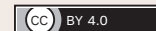


<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-139-149>

УСПЕШНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФУЗАРИОЗА У БОЛЬНОЙ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Батманова Н.А.^{*}, Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Валиев Т.Т., Бельшева Т.С., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Развитие фебрильной нейтропении осложняет течение постхимиотерапевтического периода у многих больных острыми лейкозами, а присоединение инфекционных осложнений может стать причиной жизнеугрожающих состояний. Особенно тяжело протекают инвазивные грибковые инфекции у больных острыми лейкозами в период нейтропении.

Цель работы — представить клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения фузариоза у иммунокомпрометированной больной.

Основные сведения. Представлен мировой и собственный опыт диагностики и лечения редкой грибковой инфекции, вызванной грибами рода *Fusarium*. Приведено таксономическое многообразие фузарий, освещены морфологические и молекулярные методы диагностики. Отдельное внимание уделено выбору противогрибковой тактики терапии фузариоза.

Ключевые слова: острый лейкоз, инвазивный микоз, фебрильная нейтропения, фузариоз, диагностика, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Батманова Н.А., Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Валиев Т.Т., Бельшева Т.С., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Успешная диагностика и лечение фузариоза у больной острым лейкозом. Гематология и трансфузиология. 2022;67(1): 139–149. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-139-149>

SUCCESSFUL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FUSARIOSIS IN PATIENT WITH ACUTE LEUKEMIA

Batmanova N.A.^{*}, Bagirova N.S., Grigorievskaya Z.V., Valiev T.T., Belysheva T.S., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R.

National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. The development of febrile neutropenia complicates the course of the post-chemotherapeutic period in many patients with acute leukemia. Febrile neutropenia — the most common complication of the post-chemotherapeutic period in patients with acute leukemia (AL), and the concomitant infectious complications can cause life-threatening conditions. Invasive fungal infections in AL patients during neutropenia can be extremely severe.

Aim — to present a clinical observation and successful diagnosis and treatment of the rare fungal infection induced by fungi of the genus *Fusarium* in an immunocompromised patient.

Main findings. A clinical observation, diagnosis and treatment of a rare fungal infection caused by the fungi of the *Fusarium* genus is presented. The taxonomic variety of *Fusarium* is given, and the morphological and molecular methods of diagnostics are highlighted. Special attention is given to the choice of appropriate antifungal therapy of fusariosis.

Keywords: acute leukemia, invasive mycosis, febrile neutropenia, fusariosis, diagnosis, treatment

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Batmanova N.A., Bagirova N.S., Grigorievskaya Z.V., Valiev T.T., Belysheva T.S., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Successful diagnosis and treatment of fusariosis in patient with acute leukemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2022; 67(1): 139–149 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-139-149>

Введение

Инвазивные грибковые инфекции представляют собой серьезное осложнение у иммунокомпрометированных больных, страдающих онкогематологическими заболеваниями, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Хотя инвазивный аспергиллез и мукормикоз являются наиболее частыми инвазивными грибковыми инфекциями у этих больных, сообщается об инфекциях, вызванных и другими плесневыми грибами, такими как виды *Fusarium* [1–5].

Fusarium spp. — это микромицеты, которые обитают в почве, воздухе и воде, они распространены в тропических и умеренных широтах. Род *Fusarium* был подвергнут нескольким радикальным таксономическим изменениям. Современная многофазная таксономия привела к узким представлениям о видах с многочисленными микровидами, которые объединены в 20 ви-

дов комплексов. Возбудители любого типа фузариоза в основном обнаруживаются в трех видах комплексов: комплекс *F. solani* (FSSC), комплекс *F. oxysporum* (FOSC) и комплекс *F. fujikuroi* (FFSC). *Fusarium solani* — наиболее распространенный вид, вызывающий фузариоз (50 % случаев), за ним следуют *F. oxysporum* (20 %), *F. verticillioides* и *F. moniliforme* (по 10 %) [3, 6, 7].

Самый высокий риск развития инвазивного фузариоза отмечается у онкогематологических больных, получающих интенсивную химиотерапию, осложняющуюся длительной и глубокой нейтропенией ($< 0,1–0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение более 10 дней) и лимфопенией. Еще одна группа высокого риска развития фузариоза — реципиенты гемопоэтических стволовых клеток крови, получающие терапию по поводу реакции «трансплантат против хозяина». К факторам риска также относят колонизацию, повреждение тканей и получение транс-

плантата от HLA-неполностью совместимого или неродственного донора [8]. В педиатрии случаи фузариоза участились за последние десятилетия, особенно из-за более высокой выживаемости детей с первичными и вторичными иммунодефицитами [7, 9–11].

Главные входные ворота для *Fusarium* spp. — это дыхательные пути, кожа в месте поврежденной ткани и слизистые оболочки. Воздушно-капельный путь передачи фузариоза реализуется при вдыхании конидий, на что указывает возникновение синусита и/или пневмонии при отсутствии диссеминации. Недавнее исследование [12] подтвердило генетическую связь между видами *Fusarium*, выделенными из воздуха внутри стационара, с видами, полученными из посевов крови больных гематологических отделений, что позволяет предположить, что воздух может быть потенциальным источником фузариоза. Системы распределения воды (канализации, аэраторы кранов, душевые лейки) в стационарах были определены как потенциальные резервуары для разновидностей *Fusarium*. Использование метода генотипирования показало взаимосвязь между больничной системой водоснабжения и изолятами, полученными от больных [12]. При тяжелых иммунодефицитах и повреждениях кожи больным необходимо избегать контакта с источниками *Fusarium* spp. в окружающей среде, например, с водопроводной водой, которая может быть контаминирована *Fusarium* spp. и может привести к образованию аэрозолей в воздушной среде больничных помещений (особенно после приема душа), а также к контакту воды и аэрозолей с больным. Очистка поверхностей окружающей среды, контактирующих с водой (полы в ванных комнатах), приводит к значительному снижению концентрации в воздухе патогенных форм [13].

Поскольку фузариоз является редкой инфекцией, его диагностика и лечение представляют сложную проблему. У больных с ослабленным иммунитетом, в основном у детей, фузариоз протекает как тяжелое, диссеминированное заболевание, которое является наиболее частой и сложной клинической формой этой инфекции, составляющей примерно 70 % всех случаев [11].

Типичное клиническое начало при инвазивном фузариозе следующее: у больного с длительной и глубокой нейтропенией возникают стойкая лихорадка и характерные диссеминированные поражения кожи (единичные и множественные подкожные узелки, папулезные или узловые эритематозные поражения), из крови микробиологическими методами выделяют возбудителя [12]. Инфекционные поражения легких и синусов регистрируют в 75 % случаев. Диссеминированные инфекции, обусловленные *Fusarium* spp., чаще всего возникают у онкогематологических больных, но иногда и у больных с обширными ожогами. В отличие от диссеминированного аспергиллеза, диссеминированный фузариоз можно диагностировать при культуральном

исследовании крови у 40 % больных. Частота положительных посевов крови увеличивается до 60 % при наличии диссеминированных поражений кожи, в то время как фунгемия крайне редко встречается у больных с локализованными кожными инфекциями. В большинстве случаев поражения кожи предшествовали фунгемии в среднем за 5 дней (диапазон — 1–10 дней), но они также развивались и после диагностики фунгемии (до 13 дней). Поражения кожи диагностируются более чем у 50 % и могут быть единственным ранним проявлением фузариоза. Типичные болезненные пурпурные поражения с черными некротическими включениями в центре на руках и ногах помогают раннему выявлению инфекции, обусловленной *Fusarium* spp. [12]. Важно выявление кожных поражений при тщательном осмотре больного для ранней диагностики инфекции. Как и при аспергиллезе, рентгеновские признаки легочной фузариозной инфекции варьируют от неспецифических инфильтратов (чаще всего) до узловых и/или полостных поражений, в зависимости от длительности персистенции возбудителя [13, 14].

Диагностика инфекций, обусловленных микромицетами рода *Fusarium*, требует выделения и корректной идентификации возбудителя. В настоящее время используемые лабораторные диагностические подходы изменились: от классического морфологического определения возбудителя, которое иногда включает длительное культивирование для получения всех необходимых данных для идентификации видов, до более быстрых диагностических инструментальных методов на основе ДНК или пептидов. При микроскопии в исследуемом материале обнаруживают гиалиновые септированные гифы с ветвлением под острым или прямым углом, подобные тем, которые видны при аспергиллезе. Морфологическое исследование не всегда достаточно для определения и характеристики сложных видов грибов. Отмечается значительная изменчивость морфологических признаков *Fusarium* spp., что осложняет диагностику фузариоза, например, с помощью иммунофлуоресцентной микроскопии с применением калькофлюор белого. Идентификация микромицетов рода *Fusarium* на основании его фенотипа может быть также сложной и в 50 % случаев — ошибочной. Молекулярная идентификация в настоящее время рассматривается как лучший вариант для идентификации на уровне видов после культивирования *Fusarium* spp. и получения чистой культуры микромицета [11].

Отсутствие методов надежной идентификации *Fusarium* spp. объясняет низкий уровень ранней диагностики и устойчивость к различным противогрибковым препаратам, следствием чего является плохой прогноз и летальность более 80 % [15]. Летальность среди больных с диссеминированным фузариозом, достигающая 75 %, в 2 раза выше, чем среди больных

с локализованной инфекцией, особенно при длительной нейтропении [11, 16]. Иммунный статус больного — наиболее важный фактор, определяющий исход. Длительная нейтропения и терапия кортикостероидами значительно снижают выживаемость [13].

Мало известно об эффективных методах лечения фузариоза. Ответ на лечение также зависит от иммунного статуса больного. У онкогематологических больных, особенно длительно находящихся в состоянии нейтропении, при фузариозе противогрибковая терапия может быть неэффективна [11]. *Fusarium* spp. демонстрирует исключительно высокую степень природной устойчивости к широкому спектру обычно используемых противогрибковых средств. Знания о механизмах устойчивости видов *Fusarium* недостаточны, а эволюционные отношения не установлены. Кроме того, недостаточно данных о корреляции результатов тестов на чувствительность к противогрибковым препаратам *in vitro* и эффективности *in vivo*, поэтому пока не разработаны критерии оценки чувствительности для *Fusarium* spp. Развитие таксономии рода *Fusarium* оказало большое влияние на понимание профилей лекарственной чувствительности и видоспецифических различий между недавно признанными видами. Например, комплекс *Fusarium solani* демонстрирует профили чувствительности *in vitro*, которые в среднем выше, чем у комплекса *Fusarium fujikuroi* [4]. Для выбора соответствующей противогрибковой терапии и с эпидемиологической точки зрения идентификация *Fusarium* до уровня вида является обязательным условием эффективного лечения [17]. В целом, представители рода *Fusarium* продемонстрировали первичную (природную) или вторичную устойчивость практически ко всем используемым в настоящее время противогрибковым средствам, таким как азолы, эхинокандины и полиены [18]. Липидная форма амфотерицина В считается наиболее эффективным препаратом против *Fusarium* spp., следующим за ним препаратом по эффективности является вориконазол. Позаконазол можно использовать в рефрактерных случаях. Тем не менее, использование монотерапии для лечения системного фузариоза неэффективно из-за высокой устойчивости к противогрибковым средствам. В связи с этим разработаны комбинированные схемы лечения, направленные на преодоление устойчивости к антифунгальным препаратам. Есть исследования, в которых показан синергизм амфотерицина В и вориконазола [19, 20]. Изучаются и другие комбинации антибактериальных и противогрибковых препаратов для лечения грибковой инфекции. Синергизм комбинации амфотерицина В, вориконазола и тигециклина против *Fusarium* подтвержден *in vitro* [21]. Однако нет рекомендаций по лечению в виде комбинированной терапии либо несколькими антифунгальными препаратами, либо сочетанием противогрибковых и антибактериальных,

поскольку нет исследований, сравнивающих эффективность различной комбинированной терапии и противогрибковой монотерапии. В целом, липидный комплекс амфотерицина В, вориконазол и позаконазол рекомендованы для лечения и профилактики фузариоза у взрослых, хотя клинический ответ на них можно считать умеренным [8, 11, 22].

В 2021 г. Европейская конфедерация медицинской микологии в сотрудничестве с Международным обществом микологии человека и животных и Американским обществом микробиологов выпустили руководство по диагностике и лечению редких плесневых инфекций [5]. Согласно данному документу [5], рекомендуются для первичного лечения инвазивного фузариоза вориконазол или липидная форма амфотерицина В. Дезоксихолат амфотерицина В не следует использовать, если доступны другие активные противогрибковые средства. Комбинированная терапия часто используется при первичном лечении инвазивного фузариоза из-за тяжести заболевания, трудностей в достижении минимальных концентраций вориконазола в целевом диапазоне и потому, что минимальные ингибирующие концентрации для азолов и полиенов часто бывают высокими. Рекомендуется проведение первичной комбинированной терапии, после того как станут доступны минимальные ингибирующие концентрации азола и полиенов, возможен ранний переход к монотерапии.

Данные о лечении фузариоза у детей весьма ограничены и не достаточны для разработки научно-обоснованных терапевтических рекомендаций. Имеющийся опыт терапии фузариоза основан на подходах, используемых у взрослых больных [23, 24], но не все подходы, применяемые для взрослых, можно реализовать в педиатрической практике, учитывая возрастные ограничения использования лекарственных препаратов.

Эхинокандины (каспофунгин, анидулафунгин и микафунгин) не обладают *in vitro* активностью против *Fusarium* spp., у которых наблюдается природная резистентность к ним. Поскольку увеличение количества нейтрофилов и лейкоцитов способствует регрессу грибковых проявлений, следует рассматривать назначение гранулоцитарного или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Г- или ГМ-КСФ), а также трансфузии донорских гранулоцитов [5].

Санация или резекция всех инфицированных тканей (пазух, мягких тканей, костей и др.) рекомендуется, но часто невозможна из-за тяжелой тромбоцитопении. Удаление центрального венозного катетера (ЦВК) может обсуждаться при условии микробиологической идентификации фузариий в крови из ЦВК [5].

Выживаемость больных с инвазивным фузариозом увеличилась за последнее десятилетие, что было обусловлено более частым применением вориконазола или комбинированной терапии [8]. Исследования

профилей чувствительности к противогрибковым препаратам подтвердили, что существуют региональные различия в распределении видов *Fusarium*, а также видоспецифические различия в моделях чувствительности к противогрибковым препаратам, что подчеркивает необходимость идентификации на уровне видов для оптимальной стратегии лечения [25].

Цель настоящей работы — представить клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения фузариоза у иммунокомпрометированной больной.

Клиническое наблюдение

Больная М., 11 лет, заболела в июне 2020 г. острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), пре-пре-В иммуно-подвариант, ЦНС статус I. С 10.06.2020 ей было начато лечение по программе «ALL IC-BFM 2009», проведена фаза 1 протокола I [26]. Достигнута клиничко-гематологическая ремиссия. Госпитализирована в НИИ детской онкологии и гематологии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для продолжения лечения. В «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», несмотря на цитологическую ремиссию, при определении минимальной остаточной болезни (МОБ) методом проточной цитометрии в соответствии со стандартизированными 8-цветными диагностическими протоколами, уровень МОБ составил 9,2 %. Персистенция МОБ явилась основанием для пересмотра критериев группы риска, было принято решение продолжить терапию в рамках программы «ALL IC-BFM 2009» для группы высокого риска с последующим проведением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при достижении МОБ-негативного статуса. Больной проведена фаза 2 протокола I программы «ALL IC-BFM 2009», а с 10.09.2020 начата терапия интенсификации согласно программе «ALL IC-BFM 2009», блок химиотерапии HRI [26, 27]. Химиотерапию перенесла удовлетворительно, инфекционных осложнений не отмечено. При оценке ответа после проведенного курса химиотерапии достигнута гематологическая ремиссия — бластные клетки составляли 0,4 %, уровень МОБ — 0,53 %. Блок химиотерапии HRII начат 02.10.2020, проведение химиотерапии осложнилось развитием обратной энцефалопатии вследствие задержки элиминации метотрексата, клинически проявлявшейся клонико-тоническими судорогами, угнетением сознания. Проводилась противосудорожная терапия вальпроевой кислотой с положительным эффектом. В период миелотоксического агранулоцитоза отмечалось развитие фебрильной лихорадки, которая была купирована назначением эмпирической антибактериальной (пиперацillin/тазобактам 90 мг/кг каждые 8 часов, амикацин 15 мг/кг/сут., в течение 7 дней) и профилактической противогрибковой терапии (вориконазол 8 мг/кг/сут, внутрь на весь период агранулоцитоза).

При всех эпизодах фебрильной нейтропении и температуре тела выше 37,8 °C выполняли однократный в течение суток посев крови из ЦВК с целью диагностики бактериемии, роста микроорганизмов получено не было.

Блок терапии HRIII начат после восстановления гематологических показателей 22.10.2020, бластные клетки в костном мозге составляли 2,0 %, уровень МОБ перед началом терапии — 0,1 %. Проведение химиотерапии осложнилось повторным эпизодом тонико-клонических судорог, угнетением сознания на вторые сутки после начала блока химиотерапии, что привело к отмене химиотерапии на 4-е сутки лечения. В результате проведения противосудорожной терапии диазепамом, вальпроевой кислотой проявления судорожного синдрома были купированы. В период миелотоксического агранулоцитоза отмечалось развитие фебрильной нейтропении, которая, как и ранее, купирована назначением эмпирической антибактериальной (пиперацillin/тазобактам 90 мг/кг каждые 8 часов, амикацин 15 мг/кг/сут., ванкомицин 40 мг/кг/сут.), профилактической противогрибковой терапии (вориконазол 8 мг/кг/сут внутрь, на весь период агранулоцитоза). При микробиологическом исследовании крови из ЦВК, взятой во время фебрильной нейтропении, роста микроорганизмов не отмечалось.

Учитывая персистирующую нейротоксичность на фоне системного и эндолумбального введения метотрексата (с целью профилактики нейтролейкемии каждые 14 дней выполнялись эндолумбальные введения метотрексата № 7), была предпринята попытка продолжения химиотерапии согласно протоколу (блок HRI) при продолжающемся приеме антиконвульсантов. Проводился лекарственный мониторинг концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови, с учетом которого выполнялась коррекция дозы препарата. После окончания химиотерапии отмечено вновь появление фебрильной нейтропении, с частотой подъемов температуры тела до 2–3 в сутки, назначена эмпирическая антибактериальная терапия (пиперацillin/тазобактам 90 мг/кг каждые 8 часов, амикацин 15 мг/кг/сут., ванкомицин 40 мг/кг/сут, в течение 9 дней), профилактическая противогрибковая терапия (вориконазол 8 мг/кг каждые 12 часов, внутрь, на весь период агранулоцитоза), с положительным эффектом в виде уменьшения частоты фебрильных эпизодов до 1 в сутки. С учетом объема проведенной терапии, глубокой аплазии кроветворения, начата стимуляция лейкопоеза с помощью Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут., однако отмечено ухудшение состояния, появление жидкого стула зеленого цвета до 2 р/сут., учащение эпизодов лихорадки до 2 в сутки. По данным микробиологического исследования кала был получен рост неферментирующей грамотрицательной палочки *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительной к колистину, в связи с чем

к антибактериальной терапии был добавлен колистин в дозе 8 мг/кг каждые 12 часов с положительным эффектом в виде нормализации температуры тела, прекращения диареи.

При контрольном обследовании больной констатирован МОБ-негативный статус. Учитывая выраженную неврологическую токсичность проводимой терапии, включавшую метотрексат, принято решение о продолжении лечения без метотрексата. Схемой выбора была определена FLA (флударабин 30 мг/м² 1–5-й дни, цитарабин 2000 мг/м² 1–5-й дни), с редукцией дозы цитарабина на 20 %. Блок химиотерапии FLA проведен с 28.12.2020 по 01.01.2021, химиотерапию перенесла удовлетворительно на фоне приема вальпроевой кислоты в терапевтической дозе. Неврологической токсичности не отмечено. Спустя 3 дня после окончания химиотерапии на фоне миелотоксического агранулоцитоза отмечено появление фебрильной лихорадки, а также энтероколита в виде эпизодов жидкого стула. Проводилась эмпирическая антибактериальная терапия (пиперацillin/тазобактам 90 мг/кг каждые 8 часов, амикацин 15 мг/кг/сут, метронидазол 7,5 мг/кг каждые 8 часов), профилактическая противогрибковая терапия (вориконазол 8 мг/кг/сут внутрь, на весь период агранулоцитоза). 06.01.2021 при очередном эпизоде лихорадки к антибактериальной терапии добавлен ванкомицин 40 мг/кг/сут. Проявления инфекционного синдрома купированы. При многократном микробиологическом исследовании образцов крови не было получено роста микроорганизмов. По данным микробиологического исследования мазка из ануса от 13.01.2021 получен рост *Candida albicans* в количестве 1×10^3 КОЕ/мл, чувствительной к вориконазолу.

13.01.2021 концентрация лейкоцитов в общем анализе крови составила $0,13 \times 10^9$ /л. На фоне нормальной температуры тела на коже голеней, коленных суставов отмечено появление 3 папул на инфильтративном основании до 0,9–1,0 см розового цвета, пальпаторно безболезненных, без признаков флюктуации (рис. 1).

Проведена эскалация антибактериальной терапии (смена пиперацillin/тазобактама на меропенем 20 мг/кг каждые 8 часов), с 13.01.2021 начата стимуляция лейкопоеза Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут. С 14.01.2021 отмечено присоединение лихорадки до 38,2–38,5 °С, до 2 эпизодов в сутки, без озноба и гемодинамических нарушений. Произведено повторное взятие крови из ЦВК на микробиологическое исследование, и получен рост мицелиальных грибов *Fusarium proliferatum* (другое название — *F. moniliforme*, относящихся к комплексу *F. fujikuroi*) (рис. 2–4). При повторных посевах крови от 16.01.2021 и 18.01.2021 дважды также был выявлен рост грибов *Fusarium proliferatum*.

Диагностику бактериемии проводили с использованием микробиологического геманализатора-инкубатора «Bactec FX400» (Becton Dickinson, США), идентификацию штаммов — с использованием масс-спектрометра «MALDI-TOF Microflex LT» (Biotyper, Bruker Daltonics, Германия). Метод показал высокую степень достоверности результата (*score* = 2,156).

В динамике отмечено увеличение количества патологических поражений кожи до шести на голенях и задней поверхности бедра, появление в центре очагов признаков размягчения (рис. 5).

В результате стимуляции лейкопоеза Г-КСФ к 18.01.2021 отмечено восстановление гематологических показателей, появление жидкого содержимого в центре инфильтратов, в связи с чем 20.01.2021



Рисунок 1. Внешний вид патологических элементов на коже у больной М.
Figure 1. The appearance of pathological elements on the skin of patient M.





Рисунок 2. *Fusarium proliferatum*. Рост получен на агаре Сабуро при высеве из положительной гемокультуры

Figure 2. *Fusarium proliferatum*. The growth was obtained on Sabouraud's peptone agar when seeding from a positive hemoculture

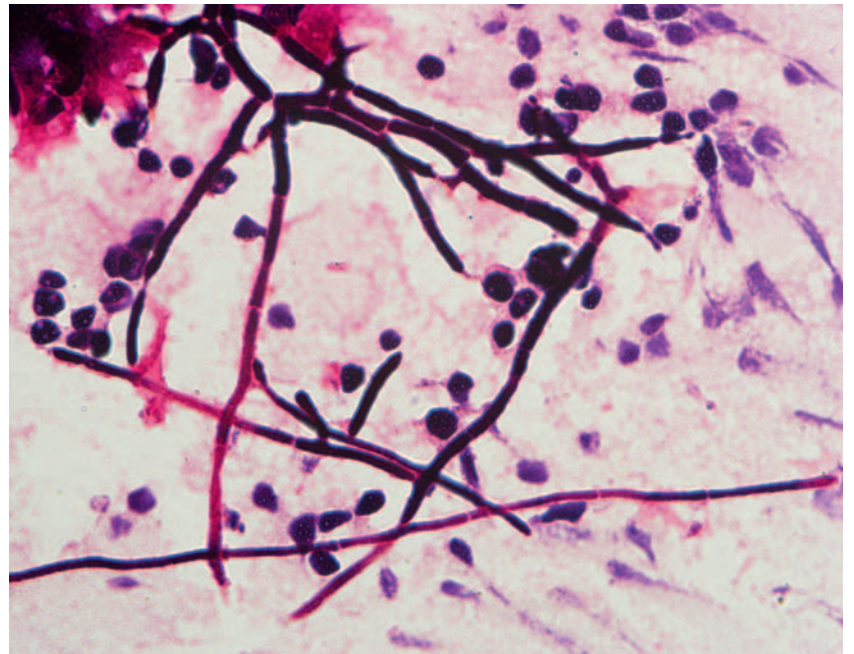
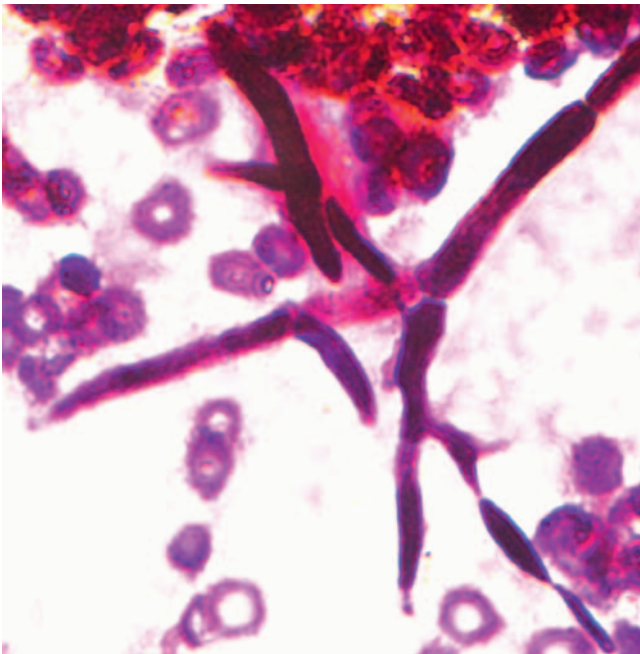


Рисунок 3. *Fusarium proliferatum*. Окраска по Граму положительной гемокультуры (×1000, иммерсия)

Figure 3. *Fusarium proliferatum*. Gram stain of the positive hemoculture (×1000, immersion)

и 22.01.2021 было произведено взятие содержимого очагов на микробиологическое исследование и также получен рост *Fusarium proliferatum*.

18.01.2021 ЦВК удален, назначен липидный комплекс амфотерицина В в дозе 5 мг/кг/сут. Инфекционный синдром купирован на вторые сутки от начала терапии. Отмечена положительная динамика в виде полной инволюции очагов на коже голеней. Длительность терапии липидным комплексом амфотерицина В составила 21 сутки. По данным инструментальных методов обследования (компьютерная томография (КТ) органов грудной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости) не было выявлено других очагов грибковой инфекции, кроме кожных поражений.

С учетом достижения клинко-гематологической и иммунологической ремиссии (МОБ-негативный статус) больной из группы высокого риска ОЛЛ была произведена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. В течение 6 мес. после завершения терапии фузариоза, в том числе в посттрансплантационном периоде, рецидивов грибковой инфекции не отмечено. Профилактика грибковых инфекций проводилась вориконазолом в дозе 8 мг/кг/сут. внутрь в течение 6 мес.

Обсуждение

Инвазивные грибковые инфекции у больных опухолями системы крови являются сложной дифференциально-диагностической и терапевтической проблемой. Высокая частота летальности, особенно в условиях

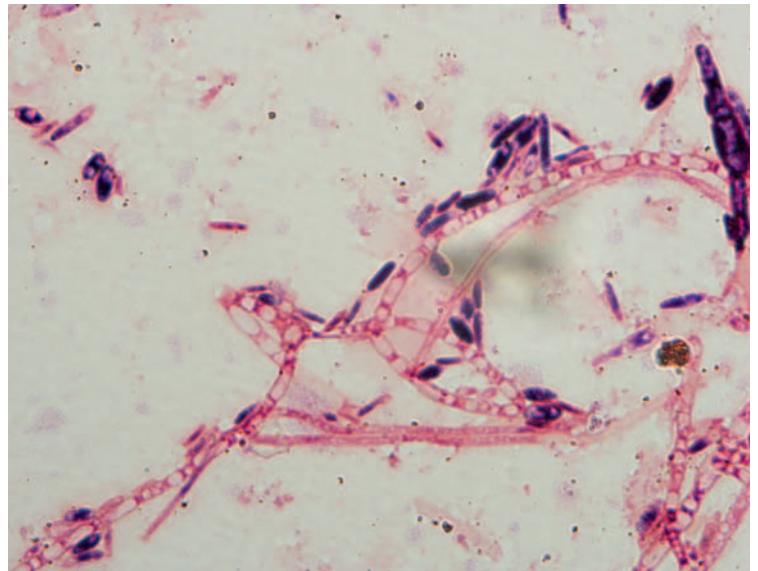
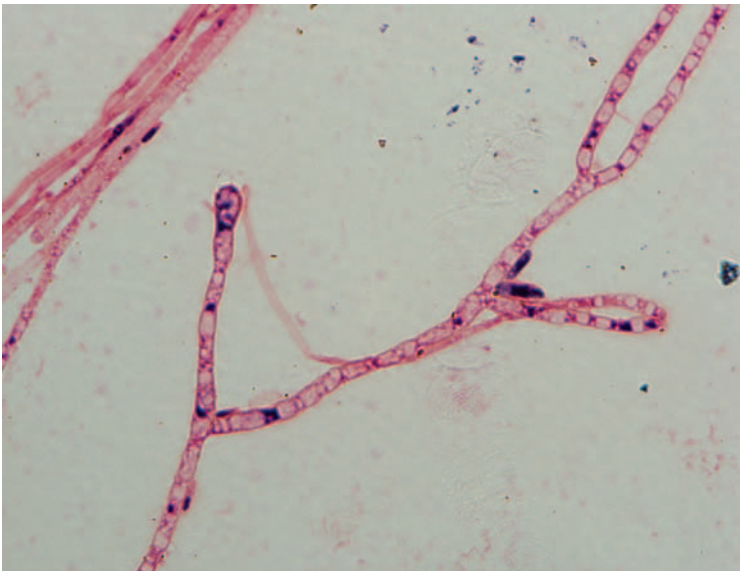


Рисунок 4. *Fusarium proliferatum*. Окраска по Граму, чистая культура (конидии, мицелий). Рост отмечен на 3–4-е сутки. Представлен результат 3-недельной инкубации (×1000, иммерсия)

Figure 4. *Fusarium proliferatum*. Gram stain, pure culture (conidia, mycelium). The growth was noted on days 3–4. The result of a 3-week incubation (×1000, immersion)



Рисунок 5. Внешний вид патологических элементов на коже у больной М при восстановлении лейкоцитов в периферической крови

Figure 5. The appearance of pathological elements on the skin of patient M. during the restoration of leukocytes in peripheral blood

миелотоксического агранулоцитоза, диктует необходимость разработки дополнительных методов идентификации возбудителя и определения оптимальной схемы лечения.

Инвазивные грибковые инфекции, вызванные грибами рода *Fusarium*, требуют настороженности детского онколога, проведенных микробиологических исследований крови при эпизодах фебрильной нейтропении, а также микробиологических исследований подозрительных очагов на коже и слизистых. Кроме того, следует привлекать комплекс методов лучевой диагностики (УЗИ, КТ, магнитно-резонансная томография) для исключения грибкового поражения легких, придаточных пазух носа, паренхиматозных органов. Не менее внимательное отношение к идентификации возбу-

дителя необходимо со стороны микробиолога, когда при первом подозрении на фузариоз следует проводить идентификацию возбудителя до вида, с целью коррекции эмпирической противогрибковой терапии.

В клинических лабораториях микробиологического профиля лечебных учреждений проводится работа с различными материалами. Окончательный результат микробиологических тестов заранее не известен, что определяет необходимость проведения окраски по Граму и продолжение культивирования на специфических средах. Использование лактофенолового хлопкового синего в рутинной работе клинических микробиологов является дополнительным методом визуализации грибковых структур во влажных препаратах, равно, как и окрасивание по Романовскому – Гимзе и Райту.

В связи с отсутствием алгоритмов терапии фузариоза и высокой резистентности фузарий к противогрибковым препаратам, начинать терапию следует с амфотерицина В (в том числе липидных комплексов). При отсутствии эффекта возможна комбинированная противогрибковая терапия двумя препаратами — амфотерицином В и вориконазолом.

Литература

1. 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.
2. Park B.J., Pappas P.G., Wannemuehler K.A., et al. Invasive non-*Aspergillus* mold infections in transplant recipients, United States, 2001–2006. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(10): 1855–64. DOI: 10.3201/eid1710.110087.
3. AlShammasi S., AlNujaidi D., Bakhit K., et al. Successful management of disseminated *Fusarium* infection in a patient with acute myeloid leukemia. *J Hematol Clin Res.* 2018; 2: 015–020. DOI: 10.29328/journal.jhcr.1001007.
4. Al-Hatmi A.M.S., Bonifaz A., Ranque S., et al. Current antifungal treatment of fusariosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 51(3): 326–32. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.017.
5. Hoenigl M., Salmanton-Garcia J., Walsh T.J., et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(8): e246–57. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30784-2.
6. Al-Hatmi A.M., Hagen F., Menken S.B.J., et al. Global molecular epidemiology and genetic diversity of *Fusarium*, a significant emerging human opportunist from 1958 to 2015. *Emerg Microbes Infect.* 2016; 5(12): e33. DOI: 10.1038/emi.2016.126.
7. Moretti M.L., Busso-Lopes A.F., Tararam C.A., et al. Airborne transmission of invasive fusariosis in patients with hematologic malignancies. *PLoS ONE.* 2018; 13(4): e0196426. DOI: 10.1371/journal.pone.0196426.
8. Nucci M., Marr K.A., Vehreschild M.J., et al. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(6): 580–5. DOI: 10.1111/1469-0691.12409.
9. Jain P.K., Gupta V.K., Misra A.K., et al. Current status of *Fusarium* infection in human and animal. *Asian J Anim Vet Adv.* 2011; 6(3): 201–27.
10. Georgiadou S.P., Pongas G., Fitzgerald N.E., et al. Invasive mold infections in pediatric cancer patients reflect heterogeneity in etiology, presentation, and outcome: A 10-year, single-institution, retrospective study. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2012; 1(2): 125–35. DOI: 10.1093/jpids/pis042.
11. Arnoni M.V., Paula C.R., Aler M.E., et al. Infections caused by *Fusarium* species in pediatric cancer patients and review of published literature. *Mycopathologia.* 2018; 183(6): 941–9. DOI: 10.1007/s11046-018-0257-6.
12. Sáenz V., Alvarez-Moreno C., Le Pape P., et al. A One Health perspective to recognize *Fusarium* as important in clinical practice. *J Fungi (Basel).* 2020; 6(4): 235. DOI: 10.3390/jof6040235.
13. Dignani M.C., Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(Suppl. 1): 67–75. DOI: 10.1111/j.1470-9465.2004.00845.x.
14. Yu J., Chen Y., Fang J., Zhang K. Successful treatment of disseminated fusa-

Настоящее клиническое наблюдение подтверждает важность постоянного микробиологического обследования пациентов с подозрением на инвазивные грибковые инфекции для получения раннего этиологического диагноза и, следовательно, адекватной противогрибковой терапии, особенно при глубоких и диссеминированных микозах.

References

1. 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.
2. Park B.J., Pappas P.G., Wannemuehler K.A., et al. Invasive non-*Aspergillus* mold infections in transplant recipients, United States, 2001–2006. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(10): 1855–64. DOI: 10.3201/eid1710.110087.
3. AlShammasi S., AlNujaidi D., Bakhit K., et al. Successful management of disseminated *Fusarium* infection in a patient with acute myeloid leukemia. *J Hematol Clin Res.* 2018; 2: 015–020. DOI: 10.29328/journal.jhcr.1001007.
4. Al-Hatmi A.M.S., Bonifaz A., Ranque S., et al. Current antifungal treatment of fusariosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 51(3): 326–32. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.017.
5. Hoenigl M., Salmanton-Garcia J., Walsh T.J., et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(8): e246–57. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30784-2.
6. Al-Hatmi A.M., Hagen F., Menken S.B.J., et al. Global molecular epidemiology and genetic diversity of *Fusarium*, a significant emerging human opportunist from 1958 to 2015. *Emerg Microbes Infect.* 2016; 5(12): e33. DOI: 10.1038/emi.2016.126.
7. Moretti M.L., Busso-Lopes A.F., Tararam C.A., et al. Airborne transmission of invasive fusariosis in patients with hematologic malignancies. *PLoS ONE.* 2018; 13(4): e0196426. DOI: 10.1371/journal.pone.0196426.
8. Nucci M., Marr K.A., Vehreschild M.J., et al. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(6): 580–5. DOI: 10.1111/1469-0691.12409.
9. Jain P.K., Gupta V.K., Misra A.K., et al. Current status of *Fusarium* infection in human and animal. *Asian J Anim Vet Adv.* 2011; 6(3): 201–27.
10. Georgiadou S.P., Pongas G., Fitzgerald N.E., et al. Invasive mold infections in pediatric cancer patients reflect heterogeneity in etiology, presentation, and outcome: A 10-year, single-institution, retrospective study. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2012; 1(2): 125–35. DOI: 10.1093/jpids/pis042.
11. Arnoni M.V., Paula C.R., Aler M.E., et al. Infections caused by *Fusarium* species in pediatric cancer patients and review of published literature. *Mycopathologia.* 2018; 183(6): 941–9. DOI: 10.1007/s11046-018-0257-6.
12. Sáenz V., Alvarez-Moreno C., Le Pape P., et al. A One Health perspective to recognize *Fusarium* as important in clinical practice. *J Fungi (Basel).* 2020; 6(4): 235. DOI: 10.3390/jof6040235.
13. Dignani M.C., Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(Suppl. 1): 67–75. DOI: 10.1111/j.1470-9465.2004.00845.x.
14. Yu J., Chen Y., Fang J., Zhang K. Successful treatment of disseminated fusa-

- riosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(26): e16246. DOI: 10.1097/MD.00000000000016246.
15. Torres H.A., Kontoyiannis D.P. Hyalohyphomycoses (Hyaline Moulds). *Hyalohyphomycoses (Hyaline Moulds)*. In: Kauffman C., Pappas P., Sobel J., Dismukes W. (eds) *Essentials of Clinical Mycology*. Springer, New York, NY; 2011. DOI: 10.1007/978-1-4419-6640-7_16.
 16. Nucci M., Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20(4): 695–704. DOI: 10.1128/cmr.00014-07.
 17. Al-Hatmi A.M.S., Curfs-Breuker I., de Hoog G.S., et al. Antifungal susceptibility testing of *Fusarium*: A practical approach. *J Fungi*. 2017; 3(2): 19. DOI: 10.3390/jof3020019.
 18. Al-Hatmi A.M., Meis J.F., de Hoog G.S. *Fusarium*: Molecular diversity and intrinsic drug resistance. *PLoS Pathog*. 2016; 12(4): e1005464. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005464.
 19. Ruiz-Cendoya M., Pastor J., Guarro J. Combined therapy against murine-disseminated infection by *Fusarium verticillioides*. *Mycopathologia*. 2011; 171(3): 171–5. DOI: 10.1007/s11046-010-9364-8.
 20. Martin-Vicente A., Guarro J., Capilla J. Does a triple combination have better activity than double combinations against multiresistant fungi? Experimental in vitro evaluation. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 49(4): 422–6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.12.015.
 21. Venturini T.P., Rossato L., Chassot F., et al. in vitro synergistic combinations of pentamidine, polymyxin B, tigecycline and tobramycin with antifungal agents against *Fusarium* spp. *J Med Microbiol*. 2016; 65(8): 770–4. DOI: 10.1099/jmm.0.000301.
 22. Batista B.G., Chaves M.A., Reginatto O., et al. Human fusariosis: An emerging infection that is difficult to treat. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020; 53: e20200013. DOI: 10.1590/0037-8682-0013-2020.
 23. Tortorano A.M., Prigitano A., Esposto M.C., et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(Suppl 3): 27–46. DOI: 10.1111/1469-0691.12465.
 24. Groll A.H., Castagnola E., Cesaro S., et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2014; 15(8): e327–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8.
 25. Dalyan Cilo B., Al-Hatmi A.M., Seyedmousavi S., et al. Emergence of fusarioses in a university hospital in Turkey during a 20-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(8): 1683–91. DOI: 10.1007/s10096-015-2405-y.
 26. Radu L.-E., Colita A., Pasca S., et al. Day 15 and day 33 minimal residual disease assessment for acute lymphoblastic leukemia patients treated according to the BFM ALL IC 2009 protocol: Single-center experience of 133 cases. *Front Oncol*. 2020; 10: 923. DOI: 10.3389/fonc.2020.00923.
 27. Артамонова Е.В., Архири П.П., Базин И.С. и др. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. М.: Практическая медицина; 2015.
 15. Torres H.A., Kontoyiannis D.P. Hyalohyphomycoses (Hyaline Moulds). *Hyalohyphomycoses (Hyaline Moulds)*. In: Kauffman C., Pappas P., Sobel J., Dismukes W. (eds) *Essentials of Clinical Mycology*. Springer, New York, NY; 2011. DOI: 10.1007/978-1-4419-6640-7_16.
 16. Nucci M., Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20(4): 695–704. DOI: 10.1128/cmr.00014-07.
 17. Al-Hatmi A.M.S., Curfs-Breuker I., de Hoog G.S., et al. Antifungal susceptibility testing of *Fusarium*: A practical approach. *J Fungi*. 2017; 3(2): 19. DOI: 10.3390/jof3020019.
 18. Al-Hatmi A.M., Meis J.F., de Hoog G.S. *Fusarium*: Molecular diversity and intrinsic drug resistance. *PLoS Pathog*. 2016; 12(4): e1005464. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005464.
 19. Ruiz-Cendoya M., Pastor J., Guarro J. Combined therapy against murine-disseminated infection by *Fusarium verticillioides*. *Mycopathologia*. 2011; 171(3): 171–5. DOI: 10.1007/s11046-010-9364-8.
 20. Martin-Vicente A., Guarro J., Capilla J. Does a triple combination have better activity than double combinations against multiresistant fungi? Experimental in vitro evaluation. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 49(4): 422–6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.12.015.
 21. Venturini T.P., Rossato L., Chassot F., et al. in vitro synergistic combinations of pentamidine, polymyxin B, tigecycline and tobramycin with antifungal agents against *Fusarium* spp. *J Med Microbiol*. 2016; 65(8): 770–4. DOI: 10.1099/jmm.0.000301.
 22. Batista B.G., Chaves M.A., Reginatto O., et al. Human fusariosis: An emerging infection that is difficult to treat. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020; 53: e20200013. DOI: 10.1590/0037-8682-0013-2020.
 23. Tortorano A.M., Prigitano A., Esposto M.C., et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(Suppl 3): 27–46. DOI: 10.1111/1469-0691.12465.
 24. Groll A.H., Castagnola E., Cesaro S., et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2014; 15(8): e327–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8.
 25. Dalyan Cilo B., Al-Hatmi A.M., Seyedmousavi S., et al. Emergence of fusarioses in a university hospital in Turkey during a 20-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(8): 1683–91. DOI: 10.1007/s10096-015-2405-y.
 26. Radu L.-E., Colita A., Pasca S., et al. Day 15 and day 33 minimal residual disease assessment for acute lymphoblastic leukemia patients treated according to the BFM ALL IC 2009 protocol: Single-center experience of 133 cases. *Front Oncol*. 2020; 10: 923. DOI: 10.3389/fonc.2020.00923.
 27. Artamonova E.V., Archiri P.P., Bazin I.S., et al. Guidelines for chemotherapy of tumor diseases. Eds. N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunova. Moscow: Prakticheskaya medicina Publ.; 2015. (In Russian).

Информация об авторах

Батманова Наталья Андреевна*, кандидат медицинских наук, врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: batmanova_nataly@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Багирова Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник микробиологической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nbagirova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1405-3536>

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая микробиологической лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zlatadoc@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Белышева Татьяна Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: klinderma@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Киргизов Кирилл Игоревич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kirgiz-off@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 26.04.2021

Принята в печать: 16.02.2022

Information about the authors

Natalia A. Batmanova*, Cand. Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: batmanova_nataly@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Natalia S. Bagirova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of Microbiology Laboratory, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: nbagirova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1405-3536>

Zlata V. Grigorjevskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Microbiology Laboratory, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: zlatadoc@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>

Timur T. Valiev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Tatyana S. Belysheva, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific Advisory Division of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: klinderma@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Kirill I. Kirgizov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: k.kirgizov@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Svetlata R. Varfolomeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

* Corresponding author

Received 26.04.2021

Accepted 16.02.2022