

## Сочетание инвазивного аспергиллеза и мукомикоза у онкогематологических больных

О.В. Шадривова<sup>1</sup>, С.Н. Хостелиди<sup>1</sup>, Ю.В. Борзова<sup>1</sup>, Е.А. Десятик<sup>1</sup>, А.Г. Волкова<sup>2</sup>, М.О. Попова<sup>2</sup>,  
О.С. Успенская<sup>3</sup>, О.С. Ружинская<sup>3</sup>, Т.В. Шнейдер<sup>3</sup>, Т.С. Богомолова<sup>1</sup>, С.М. Игнатьева<sup>1</sup>,  
Л.С. Зубаровская<sup>2</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>2</sup>, Н.Н. Клишко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де Куба, 1/28;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45–49

Контакты: Ольга Витальевна Шадривова [olshadr@mail.ru](mailto:olshadr@mail.ru)

**Цель исследования** – анализ данных регистра больных инвазивным аспергиллезом (ИА), созданного в Санкт-Петербурге (1998–2017 гг.). Приводится описание случая успешного лечения сочетанного ИА и мукомикоза легких у больного лимфомой Ходжкина. **Материалы и методы.** В исследование были включены 29 онкогематологических больных ИА и мукомикозом. Контрольную группу составили 483 онкогематологических больных ИА. Для диагностики ИА и мукомикоза использовали критерии Европейской организации по изучению и лечению рака (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer) и группы изучения микозов (Mycoses Study Group) Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (The National Institute of Allergy and Infectious Diseases) США (2008 г.).

**Результаты.** Установлено, что сочетание ИА и мукомикоза достоверно чаще развивается у больных острым лимфобластным лейкозом (32 %,  $p = 0,001$ ) и реципиентов аллогенных трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток (52 %,  $p = 0,001$ ). При сочетанной инфекции достоверно чаще возбудителем является *Aspergillus nidulans* (11 %,  $p = 0,001$ ). Основные возбудители мукомикоза – *Rhizopus spp.* (45 %), *Lichtheimia corymbifera* (20 %). Основным очагом его локализации являются легкие (76 %), достоверно чаще развивается диссеминация процесса (45 %,  $p = 0,0001$ ) и поражаются придаточные пазухи носа (17 %,  $p = 0,002$ ). Характерным клиническим признаком сочетания ИА и мукомикоза выступает кровохарканье (24 %,  $p = 0,008$ ), радиологическими – наличие полостей деструкции (38 %), гидроторакс (29 %) и симптом «обратного ореола» (17 %). Антимикотическую терапию получали 76 % больных, хирургическое лечение – 34 %.

**Заключение.** Мукомикоз выявлен у 5,7 % больных ИА. Основными факторами риска сочетанной инфекции являлись трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, длительный агранулоцитоз, лимфоцитопения и терапия глюкокортикостероидами. Общая 12-недельная выживаемость больных с сочетанной инфекцией составляла 38 %, что достоверно ниже, чем у больных ИА ( $p = 0,005$ ). Прогностически неблагоприятным фактором является диссеминация микотического процесса ( $p = 0,009$ ).

**Ключевые слова:** инвазивный аспергиллез, мукомикоз, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizomucor*

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-8-17

### Combination of invasive aspergillosis and mucormycosis in oncohematological patients

O.V. Shadrivova<sup>1</sup>, S.N. Khostelidi<sup>1</sup>, Yu.V. Borzova<sup>1</sup>, E.A. Desyatik<sup>1</sup>, A.G. Volkova<sup>2</sup>, M.O. Popova<sup>2</sup>, O.S. Uspenskaya<sup>3</sup>,  
O.S. Ruzhinskaya<sup>3</sup>, T.V. Shneyder<sup>3</sup>, T.S. Bogomolova<sup>1</sup>, S.M. Ignatyeva<sup>1</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>2</sup>, B.V. Afanasyev<sup>2</sup>, N.N. Klimko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 1/28 Santiago de Cuba St., Saint Petersburg 194291, Russia;

<sup>2</sup>I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>3</sup>Leningrad Regional Clinical Hospital; 45–49 Lunacharskogo Prosp., Saint Petersburg 194291, Russia

**Objective.** Data analysis of the register of patients with invasive aspergillosis (IA), which was founded in Saint Petersburg (1998–2017), and clinical case description of successful treatment of IA and mucormycosis with lungs involvement in a patient with Hodgkin's lymphoma.

**Materials and methods.** In the study were included 29 oncohematological patients with IA and mucormycosis. In control group were included 483 oncohematological patients with IA. We used criteria EORTS/MSG, 2008 for IA and mucormycosis diagnosis.

**Results.** We identified that the combination of IA and mucormycosis significantly often develops in patients with acute lymphoblastic leukemia (32 %,  $p = 0.001$ ), and allogeneic hematopoietic stem cells transplants (allo-HSCT) recipients (52 %,  $p = 0.001$ ). In mixed-infection *Aspergillus nidulans* was frequent IA etiological agent (11 %,  $p = 0.001$ ). The main mucormycosis etiological agents were *Rhizopus spp.* (45 %), *Lichtheimia corymbifera* (20 %). The main sites of the localization were lungs (76 %), disseminated process and paranasal sinuses involvement were identified more frequently (45 % and 17 % ( $p = 0.0001$ ;  $p = 0.002$ ), respectively). Typical clinical feature of IA and mucormycosis combinations was hemoptysis (24 %,  $p = 0.008$ ), radiological signs – lesions with cavities destruction (38 %), hydrothorax (29 %) and a “reverse halo” symptom (17 %). Antifungal therapy received 76 % of patients, surgery – 34 %.

**Conclusion.** *Mucormycosis was revealed in 5.7 % of patients with IA. The main risk factors for co-infection are allo-HSCT, long-term agranulocytosis, lymphocytopenia and glucocorticosteroid therapy. Overall 12 weeks survival in patients with mixed-infection was 38 %, significantly lower than in patients with IA ( $p = 0.005$ ). An unfavorable prognosis factor was dissemination of mycotic infection ( $p = 0.009$ ).*

**Key words:** *invasive aspergillosis, mucormycosis, Aspergillus, Rhizopus, Lichtheimia corymbifera, Rhizomucor*

## Введение

Инвазивные микозы (ИМ) представляют собой тяжелые инфекционные осложнения у онкогематологических больных. Основными возбудителями ИМ у иммунокомпрометированных пациентов выступают *Aspergillus* и *Candida* spp., однако актуальными становятся инфекции, вызванные мукормицетами [1, 2].

Важнейшим условием успешного лечения ИМ является ранняя диагностика, что часто представляет трудную задачу. Для инвазивного аспергиллеза (ИА) и мукормикоза характерны сходные факторы риска, клинические и рентгенологические признаки. Кроме того, для мукормикоза не разработаны серологические методы диагностики, культуральные имеют низкую чувствительность, а выполнение биопсии не всегда возможно в связи с тяжестью состояния пациентов. Вместе с тем идентификация возбудителя имеет решающее значение, так как мукормицеты отличаются низкой чувствительностью к большинству системных антимикотиков, в том числе к вориконазолу – препарату выбора для лечения ИА [3].

До настоящего времени число публикаций, посвященных описанию сочетанных микозов, остается ограниченным. Мы представляем описание случая успешного лечения сочетанного ИА и мукормикоза легких у больного лимфомой Ходжкина, а также анализ данных регистра больных ИА и сочетанных с ним грибковых инфекций, включая мукормикоз. Регистр был создан на кафедре клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (СЗГМУ им. И.И. Мечникова) Минздрава России.

## Материалы и методы

Настоящее исследование явилось проспективным, динамическим и обсервационным. Нами создан (1998 г.) и по настоящее время ведется регистр больных, в который включены 512 пациентов с «доказанным» и «вероятным» ИА, госпитализированных в период с 1998 по 2017 г. в различные отделения 19 многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга. Из них у 29 пациентов (5,7 %) выявлено сочетание ИА и мукормикоза. Учитывали более 120 показателей, включая данные анамнеза заболевания, наличие факторов риска развития ИМ, а также результаты обследования и лечения.

Диагностировали ИМ и оценивали эффективность антифунгальной терапии на основании критериев, предложенных Европейской организацией по изучению и лечению рака (The European Organisation for

Research and Treatment of Cancer, EORTC) и группы изучения микозов (Mycoses Study Group, MSG) Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (The National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID), США [4]. Для диагностики микоза всем пациентам проводили компьютерную томографию (КТ) легких в режиме высокого разрешения, по показаниям – КТ придаточных пазух носа (ППН), магнитно-резонансную томографию, фиброbronхоскопию, плевральные и люмбальные пункции, пункции ППН, а также биопсию тканей и патоморфологические исследования.

Лабораторная диагностика включала серологическое, микроскопическое и культуральное исследование. Наличие галактоманнана (ГМ) в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BIO–RAD Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс  $>0,5$  в сыворотке крови и  $>1,0$  – в БАЛ. Из образцов биосубстратов (мокрота, БАЛ, отделяемое из ППН и др.) готовили препараты в просветляющей жидкости (10 % раствор гидроксида калия в 10 % водном растворе глицерина) с добавлением флуоресцирующего маркера (калькофлуор белый). Окрашенный препарат просматривали в люминесцентном микроскопе, отмечали наличие нитей мицелия, ветвящихся под углом  $90^\circ$  (несептированный мицелий) или острым углом (септированный). Биопсийный, операционный или секционный материал после фиксации формалином подвергали обезвоживанию и заливали в парафиновые блоки, из которых изготавливали срезы толщиной 4 мкм. В дальнейшем срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили PAS (periodic acid-Schiff) – реакцию и окраску по методу Гомори–Грокотта для выявления элементов гриба в тканях.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 10.0).

## Клинический случай

**Больной М., 30 лет,** поступил в микологическую клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России в августе 2013 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, нарастающую слабость, сухой кашель. При объективном обследовании частота сердечных сокращений составляла 74 уд/мин; артериальное давление – 125/75 мм рт. ст. При аускультации тоны сердца звучные, шумов нет, сердечный ритм правильный.

Дыхание жесткое, хрипов нет. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Частота дыхательных движений — 17 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена; нижний край селезенки у края реберной дуги при пальпации безболезненный. Периферических отеков нет.

Из анамнеза заболевания выяснено, что в январе 2006 г. пациент впервые стал отмечать повышение температуры тела до 38 °С и ночную потливость, а также увеличение шейно-надключичных и подмышечных лимфатических узлов. На основании гистологического исследования надключичного лимфатического узла диагностирована лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, IVB стадия по Анн-Арборской классификации новообразований.

Пациенту провели 6 курсов высокодозной цитостатической терапии по протоколу ABVD, в результате опухоль частично регрессировала, затем 4 курса по протоколу Increased-dose BEACOPP, после чего отмечен полный регресс образования в соответствии с данными позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Однако через 6 мес с учетом отрицательной динамики результатов ПЭТ диагностировали рецидив лимфомы. Лечение рецидива проводили по протоколу Dexamethasone BEAM. В апреле 2008 г. выполнили аутотрансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, в октябре 2008 г. диагностировали полную ПЭТ-негативную ремиссию. С 2008 г. пациент находился под наблюдением гематолога амбулаторно.

С октября 2011 г. отметили появление В-симптомов (лихорадка, слабость, потливость), увеличение шейных лимфатических узлов. При ПЭТ-исследовании выявили очаги накопления радиофармпрепарата в проекции переднего средостения, внутригрудных лимфатических узлов, чревной области, парааортальных лимфатических узлов, а также двустороннее очаговое поражение легких. Диагностировали прогрессию лимфомы Ходжкина IVB стадии и провели 2 курса цитостатической терапии по протоколу DHAP, а затем 4 курса по протоколу GEMOX. Учитывая резистентность к проводимой цитостатической терапии, в мае 2012 г. провели трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТТСК). В раннем посттрансплантационном периоде развилась острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кожи 0–I степени, которую купировали топическими глюкокортикостероидами (ГКС). Терапию системными ГКС не проводили.

В июле 2012 г. на КТ органов грудной клетки выявили множественные очаги верхних и средних долей обеих легких и инфильтративные изменения S3–4 левого легкого. Туберкулез был исключен. С учетом отрицательных результатов тестов на ГМ сыворотки крови и БАЛ, а также принимая во внимание отрицательные данные микроскопии и посева БАЛ, изменения в легких расценили как специфические. Кроме того, при гистологическом исследовании костного мозга выявили картину субтотального его поражения. Установили прогрессию лимфомы Ходжкина с поражением периферических, внутри-

грудных, внутрибрюшных лимфоузлов, костного мозга, печени и легких. Клинический эффект от проводимой цитостатической полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу ChVPP не был достигнут, после 2-го курса отмечали длительный период постцитостатической панцитопении.

В октябре — ноябре 2012 г. зарегистрировали дальнейшее прогрессирование заболевания с поражением печени, селезенки и паренхимы обоих легких. Введение донорских лимфоцитов осложнилось развитием острой РТПХ печени II степени, кожи I степени, что потребовало применения системных ГКС. В динамике отмечали развитие гипофункции трансплантата, в связи с чем провели терапию брентуксимабом ведотином.

В январе 2013 г. у пациента на фоне продолжающейся цитопении отмечали длительную фебрильную лихорадку, резистентную к антибиотикотерапии, вновь появилась и нарастала одышка. При проведении КТ органов грудной клетки выявили инфильтративные изменения и многочисленные округлые очаги размерами до 10 мм по всем полям легких (рис. 1).

Пациенту М. выполнили фибробронхоскопию. Результат теста на ГМ в БАЛ был положительным (индекс оптической плотности 1,2), при микроскопии БАЛ выявлены нити септированного мицелия (рис. 2), при посеве получен рост *Aspergillus fumigatus*.

На основании результатов исследований у пациента диагностировали инвазивный аспергиллез легких.

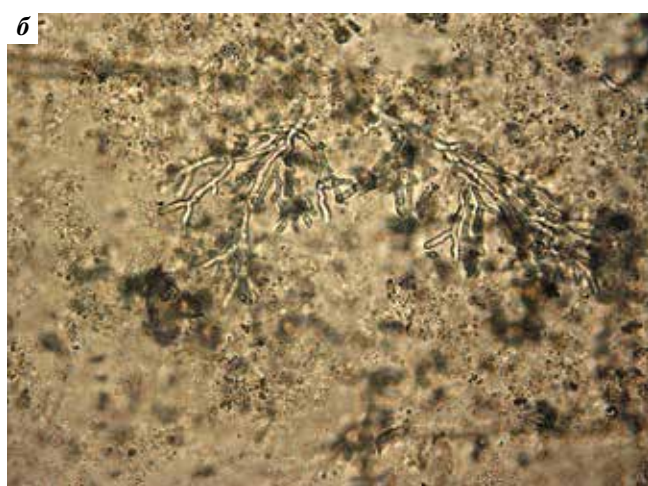
Пациент получал 800 мг вориконазола в 1-е сутки, затем — 400 мг/сут с положительной клинической и КТ-динамикой.

В сентябре 2013 г. при контрольном обследовании в микологической клинике (на фоне приема вориконазола) на КТ органов грудной клетки выявили отрицательную динамику в виде новых многочисленных очагов, преимущественно в левых отделах легких, с тенденцией к слиянию в инфильтраты (рис. 3).

Результат теста на ГМ в БАЛ был отрицательным. При посеве получили рост *Rhizopus stolonifer*. Диагностировали сочетанный инвазивный микоз легких, обусловленный



Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки (21.01.2013)  
Fig. 1. Chest computed tomography (21.01.2013).



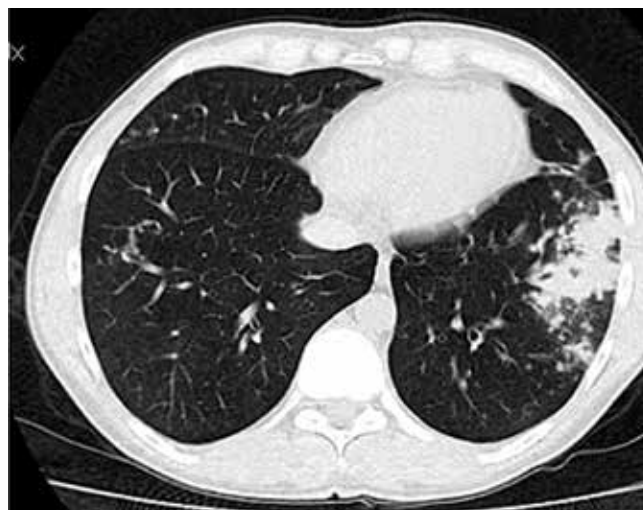
**Рис. 2.** Микроскопия бронхоальвеолярного лаважжа: а – септированный мицелий, ветвящийся под острым углом (окраска калькофлуором белым (слева);  $\times 400$ ), б – нативный мазок

**Fig. 2.** Broncho-alveolar lavage microscopy: а – septated mycelium, branching at an acute angle (calcofluor white stain;  $\times 400$ ), б – without stain

*Aspergillus fumigatus* и *Rhizopus stoloniter*. В течение 16 дней пациент получал комбинированную антимикотическую терапию: каспофунгин в дозе 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут и липидный комплекс амфотерицина В по 3 мг/кг/сут. Далее проводили монотерапию амфотерицином В (1 мг/кг/сут) в течение 10 дней, затем позаконазолом (800 мг/сут). Получили отчетливый клинический эффект, положительную КТ-динамику в виде уменьшения количества и размеров очагов.

В декабре 2013 г. вновь диагностировали прогрессирование основного заболевания по данным контрольной ПЭТ. Провели лечение бендамустином и брентуксимабом ведотином с положительным эффектом. Продолжали применение позаконазола (800 мг/сут).

Пациенту провели контрольное обследование в микологической клинике в октябре 2014 г. Общая продолжительность применения позаконазола составила 10 мес, побочных эффектов не было. Сохранялась ремиссия фонового заболевания, по данным контрольной ПЭТ признаков метаболической активности выявлено не было.



**Рис. 3.** Компьютерная томография органов грудной клетки (11.09.2013)  
**Fig. 3.** Chest computed tomography (11.09.2013).



**Рис. 4.** Компьютерная томография органов грудной клетки (23.01.2015)  
**Fig. 4.** Chest computed tomography (23.01.2015)

По результатам КТ органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не обнаружили, в динамике отмечали формирование зон фиброза. При микроскопии и посеве БАЛ микромицеты не выявлены, тест на ГМ дал отрицательный результат. Диагностировали ремиссию инвазивного микоза легких. Однако с учетом низкого уровня  $CD4^+$  ( $0,113 \times 10^9/l$ ) и высокого риска рецидива микотической инфекции продолжили лечение позаконазолом в дозе 800 мг/сут для профилактики рецидива.

На повторном микологическом обследовании в январе 2015 г. клинических признаков рецидива ИМ не обнаружили. По данным КТ органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявили (рис. 4). Результаты теста на ГМ, микроскопии и посева на микромицеты были отрицательными.

Общая продолжительность применения позаконазола составила 13 мес. Нежелательных явлений на фоне

приема препарата не отмечали. Учитывая отсутствие клинических, лабораторных (серологических, микологических) и КТ-признаков инфекции, а также тенденцию к нормализации уровня  $CD4^+$  ( $0,343 \times 10^9/\text{л}$ ), антифунгальную профилактику отменили. Ремиссия ИМ сохраняется на момент написания статьи (ноябрь 2017 г.).

### Результаты

С 1998 по 2017 г. мы наблюдали 29 пациентов с сочетанным микозом из 7 стационаров Санкт-Петербурга (1-я группа), которые составили 5,7 % от общего числа больных ИА. Возраст пациентов варьировал от 5 до 65 лет (медиана –  $31 \pm 12$  лет), преобладали пациенты мужского пола (66 %), детей и подростков было 5 (17 %, медиана возраста  $15 \pm 3$  года), взрослых – 24 (83 %, медиана возраста  $36 \pm 14$  лет). Во 2-ю группу (контрольную) включили 483 больных ИА без микст-инфекций со сходными демографическими показателями и фоновыми состояниями. Возраст пациентов исчислялся от 1 года до 78 лет (медиана –  $38 \pm 15$  лет). Пациенты мужского пола составили 55 %. Детей и подростков насчитывалось 89 (18 %, медиана возраста  $13 \pm 2$  года), взрослых – 394 (82 %, медиана возраста  $38 \pm 13$  лет).

У большинства пациентов 1-й и 2-й групп сочетанный ИМ развился на фоне онкогематологических заболеваний, среди которых преобладали острые

лейкозы – 57 и 49 % соответственно (табл. 1). Сочетанная микотическая инфекция достоверно чаще возникала у больных острым лимфобластным лейкозом ( $p = 0,001$ ) и реже у пациентов с множественной миеломой и миелодиспластическим синдромом ( $p = 0,001$ ).

Изучение факторов риска показало, что сочетанный ИМ достоверно чаще развивался после алло-ТГСК (52 % против 25 %,  $p = 0,001$ ), преимущественно на фоне острой или хронической РТПХ (табл. 2). Следует отметить, что у 17 % больных 1-й группы еще до проведения алло-ТГСК был ИА, а вторичная грибковая инфекция развилась на фоне рецидива ИА в посттрансплантационном периоде. В группе контроля реципиенты алло-ТГСК составляли около 25 %, рецидив ИА после трансплантации у них зафиксировали в 3 % случаев ( $n = 4$ ).

В 1-й и 2-й группах в период, предшествовавший развитию сочетанного микоза, 62 и 60 % больных соответственно получали цитостатическую ПХТ по различным протоколам (среднее число курсов достоверно не отличалось в обеих группах); ГКС в составе ПХТ или для профилактики РТПХ применяли у 59 и 50 % пациентов; длительный агранулоцитоз наблюдали у 86 % против 73 % больных (медиана – 25 и 29 дней соответственно), лимфоцитопению – 55 % против 54 % (медиана 15 дней).

Таблица 1. Фоновые заболевания больных инвазивным аспергиллезом (ИА)

Table 1. Nosology in patients with invasive aspergillosis (IA)

Нозология (МКБ-10) Nosology (ICD-10)	Группа 1 (ИА + мукормикоз), $n = 29$ Group 1 (IA + mucormycosis), $n = 29$		Группа 2 (ИА), $n = 483$ Group 2 (IA), $n = 483$	
	абс. total	%	абс. total	%
Острый лимфобластный лейкоз* Acute lymphoblastic leukemia*	9	32	92	19
Острый миелобластный лейкоз Acute myeloid leukemia	7	25	146	30
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's Lymphoma	4	14	70	15
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	2	7	60	12
Другие виды острого лейкоза Other acute leukemia	2	7	15	3
Хронический лимфолейкоз Chronic lymphocytic leukemia	1	3	24	5
Хронический миелоидный лейкоз Chronic myeloid leukemia	1	3	21	4
Апластическая анемия Aplastic anemia	1	3	10	2
Первичный миелофиброз Primary myelofibrosis	1	3	1	1
Нейробластома* Neuroblastoma*	1	3	–	–
Множественная миелома* Multiple myeloma*	–	–	26	5
Миелодиспластический синдром* Myelodysplastic syndrome*	–	–	18	4

\* $p = 0,001$ .

Таблица 2. Факторы риска развития инвазивных микозов

Table 2. Risk factors for invasive fungal infections

Факторы риска и фоновые состояния Risk factors	Группа 1 (ИА + мукормикоз), n = 29 Group 1 (IA + mucormycosis), n = 29		Группа 2 (ИА), n = 483 Group 2 (IA), n = 483	
	абс. total	%	абс. total	%
Алло-ТГСК* Allo-HSCT*	15	52	121	25
РТПХ GVHD	11	38	107	22
Полихимиотерапия Chemotherapy	18	62	292	60
среднее количество курсов average number of courses	5		4	
Агранулоцитоз Agranulocytosis	25	86	355	73
длительность (медиана, дни) duration (median, days)	25		29	
Лимфоцитопения Lymphocytopenia	16	55	262	54
длительность (медиана, дни) duration (median, days)	15		15	
Глюкокортикостероиды Glucocorticosteroids	17	59	242	50

\* $p = 0,001$ .

**Примечание.** ИА – инвазивный аспергиллез, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина».

Note. IA – invasive aspergillosis; HSCT – hematopoietic stem cells transplantation; GVHD – “graft versus host” disease.

Первичный очаг аспергиллезной инфекции у всех пациентов в большинстве случаев формировался в легких (табл. 3).

В группе контроля поражение легких развивалось в 97 % случаев. Наше исследование показало, что у пациентов с сочетанной микотической инфекцией достоверно чаще выявляли диссеминацию процесса с вовлечением 2 органов и более (45 % против 7 %,  $p = 0,001$ ), а также поражение ППН (17 % против 5 %,  $p = 0,002$ ).

Клинические признаки ИМ у пациентов обеих групп, как правило, были неспецифичными. Основными проявлениями были: были кашель (86 % против 73 %) и температура тела более 38,5 °C (73 % против 75 %). Тем не менее характерным клиническим признаком у пациентов с ИА и мукормикозом было кровохарканье (24 % против 6 %,  $p = 0,008$ ), также

Таблица 3. Клинические варианты инвазивных микозов

Table 3. Clinical variants of invasive mycoses

Локализация Localization	Группа 1 (ИА + мукормикоз), n = 29 Group 1 (IA + mucormycosis), n = 29		Группа 2 (ИА), n = 483 Group 2 (IA), n = 483	
	абс. total	%	абс. total	%
Легкие Lungs	22	76	470	97
Придаточные пазухи носа* Paranasal sinuses*	5	17	23	5
ЦНС CNS	3	10	17	4
Остеомиелит Osteomyelitis	2	7	1	1
Поражение 2 органов и более* 2 or more organs involvement*	13	45	33	7

\* $p = 0,002$ .\*\* $p = 0,001$ .

**Примечание.** ИА – инвазивный аспергиллез, ЦНС – центральная нервная система.

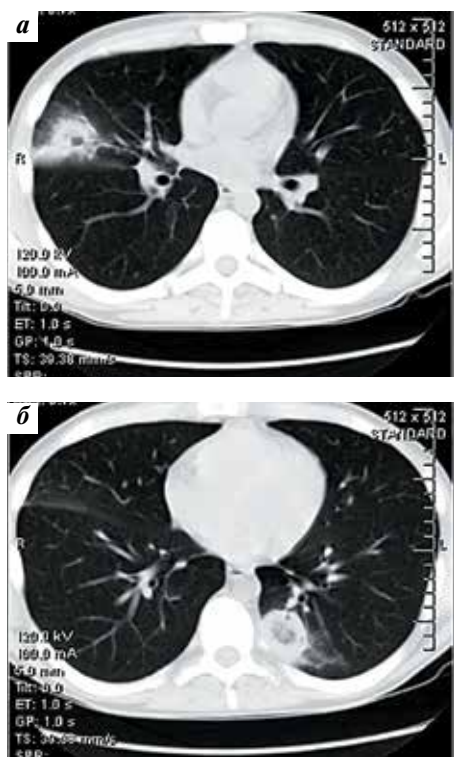
Note. IA – invasive aspergillosis; CNS – central nervous system.

пациенты с микст-инфекцией достоверно чаще предъявляли жалобы на боли в грудной клетке – 37 % против 4 % ( $p = 0,0001$ ).

В большинстве случаев рентгенологические признаки сочетанного ИМ были неспецифичными. На КТ органов грудной клетки у всех пациентов с легочной локализацией инфекционного процесса на раннем этапе заболевания выявляли очаговые и инфильтративные изменения, из них у 62 % отмечали двусторонние изменения в легких. Характерно, что в 38 % случаев определяли очаги с полостями деструкции, примерно у 1/3 больных ИА и мукормикозом течение грибковой пневмонии осложнилось развитием гидроторакса (29 %). Другим частым КТ-признаком микст-инфекции был симптом «обратного ореола» (reverse halo) – 17 % (рис. 5).

Серологическое исследование биосубстратов проводили всем пациентам. Положительный результат теста на ГМ в БАЛ и/или сыворотке крови, спинномозговой жидкости был получен у 62 % против 71 % больных соответственно в 1-й и 2-й группах. С целью идентификации возбудителя проводили забор патологического материала из очагов поражения. Исследовали следующие биосубстраты – мокроту, промывную жидкость из бронхов, плевральную и спинномозговую жидкости, промывные воды из ППН, кровь, а также проводили гистологическое исследование биоптатов.

При прямой микроскопии биосубстратов наличие нитей септированного мицелия, ветвящегося под



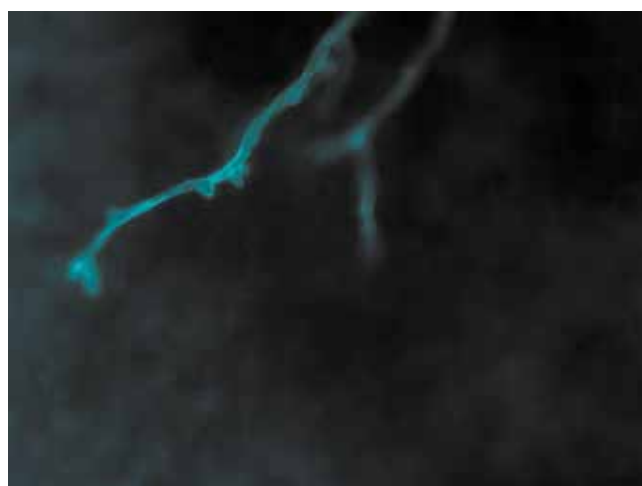
**Рис. 5.** Компьютерная томография легких пациента с инвазивным аспергиллезом и мукормикозом. Очаговая инфильтрация легких с образованием очагов деструкции: а – правого, б – левого  
**Fig. 5.** Lungs computed tomography in patient with invasive aspergillosis and mucormycosis. Focal infiltration of the lungs with the formation of destruction zones: a – right, б – left

острым углом, достоверно чаще отмечали у пациентов с сочетанным микозом (21 % против 16 %,  $p = 0,04$ ), несептированный мицелий, ветвящийся под прямым углом, выявляли у 100 % больных с сочетанной инфекцией (рис. 6).

При посеве БАЛ и/или промывных вод ППН у пациентов с сочетанным микозом в 1-й и 2-й группах достоверно чаще выделяли *Aspergillus* spp.: 51 % против 26 % ( $p = 0,002$ ). Основными возбудителями были *A. fumigatus* – 55 % против 41 %, *A. niger* 17 % против 36 %. *A. flavus* составил 17 % в обеих группах. Нами установлено, что для сочетанной грибковой инфекции характерно наличие такого редкого возбудителя, как *Aspergillus nidulans* – 11 % ( $n = 3, p = 0,001$ ), а у пациентов без мукормикоза в единичных случаях были выделены также *A. versicolor* ( $n = 3$ ), *A. ustus* ( $n = 3$ ) и *A. ochraceus* ( $n = 2$ ), составившие 2 % всех изолятов.

У 69 % больных с микст-инфекцией получен рост мукормицетов в культуре. Возбудителями мукормикоза были: *Rhizopus* spp. (45 %), *Lichtheimia corymbifera* (20 %), *Rhizomucor* spp. (10 %), *Rhizomucor pusillus* (10 %) и *Mucor* sp. (10 %), *Rhizopus stoloniter* (5 %).

У 59 % пациентов диагноз сочетанного ИМ доказан при гистологическом исследовании биоптатов или аутопсийного материала, «вероятный» ИМ диагностирован в 41 % случаев. В соответствии с критериями EORTC/MSG (2008), «доказанный» ИА был

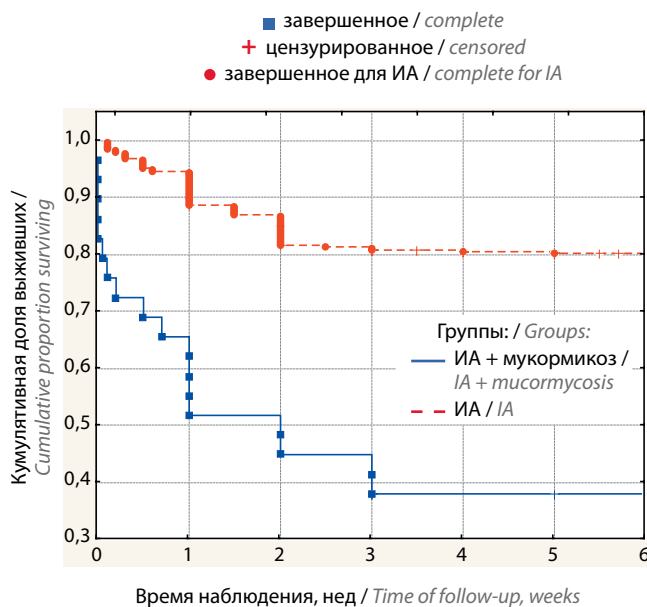


**Рис. 6.** Микроскопия бронхоальвеолярного лаважжа у больного сочетанным микозом легких; окраска калькофлуором белым;  $\times 600$   
**Fig. 6.** Broncho-alveolar lavage microscopy in patient with mixed-infection of the lungs; calcofluor white stain,  $\times 600$

диагностирован у 5 % пациентов группы контроля ( $p = 0,0001$ ), «вероятный» – у 95 %.

До развития мукормикоза 100 % больных получали антимикотические препараты для лечения ИА, преимущественно вориконазол и каспофунгин. Антифунгальную терапию мукормикоза проводили 76 % больным (у 24 % пациентов диагноз был установлен посмертно). Применяли:

- позаконазол (800 мг/сут) у 62 % больных;
- амфотерицин В (1–1,5 мг/кг/сут) у 50 %;
- липидный комплекс амфотерицина В (3–5 мг/кг/сут) у 41 %;
- каспофунгин (70–50 мг/сут) у 41 %.



**Рис. 7.** Общая выживаемость онкогематологических больных с инвазивным аспергиллезом (ИА) (по Каплану–Майеру)  
**Fig. 7.** Overall survival in oncohematological patients with invasive aspergillosis (IA) (Kaplan–Mayer)

Продолжительность лечения составила от 3 до 236 дней (медиана – 45 дней). Почти 1/3 (32 %) больных получила комбинированную антимикотическую терапию. У 34 % пациентов с ИА и мукоормикозом применение антимикотиков сочетали с хирургическим лечением. Проводили синусотомию, лобэктомию, резекцию ребер и кишечника, некрэктомию кожи и мягких тканей. Хирургическое лечение у больных ИА применили в 2 % случаев ( $p = 0,0008$ ).

Общая выживаемость больных с сочетанной инфекцией в течение 12 нед составила 38 %, что значительно ниже выживаемости пациентов с ИА без микст-инфекции (81 %),  $p = 0,005$  (рис. 7). Исследование показало, что у больных ИА и мукоормикозом прогностически неблагоприятным фактором являлась диссеминация микотической инфекции ( $p = 0,009$ ).

### Обсуждение

ИА и мукоормикоз являются актуальной клинической проблемой у онкогематологических больных. Увеличение частоты развития ИМ связано не только с совершенствованием методов диагностики, но и с широким использованием алло-ТГСК, применением в лечении онкогематологических заболеваний более «агрессивных» схем цитостатической терапии, а также новых поколений иммуносупрессивных препаратов (моноклональных антител, ингибиторов фактора некроза опухоли альфа и др.) [5]. Успешное лечение бактериальных осложнений, а также применение вориконазола для терапии и профилактики ИА у онкогематологических пациентов привели к увеличению когорты больных с высоким риском развития инвазивного мукоормикоза, возбудителями которого являются низшие грибы класса *Zygomycetes*. Наше исследование также показало, что часть пациентов с сочетанной грибковой инфекцией (17 %) имели в анамнезе ИА до проведения алло-ТГСК, а мукоормикоз развился на фоне применения вориконазола в посттрансплантационном периоде. По данным аутопсий в многопрофильных стационарах различных стран мукоормикоз составляет от 8,3 до 13 % всех грибковых инфекций [6]. Во Франции за период с 2005 по 2007 г. зафиксирован 101 случай этого заболевания [7], тогда как в международный регистр больных мукоормикозом за этот же период включили 230 пациентов [8].

В соответствии с критериями EORTC/MSG (2008) [4], к основным факторам риска ИМ относят:

- длительную (более 10 дней) нейтропению;
- длительный (более 21 дня) прием ГКС;
- применение иммуносупрессивной терапии;
- РТПХ у пациентов после алло-ТГСК;
- СПИД и первичные иммунодефициты.

Следует отметить, что в последнее время для мукоормикоза характерно изменение спектра фоновых заболеваний. Если в конце прошлого столетия мукоормикоз развивался преимущественно у больных декомпенсированным сахарным диабетом, то в настоящее

время наиболее частыми фоновыми состояниями являются онкогематологические заболевания, среди которых преобладают острые лейкозы. В наших предыдущих исследованиях показано, что мукоормикоз развивается у онкогематологических больных сразу после или во время проведения цитостатической терапии, преимущественно после 4–5-го курса ее проведения [9]. Мы установили, что у включенных в наше исследование больных ИМ также развивался после 4–5-го курса ПХТ, что, вероятно, связано с использованием «агрессивных» схем цитостатической терапии у данной категории пациентов. Мы выявили, что сочетанная микотическая инфекция чаще развивалась у больных на фоне длительного агранулоцитоза (медиана – 25 дней) и лимфоцитопении (медиана – 15 дней) в постцитостатическом периоде или на фоне РТПХ.

Анализ данных нашего регистра больных ИА, результатов проведенного нами исследования, а также данные литературы позволяют говорить о том, что у онкогематологических больных поражение легких является наиболее частой клинической формой как аспергиллеза (90–97 %), так и мукоормикоза (61–76 %) [7, 9–11]. В то же время для микст-инфекции характерна более частая диссеминация процесса (45 %), достоверно ухудшающая прогноз заболевания.

Клиническая картина наряду с инфекционным синдромом характеризовалась наличием кровохарканья примерно у 1/4 всех больных. Отличительными радиологическими признаками были наличие полостей деструкции в легочной ткани (38 %), развитие гидроторакса (29 %) и выявление симптома «обратного ореола» (17 %).

Тем не менее основными диагностическими методами остаются определение ГМ в БАЛ и микологические исследования (микроскопия и посев) [12]. Доказано, что наибольшая диагностическая эффективность достигается при использовании всех вышеперечисленных методов [13]. Диагностика мукоормикоза основана на выявлении возбудителя при микроскопии, посевах или гистологическом исследовании биосубстратов, требует многократного исследования лабораторного материала из очагов поражения, что является трудно-выполнимой задачей из-за тяжести состояния пациентов. Согласно критериям диагностики микозов всем пациентам проводили микологическое исследование. Микроскопические признаки наличия мукоормикоза в биосубстратах выявили у всех больных, культуральные – у 69 %. У 24 % пациентов диагноз мукоормикоза установлен при исследовании аутопсийного материала. В то же время в Европе, по данным А. Skiada и соавт., мукоормицеты высевали у 74 % больных мукоормикозом [8].

В результате микологического обследования нами выявлен широкий спектр возбудителей ИМ у онкогематологических больных. Возбудителями мукоормикоза были *Rhizopus* spp., *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizomucor* spp., *Rhizomucor pusillus*, *Mucor* sp., а инвазивного



аспергиллеза — *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus* и *A. nidulans*. Эти данные сопоставимы с результатами наших предыдущих исследований больных мукомикозом без ИА [14]. Особенностью этиологии ИА при сочетанной инфекции является выделение культуры *A. nidulans* из биосубстратов.

Для эффективной терапии сочетанной микотической инфекции необходима адекватная антифунгальная терапия и хирургическое удаление очага поражения. Результаты наблюдения А. Skiada и соавт. продемонстрировали, что у 40 % больных использовали хирургическое лечение [8]. Хирургическое удаление очага поражения наряду с антимикотической терапией выполнено у 34 % пациентов, включенных в наше исследование.

В международных рекомендациях Европейской конференции по инфекциям при лейкемии (European Conference on Infections in Leukemia, ECIL) 2017 г. для стартовой терапии мукомикоза показано применение липидного комплекса амфотерицина В. Позаконазол рекомендован для применения после стабилизации состояния пациента, а также при невозможности стартовой терапии липидным амфотерицином В [15].

В нашем исследовании основным используемым препаратом для терапии мукомикоза у больных с сочетанной микотической инфекцией был позаконазол (62 %), примерно в половине случаев применяли амфотерицин В, у 1/3 пациентов — липидный комплекс амфотерицина В, реже — каспофунгин. Ранее было показано, что применение комбинированной антимикотической терапии при развитии мукомикоза достоверно улучшает прогноз заболевания [9]. В нашей когорте пациентов комбинированную терапию получили 32 % больных.

Согласно Российским национальным рекомендациям (2015 г.) и международным рекомендациям (ECIL-6, 2017 г.), вориконазол является препаратом 1-й линии для лечения ИА, к альтернативным препаратам отнесены липидный комплекс амфотерицина В, позаконазол и каспофунгин [15, 16].

При выявлении сочетанного ИМ, обусловленного мукомикозом и аспергиллами, необходима ранняя комплексная терапия. Однако, несмотря на применение новых антимикотических препаратов в нашем

исследовании, в течение 12 нед после начала лечения летальный исход наступил у 62 % пациентов. Это свидетельствует о необходимости разработки методов ранней диагностики мукомикоза.

### Выводы

По результатам проведенного нами исследования, в которое были включены 29 онкогематологических больных ИА и мукомикозом и 483 онкогематологических больных ИА, получены следующие данные:

1. Мукомикоз выявлен у 5,7 % онкогематологических пациентов с инвазивным аспергиллезом.
2. Сочетанная микотическая инфекция достоверно чаще развивается у больных острым лимфобластным лейкозом, реже — у больных множественной миеломой и миелодиспластическим синдромом ( $p = 0,001$ ).
3. Факторы риска: сочетанная микотическая инфекция достоверно чаще развивается у реципиентов алло-ТГСК (52 %,  $p = 0,001$ ). Другими факторами риска являются длительный агранулоцитоз, лимфоцитопения и терапия ГКС.
4. При развитии сочетанной инфекции достоверно чаще развивается диссеминация процесса (45 %,  $p = 0,0001$ ) и поражение придаточных пазух носа (17 %,  $p = 0,002$ ). Характерным клиническим признаком сочетания инвазивного аспергиллеза и мукомикоза является кровохарканье (24 %,  $p = 0,008$ ), КТ-признаками — наличие полостей деструкции (38 %), гидроторакс (29 %) и симптом «обратного ореола» (17 %).
5. Для смешанной инфекции характерно наличие возбудителя *A. nidulans* (17 %); основные возбудители мукомикоза — *Rhizopus* spp. (45 %), *Lichtheimia corymbifera* (20 %), *Rhizomucor* spp. (10 %), *Rhizomucor pusillus* (10 %) и *Mucor* spp. (10 %), *Rhizopus stolonifer* (5 %).
6. Антимикотическую терапию (позаконазол, амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В и каспофунгин) получали 76 % больных, хирургическое лечение — 34 %.
7. Сочетание инвазивного аспергиллеза и мукомикоза снижает общую 12-недельную выживаемость (38 % против 81 %,  $p = 0,005$ ). Прогностически неблагоприятным фактором является диссеминация микотического процесса ( $p = 0,009$ ).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Leventakos K., Lewis R., Kontoyiannis D. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them. Clin Infect Dis 2010;50(3):405–15. DOI: 10.1086/649879. PMID: 20047485.
2. Imai Y., Adachi Y., Kimura T. et al. An autopsy case of pulmonary fissure induced by zygomycosis. Int J Gen Med 2013;6:575–9. DOI: 10.2147/ijgm.s44701. PMID: 23874118.
3. Skiada A., Lanternier F., Groll A.H. et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3<sup>rd</sup> European Conference on Infections

- in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica* 2013;98(4):492–504.  
DOI: 10.3324/haematol.2012.065110.  
PMID: 22983580.
4. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. 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. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813–21.  
DOI: 10.1086/588660. PMID: 18462102.
  5. Baddley J.W. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2011;49(Suppl. 1):7–12.  
DOI: 10.3109/13693786.2010.505204.  
PMID: 20718606.
  6. Petrikos G., Skiada A., Lortholary O. et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012;54(Suppl. 1):23–34.  
DOI: 10.1093/cid/cir866.  
PMID: 22247442.
  7. Lanternier F., Dannaoui E., Morizot G. et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005–2007). *Clin Infect Dis* 2012; 54(Suppl 1):35–43. DOI: 10.1093/cid/cir880. PMID: 22247443.
  8. Skiada A., Pagano L., Groll A. et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):1859–67.  
DOI: 10.1111/j.1469–0691.2010.03456.x.  
PMID: 21199154.
  9. Klimko N.N., Khostelidi S.N., Volkova A.G. et al. Mucormycosis in haematological patients: case report and results of prospective study in Saint Petersburg, Russia. *Mycoses* 2014;57(Suppl. 3):91–6.  
DOI: 10.1111/myc.12247.  
PMID: 25187314.
  10. Saegeman V., Maertens J., Ectors N. et al. Epidemiology of mucormycosis: review of 18 cases in a tertiary care hospital. *Med Mycol* 2010;48(2):245–54.  
DOI: 10.1080/13693780903059477.  
PMID: 19568978.
  11. Климов Н.Н., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н. и др. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования. *Онкогематология* 2014;2:13–9. [Klimko N.N., Shadrivova O.V., Khostelidi S.N. et al. Invasive aspergillosis: results of multicenter study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;2:13–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-13-19.
  12. Ruhnke M., Bohme A., Buchheidt D. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology – guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). *Ann Oncol* 2012;23(4):823–33.  
DOI: 10.1093/annonc/mdr407.  
PMID: 21948809.
  13. Волкова А.Г., Попова М.О., Екушев К.А. и др. Роль бронхоскопии в диагностике инвазивного аспергиллеза легких у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2:72–6. [Volkova A.G., Popov M.O., Ekushev K.A. et al. The role of bronchoscopy in diagnosis invasive pulmonary aspergillosis in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2015;2:72–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-72-76.
  14. Климов Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В. и др. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования). *Онкогематология* 2017;2(12):14–22. [Klimko N.N., Khostelidi S.N., Shadrivova O.V. et al. Mucormycosis in oncohematology patients (results of the prospective study). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;2(12):14–22. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22.
  15. Tissot F., Agrawal S., Pagano L. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102(3):433–44.  
DOI: 10.3324/haematol.2016.152900.  
PMID: 28011902.
  16. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации. Отв. ред. Н.Н. Климов. 2-е изд. доп. и перераб. М.: Фармтек, 2015. [Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units. Russian recommendations. Ed. N. N. Klimko. Moscow: Farmtek, 2015. (In Russ.)].