

Инфекции, вызванные редкими плесневыми грибами, в гематологии

И.И. Калинина¹, У.Н. Петрова¹, О.В. Горонкова¹, Д.Д. Байдильдина¹, В.В. Синецкая¹, Л.А. Хачатрян¹, М.А. Масчан¹, Г.А. Клясова², А.А. Масчан¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва;

²ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва

Контакты: Ирина Игоревна Калинина burbir@mail.ru

Повсеместное распространение плесневых грибов и их смертельная опасность для иммунокомпроментированных больных делает данную проблему до настоящего времени одной из нерешенных в онкогематологии. В статье представлено описание 3 случаев развития редких плесневых грибковых инфекций у детей с онкогематологическими заболеваниями. Первый случай – девочка с острым миелобластным лейкозом и развитием *Acremonium spp.*, данный инфекционный эпизод был купирован при применении антимикотической терапии вориконазолом и восстановлении уровня гранулоцитов. У второго пациента с апластической анемией развился инвазивный микоз, вызванный *Fusarium spp.*; несмотря на проводимую комбинированную противогрибковую терапию и трансфузии донорских гранулоцитов, данная инфекция привела к смерти пациента. В третьем случае у больного с *Mucor spp.* диагноз был установлен только на аутопсии.

Ключевые слова: редкие плесневые грибы, *Acremonium spp.*, *Fusarium spp.* и *Mucor spp.*, дети с онкогематологическими заболеваниями

Infections caused by rare mold fungi in hematology

I.I. Kalinina¹, U.N. Petrova¹, O.V. Goronkova¹, D.D. Baidildina¹, V.V. Sinityna¹, L.A. Khachatryan¹, M.A. Maschan¹, G.A. Klyasova², A.A. Maschan¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Russian Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

Worldwide distribution of mold fungi and their extremely danger for immune compromise patients makes this issue one of the unsolved problems in modern oncology. Three cases of rare fungal infections in children with hematological malignancies are described. In the first case infection caused by *Acremonium spp.* in AML patients was controlled after voriconazole therapy and granulocytes recovery. The second patients with aplastic anemia died as a result of invasive fungal infection caused by *Fusarium spp.* despite of combined antifungal therapy and granulocytes transfusions. In the third case diagnosis of *Mucor mycosis* was made only at autopsy.

Key words: rare mold fungi, *Acremonium spp.*, *Fusarium spp.*, *Mucor spp.*, children, oncohematological diseases

Введение

Прогресс, достигнутый в последние годы в лечении гематологических и онкологических заболеваний, связан не только и не столько с усовершенствованием специфического медикаментозного лечения, сколько со значительным увеличением возможностей сопроводительной терапии. Особые успехи достигнуты в области контроля грибковых инфекций, при которых разработка четких диагностических и лечебных алгоритмов вкупе с появлением новых, более эффективных препаратов позволила существенно снизить летальность при инвазивных кандидозах и аспергиллезах, которая до недавнего времени достигала 60 % [1, 2]. Хотя спектр возбудителей инвазивных микозов остается неизменным и характеризуется явным доминированием кандидоза и аспергиллеза, отмечается рост доли редких инфекций, вызванных широко распространенными в окружающей природе мицелиальными грибами, принадлежащими к гиалогифомицетам и зигомицетам [3–5]. Данные грибковые осложнения

объединяют редкость возникновения, низкая чувствительность к применяемым системным антимикотикам и чрезвычайно тяжелое течение и плохой прогноз, особенно у иммунокомпрометированных пациентов.

Данный обзор мы посвятили грибковым инфекциям, вызванным такими редкими патогенами, как *Acremonium spp.*, *Fusarium spp.* и *Mucor spp.*

Описание клинических случаев

Случай № 1. З.К., 8 лет, диагноз: острый миелоидный лейкоз, М4-вариант, первый острый период. В качестве противогрибковой профилактики получала итраконазол 5 мг/кг/сут. На 18-й день от окончания двойной индукции АДЕ-НАМ в режиме «интенсивного тайминга» на фоне глубокой миелосупрессии у ребенка развились фебрильная лихорадка, тонзиллит, гингивит и стоматит и высыпания на коже. Высыпания имели пятнисто-папулезный характер, некоторые с везикуляцией (рис. 1).

В гемокультуре, взятой в первый день фебрилитета, выявлен рост *Enterococcus spp.* Получала лечение меропе-



Рис. 1. Элементы сыпи у больной ОМЛ, осложненным инфекцией, вызванной *Acetopitium spp.*

немом, амикацином, клиндамицином и валацикловиром. На 21-й день от окончания полихимиотерапии (ПХТ) (4-й день фебрилитета) появилось слезотечение из левого глаза. По данным компьютерной томографии (КТ) придаточных пазух носа: утолщена слизистая в передних отделах решетчатого лабиринта слева и пирамиде височной кости слева, что вкупе с клинической картиной трактовалось как синусит, по поводу чего к проводимой терапии добавлен филграс тим в суточной дозе 5 мкг/кг/с подкожно. Однако состояние ребенка ухудшалось, сохранялась фебрильная лихорадка, увеличилось количество элементов сыпи на коже. На 23-й день после ПХТ отмечено появление асимметричного отека мягких тканей лица слева в периорбитальной области с переходом на мягкие ткани щеки, нарастающего в динамике, а также гиперемия и отек в области внутреннего угла левого глаза, сужение глазной щели и слезотечение. Кроме того, развилась пневмония, а также клиника бурсита правого локтевого и левого коленного сустава. В гемограмме: $Le\ 0,7 \times 10^9/л$, $Hb\ 93\ г/л$, $Plt\ 17 \times 10^9/л$. $CRP\ 8,39\ мг/дл$. Учитывая выраженную отрицательную динамику, к терапии были добавлены линезолид, цiproфлоксацин и амфотерицин В (амфо-В) в дозе 1 мг/кг в сутки.

Была выполнена биопсия кожных образований с отправкой материала на гистологическое и микробиологическое исследование, по результатам которого через 11 дней был получен рост *Acetopitium spp.* Выполнена коррекция антибактериальной и противогрибковой терапии: амфо-В, цiproфлоксацин, меропенем и линезолид отменены, добавлен вориконазол 14 мг/кг/сут и продолжен филграс тим. На 4-й день приема вориконазола достигнут афебрилитет и прекратилось появление новых высыпаний. Однако на 35-й день после ПХТ и 14-й день приема вориконазола на фоне начала «выхода» из гранулоцитопении состояние девочки ухудшилось — с отрицательной динамикой за счет новой «волны» высокого фебрилитета и усугубления симптоматики бурсита (рис. 2) в виде увеличения отека, болезненности и ограничения движений в пораженных суставах.

На серии изображений левого коленного сустава, полученных при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ), было выявлено: большое количество свободной воспалительной жидкости в полости сустава; множественные очаговые поражения бедренной, большеберцовой и малоберцовой костей (рис. 3).

Выполнена пункция левого коленного сустава, получено 42 мл вязкой мутной жидкости. Цитологический анализ жидкости: цитоз $1360/мм^3$, лимфоциты 24 %, моноциты 10 %, с/я 58 %, п/я 3 %, эоз 4 %, баз 1 %. При микробиологическом исследовании роста микроорганизмов не получено.

Таким образом, у пациентки основными проявлениями грибковой инфекции, вызванной *Acetopitium spp.*, были: поражение кожи, синусит, пневмония, артрит, остеомиелит. Все они были полностью купированы через 47 дней от момента развития на фоне восстановления гемопоэза: $Le\ 4,8 \times 10^9/л$ (гранулоциты 3840/мкл), $Hb\ 122\ г/л$, $Plt\ 90 \times 10^9/л$. В дальнейшем была продолжена



Рис. 2. Поражение левого коленного сустава у больной ОМЛ, осложненным инфекцией, вызванной *Acetopitium spp.*



Рис. 3. МРТ костей больной ОМЛ, осложненным инфекцией, вызванной *Aspergillus spp.* Видны множественные мелкие литические изменения

терапия основного заболевания и пациентка умерла от сепсиса, вызванного синегнойной палочкой.

Случай № 2. Г.С., 16 лет, диагноз: приобретенная идиопатическая апластическая анемия, сверхтяжелая форма. Агенезия левой почки. При осмотре на момент поступления — пациент афебрилен, однако в области левого гребня подвздошной кости в точке выполнения трепанобиопсии был выявлен инфильтрат около 1 см в диаметре, с гнойным стержнем в центре, а также увеличение и болезненность регионарного пахового лимфатического узла. С целью профилактики грибковой инфекции больной получал позаконазол по 200 мг 3 раза в сутки. Учитывая наличие очага инфекции мягких тканей, получал антибактериальную терапию цефепимом и левофлоксацином. При проведении двукратного микробиологического исследования отделяемого из инфильтрата роста микроорганизмов получено не было. В дальнейшем, учитывая отрицательную динамику со стороны инфильтрата, — увеличение размеров до 1,5 см, появление болезненности — произведена смена антибактериальной терапии на цефоперазон/сульбактам и ванкомицин, достигнута положительная динамика в виде разрешения инфильтрата и купирования болезненности. Сохранялось изменение цвета кожных покровов в этой области в виде гиперпигментации. Пациенту был проведен курс терапии антитимоцитарным глобулином (АТГ) (атгам в суммарной дозе 160 мг/кг) с коротким курсом метилпреднизолона 1 мг/кг/сут в течение 19 дней (профилактика и лечение сывороточной болезни) и назначен циклоспорин А в дозе 2 мг/кг/сут.

На основании данных КТ легких, выявившей очаг перибронховаскулярной инфильтрации 5 мм в диаметре в средней доле правого легкого, доза позаконазола была увеличена до 800 мг/сут.

После завершения курса АТГ отмечались нейтропнический энтероколит с септическим шоком без микробиологического подтверждения, язвенно-некротический



Рис. 4. Элемент сыпи у больного апластической анемией, осложненной инфекцией, вызванной *Fusarium spp.* (правый глаз)

стоматит, гингивит с ростом *Stenotrophomonas maltophilia*. Пациент получал различные комбинации антибактериальных препаратов с учетом клинической картины и чувствительности *St. maltophilia*. На 27-й день от начала курса АТГ появились фебрилитет, плохое самочувствие, жалобы на оссалгии и миалгии в покое. На 35-й день от начала курса АТГ отмечалось появление мелких инфильтративных элементов на коже лица, живота, груди; болезненного инфильтрата размером до 0,8 см в диаметре, с последующим увеличением, на внутренней стороне нижней трети голени. На 39-й день появился элемент диаметром 0,5 см с гиперемией окружающих тканей на нижнем веке правого глаза (рис. 4), увеличение размеров очагов на голени, что свидетельствовало о диссеминации инфекции неустановленной этиологии. Продолжена комбинированная антибактериальная и противогрибковая терапия.

С 42-го дня от начала курса АТГ, учитывая присоединение отека лица, поясничной области, голеней, стоп), уплотнение дельтовидных мышц, дальнейшую прогрессию инфильтративных элементов в виде увеличения прежних и присоединения новых элементов, к проводимой терапии добавлен каспифунгин 50 мг/сут, отменен позаконазол и назначен вориконазол 12 мг/кг/сут. На 44-й день присоединились признаки дыхательной недостаточности, увеличилось количество «отсевов» на коже. Выполнено КТ легких: отмечено появление зон сниженной пневматизации разных размеров по типу «матового стекла», преимущественно в левом легком. Терапия: меропенем, тикарциллин/клавулановая кислота, ципрофлоксацин, каспифунгин, вориконазол, лосек, морфин, лазикс, инфузионная и трансфузионная терапия. На 46-й день от начала курса АТГ выполнена биопсия двух инфильтратов — в области нижней трети правой голени и на левом предплечье. В дальнейшем, учитывая диссеминацию инфекции на фоне антибактериальной терапии широкого

спектра действия и 8 дней комбинированной противогрибковой терапии вориконазолом и каспофунгином, медленный рост микроорганизмов при культуральном исследовании (плесневые грибы?), подозрение на диссеминированную грибковую инфекцию с поражением кожи, слизистых задней стенки глотки, мышцы, легких, был добавлен липидный комплекс амфо-В. Кроме того, проводили трансфузии донорских гранулоцитов в режиме 2–3 раза в неделю. При микробиологическом исследовании крови на 52-й день от начала АТГ получен рост мицелиальных грибов. Из биоптата (инфильтрат кожи) идентифицирован плесневый гриб *Fusarium spp.* Произведена смена центрального венозного катетера (ЦВК), микробиологическое исследование конца удаленного ЦВК – роста микроорганизмов не получено. С 56-го дня от начала курса АТГ начата стимуляция гранулоцитопоза ленограстимом 10 мкг/кг/сут внутривенно с последующим переходом на пег-филграстим в дозе 100 мкг/кг подкожно, без эффекта. На фоне проводимой антибактериальной (меропенем, тикариллин с клавулановой кислотой), противогрибковой (каспофунгин 75 мг/сут, вориконазол 12 мг/кг/сут, липосомальная форма амфо-В 1,5 мг/кг/сут, амфо-В 10 мг/сут) терапии, обезболивания морфином, введения колониестимулирующего фактора (G-CSF) и трансфузий донорских гранулоцитов была отмечена положительная динамика в состоянии пациента: уменьшение кратности фебрильных подъемов до 1–2 в сутки, отсутствие новых «отсевов» на коже, купирование дыхательной недостаточности, уменьшение болевого синдрома (стоматит, миалгии, болезненные очаги). Однако, несмотря на стимуляцию гранулоцитопоза G-CSF, сохранялся агранулоцитоз (максимальное количество гранулоцитов составляло 20–120/мкл). С 64-го дня от начала курса АТГ вновь отмечалось появление новых «отсевов» на коже (2 инфильтративных болезненных элемента в области левой стопы с невозможностью вставить на левую ногу), а также болезненность в области локтевых суставов с невозможностью их полного разгибания. При рентгенографии левой стопы выявлен остеолитический очаг 1 см в диаметре в V плюсневой кости (грибковый остеомиелит?) (рис. 5); при рентгенографии локтевых суставов в локтевых отростках обеих локтевых костей определялись очаги разрежения без четких контуров, а также единичный очаг деструкции в дистальном метафизе плечевой кости по латеральной поверхности и в медиальном надмыщелке. Изменения структуры костей те же, что и в костях стоп.

С конца января отмечалось снижение зрения справа (правый глаз). Осмотр окулиста: на ОД желтоватый очажок в макуле сетчатки, складчатость сетчатки в папилломакулярном пучке – центральный хориоретинит (вероятнее всего, грибковой этиологии). К проводимой противогрибковой терапии (липидный комплекс амфо-В 1,5 мг/кг/сут, каспофунгин 75 мг/сут, вориконазол по 12 мг/кг/сут) добавлен тербинафин (ламизил) 500–750 мг/сут перорально. По данным гемограммы сохранялась аплазия кроветворения ($Le\ 0,6–1,0 \times 10^9/l$,



Рис. 5. Рентгенологические изменения в V плюсневой кости у больного апластической анемией, осложненной инфекцией, вызванной *Fusarium spp.*

$Hb\ 91\ г/л$, $Plt\ 26 \times 10^9/l$), проводили ежедневные трансфузии препаратов крови, гранулоцитарной массы – 2–3 раза в неделю. Клиническая картина – фебрилитет, болевой синдром в левой стопе (остеолитический грибковый очаг в кости), правой голени (обширный болезненный инфильтрат мягких тканей на задней поверхности голени $3 \times 4\ см$), множественные мелкие грибковые «отсевы» на коже (пятнисто-папулезные гиперемированные плотные элементы), 4 обширных болезненных инфильтрата мягких тканей, выступающих над поверхностью кожи, багрово-синюшного цвета (на задней поверхности правой голени $4 \times 3\ см$ (рис. 6), на передней поверхности левой голени $1 \times 1\ см$ под черным струпом, на правой ягодице $1,5 \times 2\ см$ с черным струпом в центре, в области наружной поверхности левого голеностопного сустава $2 \times 2\ см$), эрозивно-язвенный стоматит.

Учитывая отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию через 90 дней от начала курса АТГ, тяже-



Рис. 6. Некротический очаг на задней поверхности правой голени у больного апластической анемией, осложненной инфекцией, вызванной *Fusarium spp.*

лое течение грибковой инфекции — диссеминированного инвазивного фузариоза на фоне аплазии кроветворения, частично поддающегося контролю на фоне лечения противогрибковыми препаратами и трансфузий донорских гранулоцитов, от проведения повторного курса АТГ было решено отказаться. Инициирован поиск неродственного HLA-совместимого донора в международном регистре. Однако донор найден не был. Дальнейшее ухудшение состояния с 133-го дня от начала курса АТГ за счет прогрессирования грибковой инфекции, сепсиса: на фоне сохраняющейся лихорадки отмечалось нарастание симптомов интоксикации, появление множественных новых грибковых «отсевов» на коже, не поддающихся подсчету, отекающего синдрома, нарастание геморрагического синдрома, выраженного болевого синдрома в мышцах. На 136-й день на фоне развития септического шока с полиорганной недостаточностью наступила смерть.

Случай № 3. Больной З.И., 2 года, диагноз: приобретенная идиопатическая апластическая анемия, сверхтяжелая форма. Проведен курс комбинированной иммуносупрессивной терапии атгамом (АТГ) в суммарной дозе 160 мг/кг и солу-медролом 1 мг/кг/сут. Профилактика грибковых инфекций проводилась итраконазолом 5 мг/кг/сут. Со 2-го дня от начала курса АТГ у пациента выявлена субфебрильная лихорадка до 37,7 °С, пятнистая сыпь на коже туловища и конечностей, была назначена эмпирическая антибактериальная терапия: цефоперазон/сульбактам и левофлоксацин. На 4-й день введения АТГ у ребенка выявлена фебрильная лихорадка, слабость, вялость, кожный геморрагический синдром, мелкопятнистая сыпь на конечностях и ягодицах (аллергическая реакция на АТГ? сверххронная сывороточная болезнь с болевым синдромом?), влажный кашель. В легких аускультативно выявлены единичные, сухие хрипы, дыхательной недостаточности не было. К терапии был добавлен ванкомицин. На 7-й день от начала АТГ — усиление фебрильной лихорадки до 3–4 подъемов за сутки, болевого синдрома, появился влажный кашель, Sat O₂ 97%. При аускультации легких — влажные хрипы, больше слева. Гемодинамика стабильная. Живот напряжен, печень + 2 см, селезенка + 1 см. Стул 2 раза в сутки, жидкий. Диурез адекватный. Посев крови выполнялся 1 раз в 2–3 дня, роста микроорганизмов не выявлено. CRP 22,3 мг/дл. Получал различные комбинации антибактериальной терапии. По данным КТ грудной клетки (рис. 7): выявлены крупные сливные зоны пневматической инфильтрации с перифокальным снижением пневматизации, с положительной воздушной бронхографией, с инфильтрацией костальной плевры в задних отделах левого легкого. В правом легком кроме крупных инфильтратов присутствовало несколько более мелких периваскулярных уплотнений. Плеврального выпота не было.

С 8-го дня в терапию добавлены противогрибковые препараты: вориконазол 14 мг/кг/сут, каспифунгин 50 мг/м²/сут. Доза преднизолона снижена в 2 раза (0,5 г/кг/сут), однако введение препарата было продолжено с целью профилактики сывороточной болезни, про-

водилось обезболивание морфином (боль в грудной клетке, животе). С 9-го дня от начала терапии АТГ отмечено появление дыхательной недостаточности — одышка до 35 дыханий в минуту, снижение Sat O₂ до 89%. Фебрильная лихорадка до 3 подъемов за сутки. На 10-й день выявлены проявления пареза кишечника, отекающего синдрома. В анализе крови: Le 1,0 × 10⁹/л, Hb 89 г/л, Plt 23 × 10⁹/л. Гипоальбуминемия 20 г/л, CRP 34,7 мг/дл. На 11-й день от начала курса АТГ ухудшение состояния за счет появления неврологической симптоматики: правосторонний гемипарез, клонические судороги (подергивания мышц правых конечностей, мышц живота). Ребенок в сознании, выполняет простые команды. Зрачки OD > OS, сглаженность правой носогубной складки. Осмотр невропатолога: острое нарушение мозгового кровообращения? Грибково-бактериальный энцефалит? Выполнена КТ головного мозга (рис. 8) — в левой теменной доле визуализировалось массивное округлое псевдокистозное включение с высокоплотными капсулоподобными включениями. Общий размер патологической зоны 54 × 61 мм. Левый боковой желудочек сдавлен. Срединные структуры не смещены. Ликвородинамика не нарушена. Субарахноидальные пространства сужены только в месте локализации патологического образования. Краниовертебральный переход без особенностей. Наиболее вероятно грибковое поражение центральной нервной системы — аспергиллез?

Таким образом, у ребенка со сверхтяжелой апластической анемией, вероятной инвазивной грибковой инфекцией легких (аспергиллез?) диагностировано поражение головного мозга, вероятно, также грибковой этиологии. Продолжена противогрибковая терапия (вориконазол, каспифунгин), отменен преднизолон. В дальнейшем состояние мальчика стремительно ухудшалось, нарастала дыхательная недостаточность и неврологическая симптоматика (судороги, кома), потребовавшие перевода в отделение реанимации и проведения искусственной вентиляции легких. На 13-й день от начала терапии констатирована смерть больного.



Рис. 7. КТ легких больного апластической анемией, осложненной инфекцией, вызванной *Mucor spp.*



Рис. 8. КТ головного мозга больного апластической анемией, осложненной инфекцией, вызванной *Mucor spp.*

При проведении культурального исследования аутопсийного материала (ткани легких, головного мозга, печени, почек) получен рост *Mucor spp.* (*Zygomycetes*).

Обсуждение

Повсеместное распространение мицелиальных грибов — в почве, на растениях, на пищевых продуктах и их безопасность для не иммунокомпрометированных больных, но смертельная опасность для больных онкогематологического профиля требует высокой настороженности от врачей-клиницистов в развитии инвазивного микоза, вызванного редкими мицелиальными грибами.

Усовершенствование методов микробиологического выделения и идентификации патогенных организмов; широкое применение противогрибковых препаратов, особенно азолов и амфо-В, которые подавляют чувствительные виды и ведут к повышению вероятности инфекций, вызванных резистентными видами; более широкое применение интенсивной ПХТ и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) от неродственного или частично совместимого донора стали причиной повышения частоты редких грибковых возбудителей. Даже несмотря на большую настороженность, диагноз инвазивного микоза порой устанавливается поздно в связи с неспецифичностью клинических проявлений и тяжестью состояния больного, что не позволяет провести инвазивные диагностические процедуры. Факторы риска развития инвазивного поражения одинаковы для всех грибковых патогенов: длительная нейтропения, применение глюкокортикоидов и/или иммуносупрессоров, реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов ГСК [3, 5–9]. Диагностика данных видов

мицелиальных грибов основана преимущественно на выявлении мицелия в материале из очага поражения, фунгемиа выявляется редко. Серологические методы диагностики не разработаны. Чаще достоверный диагноз устанавливается лишь на аутопсии, поскольку инвазивная биопсийная диагностика крайне затруднена у пациентов в тяжелом клиническом состоянии и с тяжелой тромбоцитопенией. Фактически безопасное патогистологическое исследование можно выполнить только при наличии кожного поражения, как это было сделано у пациентов № 1 и № 2.

Acromonium spp. — мицелиальные грибы, светлоокрашенные гиалогифомицеты. Отличаются резистентностью *in vitro* к амфо-В, эхинокандинам, флуконазолу и итраконазолу. Могут быть чувствительны к вориконазолу *in vitro*, однако клинический успех зависит не только от чувствительности к антимикотикам, но прежде всего от восстановления нарушенных факторов иммунитета. У иммунокомпрометированных пациентов основными клиническими проявлениями являются поражение легких, придаточных пазух носа, фунгемиа и диссеминация. Пути проникновения грибов в организм больного — ингаляционный (легкие, придаточные пазухи), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), внутрисосудистый катетер. Особенностью гематогенной диссеминации является частое поражение кожи и подкожной клетчатки [10–12].

Fusarium spp. — так же как и *Acromonium spp.*, являются мицелиальными грибами, светлоокрашенными гиалогифомицетами, могут проникать через поврежденную кожу. В структуре плесневых грибов занимают 2-е место после инвазивного аспергиллеза. Резистентны *in vitro* к эхинокандинам, флуконазолу, итраконазолу. Чувствительны к вориконазолу, позаконазолу, амфо-В. Чаще всего возбудитель попадает в организм больного ингаляционным путем, реже — через поврежденную кожу. Диссеминация фузариоза происходит на фоне длительной и глубокой гранулоцитопении. Особенностью является поражение глаз (специфический кератит) и поражение кожи (до 70 %) при диссеминации, элементы представляют собой болезненные эритематозные папулы, подкожные узелки с очагом некроза в центре, которые превращаются в длительно незаживающие язвы с дном, покрытым черным струпом. В гемокультуре данный возбудитель определяется у 40–60 % больных. Данный патоген является ангиоинвазивным, может поражать артерии с последующим развитием тромбозов, инфарктов. Клинические и рентгенологические проявления поражения легких сходны с инвазивным аспергиллезом [6, 13, 14].

Mucor spp. — мицелиальный грибок, относящийся к классу *Zygomycetes*. Возбудитель резистентен к азолам (кроме позаконазола), эхинокандинам. *In vitro* чувствителен к амфо-В. Клиническое течение характеризуется быстрым разрушением всех тканевых барьеров, поражением сосудов, гематогенной диссеминацией с последующим развитием тромбозов и некрозов

тканей. Путь инфицирования преимущественно ингаляционный, может попадать через поврежденную кожу (травмы, ожоги) и через ЖКТ. Основными клиническими вариантами являются: риноцеребральный – 40–50 % случаев (вовлечение в процесс тканей орбиты, лица, твердого неба, головного мозга); легочный – 15–25 % (кашель, боль в груди, кровохарканье, легочное кровотечение); с поражением кожи и подкожной клетчатки – 10–20 % (отек, гиперемия, боль, некротические язвы с черным струпом); ЖКТ – 2–7 % (боль в животе, кровотечение, некроз, перфорация); диссеминированный зигомикоз – 2–23 % (поражение любых органов и тканей) [9, 15].

Терапия. Несмотря на доступность новых эффективных антимикотиков лечение редких грибковых инфекций остается чрезвычайно трудным. Для успешной терапии необходимо раннее начало антимикотической терапии и восстановление противoinфекционной защиты [16]. Без разрешения нейтропении выздоровление от грибковой инфекции практически невозможно, медикаментозная терапия лишь препятствует прогрессии процесса. Таким образом, основная роль в терапии принадлежит лечению основного заболевания, применению G-CSF и трансфузий донорских гранулоцитов [17–19]. Особую роль в терапии зигомикоза и фузариоза играет хирургическое иссечение пораженных тканей [20]. Основным препаратом выбора для терапии *Acremonium* spp. является вориконазол 14 мг/кг/сут; для терапии *Fusarium* spp. – вориконазол 14 мг/кг/сут или позаконазол 800 мг/сут, липидные формы амфо-В 3–5 мг/кг/сут; для терапии *Mucor* spp. – липидные формы амфо-В 3–5 мг/кг/сут [21] и позаконазол 800 мг/сут [22, 23]. Возможно проведение комбинированной антимикотической терапии [24].

Прогноз при всех плесневых грибковых инфекциях неблагоприятный, особенно у пациентов с ней-

тропией. В данной группе летальность составляет до 100 %.

В случае № 1 эпизод грибковой инфекции (*Acremonium* spp.) был купирован с помощью проведения антимикотической терапии вориконазолом, и наиболее важным фактором явилось восстановление количества лейкоцитов. Хочется отметить, что поражение костей было установлено только после проведения МРТ-исследования, тогда как по данным рентгенографии и КТ изменений выявлено не было. В связи с развитием данного осложнения ребенку длительное время не проводилась специфическая терапия острого миелоидного лейкоза.

Случай № 2 (*Fusarium* spp.). Возможно, заражение пациента произошло до поступления в стационар, о чем говорит наличие очага (внешне похожего на очаги, развившиеся позже) в месте выполненной по месту жительства трепанобиопсии, однако микробиологическое исследование материала, взятого специальным тампоном из некротических тканей, оказалось негативным, а наличие *Fusarium* spp. было выявлено только после проведения биопсии очагов. Следует подчеркнуть, что пациент получал позаконазол в дозе 600 мг/сут, затем 800 мг/сут, однако это не остановило прогрессии грибковой инфекции.

Случай № 3 (*Mucor* spp.). Тяжесть состояния, неспецифичность клинических проявлений, быстрота течения инфекционного процесса не позволили спасти жизнь ребенка; диагноз грибкового поражения был установлен только после проведения аутопсии. От момента развития первых клинических симптомов поражения легких до смерти прошло 7 дней.

Таким образом, развитие грибковой инфекции, вызванной редкими патогенами, является до настоящего времени нерешенной проблемой в терапии пациентов с различными гематологическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

- Groll A.H., Lehrnbecher T. New antifungal drugs and the pediatric cancer patient: current status of clinical development. *Klin Padiatr* 2005;217(3): 158–68.
- Groll A.H., Walsh T.J. Fungal infections in the pediatric patient. In: Anaissie E., McGinnis M., Pfaller M., eds. *Clinical mycology*. 1-st ed. N.Y.: Churchill Livingstone, 2003. Pp. 417–42.
- Marr K.A., Carter R.A., Crippa F. et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909–17.
- Pagano L., Caira M., Candoni A. et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068–75.
- Kontoyiannis D.P., Wessel V.C., Bodey G.P. et al. Zygomycosis in the 1990-s in a tertiary – care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000;30:851–6.
- Musa M.O., Al Eisa A., Halim M. et al. The spectrum of *Fusarium* infection in immunocompromized patients with haematological malignancies and in non-immunocompromized patients: a single institution experience over 10 years. *Br J Haematol* 2000;108:544–8.
- Nenoff P., Kelemann S., Schober R. et al. Rhinocerebral zygomycosis following BMT in chronic myelogenous leukemia. Report of a case and review of the literature. *Mycoses* 1998;41:365–72.
- Gonzales C.E., Couriel D.R., Walsh T.J. Disseminated zygomycosis in a neutropenic patient: successful treatment with amphotericin B lipid complex and granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis* 1997;24:192–6.
- Singh N., Aguado J.M., Bonatti H. et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective, matched case-control study to assess risk for disease and outcome. *J Infect Dis* 2009;200(6): 1002–11.
- Fincher R.M., Fisher J.F., Lovell R.D. et al. Infection due to the fungus *Acremonium* (*Cephalosporium*). *Medicine* (Baltimore) 1991;70:398–409.
- Schell W.A., Perfect J.R. Fatal, disseminated *Acremonium strictum* infection

- in a neutropenic host. *J Clin Microbiol* 1996;34:1333–6.
12. Roilides E., Bibashi E., Acritidou E. et al. *Acremonium* fungemia in two immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:548–50.
13. Raad I., Tarrand J., Hanna H. et al. Epidemiology, molecular mycology and environmental sources of *Fusarium* infection in patients with cancer. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:532–7.
14. Boutati E.I., Anaissie E.J. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997;90:999–1008.
15. Gonzales C.E., Rinaldi M.G., Sugar A.M. Zygomycosis. *Infect Dis Clin* 2002;16:895–914.
16. Caillot D., Mannone L., Cuisenier B., Couaillier J.F. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 2:54–61.
17. Liles W.C., Huang J.E., Van Burik J.A. et al. Granulocyte colony-stimulating factor administered *in vivo* augments neutrophil-mediated activity against opportunistic fungal pathogens. *J Infect Dis* 1997;175:1012–5.
18. Sahin B., Paydas S., Cosar E. et al. Role of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of mucormycosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:866–9.
19. Bodey G.P., Anaissie E., Gutterman J. et al. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant therapy for fungal infection in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1993;17:705–7.
20. Tedder M., Spratt J.A., Anstadt M.P. et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1044–50.
21. Walsh T.J., Hiemenz J.W., Seibel N.L. et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998;26:1383–96.
22. Alexander B., Perfect J., Daly J. et al. Posaconazole as salvage therapy in patients with invasive fungal infections after solid organ transplant. *Transplantation* 2008;86:791–6.
23. Peel T., Daffy J., Thursky K. et al. Posaconazole as first line treatment for disseminated zygomycosis. *Mycoses* 2008;51:542–5.
24. Walsh T.J., Kontoyannis D.P. What is the role of combination therapy in management of zygomycosis? *Clin Infect Dis* 2008;47:372–4.