогематологическими заболеваниями диагностический результат составил 72 %.

БАЛ широко используется для диагностики инфекций у детей с онкогематологическими заболеваниями [3, 6, 7, 13–18]. В одном из ранних итальянских исследований правильный этиологический диагноз легочного заболевания был возмо-

жен в 90% случаев при использовании БАЛ даже спустя неделю после начала антибиотикотерапии [18]. Кроме того, БАЛ можно проводить у младенцев в возрасте 2,5 месяца [6]. На протяжении всех процедур наблюдались преходящие десатурации, но никаких других побочных эффектов не было выявлено. Наши наблюдения во многом совпадают с ретроспективной серией исследований Efrati и соавт., 319 детей перенесли 335 гибких бронхоскопических БАЛ. Исследователи обнаружили, что серьезные осложнения (длительное апноэ) наблюдались у 2 (0,6%) детей, а незначительные осложнения (преходящая десатурация, стрidor и незначительное кровотечение) – у 45 (14%) детей [7]. Острый отек легких и септический шок после БАЛ были описаны в одном кратком отчете [19]. Среди нашей небольшой группы больных эпизоды десатурации и другие осложнения процедуры выполнения БАЛ не встречались.

Одним из ограничений нашей серии клинических наблюдений за данный период является небольшой размер выборки. Тем не менее наши результаты в этой серии согласуются с данными международных исследований [7, 10].

Заключение

Проведенное исследование подтверждает, что бронхоскопия с БАЛ у детей с опухолями системы крови является высокоинформативным методом обнаружения возбудителя и определения этиологической причины инфильтративно-воспалительных изменений в легких.

Данный метод является незаменимым методом обнаружения возбудителя при пневмонии, развившейся как осложнение противоопухолевого лечения. Проведение бронхоскопии позволяет в кратчайшие сроки выявить возбудителя (бактериальной, грибковой, вирусной или микст-этиологии) и провести эффективную эрадикацию микробиологического патогена при развившемся осложнении.

Список литературы / References

1. Erdur B., Ylmaz S., Ören H., Demircioğlu F., Çakmakç H., İrken G. (2008). Evaluating Pulmonary Complications in Childhood Acute Leukemias. *Journal of Pediatric Hematology / Oncology*. 30 (7), 522–526.
2. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Mele G, Montagna MT, Liso A, Rizzi R, Lanora AS, Liso V. Pneumonia in acute leukemia patients during induction therapy: experience in a single institution. *Leuk Lymphoma*. 2003 Jan; 44 (1): 97–101.
3. de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 2000; 15: 217–31.
4. De Azevedo Sias SM, Nunes RC, Cabral LMMN, et al. Study of bronchoalveolar lavage in HIV-infected children. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2013; 17: 279–80.
5. Choo R, Anantham D. Role of bronchoalveolar lavage in the management of immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Ann Transl Med* 2019; 7: 49.
6. Gidaris D, Kanakoudi-Tsakalidou F, Papakosta D, et al. Bronchoalveolar lavage in children with inflammatory and non-inflammatory lung disease. *Hippokratia* 2010; 14: 109–14.
7. Efrati O, Sadeh-Gornik U, Modan-Moses D, et al. Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients with lung disease. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 80–4.
8. Connett GJ. Bronchoalveolar lavage. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 52–6.
9. Filippov VP, Vasil'ev V, Lobacheva OV, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of respiratory tract diseases in children and adolescents. *Sov Med* 1989; 2: 69–71.
10. Nadimpalli S, Foca M, Satwani P, et al. Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage in immunocompromised children with malignant and non-malignant disorders. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 820–6.
11. Perret T, Kritikos A, Hauser PM, et al. Ability of quantitative PCR to discriminate *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from colonization. *J Med Microbiol* 2020; 69: 705–11.
12. Fauchier T, Hasseine L, Gari-Toussaint M, et al. Detection of *pneumocystis jirovecii* by quantitative PCR to differentiate colonization and pneumonia in immunocompromised HIV-positive and HIV-negative patients. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 1487–95.
13. Jonker MA, Sauerhammer TM, Faucher LD, et al. Bilateral versus unilateral bronchoalveolar lavage for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Surg Infect (Larchmt)* 2012; 13: 391–5.
14. Yang XJ, Wang YB, Zhou ZW, et al. High-throughput sequencing of 16S rDNA amplicons characterizes bacterial composition in bronchoalveolar lavage fluid in patients with ventilator-associated pneumonia. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 4883–96.
15. Henderson AJ. Bronchoalveolar lavage. *Arch Dis Child* 1994; 70: 167–9.
16. Wang Y, Wang H, Zhang C, et al. Lung fluid biomarkers for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019; 23: 43.
17. Andersen M, Mercado M, Zapata M, et al. Mini bronchoalveolar lavage in patients with severe respiratory failure. *Rev Med Chil* 2011; 139: 1292–7.
18. Bottero S, Pierro V, Tieri L, et al. Bronchoalveolar lavage (BAL) in the diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised children. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1993; 13: 131–6.
19. Eggemeijer F, Meinders AE, de Fijter JW, et al. Sepsis syndrome and death after bronchoalveolar lavage. *Chest* 1993; 104: 1296–7.

Статья поступила: 21.11.22

Получена после рецензирования: 24.11.22

Принята в печать: 28.11.22

Сведения об авторах

Крыловская Мария Александровна, врач-эндоскопист эндоскопического отделения¹. ORCID: 0000-0002-0868-3948

Гусарова Ольга Андреевна, врач-ординатор-эндоскопист эндоскопического отделения¹. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru. SPIN: 5306-9244. ORCID: 0000-0001-6179-1115

Савосин Руслан Сергеевич, врач-эндоскопист эндоскопического отделения¹. ORCID: 0000-0003-4246-0200

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., в.н.с., врач – детский онколог, гематолог, зав. отделением детской онкологии и гематологии № 1¹. SPIN: 9802-8610. Author ID: 728005. Scopus: 14527751800. Researcher ID: AAO-7883-2021. ORCID: 0000-0002-1469-2365

Кувшинов Юрий Павлович, в.н.с., врач-эндоскопист, проф. эндоскопического отделения¹. SPIN: 1778-6895. AuthorID: 358288. Scopus: 6602166837

Григорьевская Злата Валерьевна, д.м.н., врач-бактериолог, зав. микробиологической лабораторией¹. SPIN: 4416-5191. AuthorID: 710236. Scopus: 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995

Малихова Ольга Александровна, д.м.н., врач-эндоскопист, зав. эндоскопическим отделением¹, проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины². SPIN: 4980-6797. AuthorID: 90482. Scopus: 26027590600. ORCID: 0000-0003-0829-7809

Туманян Армен Овикович, д.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения¹. ORCID: 0000-0001-5863-5197

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Гусарова Ольга Андреевна. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru

About authors

Krylovetskaya Maria A., Endoscopist of Endoscopy Dept¹. ORCID: 0000-0002-0868-3948

Gusarova Olga A., resident endoscopist at Endoscopy Dept¹. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru. SPIN: 5306-9244. ORCID: 0000-0001-6179-1115

Savosin Ruslan S., endoscopist of Endoscopy Dept¹. ORCID: 0000-0003-4246-0200

Valiev Timur T., DM Sci (habil.), leading researcher, pediatric oncologist, hematologist, head of Dept of Pediatric Oncology and Hematology No. 1¹. SPIN: 9802-8610. Author ID: 728005. Scopus: 14527751800. Researcher ID: AAO-7883-2021. ORCID: 0000-0002-1469-2365

Kuvshinov Yuri P., leading researcher, endoscopist, professor at Endoscopy Dept¹. SPIN: 1778-6895. AuthorID: 358288. Scopus: 6602166837

Grigorievskaya Zlata V., DM Sci (habil.), bacteriologist, head of Microbiological Laboratory¹. SPIN: 4416-5191. AuthorID: 710236. Scopus: 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995

Malikhova Olga A., DM Sci (habil.), endoscopist, head of Endoscopic Dept¹, professor at Dept of Oncology and Palliative Medicine². SPIN: 4980-6797. AuthorID: 90482. Scopus: 26027590600. ORCID: 0000-0003-0829-7809

Tumanyan Armen O., DM Sci (habil.), senior researcher Scientific Advisory Office¹. ORCID: 0000-0001-5863-5197

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Gusarova Olga A. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru

For citation: Krylovetskaya M.A., Gusarova O.A., Savosin R.S., Valiev T.T., Kuvshinov Yu.P., Grigorievskaya Z.V., Malikhova O.A., Tumanyan A.O. Bronchoalveolar lavage in pediatric oncohematology. *Medical alphabet*. 2022; (31):46–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-46-49>.