

Инвазивный мукомикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования)

Н.Н. Климко¹, С.Н. Хостелиди¹, О.В. Шадринова¹, Т.С. Богомолова¹, Ю.Л. Авдеенко¹, А.Г. Волкова², М.О. Попова², И.А. Михайлова², А.С. Колбин³, Э.Г. Бойченко³, Н.В. Медведева⁴, Э.И. Подольцева⁴, А.В. Климович⁴, М.Б. Белогурова⁴, И.С. Зюзгин⁵, О.С. Успенская⁶, В.Н. Семелев⁷, Н.И. Пономарева⁸, Г.К. Абдилова⁹, Л.С. Зубаровская², Б.В. Афанасьев²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

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

³Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3;

⁴Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детская городская больница № 1»; Россия, 198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14, лит. А;

⁵ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁶ГБУЗ Ленинградской области «Ленинградская областная клиническая больница»;

Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45–49;

⁷ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;

Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

⁸ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский просп., 117;

⁹Республиканское государственное казенное предприятие «Научный центр педиатрии и детской хирургии» Минздрава

Республики Казахстан; Республика Казахстан, 050040 Алматы, ул. Аль-Фараби, 146

Контакты: Николай Николаевич Климко n_klimko@mail.ru

С 2004 по 2016 г. были проспективно обследованы 59 онкогематологических пациентов с мукомикозом (21 ребенок, 38 взрослых). Наиболее частыми фоновыми заболеваниями были острые лейкозы (64 %), основными факторами риска – длительные (медиана – 30 дней) агранулоцитоз и лимфоцитопения после интенсивной цитостатической и (или) кортикостероидной терапии, а также после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Возбудителями мукомикоза являлись *Rhizopus spp.* (47 %), *Rhizomucor spp.* (28 %), *Lichtheimia corymbifera* (17 %) и *Mucor spp.* (8 %). У детей чаще выделяли *Lichtheimia corymbifera*, у взрослых – *Rhizopus* и *Mucor spp.* Мукомикоз начинался с поражения легких (73 %) и придаточных пазух носа (15 %), дальнейшее вовлечение других органов и систем выявили у 44 % пациентов. Противогрибковые препараты (позаконазол, липидный комплекс амфотерицина В, каспофунгин, амфотерицин В) получали 78 % больных, хирургическое лечение – 47 %. Общая выживаемость больных в течение 3 мес составила 59 %. Негативными прогностическими факторами являлись: длительно текущий агранулоцитоз, продолжительное применение глюкокортикостероидов, поражение не менее 2 органов, кровохарканье и двустороннее поражение легких с гидротораксом. Позитивными прогностическими факторами была ремиссия фонового заболевания, а также применение комбинированной антимикотической терапии.

Ключевые слова: мукомикоз, острый лейкоз, позаконазол, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Lichtheimia corymbifera*, *Mucor*

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22

Mucormycosis in oncohematology patients (results of the prospective study)

N.N. Klimko¹, S.N. Khostelidi¹, O.V. Shadrivova¹, T.S. Bogomolova¹, Y.L. Avdeenko¹, A.G. Volkova², M.O. Popova², I.A. Mihailova², A.S. Kolbin³, E.G. Boychenko³, N.V. Medvedeva⁴, E.I. Podoltseva⁴, A.V. Klimovich⁴, M.B. Belogurova⁴, I.S. Zuzgin⁵, O.S. Uspenskaya⁶, V.N. Semelev⁷, N.I. Ponomareva⁸, G.K. Abdilova⁹, L.S. Zubarovskaya², B.V. Afanasiev²

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

³Children City Hospital No 1; 14 Avangardnaya St., Saint Petersburg, 198205, Russia

⁴City Clinical Hospital No 31; 3 Dinamo St., St. Petersburg, 197110, Russia;

⁵N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;

68, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁶Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg; 45–49 Lunacharskogo Prosp., St. Petersburg, 194291, Russia;

⁷S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

⁸Russian Children Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospect, Moscow, 119571, Russia;

⁹Republican State Fiscal Organization Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery; 146, Al'-Farbi str., Almaty, Kazakhstan, 050040

In 2004–2016 we prospectively observed 59 oncohematology patients with mucormycosis, 21 children and 38 adults. The most frequent underlying diseases were acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia (64 %), and main risk factors were cytostatic chemotherapy and allogeneic HSCT with prolonged (median – 30 days) neutropenia and lymphocytopenia. The etiology agents were Rhizopus spp. (47 %), Rhizomucor spp. (28 %), Lichtheimia corymbifera (17 %) and Mucor spp. (8 %). Lichtheimia corymbifera was found more often in children, Rhizopus and Mucor spp. in adults. Pulmonary mucormycosis was main clinical form (73 %), and ≥ 2 organs involvement was noted in 44 % patients. Antifungal therapy was used in 78 % patients, surgery – in 47 %. In treated with antifungals patients 12 weeks overall survival was 59 %. The positive prognostic factors were remission of underlying disease and combination antifungal therapy.

Key words: acute leukemia, mucormycosis, Lichtheimia corymbifera, Mucor, posaconazole, Rhizopus, Rhizomucor.

Введение

Инвазивные микозы – распространенные осложнения у онкогематологических больных. Это связано не только с совершенствованием методов диагностики микозов, но и с более «агрессивными» схемами цитостатической терапии, широким использованием трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и органов как «терапии спасения» [1]. Кроме того, инвазивные микозы отличаются агрессивным течением и достаточно высоким уровнем летальности. Одной из таких инфекций является мукормикоз. Следует отметить, что рост распространенности мукормикоза у онкогематологических больных отмечен во всем мире, и именно острые лейкозы становятся основным фоновым заболеванием для данной инфекции в развитых странах [2]. В исследовании, проведенном в 2009 г. A.S. Ibrahim, показано, что осложнение мукормикозом значительно удлиняет пребывание пациента в стационаре, увеличивает нагрузку на службы интенсивной терапии и стоимость лечения почти на 100 тыс. долларов [3]. Причем у этой категории больных летальность в течение 90 дней (от установления диагноза) составила 20–78 % [4, 5].

В настоящее время особенности течения мукормикоза у онкогематологических больных представлены на основании изучения небольших когорт больных [2].

Цель данного проспективного исследования – изучение факторов риска, этиологии, клинических проявлений, способов и результатов лечения мукормикоза у онкогематологических больных.

Материалы и методы

В проведенное авторами статьи проспективное исследование 2004–2016 гг. были включены 84 больных мукормикозом в возрасте от 3 мес до 74 лет (медиана возраста равнялась $34,5 \pm 15,0$ лет), в том числе дети (27 %) и взрослые (73 %). В этой когорте больных мужчин было больше, чем женщин (56 % vs. 44 %). Кроме демографических сведений, учитывали более 200 показателей: анамнез заболевания и жизни пациентов, данные о наличии факторов риска развития инвазивных микозов, результатах обследования и лечения и др.

Лабораторная диагностика включала микроскопическое и культуральное исследования. Из образцов биосубстратов (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж,

аспират из околоносовых придаточных пазух и др.) готовили препараты в просветляющей жидкости (10 % раствор КОН в 10 % водном растворе глицерина) с добавлением флуоресцирующего маркера (калькофлуор белый). Окрашенный препарат просматривали в люминесцентном микроскопе, отмечали наличие нитей несептированного мицелия, ветвящихся под углом 90°.

Биопсийный, операционный или секционный материал после фиксации формалином подвергали обезжизиванию и заливали в парафиновые блоки, из которых изготавливали срезы толщиной 4 мкм. В дальнейшем срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили PAS-реакцию (periodic acid – Schiff reaction) и окраску по методу Гомори–Грокотта для выявления элементов гриба в тканях.

Для уточнения диагноза с 2013 г. использовали молекулярно-генетическую идентификацию мукормицетов из культур, а также из клинического материала (бронхоальвеолярный лаваж, гистологические препараты).

Для диагностики мукормикоза проводили компьютерную томографию (КТ) легких и придаточных пазух носа в режиме высокого разрешения, магнитную резонансную томографию (МРТ), фибробронхоскопию, плевральные и люмбальные пункции, пункции придаточных пазух носа, а также биопсию тканей и патоморфологические исследования.

Диагностировали мукормикоз и оценивали эффективность лечения на основании критериев Европейской организации по изучению и лечению рака (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) и исследующей микозы группы (Mycoses Study Group, MSG) Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (The National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) США [6, 7]. Внутрибольничный мукормикоз определяли на основании критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1979 г.) с учетом дополнений 1993 г. Мукормикоз считали внутрибольничным, если инфекция развилась через 48 ч и более после поступления в лечебное учреждение, а также если пациент повторно поступал в стационар с установленной инфекцией, явившейся следствием предыдущей госпитализации [8].

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10.1 (StatSoft, Inc., США). Описатель-

ная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате $M \pm s$, в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате $Me [Q1; Q3]$). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для сравнения 2 несвязанных групп по количественным признакам применялся тест Манна–Уитни. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводили с использованием теста хи-квадрат и точного критерия Фишера. При проверке гипотез результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Мейера с построением графических кривых.

Результаты

С 2004 по 2016 г. нами были обследованы 59 гематологических и онкологических больных, проходивших лечение в 9 лечебно-профилактических учреждениях, что составило 70 % от общего числа больных мукомикозом. Среди них были 33 (56 %) мужчины и 23 (44 %) женщины в возрасте от 3 до 74 лет (медиана 27 ± 15 лет), а также 21 (36 %) ребенок в возрасте от 3 до 17 лет (медиана 11 ± 3 лет), из них 40 % мальчиков и 60 % девочек.

Установлено, что наиболее часто мукомикоз развивался у пациентов с острыми лейкозами (64 %), реже фоновыми заболеваниями были нейробластома, лимфогранулематоз, неходжкинская лимфома, апластическая анемия, анемия Фанкони, миелодиспластический синдром, миелоидная саркома и миеломная болезнь (табл. 1).

У 93 % онкогематологических больных мукомикоз развивался как внутрибольничная инфекция после длительного нахождения в стационаре ($n = 55$). Следует отметить, что данная инфекция проявлялась в среднем на 37-й день госпитализации (медиана равна 37 ± 10). Детей мукомикоз поражал только в стационаре, в то время как у взрослых наблюдали и внебольничный вариант его развития.

Изучение факторов риска показало, что мукомикоз развивался сразу после или во время проведения цитостатической полихимиотерапии, причем преимущественно после 4–5-го курса ее проведения. Длительный агранулоцитоз в течение месяца до диагностики мукомикоза выявляли у 85 % больных, медиана продолжительности агранулоцитоза — 30 дней. Лимфоцитопению определяли несколько реже (75 % больных), медиана продолжительности — 30 дней (табл. 2).

Глюкокортикостероиды (ГКС) получали 2/3 больных, причем половина из них — длительно, в составе иммуносупрессивной терапии по поводу острой и / или хронической реакции «трансплантат против хозяина». Медиана продолжительности применения ГКС составила 48 дней, но следует отметить, что у де-

Таблица 1. Фоновые заболевания у больных мукомикозом

Table 1. Underlying diseases in patients with mucormycosis

Нозология (МКБ-10*) Nosology (ICD-10*)	Всего больных, N = 59, абс (%) Total number of patients, N = 59, total (%)	Число больных, % Number of patients, %	
		среди детей, n = 21 children, n = 21,	среди взрослых, n = 38, adults, n = 38
Острый миелобластный лейкоз Acute myeloid leukemia	23 (39,0)	38	40
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	15 (25,0)	33	21,0
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	4 (7,0)	0	10,0
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's Lymphoma	3 (5,0)	0	8,0
Хронический лимфолейкоз Chronic lymphocytic leukemia	3 (5,0)	0	8,0
Нейробластома Neuroblastoma	3 (5,0)	10	2,5
Волосатоклеточный лейкоз Hairy cell leukemia	1 (1,7)	0	2,5
Апластическая анемия Aplastic anemia	1 (1,7)	5	0
Анемия Фанкони Fanconi anemia	1 (1,7)	5	0
Миелодиспластический синдром Myelodysplastic syndrome	1 (1,7)	5	0
Миелоидная саркома Myeloid sarcoma	1 (1,7)	5	0
Миелофиброз Myelofibrosis	1 (1,7)	0	2,5
Хронический миелолейкоз Chronic myeloid leukemia	1 (1,7)	0	2,5
Миеломная болезнь Multiple myeloma	1 (1,7)	0	2,5

*Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

*The International Classification of Diseases, 10th revision

тей она была короче, чем у взрослых. После аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток мукомикоз развивался у 44 % больных (одинаково часто у детей и взрослых), преимущественно в позднем посттрансплантационном периоде (медиана периода после трансплантации до выявления мукомикоза — 127 дней).

Таблица 2. Факторы риска и фоновые состояния у больных мукомикозом при онкогематологической патологии

Table 2. Risk factors and underlying conditions in oncohematology patients with mucormycosis

Факторы риска и фоновые состояния Risk factors and underlying conditions	Всего больных, N = 59, абс (%) Total number of patients, N = 59, total (%)	Число больных, % Number of patients, %	
		среди детей, n = 21 children, n = 21	среди взрослых, n = 38, adults, n = 38
Полихимиотерапия Chemotherapy	54 (93)	100	87
Число курсов полихимиотерапии Number of polychemotherapy courses	4*	4 vs. 5	
Агранулоцитоз Agranulocytosis	50 (85)	91	82
Длительность агранулоцитоза, дни Duration of agranulocytosis, days	30*	35 vs. 20	
Лимфоцитопения Lymphocytopenia	44 (75)	85	69
Длительность лимфоцитопении, дни Duration of lymphocytopenia, days	30*	22 vs. 30	
Глюкокортикостероиды Glucocorticosteroids	39 (66)	67	66
Длительность приема глюкокортикостероидов, дни Duration of glucocorticosteroids, days	48*	21 vs. 50	
Аллогенная трансплантация стволовых кроветворных клеток Allogeneic haematopoietic stem cells transplantation	26 (44)	43	45

* Медиана.

* Median.

Следует отметить, что у 52 % больных мукомикоз диагностировали через 1–225 дней после выявления инвазивного аспергиллеза. Причем последний достоверно чаще обнаруживали у взрослых ($p = 0,03$).

Исследование показало, что первичный очаг поражения, как правило, локализовался в легких (73 %) и придаточных пазухах носа (15 %) как у детей, так и у взрослых, а в единичных случаях находился в костной ткани, кишечнике, коже и мягких тканях (табл. 3). Дальнейшее распространение процесса и вовлечение других органов и систем развилось у 42 % больных, причем с одинаковой частотой в разных возрастных группах.

Клинические исследования включали сбор субъективных и объективных данных (запись жалоб, объективный осмотр). Почти у всех (89 %) больных отмечалось повышение температуры тела (более 38,5 °C). При первичном поражении легких сухой кашель, периодами со скудной мокротой, наблюдали у 63 % пациентов, у 32 % из них он сопровождался кровохарканьем. Чуть более половины больных отмечали локальный болевой синдром (53 %) и одышку (51 %). Заболевание протекало одинаково тяжело в разных возрастных группах. При первичном поражении придаточных пазух носа всех больных беспо-

коили локальные боли, признаки кровотечения наблюдали в 73 % случаев. Некроз тканей и характерный черный струп присутствовали у 2/3 больных с поражением придаточных пазух носа (рис. 1). У пациентов с первичным поражением кишечника основными клиническими признаками были симптомы «острого живота», интенсивность которых постепенно нарастала.

Для выявления поражения различных органов и систем пациентам проводили инструментальные исследования — КТ легких (всем больным) и околоносовых придаточных пазух, МРТ, ультразвуковое исследование (рис. 2). У всех больных с поражением легких ($n = 43$) на начальных этапах заболевания выявляли очагово-инфильтративные изменения. В 47 % случаев поражение было односторонним, в 53 % — двусторонним. При этом следует отметить, что из 43 больных в 53 % случаев отмечали наличие гидроторакса, в 40 % — междолевого плеврита. Симптом «серпа» описан у 1/4 пациентов. КТ придаточных пазух носа выполнили 47 % из 43 больных. Признаки синусита определены у 32 %. МРТ головного мозга проводили 32 % больных, у 5 человек выявили очаговые поражения. Достоверных различий в частоте проведения инструментальных методов обследования и описан-

Таблица 3. Локализация мукормикоза у онкогематологических больных

Table 3. Localization of mucormycosis in oncohematological patients

Локализация мукормикоза Localization of mucormycosis	Всего больных, N = 59, абс (%) Total number of patients, N = 59, total (%)	Число больных, % Number of patients, %	
		среди детей, n = 21 children, n = 21	среди взрослых, n = 38, adults, n = 38
Легкие Lung	43 (73)	67	76
Риноцеребральная область Rhinocebral area	9 (15)	29	8
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	5 (8)	5	11
Кожа и мягкие ткани Skin and soft tissues	1 (2)	0	2,5
Почка Kidney	1 (2)	0	2,5 %
Два и более органа Two or more organs	25 (42)	43	42



Рис. 1. Некроз тканей («черный струп») при поражении придаточных пазух носа у больной хроническим лимфолейкозом

Fig. 1. Tissues necrosis in patient with chronic lymphocytic leukemia and paranasal sinuses involvement

ных результатах между разными возрастными группами выявлено не было.

Из очагов поражения для микологического исследования с целью идентификации возбудителя заболевания проводили забор материала (биосубстраты: мокрота, промывная жидкость из бронхов, плевральная и спинномозговая жидкости, промывные воды придаточных пазух носа, биоптаты). Наличие ветвящегося под прямым углом несептированного мицелия отмечали у 100 % больных (рис. 3).

Рост культуры микромицетов был получен у 61 % больных (n = 46): 57 % детей vs. 64 % взрослых. С помощью молекулярно-генетической идентификации

диагноз мукормикоз был подтвержден у 12 больных (33 %). Возбудителями мукормикоза были *Rhizopus* spp. (36 %), *Rhizopus oryzae* (6 %) и *Rhizopus microsporus* (5 %), *Rhizomucor* spp. (14 %) и *Rhizomucor pusillus* (14 %), *Lichtheimia corymbifera* (17 %), а также *Mucor* spp. (8 %). У детей чаще, чем у взрослых, выделяли *Lichtheimia corymbifera* (40 % vs. 7 %), а у взрослых чаще, чем у детей, — *Rhizopus* spp. (33 % vs. 50 %) и *Mucor* spp. (0 % vs. 12 %).

Гистологическое исследование провели у 63 % больных, у 2/3 из них было выполнено исследование биопсийного или послеоперационного материала (64 %), у 1/3 диагноз был подтвержден по данным аутопсии (36 %) (рис. 4).

Антимикотическую терапию мукормикоза получили 78 % больных (n = 46), у 22 % диагноз установлен посмертно (дети — 24 %, взрослые — 21 %). Позаконазол (детям 15–20 мг/кг/сут, взрослым 800 мг/сут) принимали 63 % больных, липидный комплекс амфотерицина В (АмВ) (3–5 мг/кг/сут) — 52 %, каспофунгин (дети — 70 мг/м² в 1-е сутки, затем 50 мг/м²/сут; взрослые — 70 мг в 1-е сутки, затем 50 мг/сут) — 46 %, амфотерицин В (1–1,5 мг/кг/сут) — 43 %. Почечная недостаточность развилась в 33 % случаях после терапии АмВ, что потребовало отмены или снижения дозы препарата. Комбинированную терапию (каспофунгин и АмВ, каспофунгин и липидный комплекс АмВ, каспофунгин и позаконазол) получали 54 % больных. Медиана продолжительности антимикотического лечения составила 70 дней, комбинированного антимикотического лечения — 24 дня. Особенности антимикотической терапии у детей и взрослых приведены в табл. 4.

У 47 % больных (29 % детей, 44 % взрослых) применение антимикотиков сочетали с хирургическим

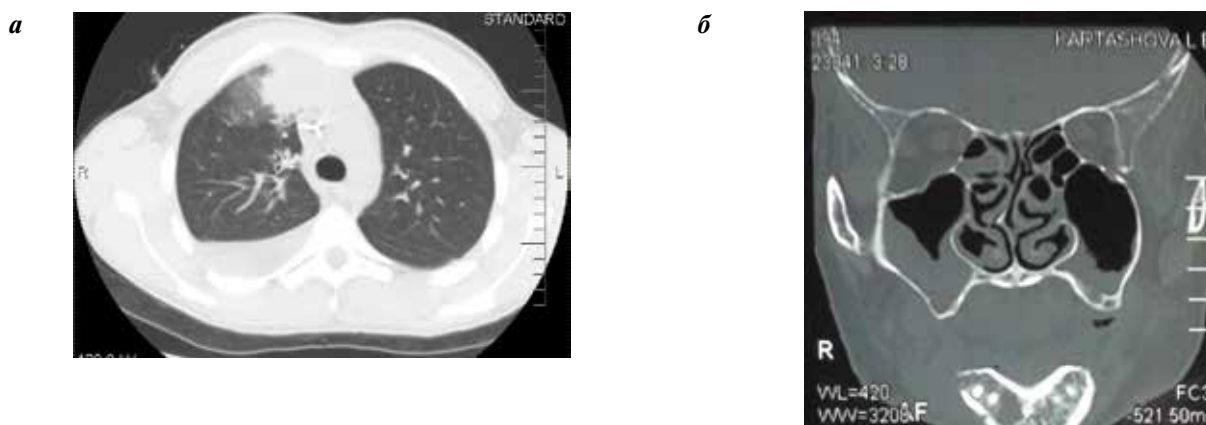


Рис. 2. Компьютерные томограммы: а – органов грудной полости больного мукормикозом на фоне апластической анемии, б – придаточных пазух носа у больной хроническим лимфолейкозом
Fig. 2. Computerized tomography scans: a – the chest in aplastic anemia patient with mucormycosis, б – paranasal sinuses in patient with chronic lymphatic leukemia

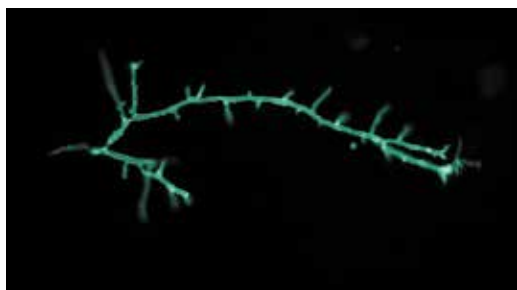


Рис. 3. Микроскопия биоптата слизистой придаточных пазух носа у больной хроническим лимфолейкозом
Fig. 3. Microscopy of the biopsy samples of the paranasal sinuses mucosa in patient with chronic lymphatic leukemia

лечением (лобэктомия, резекция ребер, синусотомия, резекция кишечника, некрэктомия кожи и мягких тканей, нефрэктомия).

Основным критерием оценки эффективности лечения мукормикоза считали общую выживаемость больных в течение 3 мес. При проведении антимикотической терапии она составила 59 %: 50 % у детей и 70 % у взрослых (рис. 5).

За последние 5 лет отмечена тенденция к увеличению общей выживаемости онкогематологических больных мукормикозом (рис. 6). Установлено, что выживаемость у таких больных достоверно снижается при длительном агранулоцитозе (35 % vs. 68 %,

Таблица 4. Антимикотическая терапия мукормикоза у онкогематологических больных

Table 4. Antifungal therapy of mucormycosis in oncohematological patients

Антимикотические препараты Antifungal drugs	Всего больных, N = 46, абс (%) Total number of patients, N = 46, total (%)	Число больных, % Number of patients, %	
		среди детей, n = 16 children, n = 16	среди взрослых, n = 30, adults, n = 30
Позаконазол Posaconazole	29 (63)	56	69
Липидный комплекс амфотерицина В Amphotericin B lipid complex	24 (52)	81	38*
Каспофунгин Caspofungin	21 (46)	50	45
Амфотерицин В деоксихолат Amphotericin B deoxycholate	20 (43)	12	62**
Комбинированная терапия Combined therapy	25 (54)	75	45
Медиана продолжительности общего курса антимикотической терапии, дни Median of antifungal therapy duration, days	70 (±20)	54 (±18)	74 (±20)

* $p = 0,005$.

** $p = 0,006$.

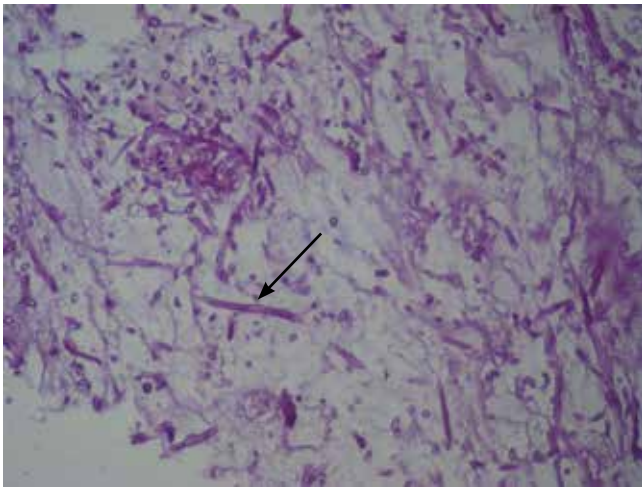


Рис. 4. Гистологическое исследование ткани легкого у больного апластической анемией; PAS-реакция; $\times 600$. Визуализируются широкие нити несептированного мицелия

Fig. 4. Histological examination of lung tissue in aplastic anemia patient. PAS reaction; $\times 600$. The wide strands of the unseptated mycelium are visualized

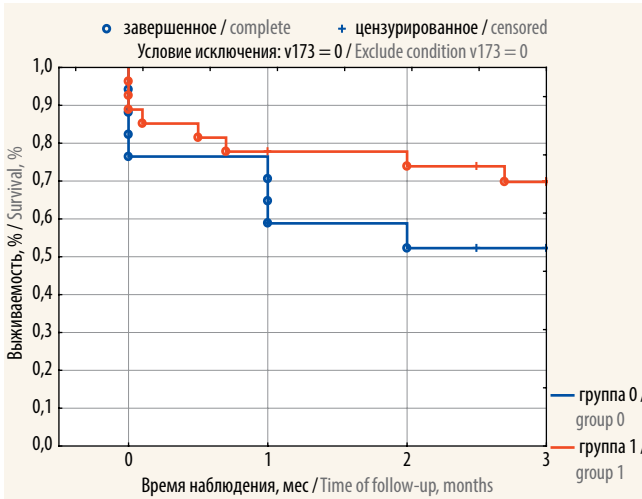


Рис. 5. Общая выживаемость в течение 3 мес онкогематологических больных с мукормикозом, получавших антимикотическую терапию, $N = 46$: группа 0 – дети, $n = 16$; группа 1 – взрослые, $n = 30$. Условие исключения: $v173 = 0$ (исключены те пациенты, у которых не обнаружен данный признак, т.е. те, кто умер и не получал антимикотическую терапию)

Fig. 5. 3-months overall survival in patients with mucormycosis received antifungal therapy, $n = 46$: group 0 – children, $n = 16$; group 1 – adults, $n = 30$ Exclude condition: $v173=0$ (excluded those patients who have not detected the symptom, i.e. those who died and did not receive antimycotic therapy)

$p = 0,03$), продолжительном применении ГКС (33 % vs. 67 %, $p = 0,044$), распространенном (диссеминированном) мукормикозе (29 % vs. 71 %, $p = 0,002$), развитии кровохарканья (35 % vs. 79 %, $p = 0,01$), а также при двустороннем поражении легких с развитием гидроторакса (30 % vs. 62 %, $p = 0,054$). Прогноз при развитии мукормикоза достоверно улучшается при ремиссии основного заболевания, а также при применении комбинированной антимикотической терапии (40 % vs. 59 %, $p = 0,01$).

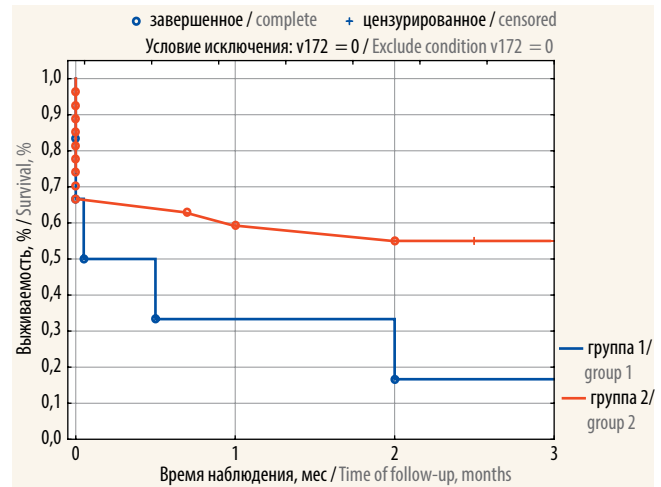


Рис. 6. Выживаемость онкогематологических больных мукормикозом в течение 3 мес: группа 1 – с 2004 по 2010 г., группа 2 – с 2011 по 2016 г. Условие исключения: $v172 = 0$ (исключены те пациенты, у которых не обнаружен данный признак, т.е. те, кто умер и не получал антимикотическую терапию)

Fig. 6. 3-months survival of oncohematological patients with mucormycosis (group 1 – from 2004 to 2010; group 2 – from 2011 to 2016). Exclude condition: $v172=0$ (excluded those patients who have not detected the symptom, i.e. those who died and did not receive antimycotic therapy)

Обсуждение

Мукормикоз – тяжелый оппортунистический микоз, поражающий преимущественно онкогематологических больных. Его распространенность среди данной категории больных в последние годы увеличилась, что подтверждается международными исследованиями [9–11]. По результатам нашего исследования также наблюдается рост случаев мукормикоза, причем большей частью у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Если в начале 2000-х мы регистрировали 1 случай мукормикоза в 1–2 года, то с начала 2010-х его число уже превысило 10 случаев в год.

В ряде зарубежных исследований продемонстрировано, что мукормикоз развивается преимущественно у больных острыми лейкозами [12–16]. Мы также показали, что острые лейкозы были фоновыми заболеваниями у 64 % больных.

У детей мукормикоз развивается в основном на фоне онкогематологической патологии [17]. В европейских исследованиях основным фоновым заболеванием у детей чаще всего отмечается острый миелоидный лейкоз (45 % всех больных), в аналогичном исследовании, проведенном в США, около 70 % – это больные острым лейкозом [18, 19]. В группе наблюдаемых нами детей острые лейкозы также составили 64 % среди фоновых заболеваний.

Клинические и экспериментальные наблюдения, посвященные мукормикозу, демонстрируют, что основным фактором риска, играющим решающую роль в патогенезе заболевания, являются повреждения гранулоцитов (качественные и количественные) и нарушение фагоцитарного звена иммунного ответа [20]. Наше исследование подтвердило, что мукормикоз

развивался у больных во время или непосредственно после полихимиотерапии на фоне длительного (более 30 дней) агранулоцитоза.

Результаты нашего исследования, а также данные литературы свидетельствуют, что у онкогематологических больных наиболее частой клинической формой мукормикоза является поражение легких (50–81 %) [2, 11–13]. В то же время у детей чаще развивается риноцеребральный мукормикоз (29 % vs 8 %).

Диагностика мукормикоза у онкогематологических больных – трудная задача. Методы диагностики (эффективные серологические и метод полимеразной цепной реакции) не разработаны, необходимы повторные микологические исследования материала из очагов поражения, что часто трудновыполнимо ввиду тяжести состояния пациентов. Мы диагностировали мукормикоз посмертно у 22 % больных, что сопоставимо с результатами зарубежных исследований [9–11].

Микроскопические признаки этого заболевания в материале из очагов поражения обнаружили у всех больных. Результаты посевов были позитивными у 61 % пациентов, что совпадает с зарубежными данными [9–11]. В результате микологического обследования у онкогематологических больных определили возбудителей болезни – *Rhizopus* spp. (47 %), *Rhizomucor* spp. (28 %), *Lichtheimia corymbifera* (17 %) и *Mucor* spp. (8 %). У детей мы чаще выделяли *Lichtheimia corymbifera*, а у взрослых – *Rhizopus* и *Mucor* spp. Спектр возбудителей сходен с аналогичными данными в опубликованных европейских исследованиях [2, 9–11].

Согласно современным международным рекомендациям, обязательными условиями успешного лечения мукормикоза у онкогематологических больных являются ранняя высокодозная противогрибковая терапия в сочетании с активным хирургическим удалением пораженных тканей, а также устранение или уменьшение выраженности факторов риска (контроль основного заболевания, коррекция нейтропении, отмена ГКС и пр.) [21].

Для стартовой терапии рекомендовано применение липидных форм АмВ, из которых в нашей стране доступен только липидный комплекс АмВ, его использование возможно в комбинации с каспофунгином [21].

Позаконазол – единственный зарегистрированный в нашей стране пероральный препарат, активный против возбудителей мукормикоза. Позаконазол рекомендовано применять после стабилизации состояния пациента, а также при невозможности стартовой терапии липидным АмВ [21]. В связи с выраженной нефротоксичностью АмВ деоксихолат является

альтернативным препаратом. В нашем исследовании почти у половины больных (преимущественно взрослых) использовали АмВ деоксихолат в качестве стартовой терапии, при этом почечная недостаточность развилась у 33 % пациентов, что потребовало отмены или снижения дозы препарата.

В настоящем исследовании применение комбинированной терапии, наряду с ремиссией фонового заболевания, было статистически достоверным прогностическим фактором, что совпадает с ранее полученными результатами [22]. Поэтому лечение мукормикоза у онкогематологических больных надо начинать с применения липидного комплекса АмВ в сочетании с каспофунгином, а после стабилизации состояния пациента использовать позаконазол.

Выводы

1. Пациенты с гематологическими и онкологическими заболеваниями (наиболее часто с острым миелоидным и острым лимфобластным лейкозами) составляют 70 % всех больных мукормикозом.
2. У онкогематологических больных мукормикоз развивается на фоне длительного (медиана – 30 дней) агранулоцитоза и лимфоцитопении после интенсивной цитостатической и / или иммуносупрессивной терапии, а также трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
3. Возбудители мукормикоза у онкогематологических больных – это *Rhizopus* spp. (47 %), *Rhizomucor* spp. (28 %), *Lichtheimia corymbifera* (17 %) и *Mucor* spp. (8 %). У детей чаще выделяли *Lichtheimia corymbifera*, у взрослых – *Rhizopus* и *Mucor* spp.
4. Заболевание начинается с поражения легких (73 %) и придаточных пазух носа (15 %), дальнейшее вовлечение других органов и систем выявили у 44 % пациентов.
5. Противогрибковые препараты (позаконазол, липидный комплекс АмВ, каспофунгин, амфотерицин В) получали 78 % больных, хирургическое лечение – 47 %. Общая выживаемость пациентов в течение 3 мес составила 59 %.
6. Обязательными условиями успешного лечения мукормикоза являются ранняя высокодозная антифунгальная терапия в сочетании с активным хирургическим удалением пораженных тканей, а также контроль основного заболевания, коррекция нейтропении и отмена ГКС. Препарат выбора для стартовой терапии – липидный комплекс АмВ в сочетании с каспофунгином, для продолжения лечения – позаконазол.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S. et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses* 2015;58(5):58–62. DOI: 10.1111/myc.12388.
- Petrikkos G., Skiada A., Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology of mucormycosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(6):67–73. DOI: 10.1111/1469-0691.12563.
- Ibrahim A.S., Edwards JE Jr, Bryant R., Spellberg B. Economic burden of mucormycosis in the United States: can a vaccine be cost-effective? *Med Mycol* 2009;47(6):592–600. DOI: 10.1080/13693780802326001.
- Hammond S.P., Baden L.R., Marty F.M. Mortality in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients with mucormycosis, 2001 to 2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(11):5018–21. DOI: 10.1128/AAC.00536-11.
- Zilberberg M.D., Shorr A.F., Huang H. et al. Hospital days, hospitalization costs, and inpatient mortality among patients with mucormycosis: a retrospective analysis of US hospital discharge data. *BMC Infect Dis* 2014;14:310. DOI: 10.1186/1471-2334-14-310.
- 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.
- Segal B., Herbrecht R., Stevens D. et al. Defining Responses to Therapy and Study Outcomes in Clinical Trials of Invasive Fungal Diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria. *Clin Infect Dis* 2008;47(5):674–683. DOI: 10.1086/590566.
- Ducel G., Fabry J., Nicolle L. Prevention of hospital-acquired infections. Geneva: World Health Organization, 2002.
- Skiada A., Pagano L., Groll A. et al. European Confederation of Medical Mycology Working Group on Zygomycosis. 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.
- Petrikkos G., Skiada A., Lortholary O., Roilides E. et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012;54(1):23–34. DOI: 10.1093/cid/cir866.
- 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(1):35–43. DOI: 10.1093/cid/cir880.
- Hu R., Jiang X., Wu Y. Risk factors for invasive pulmonary fungal infection in patients with hematological malignancies not receiving hematopoietic stem cell transplant. *Neoplasma* 2012;59(06):669–675. DOI: 10.4149/neo_2012_085.
- Bitar D., Van Cauteren D., Lanternier F. et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis) in France, 1997–2006. *Emerg Infect Dis* 2009;15(9):1395–401. DOI: 10.3201/eid1509.090334.
- Neofytos D., Horn D., Anaissie E. et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48(3):265–273. DOI: 10.1086/595846.
- Garcia-Vidal C., Upton A., Kirby K.A., Marr K.A. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;47(8):1041–50. DOI: 10.1086/591969.
- Kontoyiannis D.P., Marr K.A., Park B.J. et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1091–100. DOI: 10.1086/651263.
- Prasad P., Vaughan A., Zaoutis T. Trends in zygomycosis in children. *Mycoses* 2011;55(4):352–356. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2011.02124.x.
- Däbritz J., Attarbaschi A., Tintelnot K. et al. Mucormycosis in paediatric patients: demographics, risk factors and outcome of 12 contemporary cases. *Mycoses* 2011;54(6):e785–e788. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2011.02025.x.
- Phulpin-Weibel A., Rivier A., Leblanc T. et al. Focus on invasive mucormycosis in paediatric haematology oncology patients: a series of 11 cases. *Mycoses* 2012;56(3):236–240. DOI: 10.1111/myc.12010.
- Ibrahim A., Spellberg B., Walsh T., Kontoyiannis D. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012;54(1):16–22. DOI: 10.1093/cid/cir865.
- 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):433–444. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900.
- Klimko N., Khostelidi S., Volkova A. et al. Mucormycosis in haematological patients: case report and results of prospective study in Saint Petersburg, Russia. *Mycoses* 2014;57(1):91–96. DOI: 10.1111/myc.12247.