

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ

Абдурашидова Р.Р., Горенкова Л.Г., Мангасарова Я.К., Ковригина А.М., Магомедова А.У., Соболева О.А., Мамонов В.Е., Клясова Г.А.

ИНФЕКЦИЯ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ, ВЫЗВАННАЯ МИЦЕЛИАЛЬНЫМИ ГРИБАМИ *FUSARIUM PROLIFERATUM* И *ACREMONIUM* spp., У ПАЦИЕНТКИ С ПЕРВИЧНОЙ КОЖНОЙ GAMMA/DELTA Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. В последние годы у иммунокомпрометированных больных наблюдается увеличение частоты инфекций, вызванных мицелиальными грибами. Наряду с инвазивными микозами внутренних органов в гематологии может наблюдаться инфицирование кожи и мягких тканей, особенно при опухолях кожи.

Цель. Представление клинического случая инфекции кожи и мягких тканей, вызванной грибами *Fusarium proliferatum* и *Acremonium*, у больной с первичной кожной gamma/delta Т-клеточной лимфомой.

Клинический случай. Пациентка Ч., 54 лет, поступила в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в апреле 2022 г. с генерализованным поражением кожи и мягких тканей. Диагноз первичной кожной gamma/delta Т-клеточной лимфомы был верифицирован на основании гистологического и иммуногистохимического исследования. У пациентки определялось наличие опухолевых кожных образований ярко-гиперемизированного цвета на туловище, лице и конечностях, но особое внимание обращало на себя больших размеров язвенное поражение кожи и мягких тканей с участками некроза на левой нижней конечности (рис. 1). До начала иммуносупрессивной терапии была выполнена расширенная биопсия некроза данного образования. Одновременно биоматериал был отправлен на гистологическое и микробиологическое исследования. При флуоресцентной микроскопии биоптата были обнаружены дрожжевые клетки и септированный мицелий, характерный для плесневых грибов, позднее была получена культура *Acremonium* spp. (25.04). Позднее из другого биоптата этой области были выявлены грибы *Fusarium proliferatum* (29.04). С целью исключения инвазии паренхиматозных органов было проведено комплексное обследование больной, включающее компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, головного мозга, исследование крови на стерильность. Диссеминации грибами не было выявлено. Данная ситуация была расценена как локальная инвазия мицелиальными грибами в области опухоли кожи и мягких тканей нижней конечности. Пациентке был назначен вориконазол (табл.) и проведено хирургическое вмешательство, включающее иссечение некротических тканей в пределах здоровых тканей. Одновременно было начато противоопухолевая терапия (курсы высокодозной химиотерапии с добавлением иммуноконъюгата). При достижении полной ремиссии планировалось выполнение аллогенной трансплантации костного мозга. При последующих

(после операции) неоднократных микробиологических исследованиях биоптатов кожи не было выявлено культуры грибов. Через 3 недели от начала комбинированной терапии была достигнута полная санация раневой поверхности (рис. 2). Вориконазол в последующем был заменен на изавуконазол (табл.) по причине развития гепатотоксичности. Всего было проведено 4 курса ХТ, клинически отмечалась полная редукция всех кожных поражений, однако через два месяца у больной возникла нейтролейкемия и была констатирована прогрессия опухоли, приведшая к летальному исходу на фоне присоединения бактериальной инфекции.

Заключение. При лимфомах кожи может возникать вторичное инфицирование опухоли как бактериями, так и мицелиальными грибами. В этих случаях наряду с гистологическим необходимо проводить первичное микробиологическое исследование биоптатов, особенно при наличии некрозов. В описанном нами случае выполнение биопсии и микробиологическое исследование биоптата привело к раннему выявлению инфекции, вызванной мицелиальными грибами, а своевременное комбинированное лечение предотвратило диссеминацию инфекционного процесса.



Рис. 1. Поражение кожи и мягких тканей левой лодыжки (при поступлении). Пациентка в домашних условиях проводила обработку раны бриллиантовым зеленым



Рис. 2. Раневая поверхность через 3 недели от начала комбинированной терапии (некрэктомия, ПХТ, противогрибковые препараты). При микробиологическом исследовании подтверждена полная санация раны

Клясова Г.А., Мальчикова А.О., Фролова И.Н., Паровичникова Е.Н.

СТРУКТУРА ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ В ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Инвазивные микозы (ИМ) являются неременной составляющей современной противоопухолевой терапии гематологических заболеваний.

Цель. Изучить структуру ИМ в разные периоды исследования в одном центре.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены больные ФГБУ «НМИЦ гематологии» с гематологическими заболеваниями и ИМ (2000–2022 гг.). Все случаи ИМ были микологически подтвержденными и включали варианты «доказанный» и «вероятный» (критерии EORTC/MSG, 2020 г.). Индекс оптической плотности (ИОП) ГМ считали положительным при значениях

в жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) $\geq 1,0$, в сыворотке крови $\geq 0,5$, в биоптате легкого $\geq 0,5$. Культуру грибов получали на среде Чапека или Сабуро с декстрозой. Идентификацию грибов проводили на основании морфологии (de Hoog G.S. et al., 2021) и методом масс-спектрометрии.

Результаты. В течение 23 лет в рамках проспективного исследования диагностировали 615 ИМ у 599 больных (у 12 пациентов неоднократно). Медиана возраста пациентов составила 45 лет (разброс от 17 до 83). Распределение гематологического диагноза было следующее: острый миелоидный лейкоз ($n=228$, 38,1%), острый лимфобластный лейкоз ($n=110$, 18,4%), неходжкинские лимфомы

($n=123$, 20,5%), апластическая анемия ($n=39$, 6,5%), множественная миелома ($n=32$, 5,3%), миелодиспластический синдром ($n=24$, 4,0%), острый промиелоцитарный лейкоз ($n=16$, 2,7%), хронический миелолейкоз ($n=12$, 2%), хронический лимфолейкоз ($n=8$, 1,3%), болезнь Ходжкина ($n=7$, 1,2%). Среди ИМ преобладал инвазивный аспергиллез (ИА, $n=451$; 73,3%), далее следовали кандидемия ($n=93$; 15,1%), мукормикоз ($n=48$; 7,8%); ИМ, вызванные другими мицелиальными грибами ($n=22$; 3,6%); фунгемия, вызванная другими дрожжеподобными грибами ($n=1$; 0,2%). В таблице 1 представлено распределение ИМ в более ранний (2000–2017) и в более поздний (2018–2022) периоды исследования. В структуре ИМ в более поздний анализируемый период было отмечено достоверное увеличение мукормикоза с 5,9 до 11,4% ($p=0,01$) и значимое снижение кандидемий с 19,3 до 8,4% ($p<0,001$). Показатели по другим ИМ не изменились. Распределение основных возбудителей при ИМ представлено в таблице 2. Отмечены значимые изменения только среди возбудителей ИА, которые

Таблица 1. Варианты ИМ у больных с гематологическими заболеваниями

Вариант ИМ	2000-2017 гг n (%) Всего 378	2018-2022 гг n (%) Всего 237	Всего n (%) Всего 615	p
ИА	273 (72,2)	178 (75,1)	451 (73,3)	0,4
Мукормикоз	21 (5,9)	27 (11,4)	48 (7,8)	0,01
Кандидемия	73 (19,3)	20 (8,4)	93 (15,1)	<0,001
ИМ, вызванные другими мицелиальными грибами	10 (2,6)	12 (5,1)	22 (3,6)	0,12
Фунгемия, вызванная другими дрожжеподобными грибами (<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>)	1 (0,3)	0	1 (0,2)	1,0

заклучались в снижении *A. flavus* с 28,5 до 15,8% ($p=0,03$) и увеличении *A. niger* с 8 до 26,7% ($p<0,001$). Выделение *C. albicans* осталось неизменным (40%), а *C. krusei* сократилось с 12,3 до 5%.

Заклучение. В структуре инвазивных микозов в последние годы отмечено значимое увеличение мукормикоза, который стал занимать вторую позицию после инвазивного аспергиллеза. Объяснением этому может быть как увеличение когорты иммунокомпрометированных больных, так и улучшение диагностики. Изменения в этиологии ИМ выявлены только при инвазивном аспергиллезе.

Таблица 2. Основные возбудители инвазивных микозов

Основные возбудители	2005-2017 гг	2018-2022 гг	Всего	p
Возбудители ИА	137	101	238	
• <i>A. fumigatus</i>	56 (40,9)	39 (38,6)	95 (39,9)	0,8
• <i>A. flavus</i>	39 (28,5)	16 (15,8)	55 (23,1)	0,03
• <i>A. niger</i>	11 (8)	27 (26,7)	38 (16,0)	<0,001
• Другие <i>Aspergillus</i> spp.	31 (26,6)	19 (18,8)	50 (21,0)	0,5
Возбудители мукормикоза	19	20	39	
• <i>Mucor</i> spp.	8 (42,1)	6 (30)	14 (35,8)	0,5
• <i>Rhizomucor</i> spp.	3 (15,8)	7 (35)	10 (25,6)	0,3
• <i>Rhizopus</i> spp.	4 (21,1)	5 (25)	9 (23,1)	1,0
• Другие <i>Mucorales</i>	4 (21,1)	2 (10)	6 (15,3)	0,4
Возбудители кандидемии	73	20	93	
• <i>Candida albicans</i>	27 (40)	8 (40)	35 (37,6)	0,8
• <i>Candida parapsilosis</i>	13 (17,8)	5 (25)	18 (19,4)	0,5
• <i>Candida krusei</i>	9 (12,3)	1 (5)	10 (10,8)	0,7
• Другие <i>Candida</i> spp.	24 (32,9)	6 (30)	30 (32,3)	1,0

Клясова Г.А., Миронова Д.А., Мальчикова А.О., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н.

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Несмотря на противогрибковую профилактику, у больных после аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток крови (алло-ТГСК) сохраняется риск развития инвазивных микозов (ИМ).

Цель. Изучить ИМ у больных после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты после алло-ТГСК, выполненной в НМИЦ гематологии с 2018 по 2021 г. Пациенты находились в одностельных палатах, оснащенных НЕРА-фильтрами. Все случаи ИМ были микологически подтвержденными и включали варианты «доказанный» и «вероятный» (критерии EORTC/MSG, 2020 г.). В период лейкопении (лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) первичную профилактику проводили флуконазолом 400 мг/сут, при наличии остаточных изменений в легких, не связанных с ИМ, — вориконазолом (по 200 мг 2 раза) или эхинокандином (микафунгин 50 мг или каспофунгин 50 мг), при повышении печеночных показателей — эхинокандином. Для вторичной профилактики назначали антимикотик согласно варианту перенесенного ИМ. При развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и терапии преднизолоном ≥ 1 мг/кг для профилактики назначали

позаконазол; при диарее — вориконазол (в/в), при повышении печеночных трансаминаз — анидулафунгин.

Результаты. За анализируемый период было проведено 382 алло-ТГСК у 333 пациентов (м — 156, ж — 177; медиана возраста — 36 лет (17–65); ОМЛ — 137, ОЛЛ — 105, МДС — 38, другие — 53; алло-ТГСК от родственного НЛА-идентичного донора — 96, от гаплоидентичного — 115, от неродственного НЛА-идентичного — 72 и от неродственного частичного совместимого — 50; более 1 алло-ТГСК у 44), медиана длительности лейкопении — 23 дня (7–90). ИМ возникли у 23 (6,9%) пациентов (инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) — 20 (87%), мукормикоз — 2 (8,7%), фузариоз — 1 (4,3%). Вероятность развития ИМ составила 8,4% (рис. 1). Медиана возраста больных была 36 (17–65) лет, преобладали острые лейкозы — 73%, у 14 (60,8%) — РТПХ, лейкопения — у 9 (39%), длительность лейкопении (медиана) 30 дней. ИМ у 19 (82,6%) пациентов возникли на фоне приема антимикотика (эхинокандин — 9, флуконазол — 4, вориконазол — 2, позаконазол — 2, вориконазол+эхинокандин — 1). Диагностика ИМ была на основании выделения только культуры грибов у 9 (39,1%) больных; только положительного галактотоманна

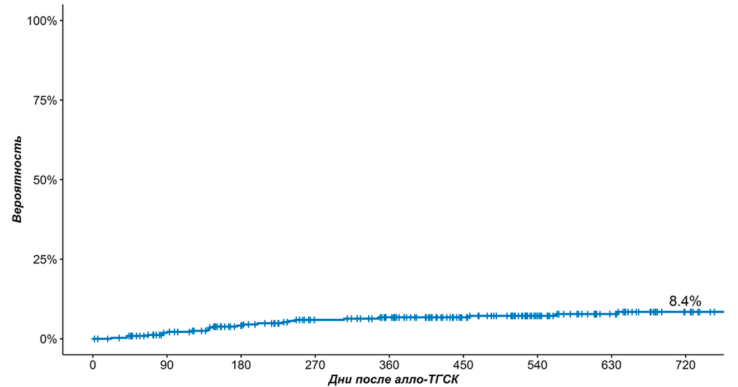


Рис. 1. Вероятность развития ИМ у пациентов после алло-ТГСК

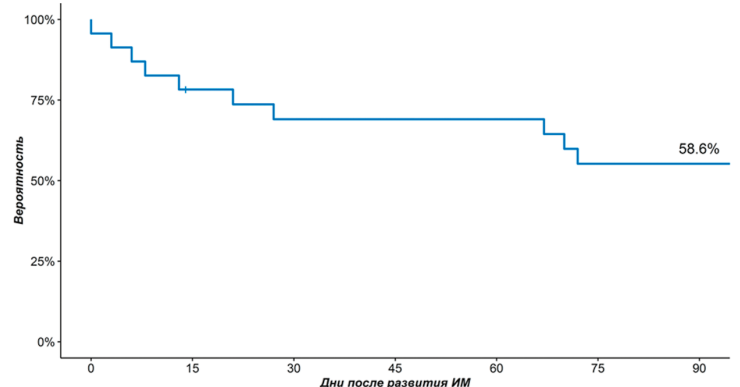


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с ИМ после алло-ТГСК

(ГМ) — у 7 (30,4%), культуры и ГМ у 7 (30,4%). Диагностически значимыми образцами были жидкость бронхоальвеолярного лаважа у 16 (69,6%) пациентов, сыворотка крови — у 4 (17,4%), мокрота — у 2 (8,7%), биоптат кожи — у 1 (4,4%). Культура грибов была представлена *A. niger* ($n=7$, 43,7%), *A. fumigatus* ($n=5$, 31,2%), другие *Aspergillus* ($n=4$, 25%), *Rhizomucor* ($n=2$, 12,5%), *Fusarium* ($n=1$, 6,3%). У всех больных было поражение легких, из них у 3 (13%) была диссеминация при диагностике. В дальнейшем диссеминация была отмечена у 9 (39%) больных. У 5 (21,7%) пациентов развился второй инвазивный микоз. Несоответствие между вариантами ИМ было у 4 пациентов (у 3 первый — ИАЛ, второй — мукормикоз; у 1 первый фузариоз — второй

ИАЛ), у 1 больного — разные возбудители (вначале *Aspergillus fumigatus*, затем *A. calidoustus* с природной резистентностью к вориконазолу). Умерло 11 (47,8%) больных, из них лейкопения сохранялась у 6 (54,5%), неконтролируемая РТПХ — у 6 (54,5%), несостоятельность трансплантата — у 3 (27,2%), инфекция кровотока — у 2 (18%), после 1-й алло-ТГСК 6 (54,5%) пациентов, после 2-й — 4 (36,3%), после 7-й — 1 (9%). Общая выживаемость больных с ИМ после алло-ТГСК в течение 90 дней составила 58,6% (рис. 2).

Заключение. У пациентов с ИМ после алло-ТГСК определено разнообразие возбудителей, высокая частота развития другого микоза, диссеминации и летальности.

Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Панова Н.И., Козюк О.В.

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОЙ ФОРМЫ МУКОРМИКОЗА У РЕБЕНКА С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Введение. Мукормикоз легких — тяжелое инфекционное осложнение у больных острым лимфобластным лейкозом, которое развивается редко и, как правило, на этапе высокодозной цитостатической терапии. Оно характеризуется чрезвычайно агрессивным, быстро прогрессирующим течением.

Цель. Представить клинический случай легочной формы мукормикоза у ребенка на этапе диагностики острого лимфобластного лейкоза.

Материалы и методы. Под наблюдением находился пациент В., 12 лет с диагнозом острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), осложненный пневмонией. Учитывая эпидемиологическую ситуацию, SARS-CoV-2 исключен. Микробиологическая диагностика включала микроскопическое, культуральное, иммуноферментное исследование на выявление: возбудителей атипичной пневмонии, уровня прокальцитонина (тест-системы «Вектор Бест», Россия), галактоманна (ГМ) (тест-системы XEMA GaLMAg EIA kit, Россия) и иммунохроматографический метод для определения *S. pneumoniae* (антиген в моче). В качестве образцов: бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и сыворотка крови.

Результаты. Пациент болен с 2020 г., когда появились первые симптомы заболевания (головные боли, недомогание и слабость, бледность). При первичном обследовании выявлены изменения в общем анализе крови (гиперлейкоцитоз до 200 тыс. кл/мкл, тромбоциты единичные). По результатам дообследования у ребёнка верифицирован основной диагноз: острый лимфобластный лейкоз L2, ИФТ T-II, CD1a-. На этапе диагностики острого лимфобластного лейкоза основное заболевание было осложнено развитием правосторонней пневмонии (по результатам СКТ органов грудной клетки). Принято решение о проведении инвазивной процедуры с целью получения БАЛ. БАЛ и сыворотка крови были направлены на исследование в лабораторию клинической микробиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. В первый день были получены следующие результаты: уровень ГМ в крови ИОП (индекс оптической плотности) — 0,12 (отрицательный), в БАЛ ИОП — 0,17 (отрицательный). Уровень прокальцитонина — 0,5 нг/мл (отрицательный), возбудители атипичной пневмонии и антиген *S. pneumoniae* не выявлены. Исследование с помощью световой микроскопии возбудителя не выявило, а с помощью

флуоресцентной микроскопии с калькофлуором белым в материале был обнаружен несептированный мицелий, ветвящийся под прямым углом (рис.). При культуральном микологическом исследовании результат был отрицательный — отсутствие роста на 2–5-е сутки. Таким образом, по совокупности всех полученных результатов был диагностирован инвазивный мукормикоз (ИМ) и незамедлительно начата противогрибковая терапия. По результатам СКТ грудной клетки через две недели от начала лечения ИМ был отмечен положительный результат в виде уменьшения очагов инфильтрации в легочной ткани. Противогрибковая терапия продолжена.

Заключение. Нехарактерным явилось то, что у ребенка развился мукормикоз легких в начальной стадии ОЛЛ (на этапе диагностики), до применения высокодозной цитостатической терапии. На любой стадии развития пневмонии у иммунокомпрометированных больных для выявления возбудителя требуется качественный забор биоматериала и расширенная лабораторная диагностика с применением всех современных методов, включая диагностику микозов.

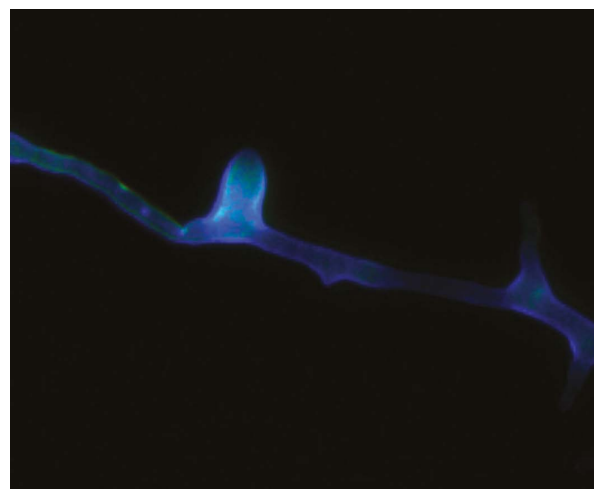


Рис. Микроскопия БАЛ; окраска калькофлуором белым; $\times 600$

Лепик Е.Е., Кондакова Е.В., Рудакова Т.А., Швецов А.Н., Пинегина О.Н., Попова М.О., Моисеев И.С., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.

ЛОЖНОРЕФРАКТЕРНЫЙ ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ ПОСЛЕ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТКИ С АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Инвазивный аспергиллез является преобладающим среди инвазивных микозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в частности после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК).

Цель. Продемонстрировать клинический случай нетипичного течения инвазивного аспергиллеза после гапло-ТГСК.

Результаты. У женщины 37 лет в апреле 2009 г. диагностирована ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома. Больная получила несколько курсов химиотерапии: первая и вторая линии, включая CHOP и dexamethasone, без эффекта — в ноябре 2017 года развился

рецидив. Третья линия с включением брентуксимаб ведотина — достижение полного ответа. В мае 2018 года была выполнена первая гапло-ТГСК с зафиксированным неприживлением трансплантата. В июле 2018 года была проведена вторая гапло-ТГСК, сопровождавшаяся множеством осложнений на фоне гипофункции трансплантата. Посттрансплантационные осложнения включали в себя РТПХ кожи (4-я степень), печени (2-я степень); желудочно-кишечный тракт (3-я степень); бактериально-вирусный гастроэнтероколит. Самым серьезным осложнением была грибковая инфекция — на Д+41 выявлен вероятный инвазивный аспергиллез легких. На фоне терапии

вориконазолом достигнута положительная динамика. На Д+152 развитие кровохарканья с отрицательной динамикой исходного очага по КТ (рис. 1). С учетом того, что отрицательная динамика

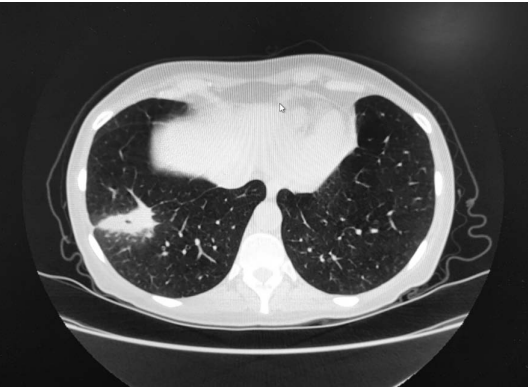


Рис. 1



Рис. 2

развивалась на фоне терапии вориконазолом, нельзя было исключать вероятный деструктивно-инвазивный микоз? (мукомикоз?). Проведенная диагностическая бронхоскопия не дала результатов.

На Д+164 выполнена резекция нижней доли правого легкого (рис. 2). При микологическом исследовании выделены *Aspergillus fumigatus* и *Candida* spp. Терапия вориконазолом была продолжена до полного разрешения грибковой инфекции и последующей отменой на Д+258.

Заключение. Мы продемонстрировали клинический случай лечения ложнорефрактерного инвазивного аспергиллеза легких пациентки с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой после гапло-ТГСК с выполнением успешного неотложного диагностического оперативного вмешательства.

Мальчикова А.О.¹, Молчанова И.В.², Куцевалова О.Ю.³, Ветохина А.В.⁴, Клясова Г.А.¹

ЭТИОЛОГИЯ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И БЕЗ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИИ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, ⁴ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница», г. Иркутск

Введение. Возбудители инвазивного кандидоза (ИК) характеризуются широким видовым разнообразием.

Цель. Определить видовой спектр возбудителей ИК у больных с гематологическими заболеваниями (ГЗ) и без ГЗ.

Материалы и методы. В проспективном многоцентровом исследовании (2005–2022 гг.) было проведено изучение *Candida* spp. — возбудителей инвазивного кандидоза, выделенных из стерильных образцов от больных с ГЗ и без ГЗ, находившихся на лечении в 4 центрах России. В анализ включали первый по видовой принадлежности штамм *Candida* spp., выделенный от больного. *Candida* spp. идентифицировали методом MALDI-TOF MS на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия) в отделе микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты. В течение 18 лет было изучено 663 *Candida* spp., из них от больных с ГЗ было выделено 243 (36,6%) штамма, от больных без ГЗ — 420 (81,5% штаммов от больных в ОРИТ), из крови — 557

(83,9%), из других стерильных локусов — 106 (16,0%). Среди других стерильных локусов *Candida* spp. чаще выделяли из асцитической жидкости ($n=62$, 9,4%), далее биоптатов ($n=17$, 2,6%), желчи ($n=14$, 2,1%), спинномозговой жидкости ($n=9$, 1,4%) и суставной жидкости ($n=4$, 0,6%). Преобладало выделение *Candida* spp. из гемокультуры (83,9%), особенно у больных с ГЗ (94,7% против 77,7%, $p<0,001$), в то время как у больных без ГЗ значимо чаще *Candida* spp. выявляли из асцитической жидкости (12,8% против 3,3%, $p<0,001$), желчи (3,1% против 0,4%, $p<0,001$) и спинномозговой жидкости (2,1% против 0%, $p=0,03$). В спектре возбудителей ИК (17 видов *Candida* spp.) преобладали *C. albicans* ($n=272$; 40,9%), *C. parapsilosis* ($n=148$; 22,3%), *C. glabrata* ($n=56$; 8,4%), *C. krusei* ($n=45$; 6,8%), *C. tropicalis* ($n=44$; 6,6%). Доля других видов не превышала 15%, среди них 3,5% *C. auris* ($n=23$), 3,6% *C. guilliermondii* ($n=24$), 2,4% *C. pelliculosa* ($n=16$), 1,8% *C. lusitanae* ($n=12$), 1,2% *C. kefyr* ($n=8$), 0,6% *C. lipolytica* ($n=4$), 0,6% *C. dubliniensis* ($n=4$), 0,3% *C. fabianii* ($n=2$), 0,3% *C. utilis* ($n=2$), 0,2% *C. orthopsilosis* ($n=1$), 0,2% *C. methapsilosis* ($n=1$), 0,2% *C. inconspicua* ($n=1$). Спектр возбудителей инвазивного кандидоза в двух анализируемых группах представлен в таблице. У больных с ГЗ значимо чаще детектировали *C. krusei* (11,9% против 3,8%, $p<0,001$), *C. tropicalis* (9,9% против 4,8%, $p=0,01$), *C. guilliermondii* (7,4% против 1,4%, $p<0,001$), *C. pelliculosa* (4,9% против 1,0%, $p=0,002$), в группе сравнения — *C. albicans* (46,3% против 31,7%, $p<0,001$) и *C. auris* (5,2% против 0,4%, $p<0,001$).

Заключение. Возбудители ИК в России характеризуются широким видовым разнообразием. Доля *C. albicans* не превышала 31,7% у больных с гематологическими заболеваниями и 46,3% в группе сравнения. Третью позицию в этиологии ИК у больных с гематологическими заболеваниями заняли *C. krusei* (11,9%), у больных без гематологических заболеваний — *C. glabrata* (10%). *C. auris* достоверно чаще детектировали у больных без гематологических заболеваний, и в этой группе больных они заняли четвертую позицию в спектре возбудителей. Кандидемия была основным проявлением ИК в двух анализируемых группах больных, однако у больных без гематологических заболеваний 12,8% штаммов были получены из асцитической жидкости.

Candida spp.	Candida spp. выделенные от больных		p
	с ГЗ, n (%)	без ГЗ, n (%)	
	Всего = 243	Всего = 420	
C.albicans	77 (31,7)	195 (46,3)	<0,001
C.parapsilosis	54 (22,2)	94 (22,3)	1,0
C.krusei	29 (11,9)	16 (3,8)	<0,001
C.tropicalis	24 (9,9)	20 (4,8)	0,01
C.guilliermondii	18 (7,4)	6 (1,4)	<0,001
C.glabrata	14 (5,8)	42 (10)	0,06
C.pelliculosa	12 (4,9)	4 (1,0)	0,002
C.lusitanae	7 (2,9)	5 (1,2)	0,13
C.kefyr	5 (2,1)	3 (0,7)	0,15
C.auris	1 (0,4)	22 (5,2)	<0,001
C.dubliniensis	1 (0,4)	3 (0,7)	1,0
C.orthopsilosis	1 (0,4)	0	0,4
C.lipolytica	0	4 (1,0)	0,3
C.fabianii	0	2 (0,5)	0,5
C.utilis	0	2 (0,5)	0,5
C.methapsilosis	0	1 (0,2)	1,0
C.inconspicua	0	1 (0,2)	1,0

Мальчикова А.О.¹, Фролова И.Н.¹, Молчанова И.В.², Куцевалова О.Ю.³, Ветохина А.В.⁴, Клясова Г.А.¹

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *CANDIDA* spp. – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА: РЕЗУЛЬТАТЫ 18-ЛЕТНЕГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, ⁴ГБУЗ «Иркутская областного «Знак Почета» областная клиническая больница», г. Иркутск

Введение. За последние годы возросла доля возбудителей инвазивного кандидоза (ИК), не чувствительных к антимикотикам.

Цель. Изучить чувствительность к антимикотикам *Candida* spp., выделенных из гемокультуры и других стерильных образцов.

Материалы и методы. В проспективном многоцентровом исследовании (2005–2022 гг.) было проведено изучение чувствительности *Candida* spp., выделенных из стерильных образцов от больных с гематологическими заболеваниями и без гематологических заболеваний из 4 центров России. Идентификацию *Candida* spp. проводили методом MALDI-TOF MS на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия) в отделе микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) флуконазола, вориконазола, каспофунгина, анидулафунгина и амфотерицина В определяли методом микроразведений в бульоне RPMI-1640 (Sigma Aldrich, США) согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI M27M44S, 2022 г.). Результаты чувствительности интерпретировали согласно критериям CLSI M27M44S и M57S (2022 г.) для всех штаммов, кроме *C. auris*. Для *C. auris* использовали критерии Центра по контролю и профилактике инфекционных заболеваний (CDC, 2020 г.). В каждое исследование были включены контрольные штаммы *C. parapsilosis* ATCC22019 и *C. albicans* ATCC90028.

Результаты. В течение 18 лет было исследовано 663 *Candida* spp. (243 от больных с гематологическими заболеваниями, 420 от больных без гематологических заболеваний; 557 из гемокультуры, 106 из других стерильных образцов). Основными возбудителями ИК были *C. albicans* ($n=272$; 40,9%), *C. parapsilosis* ($n=148$; 22,3%), *C. glabrata* ($n=56$; 8,4%), *C. krusei* ($n=45$; 6,8%), *C. tropicalis* ($n=44$; 6,6%), *C. guilliermondii* ($n=24$; 3,6%), *C. auris* ($n=23$; 3,5%). В таблице представлена

их чувствительность. Приобретенная резистентность к флуконазолу была выявлена у 84 (12,7%) *Candida* spp. (24 *C. albicans*, 23 *C. auris*, 18 *C. parapsilosis*, 14 *C. glabrata*, 3 *C. tropicalis*, 2 *C. guilliermondii*), к вориконазолу — у 59 (8,9%) штаммов (25 *C. albicans*, 23 *C. auris*, 4 *C. tropicalis*, 3 *C. krusei*, 2 *C. parapsilosis*, 2 *C. guilliermondii*). Включая штаммы с природной устойчивостью, резистентными к флуконазолу были 129 (19,5%) *Candida* spp., к вориконазолу — 115 (17,4%) *Candida* spp. Приобретенная резистентность к анидулафунгину была определена у 10 (1,5%) штаммов (4 *C. guilliermondii*, 3 *C. parapsilosis*, 2 *C. glabrata*, 1 *C. krusei*), к каспофунгину — у 18 (2,7%) *Candida* spp. (8 *C. guilliermondii*, 4 *C. krusei*, 3 *C. parapsilosis*, 2 *C. glabrata*, 1 *C. lusitanae*). Было выделено 10 (1,5%) штаммов *Candida* spp. со значениями МПК амфотерицина В более 2 мкг/мл, среди которых 7 *C. auris*, 2 *C. krusei* и 1 *C. tropicalis*.

Заключение. Приобретенная резистентность *Candida* spp. определена наиболее высокой к азолам (к флуконазолу 13%, к вориконазолу 9,0%). Резистентность к эхинокандинам не превышала 3% и была детектирована среди *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* и *C. glabrata*. Сохраняется высокая активность *in vitro* амфотерицина В.

Таблица. *In vitro* активность азолов, эхинокандинов и амфотерицина В среди *Candida* spp.

<i>Candida</i> spp. (n)	МПК ₅₀ /МПК ₉₀ /% чувствительных штаммов*				
	Анидулафунгин	Каспофунгин	Вориконазол	Флуконазол	Амфотерицин В
<i>C. albicans</i> (272)	0,008/0,032/99,6	0,016/0,064/100	0,032/0,5/87,1	0,125/4/88,6	0,25/1/100
<i>C. parapsilosis</i> (148)	0,125/1/95,9	0,25/0,5/95,9	0,032/0,25/87,2	0,25/16/84,5	0,064/0,5/100
<i>C. glabrata</i> (56)	0,016/0,125/96,4	0,016/0,125/94,6	0,125/2/н.о.	4/32/**	0,25/1/100
<i>C. krusei</i> (45)	0,032/0,25/91,1	0,125/0,5/80	0,125/1/84,4	32/64/п.р.	0,25/1/95,6
<i>C. tropicalis</i> (44)	0,008/0,032/100	0,016/0,064/100	0,032/0,25/88,6	0,125/2/90,9	0,064/0,5/97,7
<i>C. guilliermondii</i> (24)	1/8/79,2	0,5/16/66,7	0,064/0,5/91,7	1/8/91,7	0,125/1/100
<i>C. auris</i> (23)	0,032/2/100	0,032/2/100	64/64/0	128/128/0	1/4/69,6

Примечание: н.о. – не определено, п.р. – природная резистентность, *для амфотерицина В – % штаммов «дикого» типа, без приобретенных механизмов резистентности, **чувствительные дозозависимые 75%

Мальчикова А.О.¹, Хрульнова С.А.¹, Хабибуллин Н.Р.¹, Фролова И.Н.¹, Ветохина А.В.², Клясова Г.А.¹

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ, ПРОДУКЦИЯ БИОПЛЕНОВ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ *CANDIDA AURIS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ²ГБУЗ «Иркутская областного «Знак Почета» областная клиническая больница», г. Иркутск

Введение. *Candida auris* — мультирезистентный патоген, частота которого в спектре возбудителей кандидемии возрастает с каждым годом.

Цель. Исследовать чувствительность к противогрибковым препаратам, продукцию биопленок и генетическое разнообразие *C. auris*, выделенных из крови.

Материалы и методы. В ходе проспективного многоцентрового исследования (2018–2022 гг.) была проведена идентификация 23 штаммов *C. auris*, выделенных из гемокультуры от больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В анализ включали первый по видовой принадлежности штамм *C. auris*, выделенный от больного. Все штаммы были идентифицированы методом матрично-активированной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной (MALDI-TOF) масс-спектрометрии на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия) в отделе микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) флуконазола, вориконазола, каспофунгина, анидулафунгина и амфотерицина В определяли методом микроразведений в бульоне RPMI-1640 (Sigma Aldrich, США) согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI M27M44S, 2022 г.). Результаты

чувствительности интерпретировали согласно критериям Центра по контролю и профилактике инфекционных заболеваний (CDC, 2020 г.). В каждое исследование были включены контрольные штаммы *C. parapsilosis* ATCC22019 и *C. albicans* ATCC90028. Определение способности *C. auris* продуцировать биопленки проводили спектрофотометрическим методом с использованием соли тетразолия (Sigma-Aldrich, США). Штаммы, имеющие значение оптической плотности от 0,1 и более, оценивали как образующие биопленки, менее 0,1 — как не способные к формированию биопленок. Регионы ITS, D1-D2 рДНК и ген *ERG11* были секвенированы по Сэнгеру. Нуклеотидные последовательности анализировали с помощью программного обеспечения Vector NTI Advance, филогенетический анализ — MEGA X. Нуклеотидные последовательности регионов ITS, D1-D2 рДНК и гена *ERG11* *C. auris*, принадлежащих разным генетическим линиям, были получены из базы GenBank, NCBI.

Результаты. Всего в анализ было включено 23 *C. auris*, выделенных из гемокультуры от больных в ОРИТ (1 больной с гематологическим заболеванием, 7 — с COVID-19, 15 — без без опухоли системы крови). Чувствительность *C. auris* к антимикотикам представлена в таблице. Все *C. auris* были резистентны к флуконазолу и вориконазолу, сохраняли чувствительность к каспофунгину и анидулафунгину. Амфотерицин В был не активен *in vitro* в отношении 7 (30,4%)

Таблица. Чувствительность *Candida auris* (критерии Centers for Disease Control and Prevention - CDC, 2020)

Антимикотик	Чувствительные, n (%)	Резистентные, n (%)	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл
Флуконазол	0	23 (100%)	128	128
Вориконазол	0	23 (100%)	64	64
Каспофунгин	23 (100%)	0	0,032	2
Анидулафунгин	23 (100%)	0	0,032	2
Амфотерицин В	16 (69,6%)	7 (30,4%)	1	4

штаммов. У всех штаммов *C. auris* была детектирована способность к формированию биопленок. При анализе нуклеотидных последовательностей регионов ITS, D1-D2 рДНК 100% *C. auris* были отнесены к южноазиатскому кладу (Clade I). У всех изолятов была выявлена мутация K143R в гене *ERG11*, которая ведет к формированию устойчивости к азолам.

Закключение. Все штаммы *C. auris* были выделены из гемокультуры от больных в ОРИТ. Эхинокандины проявляли активность *in vitro* в отношении всех *C. auris*, в то время азолы были резистентными. Все азолрезистентные штаммы несли мутацию K143R в гене *ERG11*. *C. auris* принадлежали к одной генетической линии — южноазиатскому кладу (Clade I), широко распространенному по всему миру и характеризующемуся высокой долей содержания изолятов с множественной резистентностью. Продукция биопленок была детектирована у всех *C. auris*.

Мальчикова А.О., Фролова И.Н., Клясова Г.А.

МИКОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. Микологическая диагностика инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ) включает люминесцентную микроскопию, определение антигена галактоманнан (ГМ) и культуральное исследование.

Цель. Оценить чувствительность разных методов в диагностике ИАЛ у больных с гематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены больные ФГБУ «НМИЦ гематологии» с гематологическими заболеваниями и ИАЛ (2000–2022 гг.) Все случаи ИАЛ были микологически подтвержденными и включали варианты «доказанный» и «вероятный» (критерии EORTC/MSG, 2020 г.). Индекс оптической плотности (ИОП) ГМ считали положительным при значениях в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) ≥1,0, в сыворотке крови ≥0,5, в биоптате легкого ≥0,5. Культуру *Aspergillus* spp. получали на среде Чапека или Сабуро с декстрозой. Идентификацию грибов проводили на основании морфологии (de Hoog G.S. et al., 2021) и методом масс-спектрометрии.

Результаты. В течение 23 лет в исследование включили 445 больных с ИАЛ, из них у 434 (97,5%) — «вероятный» ИАЛ, у 11 (2,5%) — «доказанный». Больные ИАЛ имели острый миелоидный лейкоз (n=170, 37,4%), острый лимфобластный лейкоз (n=90, 19,8%), неходжкинские лимфомы (n=74, 16,3%), апластическую анемию (n=34, 7,5%), множественную миелому (n=28, 6,1%), миелодиспластический синдром (n=20, 4,4%), острый промиелоцитарный лейкоз (n=15, 3,3%), хронический миелолейкоз (n=8, 1,8%), другие (n=11, 2,4%). Исследуемыми образцами были: БАЛ у 377 (84,7%) больных, биоптаты легкого — у 11 (2,5%), мокрота — у 25 (5,6%), сыворотка крови — у 369 (82,9%). Положительные значения ИОП ГМ были определены у 321 (76,2%) из 421 больных ИАЛ, культура *Aspergillus* spp. — у 221 (53,5%) из 413, септированный мицелий при микроскопии — у 72 (30,4%) из 237 (таблица 1). Положительный ИОП ГМ определялся достоверно чаще в сравнении с выделением *Aspergillus* spp. (76,2% против 53,5%, p<0,001)

Таблица 1. Частота положительных значений лабораторных тестов для диагностики ИАЛ у больных с гематологическими заболеваниями

Диагностика ИАЛ	Всего n/N (%)
Положительный ИОП ГМ	321/421 (76,2)*
• Кровь	172/369 (46,6)*
• БАЛ	96/377 (25,5)
• БАЛ+кровь	50/245 (20,4)
• Биоптат легкого	3/11 (27,3)
Культура <i>Aspergillus</i> spp.	221/413 (53,5)*
• БАЛ	186/377 (49,3)
• Биоптат	10/11 (90,9)
• Мокрота	25/25
• Монокультура	209/221 (94,6)
• Сочетание	12/221 (5,4)
Септированный мицелий при микроскопии	72/237(30,4)

Примечание: n/N - число положительных образцов/всего исследуемых образцов, * - p<0,001.

и микроскопией (76,2% против 30,4%, p<0,001). Преобладало выделение *Aspergillus* spp. из образцов в сравнении с выявлением септированного мицелия при микроскопии (53,5% против 30,4%, p<0,001). *Aspergillus* spp. были получены из жидкости БАЛ у 186 (49,3%) из 377 больных, из биоптатов у 10 (90,9%) из 11 (у 1 больного ИОП ГМ — 1,653). У 12 (5,4%) больных были сочетания *Aspergillus* spp. У 9 (3,8%) из 237 больных при микроскопии был выявлен септированный мицелий без позитивной культуры, но определен положительный ИОП ГМ. В структуре возбудителей ИАЛ доминировали *A. fumigatus* (40,5%) и *A. flavus* (22,4%), реже был *A. niger* (16,4%), таблица 2. Доля редких видов *Aspergillus* составила 20,7%. Природную резистентностью к азолам имели 2,2% *Aspergillus* spp. (5 *A. calidouustus*), к амфотерицину В — 6,5% (7 *A. nidulans*, 4 *A. terreus*, 3 *A. alliaceus*, 1 *A. ochraceus*). Положительные значения ИОП ГМ одновременно в крови и в БАЛ были только у 50 (20,4%) из 245 больных. Частота детекции положительного ИОП ГМ была значимо выше в сыворотке крови (46,6%) в сравнении с жидкостью БАЛ (25,5%), исследованиями одновременно из крови и БАЛ (20,4%) и биоптатом легкого (27,3%), p<0,001.

Закключение. Для микологической диагностики ИАЛ следует использовать все лабораторные методы, включая микроскопию,

Таблица 2. Этиология ИАЛ

Вид <i>Aspergillus</i>	Всего 232 N(%)
<i>Aspegillus fumigatus</i>	94 (40,5)
<i>Aspegillus flavus</i>	52 (22,4)
<i>Aspegillus niger</i>	38 (16,4)
<i>Aspegillus versicolor</i>	12 (5,2)
<i>Aspergillus sydowii</i>	7 (3)
<i>Aspergillus nidulans</i>	7 (3)
<i>Aspergillus calidouustus</i>	5 (2,2)
<i>Aspergillus terreus</i>	4 (1,7)
<i>Aspergillus alliaceus</i>	3 (1,3)
<i>Aspergillus niveus</i>	2 (0,9)
<i>Aspergillus oryzae</i>	2 (0,9)
<i>Aspergillus spp.</i>	2 (0,9)
<i>Aspergillus ochraceus</i>	1 (0,4)
<i>Aspergillus ornatii</i>	1 (0,4)
<i>Aspergillus candidus</i>	1 (0,4)
<i>Aspergillus flavipes</i>	1 (0,4)

культуру и определение ИОП ГМ. Основными образцами являются БАЛ (84,7%) и сыворотка крови (82,9%). Наиболее высокой чувствительностью обладает тест по детекции антигена ГМ (76,2%).

Отмечена высокая частота выделения *Aspergillus* spp. из БАЛ (49,3%). Выявлено разнообразие *Aspergillus* spp, часть из них была с природной резистентностью к амфотерицину В (6,5%) и к вориконазолу (2,2%).

Мальчикова А.О., Клясова Г.А.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА МУКОРМИКОЗА И ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ, ВЫЗВАННЫХ МИЦЕЛИАЛЬНЫМИ ГРИБАМИ NON-ASPERGILLUS, У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Согласно Международным рекомендациям (EORTC/MSG, 2020 г.) микологическое подтверждение инвазивных микозов (ИМ), вызванных грибами поп-*Aspergillus*, заключается в люминесцентной микроскопии с окраской калькофлуором и выделении культуры грибов из биологических образцов, вовлеченных в патологический процесс.

Цель. Провести сравнительное изучение чувствительности используемых методов в диагностике мукомикоза и других ИМ, вызванных мицелиальными грибами поп-*Aspergillus*, у больных с гематологическими заболеваниями и ИМ.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2005–2022 гг.) было включено 70 больных с гематологическими заболеваниями и ИМ, вызванным мицелиальными грибами поп-*Aspergillus*. Диагностика включала микроскопию образцов (69 — люминесцентная микроскопия с окраской калькофлуором белым, 1 (*Fusarium* spp. из гемокультуры) — световая микроскопия с окраской по Граму) и культуральное исследование. Культуру грибов получали на агаризованной среде Чапека или Сабуро с декстрозой, инкубируя чашки Петри в течение 5 дней при температуре 30 и 37 °С. Все штаммы грибов были идентифицированы на основании морфологии (de Hoog G.S. et al., 2021) и методом MALDI-TOF MS.

Результаты. За 18 лет ИМ, вызванные грибами поп-*Aspergillus*, были диагностированы у 70 больных, из них мукомикоз — у 48 (68,6%) больных, другие ИМ — у 22 (31,4%). В структуре больных ИМ преобладали острые лейкозы (64,3%). При диагностике мукомикоза бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) исследовали у 52,1% больных, биоптаты — у 41,7%, таблица. Культура *Mucorales* из жидкости БАЛ была получена у 21 (84%) больного, из биоптата — у 15 (75%). Микроскопия была положительна у 88,9% больных. У 9 (20%) больных мукомикоз был верифицирован только на основании микроскопии. Основные возбудители мукомикоза — *Mucor* spp. (35,8%), *Rhizomyces* spp. (25,6%), *Rhizopus* spp. (23,1%), *Lichtheimia corymbifera* (10,3%), *Cunninghamella* spp. (5%). При диагностике ИМ, вызванных другими мицелиальными грибами поп-*Aspergillus*, бронхоальвеолярный лаваж выполняли у 63,6% больных, биопсию — у 27,3%

соответственно. Культура грибов была детектирована из всех биологических образцов, септированный мицелий — из 11 (52,4%). Спектр возбудителей ИМ: *Fusarium* spp. (13,1%), *Acremonium* spp. (9,8%), далее *Altarnaria altarnata* (3,3%), *Paecilomyces variotii* (3,3%), *Purpureocillium lilacinum* (1,6%), *Bipolaris* spp. (1,6%), *Scedosporium* spp. (1,6%), *Trichophyton rubrum* (1,6%). Мукомикоз в сравнении с ИМ, вызванными другими мицелиальными грибами поп-*Aspergillus*, статистически значимо чаще был диагностирован с помощью микроскопии (20% против 0%, $p=0,048$), при этом в группе сравнения чаще получали культуру грибов (50% против 16,7%, $p=0,007$).

Заключение. При подозрении на мукомикоз практически в половине случаев использовали биоптаты тканей и органов. При диагностике мукомикоза во всех случаях следует проводить флуоресцентную микроскопию, поскольку в части случаев не удается получить культуру грибов. Все возбудители ИМ, вызванные другими мицелиальными грибами поп-*Aspergillus*, были выявлены с помощью культурального метода.

Таблица. Микологическая диагностика ИМ, вызванными мицелиальными грибами поп-*Aspergillus*, у больных с гематологическими заболеваниями

Показатель	Мукомикоз N (%)	Другие ИМ, вызванные мицелиальными грибами поп- <i>Aspergillus</i> , N (%)	P
	Всего 48	Всего 22	
Исследуемые образцы			
БАЛ	25 (52,1)	14 (63,6)	0,4
Биопсия	20 (41,7)	6 (27,3)	0,3
Мокрота	3 (6,3)	1 (4,5)	1,0
Кровь	0	1 (4,5)	1,0
Диагностика ИМ			
Микроскопия	40/45 (88,9)	11/21 (52,4)	0,003
• БАЛ	20/25 (80)	5/14 (35,7)	0,01
• Биопсия	20/20 (100)	5/6 (83,3)	0,2
• Кровь	0	1/1	1,0
Культуральное исследование	39/48 (81,3)	22/22 (100)	0,048
• БАЛ	21/25 (84)	14/14	0,2
• Биопсия	15/20 (75)	6/6	0,3
• Кровь	0	1/1	1,0
Культура+микроскопия	31/45 (68,9)	11/21 (52,4)	0,3
Только культура	8/48 (16,7)	11/22 (50)	0,007
Только микроскопия	9/45 (20,0)	0/21	0,048

Миронова Д.А., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н.

ПРОФИЛАКТИКА ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРВОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРИОД НЕЙТРОПЕНИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Профилактика инвазивных микозов (ИМ) в период нейтропении у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является необходимой. Выделяют первичную и вторичную профилактику антимикотиками.

Цель. Изучить эффективность антимикотиков в режиме первичной и вторичной профилактики в период нейтропении у пациентов после первой алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты, находившиеся на лечении в НМИЦ гематологии (2021–2022 гг.) после первой алло-ТГСК. Все пациенты были в одностенных палатах, оснащенных НЕРА-фильтрами. В период лейкопении (лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) первичную профилактику проводили флуконазолом

400 мг/сут, при наличии остаточных изменений в легких, не связанных с ИМ, — вориконазолом (по 200 мг 2 раза) или эхинокандином (микафунгин 50 мг или каспофунгин 50 мг), при повышении печеночных показателей — эхинокандином. Для вторичной профилактики назначали антимикотик согласно варианту перенесенного ИМ.

Результаты. Всего было выполнено 179 алло-ТГСК. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Медиана длительности нейтропении составила 20 (7–90) дней. Первичную противогрибковую профилактику проводили 166 (93%) пациентам, вторичную — 13 (7%). Для первичной профилактики назначали флуконазол 154 (93%) пациентам, вориконазол — 7 (4%), эхинокандин — 5 (3%, из них каспофунгин $n=3$, микафунгин $n=2$). Вторичную

профилактику проводили 13 пациентам, из них в анамнезе инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) у 10 (профилактика вориконазолом), мукормикоз — у одного (профилактика изавуконазолом), предполагаемый гепатолиенальный кандидоз — 1 (профилактика микафунгином), продолжение лечения ИАЛ проводилось 1 пациенту (липосомальный амфотерицин В в сочетании с каспофунгином). Приживление трансплантата констатировано у 166 (93%) пациентов, а у 13 — приживления не было. Инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) развился у 3 (2%) пациентов, из них у 2 на фоне профилактики ($n=1$ первичная, флуконазол, $n=1$ вторичная, вориконазол), а у одного — на фоне превентивной терапии каспофунгином; у двух пациентов не было приживления. ИАЛ развился у одной больной ОМЛ на +43 день алло-ТГСК (лейкоциты $0,04 \times 10^9/\text{л}$) с длительностью

лейкопении 49 дней, дальнейшее лечение проводилось вориконазолом с излечением. У второго больного с первичным миелофиброзом и превентивной терапией каспофунгином в течение 23 дней ИАЛ развился на +37 день алло-ТГСК (лейкоциты $0,01 \times 10^9/\text{л}$) с длительностью нейтропении 63 дня, проводилась терапия липидной формой амфотерицина В, летальный исход был констатирован на 10-й день диагностики ИАЛ. У 3-го больного развитие ИАЛ (ОМЛ) произошло на фоне вторичной профилактики вориконазолом с длительностью лейкопении 90 дней, была проведена замена на липидную форму амфотерицина В с эффектом (летальный исход через 7 мес от рецидива ОМЛ). Назначение системных антимикотиков было у 24 (13%) пациентов, эмпирически и превентивно с сопоставимой частотой (по 8%), назначали в основном эхинокандин (таблица 2). Модификация противогрибковой профилактики была у 9 (5%) пациентов. В основном по причине несостоятельности трансплантата и длительной нейтропении проводили замену флуконазола на эхинокандин. Медиана длительности вторичной профилактики была несколько короче, чем первичной (27 дней против 31 дня).

Заключение. Отмечена эффективность проводимой противогрибковой профилактики. ИМ возникли у прогностически неблагоприятной когорты больных, в то же время у 13% пациентов была необходимость назначения системных антимикотиков, а у 5% — модификация режима профилактики.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	аллоТГСК, n (%)
Пол	
мужчины	80 (45)
женщины	99 (55)
Возраст медиана, диапазон	37 (18-64)
Диагноз	
Острый миелоидный лейкоз	76 (42)
Острый лимфобластный лейкоз	58 (32)
Миелодиспластический синдром	26 (14)
Апластическая анемия	9 (5)
Хронический миелобластный лейкоз	5 (3)
другие	5 (3)
Тип донора	
Гаплоидентичный	65 (36)
Родственный HLA-идентичный	47 (26)
Неродственный частично совместимый	15 (8)
Неродственный HLA-идентичный	52 (29)
Кондиционирование пониженной интенсивности (RIC) миелоаблативное (MAC)	166 (93) 13 (7)
Источник ГСК	
Стволовые клетки крови	163 (91)
Костный мозг	16 (9)
Длительность нейтропении Медиана, диапазон	20 (7-90)
Восстановление лейкоцитов $>1 \times 10^9/\text{л}$ да нет	166 (93) 13 (7)

Таблица 2. Изменение тактики противогрибковой профилактики

	Первичная профилактика N=166 n, (%)	Вторичная профилактика N=13 n, (%)	Всего N=179 n, (%)
Развитие ИМ ИАЛ	2 (1,2)	1 (8)	3 (2)
Назначение системных антимикотиков	23 (14)	1 (8)	24 (13)
Эмпирическая терапия	11 (7)	1 (8)	12 (8)
-микафунгин	7	1	8
-каспофунгин	3	—	3
-анидулафунгин	1	—	1
Превентивная терапия	12 (7)	—	12 (8)
-вориконазол	2	—	2
-микафунгин	6	—	6
-каспофунгин	3	—	3
-амфотерицин В	1	—	1
Изменение в профилактике	9 (5)	—	9 (5)
Несостоятельность трансплантата (37-64 дня)	5 (3)	—	5 (3)
-микафунгин	4	—	4
-каспофунгин	1	—	1
Удлинение QT	2 (1)	—	2 (1)
-каспофунгин	2	—	2
Гепатотоксичность	2 (1)	—	2 (1)
-изавуконазол	1	—	1
-анидулафунгин	1	—	1
Длительность профилактики Медиана, диапазон	31 (8-91)	27 (12-44)	31 (8-91)

Миронова Д.А., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н.

ПРОФИЛАКТИКА ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ (ИМ) У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВТОРОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРИОД НЕЙТРОПЕНИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. В последние годы наблюдается увеличение повторных трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель. Оценить противогрибковую профилактику у пациентов в период нейтропении после второй алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты после второй алло-ТГСК, выполненной в НМИЦ гематологии (2021–2022 гг.). Все пациенты были в одностенных палатах, оснащенных НЕРА-фильтрами. Первичную противогрибковую профилактику

в период лейкопении (лейкоцитов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$) проводили эхинокандином (микафунгин 50 мг или каспофунгин 50 мг), флуконазолом (400 мг/сут); при наличии остаточных изменений в легких, не связанных с инвазивным микозом (ИМ), — вориконазолом (400 мг/сут) или позаконазолом (600 мг/сут). Для вторичной профилактики назначали антимикотик согласно варианту ИМ. Назначение системных антимикотиков при персистирующей температуре на фоне антибиотиков и отсутствии пневмонии расценивали как эмпирическое, при наличии пневмонии и отсутствии микологического подтверждения — как превентивное.

Результаты. За анализируемый период было выполнено 22 повторные алло-ТГСК. Характеристика больных представлена в таблице. Медиана возраста больных составила 37,5 года (21–63); преобладали больные острыми лейкозами (75%), после гаплогенетичной алло-ТГСК (77%), кондиционирования пониженной интенсивности (96%), с источником трансплантата — стволовые клетки крови (100%). Медиана длительности нейтропении составила 77 (11–141) дней. Первичная противогрибковая профилактика была проведена 19 (86%) пациентам, вторичная — 3 (14%). Для первичной профилактики назначали эхинокандин 13 (68%) пациентам, флуконазол — 2 (11%); с остаточными изменениями в легких вне ИМ в анамнезе — вориконазол — 3 (16%), позаконазол — 1 (5%). Вторичная профилактика проводилась вориконазолом 3 пациентам (14%) по причине инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ) в анамнезе. У 6 (31%) пациентов не было приживления трансплантата. ИМ (мукоормикоз легких) развился у одного больного (4,6%) с МДС на +13 день второй алло-ТГСК (длительность нейтропении 87 дней) на фоне профилактики позаконазолом. Назначение других системных антимикотиков было 7 (31,8%) пациентам, преобладало превентивное применение (18,1%), а у 2 (9%) было изменение препарата для профилактики из-за гепатотоксичности (замена на изавуконазол и анидулафунгин). Медиана профилактики составила 30 дней.

Заключение. У больных после второй алло-ТГСК отмечено преобладание в назначении эхинокандина для профилактики ИМ. ИМ развился только у одного пациента, но у каждого третьего пациента возникла необходимость в назначении других системных антимикотиков по причине сохраняющейся температуры.

Таблица. Характеристика пациентов после повторной аллоТГСК в период нейтропении

Характеристика	Пациенты после повторной аллоТГСК, n (%) Всего N=22
Пол	
мужчины	9 (41)
женщины	13 (59)
Возраст, медиана (диапазон)	37,5 (21-63)
Диагноз	
Острый миелоидный лейкоз	10 (45)
Острый лимфобластный лейкоз	6 (27)
Миелодиспластический синдром	3 (14)
Хронический миелолейкоз	2 (9)
Миелофиброз	1 (4)
Тип донора	
Гаплогенетичный	17 (77)
Родственный частично совместимый	3 (14)
Родственный	2 (9)
Кондиционирование пониженной интенсивности	21 (96)
миелоаблативное	1 (4)
Источник гемопоэтических стволовых клеток	
Стволовые клетки крови	22 (100)
Длительность нейтропении медиана (диапазон)	77 (11-141)

Пискунова И.С., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Костина И.Э., Мальчикова А.О., Силаев М.А., Данишян К.И., Клясова Г.А.

ДОКАЗАННЫЙ МУКОРМИКОЗ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (В-ХЛЛ) ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ COVID-19-ИНФЕКЦИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Развитие инфекций при В-ХЛЛ, как правило, происходит при проведении иммунохимиотерапии, а среди возбудителей преобладают бактерии, реже грибы.

Цель. Представить клинический случай доказанного мукоормикоза легких у пациента с В-ХЛЛ, который развился после перенесенной COVID-19-инфекции, до начала проведения специфической терапии.

Результаты. Пациенту 57 лет, диагноз В-ХЛЛ был установлен в феврале 2021 г. (стадия В по Binnet, нмIGHV, del13q14). Показаний к противоопухолевой терапии не было. В марте 2021 г. был госпитализирован в связи с двухсторонней полисегментарной пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. По этому поводу пациент получал

дексаметазон, левофлоксацин, эноксапарин и был выписан с улучшением. Через два дня после выписки отметил появление фебрильной лихорадки, вновь был госпитализирован в инфекционный стационар г. Москвы. На КТ органов грудной клетки в апреле 2021 г. в правом легком было выявлено полостное образование 52×33×59 мм и впервые по характеру радиологических изменений был заподозрен инвазивный аспергиллез легких. Пациенту был проведен бронхоальвеолярный лаваж, однако при микробиологическом исследовании культуры микроорганизмов не было получено, антиген *Aspergillus* был отрицательный. По поводу выявленных изменений в легких с апреля по июнь 2021 г. пациент получал вориконазол, линезолид, доксициклин. В динамике на КТ грудной клетки было отмечено некоторое сокращение размеров образования. В сентябре 2022 г. была констатирована прогрессия В-ХЛЛ — лейкоцитоз $91,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз 92%, увеличение лимфоузлов и селезенки, появление В-симптомов, которые явились показанием для проведения лечения В-ХЛЛ. По данным КТ органов грудной клетки от 17.09.2022 г. сохранялся очаг уплотнения размером

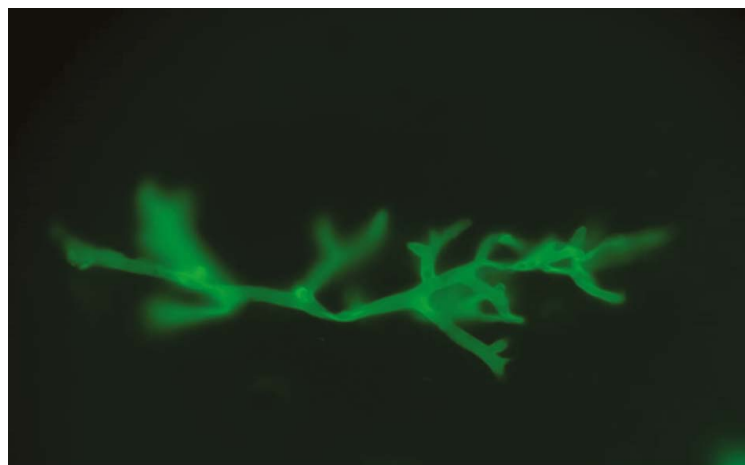


Рис. 1. Несептированный мицелий грибов порядка Mucorales. Флуоресцентная микроскопия биоптата легкого с окраской калькофлуором белым. Увеличение $\times 40$

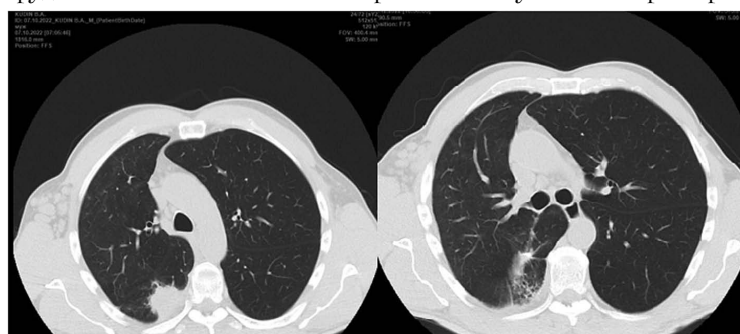


Рис. 2. КТ органов грудной клетки до операции. Очаг уплотнения в S6 правого легкого размерами 35×31 мм

Рис. 3. КТ органов грудной клетки после операции (+10 дней), на фоне противогрибковой терапии

35х31мм в S6 правого легкого неясного генеза. Ввиду высокого риска прогрессии пневмонии на фоне специфического лечения В-ХЛЛ, отсутствия данных о возбудителе, наличии солитарного очага в легких было принято решение о проведении оперативного вмешательства. Резекция средней доли правого легкого была проведена 10.10.2022 г. В день операции при флуоресцентной микроскопии биоптата легкого был обнаружен несептированный мицелий, характерный для грибов порядка Mucorales (рис. 1). Установлен диагноз доказанного мукормикоза легких. По результатам гистологического исследования было выявлено гранулематозное воспаление грибковой этиологии с микроабсцедированием. Пациенту был назначен липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг (11.10.2022–18.10.2022). На 7-й день его применения в связи с развитием нефротоксичности (креатинин 235 мкмоль/л) была проведена замена на позаконазол в табл. (в 1-й день в дозе 600 мг/сут внутрь, во 2-й и далее по 300 мг/сут). После оперативного лечения и на фоне применения антимикотиков была отмечена положительная

КТ-динамика в легких (рис. 2, 3). После выписки из стационара пациент продолжил лечение изавуконазолом в табл. 200 мг/сут внутрь с 01.11.2022 г. по 30.11.2022 г. При контроле КТ органов грудной клетки от 02.12.2022 г. была отмечена дальнейшая положительная динамика. По поводу В-ХЛЛ была начата таргетная терапия ингибитором ТКБ акалабрутинибом 100 мг/сут внутрь (доза редуцирована на 50% согласно инструкции при назначении с ингибитором цитохрома Р450), на фоне вторичной профилактики изавуконазолом 200 мг/сут внутрь.

Заключение. Одним из тяжелых осложнений у пациента с иммунодефицитом после перенесенной коронавирусной инфекции стало развитие мукормикоза легких. Хирургическое вмешательство при подозрении на грибковое поражение лёгких явилось обоснованной стратегией. Подход к специфической терапии В-ХЛЛ при ассоциации с инвазивным микозом должен быть тщательно взвешен с учетом возможных осложнений и проводиться параллельно с противогрибковой терапией.

Пинегина О.Н.¹, Попова М.О.², Маркелов В.В.², Рогачева Ю.А.², Баранова И.Б.², Роднева Ю.А.², Волкова А.Г.², Николаев И.Ю.², Зайцева А.Н.², Швецов А.Н.², Спиридонова А.А.¹, Голощапов О.В.², Быкова Т.А.², Пайна О.В.², Слесарчук О.А.², Казанцев И.Ю.², Власова Ю.Ю.², Аюбова Б.И.², Богомолова М.В.², Смирнова А.Г.², Михайлова Н.Б.², Владовская М.Д.², Зубаровская Л.С.², Бондаренко С. Н.², Кулагин А.Д.²

ЭТИОЛОГИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Вследствие выраженного иммунодефицита пациенты онкогематологического профиля при проведении им противоопухолевой терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) являются группой риска развития инвазивных микозов (ИМ). Спектр возбудителей ИМ постоянно расширяется, в то время как понимание распространенности, этиологии и анализ локальных данных являются актуальной задачей с целью разработки оптимальных протоколов диагностики, профилактики и лечения ИМ.

Цель. Проанализировать частоту и этиологию возбудителей ИМ у пациентов клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой за период с 2014 по 2022 г.

Материалы и методы. В период с 2014 по 2022 г. было проведено 3484 ТГСК: 1507 алло-ТГСК и 728 ауто-ТГСК у взрослых и 795 алло-ТГСК и 454 ауто-ТГСК у детей, суммарно пролечено более 30 000 пациентов. Для установления диагноза ИМ использовали критерии EORTC/MSG 2008 и 2020 гг. Лабораторная диагностика ИМ включала в себя прямую световую и флуоресцентную микроскопию биологического материала с калькофлуором белым, а также культуральное исследование. Посевы осуществляли на агар и бульон Сабуро и инкубировали при температуре 28 и 35 °С до получения роста культуры. Диагностику фунгемии и инвазивного кандидоза проводили

Таблица. Частота микробиологически подтвержденных ИМ при проведении ТГСК

	Инвазивный аспергиллез	Инвазивный кандидоз	Мукормикоз	ИМ, обусловленный редкими возбудителями
Ауто-ТГСК	0,34%	0,59%	0,25%	0,42%
дети	0%	1,1%	0%	0,44%
взрослые	0,55%	0,27%	0,41%	0,41%
Алло-ТГСК	4,34%	1,65%	0,22%	0,78%
дети	2,89%	2,01%	0%	1,13%
взрослые	5,11%	1,46%	0,41%	0,6%

с использованием флаконов для гемокультивирования Bactec (Becton Dickinson) и BactAlert (bioMerieux). Идентификацию возбудителей осуществляли по морфологическим и биохимическим признакам, а также методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (VitekMS, bioMerieux).

Результаты. За указанный период нами получено 261 культура дрожжевых и мицелиальных грибов от 245 пациентов. Частота микробиологически подтвержденных ИМ при ТГСК представлена в таблице. Всего получено 60 гемокультур. Возбудителями фунгемии во всех случаях были дрожжи: *Candida* spp. — 91%, *Trichosporon asahii* — 7%, *Saprochaete capitata* — 2%. Среди возбудителей кандидоза преобладали не-*albicans* виды: *C. parapsilosis* — 56%, *C. krusei* — 13%, *C. tropicalis* — 4%, *C. guilliermondii* — 5%, *C. glabrata* — 2%, *C. kefyr* — 2%, *C. pararugosa* — 2%, *C. auris* — 2%, на долю *C. albicans* приходилось только 15%. Из образцов БАЛ было выделено 179 культур мицелиальных грибов. Наиболее часто выделяли *Aspergillus* spp. (82%). Основными возбудителями инвазивного аспергиллеза были: *A. fumigatus* — 44%, *A. niger* — 29%, *A. flavus* — 12%, *A. terreus* — 5%, *A. nidulans* — 5%. На долю оставшихся 5% приходятся спорадические случаи выделения *A. calidoustus*, *A. versicolor*, *A. udovii*, *A. ochraceus*. Редкие гиалогифомицеты, такие как *Pacilomyces variotii*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Trichoderma* spp., выделяли в 10% случаев. Мукормикоз регистрировали в 8%



Рис.

случаев. Основными органами поражения были легкие (73%) и придаточные пазухи носа (27%). Возбудителями мукормикоза были *Rhizopus arrhizus* — 53%, *Rhizopus microsporus* — 7%, *Lichtbeimia ramosa* — 21%, *Lichtbeimia corymbifera* — 7%, *Rhizomucor pusillus* — 13%. Этиология ИМ представлена на рис.

Заключение. Частота микробиологически подтвержденных ИМ при ТГСК варьировала от 5,11% инвазивного аспергиллёза

при алло-ТГСК у взрослых до 0%, в зависимости от этиологии возбудителя и типа ТГСК. *Aspergillus* spp. являлись преобладающими возбудителями инвазивных микозов (57%). На втором месте — *Candida* spp. (24%), при этом 85% возбудителей были представлены не-*albicans* видами. Редкие ИМ, обусловленные грибами порядка *Mucorales*, а также другими редкими возбудителями, составляли 8 и 10% в структуре ИМ соответственно.

Рогачева Ю.А., Попова М.О., Богомолова М.В., Долгов О.И., Роднева Ю.А., Баранова И.Б., Пинегина О.Н., Спиридонова А.А., Михайлова И.А., Михайлова Н.Б., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д.

МЕСТО АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТА С ПРЕДШЕСТВУЮЩИМ ИНВАЗИВНЫМ МИКОЗОМ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

Введение. Мукормикоз по-прежнему остается трудно диагностируемым ИМ, где фактор быстрой постановки диагноза является основным для успеха терапии.

Цель. Продемонстрировать случай успешной трансплантации костного мозга у пациентки с предшествующим мукормикозом придаточных пазух носа.

Материалы и методы. Женщина 44 лет, диагноз острый миелодный лейкоз установлен в мае 2019 года. Достигнута I полная ремиссия. Курс консолидации высокодозным цитарабином. На момент проведения терапии консолидации пациентка не получала противогрибковую профилактику, направленную против плесневых грибов. На день 14 от начала химиотерапии у пациентки появилась лихорадка и ринорея. Компьютерная томография придаточных пазух носа (КТ-ППН) была выполнена через два дня от появления симптомов, по данным которой наблюдалось тотальное затенение верхнечелюстной пазухи слева. Антибактериальная терапия была эскалирована до имипинем+циластатин и линезолид. Спустя три дня терапии — развитие отека левой периорбитальной области, персистенция лихорадки с плохим ответом на жаропонижающие препараты. Выполнена пункция верхнечелюстной пазухи слева, слизисто-гнойный экссудат был отправлен на комплексное микробиологическое исследование. Микроскопическое исследование на грибы — отрицательное, спустя два дня получен рост грибов — *Lichtbeimia corymbifera*. У пациентки зафиксировано развитие тяжелого осложнения — инвазивный мукормикоз ППН. Комбинированная противогрибковая терапия была незамедлительно начата в объеме позаконазол и липосомальный амфотерицин В. Спустя пять дней от начала противогрибковой терапии по данным КТ ППН — деструкции стенок левой верхнечелюстной пазухи, с косвенными признаками деструкции носовых раковин, стенок решетчатого лабиринта. Выполнено оперативное вмешательство: удалена некротизированная ткань медиальной стенки левой ВЧП, часть средней и нижней раковины, частично вскрыты передние клетки решетчатого лабиринта. Удаленные ткани были повторно отправлены на комплексное

микробиологическое исследование. К терапии были добавлен третий противогрибковый препарат — каспофунгин. Повторно получен анализ на *Lichtbeimia corymbifera* в удаленных тканях. Спустя четыре дня выполнялось повторно оперативное вмешательство с иссечением некротизированных тканей. На фоне проводимой комбинированной противогрибковой терапии, хирургического лечения — нормализация состояния, апирекия, отсутствие отека и отделяемого из носа. Спустя три месяца от развития мукормикоза пациентке была выполнена алло-ТГСК от полностью совместимого по системе HLA неродственного донора. Позаконазол был использован в качестве противоплесневой профилактики. Рецидива инвазивного микоза не было зафиксировано. Спустя 3 года у пациентки сохраняется полная ремиссия основного заболевания.

Заключение. Мукормикоз в анамнезе не является противопоказанием для проведения аллогенной трансплантации костного мозга при условии рациональной профилактики инвазивного микоза.



Рис. 1

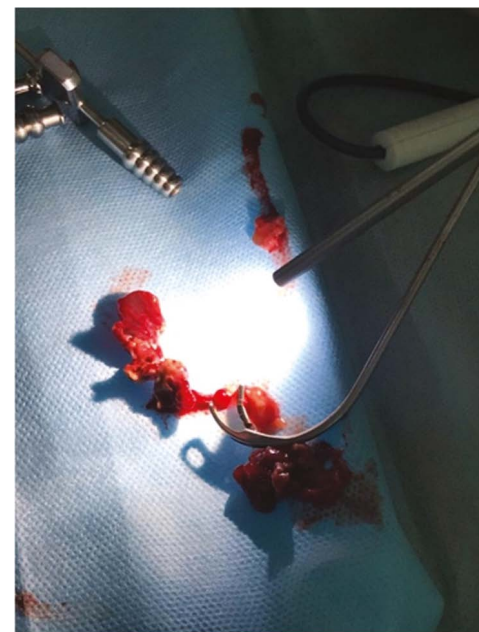


Рис. 2

Роднева Ю.А.^{1,3}, Попова М.О.¹, Долгов О.И.^{1,3}, Баранова И.Б.¹, Николаев И.Ю.¹, Пинегина О.Н.¹, Кондрашов М.А.¹, Швецов А.Н.¹, Быкова Т.А.¹, Паина О.В.¹, Голощапов О.В.¹, Бондаренко С.Н.¹, Зубаровская Л.С.¹, Климко Н.Н.^{1,2}, Карпищенко С.А.³, Кулагин А.Д.¹

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ²НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, ³Отделение оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. В последние десятилетия наблюдается рост пациентов с инвазивными микозами (ИМ), локализованными в области разных отделов верхних дыхательных путей, что связано с увеличением количества пациентов, имеющих факторы риска их развития:

иммунодефицитные состояния, вызванные длительным использованием глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов, онкологические и гематологические заболевания, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), реакция

«трансплантат против хозяина» (РТПХ). Возникновение ИМ может стать одним из главных препятствий для своевременной ТГСК или значительно усугублять состояние пациента на любом этапе гематологического лечения. Литература на тему ИМ с поражением верхних дыхательных путей и опыт хирургического лечения ограничены публикациями отдельных наблюдений.

Цель. Анализ случаев инвазивных микозов (ИМ) верхних дыхательных путей у гематологических пациентов после противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) и алло-ТГСК.

Материалы и методы. С 2018 по 2021 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой было выявлено 15 случаев ИМ у гематологических пациентов с поражением верхних дыхательных путей.

Результаты. Основными заболеваниями у гематологических пациентов с ИМ с поражением верхних дыхательных путей были: острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — 5 (33,3%), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — 4 (26,7%), апластическая анемия (АА) — 2 (13,3%), другие — 4 (26,7%). ИМ с поражением верхних дыхательных путей развился после алло-ТГСК — 8 (53,4%), ПХТ — 5 (33,3%), в результате течения основного заболевания — 2 (13,3%). Основными клиническими проявлениями были: нарушение носового дыхания — 15 (100%), лихорадка выше 38 °С — 12 (80%), гиперемия и отек — 12 (80%). У 3 (20%) пациентов наблюдали симптомы поражения орбиты, и у 3 (20%) пациентов

было одновременное поражение легких. Основными ИМ с поражением верхних дыхательных путей были: возбудители мукормикоза — 7 (46,7%), возбудители аспергиллеза — 6 (40%), фузариоза — 2 (13,3%). Характеристика пациентов, органы поражения, возбудители ИМ, оперативное вмешательство и исход представлены в таблице. У 4 пациентов (33,3%) хирургическое вмешательство было ограничено диагностической некрэктомией/биопсией пораженных участков. Остальным пациентам — 10 (66,7%) — после подтверждения ИМ было проведено хирургическое лечение ИМ. Оперативное лечение мукормикоза было проведено было в течение — медиана: 2 дней (1–3), при инвазивном аспергиллезе, фузариозе — 14 дней (1–30). Значимых осложнений диагностических или лечебных хирургических вмешательств не было зарегистрировано, несмотря на панцитопению — 12 (80%).

Заключение. ИМ с поражением верхних дыхательных путей у гематологических пациентов развивается преимущественно у пациентов с острыми лейкозами, в результате ПХТ или алло-ТГСК. ИМ с поражением верхних дыхательных путей у гематологических пациентов представлены мукормикозом, затем аспергиллезом и фузариозом. Клинические проявления неспецифичны и связаны с органом поражения. Хирургическое вмешательство применялось в 100% случаев для диагностики или лечения. Осложнений диагностических или лечебных хирургических вмешательств не было зарегистрировано.

Таблица

N	Основное заболевание	Органы поражения	Возбудитель ИМ	Хирургическое лечение	Срок хир. лечения	Исход
1	ОЛЛ, ПХТ	этмоидосфеноидит; деструкция бумажной пластинки, решетчатой кости, тела и основания левого крыловидного отростка клиновидной кости, стенки левого видиева канала, левой верхнечелюстной пазухи; перфорация носовой перегородки	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	эндоскопическая резекция средней носовой раковины слева, удаление латеральной стенки левой ВЧП, тотальная этмоидотомия, сфенотомия слева, удаление части бумажной пластинки	2 суток	Выполнена алло-ТГСК Умер, 3 месяца
2	ОЛЛ, ПХТ	прерывистость кортикального слоя твердого неба в области корневых резцов; ВЧП, клетках решетчатой кости нарушена пневматизация, слизистая утолщена; деструкция перегородки	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	удаление фрагмента верхней челюсти с фолликулами зубов; удаление носовой перегородки в пределах жизнеспособного участка	3 суток	Жив, 4 года
3	Синдром Гурлера, алло-ТГСК	ячейки решетчатой кости; обе верхнечелюстные пазухи, обе барабанные полости и клетки сосцевидных отростков; деструкция латеральных стенок носа, носовой перегородки средних носовых раковин; твердого неба, альвеолярных отростков верхней челюсти	<i>Aspergillus flavus</i>	удаление дна полости носа, нижние и средние носовые раковины, носовой перегородки; удаление 51 и 61 зубов, некрэктомия слиз. оболочки твердого неба	14 дней, 4 вмешательства	Умер, 47 дней
4	Гаптенный агранулоцитоз	деструкция хрящевой части носовой перегородки, костный дефект медиальной стенки левой верхнечелюстной пазухи; дефект нижних стенок ячеек левой половины решетчатой кости	<i>Fusarium solani</i>	эндоскопическая резекция носовой перегородки, нижней носовой раковины слева, вскрытие абсцесса периорбитальной области слева	20 дней	Жив, 2,6 года
5	ОМЛ, ПХТ	поражение ВЧП, решетчатого лабиринта; деструкция скуловой кости, ВЧП справа; деструкция клиновидной кости	MC: мукор	вскрытие абсцесса периорбитальной области справа; гайморэтомидотомия справа	0 дней	Жив, 1,2 года
6	ОМЛ, ПХТ	поражение левой ВЧП и решетчатого лабиринта слева; деструкция средней носовой раковины слева, передних клеток решетчатого лабиринта, латеральной стенки носа	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	эндоскопическая гайморэтомидотомия резекция средней носовой раковины слева, резекция латеральной стенки слева	2 суток	Жив, 4 года
7	ОМЛ, ПХТ	деструкция средней носовой раковины справа, латеральной стенки ВЧП справа и затенение правой ВЧП	<i>Rhizomucor</i>	резекция средней носовой раковины, гайморотомия эндоскопическая справа	1 сутки	Умер, 10 дней
8	ОЛЛ, алло-ТГСК	деструкция носовой перегородки; поражение легких (мукормикоз)	<i>Fusarium spp.</i>	резекция носовой перегородки	1 сутки	Умер, 2 месяца
9	ОМЛ, алло-ТГСК	деструкция носовой перегородки, средней носовой раковины слева тотальное затенение левой ВЧП и решеток	<i>Rhizomucor</i>	эндоскопическая гайморэтомидотомия с резекцией раковин	2 суток	Умер, 7 дней
10	ХЛЛ, алло-ТГСК	деструкция минимальная нижней и средней носовых раковин справа; поражение легких	<i>Rhizomucor pusillus</i>	резекция нижней носовой раковины	0 суток	Умер, 2 суток
11	АА, алло-ТГСК	поражение левой ВЧП, решетчатого лабиринта без деструкции; инфильтрация орбиты	<i>Aspergillus spp</i>	эндоскопическая гайморотомия слева	0 дней	Умер, 7 дней
12	АА, алло-ТГСК	поражение левой ВЧП, деструкция перегородки и средней носовой раковины, альвеолярного отростка	<i>Aspergillus spp</i>	эндоскопическая гайморотомия слева некрэктомия	30 дней	Жив, 1,6 года
13	ОЛЛ, алло-ТГСК	деструкция перегородки, затенение ВЧП по типу отека	<i>Aspergillus spp</i>	некрэктормия с перегородки	7 дней	Жив, 36 дней
14	ОМЛ, алло-ТГСК	деструкция перегородки и решеток; поражение легких	<i>Aspergillus spp</i>	Деструкция носовой перегородки	нет	Жив, 4 месяца
15	ПВД	неравномерное утолщение слизистой некоторых ячеек решетчатой кости, правой верхнечелюстной пазухи	MC: аспергиллез	Биопсия перегородки	нет	Жив, 10 дней

Сокращения: ХТ — химиотерапия, алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, СД — сахарный диабет

Скиба Я.Б., Рогачева Ю.А., Синяев А.А., Попова М.О., Власова Ю.Ю., Голощапов О.В., Пинегина О.Н., Спиридонова А.А., Кулагин А.Д.

СИСТЕМНЫЙ ИНВАЗИВНЫЙ МИКОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

Введение. Инвазивные микозы, вызванные дрожжевыми грибами, развиваются в 4–38% случаев после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК).

Цель. Продемонстрировать случай алло-ТГСК на фоне течения системного инвазивного микоза, ассоциированного с *Candida* spp.

Материалы и методы. Пациентка с диагнозом апластическая анемия, установленным в апреле 2020 года, без ответа на проводимую иммуносупрессивную терапию. В качестве терапии спасения — алло-ТГСК. Режим кондиционирования осложнился развитием фебрильной нейтропении (ФН) 24.07.2021. Через два дня

от дебюта ФН выявлена гемокультура *Candida tropicalis*, выполнена смена ЦВК, терапия микафунгином. Отрицательная динамика в виде появления отсеков на коже нижних конечностей, отек больших половых губ. К противогрибковой терапии — вориконазол, несмотря на это, 27.07.2021 отмечалось развитие септического шока. Произведена смена АБ-терапии на комбинацию цефтазидим/авибактам, азтреонам, колистин, и противогрибковой терапии на липосомальную форму амфотерицина В (амфо В) 3 мг/кг. Алло-ТГСК выполнена 30.07.2021. На Д+19 на фоне восстановления кроветворения и проводимой терапии — улучшение. На Д+34 после ТГСК у пациентки развился фокальный эпилептический приступ в виде замирания, появления кистевых и оральных автоматизмов с переходом в билатеральные тонико-клонические судороги всего тела длительностью 2–3 минуты с последующей постприступной спутанностью в течение 20 минут, купирован самостоятельно. На МРТ головного мозга — зона патологического МР-сигнала с характеристиками типичными для энцефалита (рис.). При анализе ликвора: цитоз 26/3 (лимфоциты) при нормальном уровне белка — 450 мг/л. Исследования на инфекции и грибы отрицательные. Диагностирован возможный кандидозный энцефалит. Антиэпилептическая терапия — леветирацетам 1500 мг/сут, к антимикотической терапии — вориконазол. На Д+36 повторный стереотипный эпилептический приступ, доза леветирацетама — 2000 мг/сут, смена терапии на липидный комплекс амфо В. На Д+39 ареактивное состояние, хватательные автоматизмы, диагностирован бессудорожный эпилептический статус, рефрактерный к введению сибазона, купирован через 1 час введением тиопентала натрия. Д+45 рецидив эпилептического статуса, купирован внутривенным введением вальпроевой кислоты, с учетом риска межлекарственных взаимодействий к проводимой терапии в качестве антиконвульсанта третьей линии добавлен габапентин 1500 мг/сут. Выполнена смена амфо В на изавуконазол. Контроль над приступами достигнут на: вальпроевая кислота 2000 мг/сут, леветирацетам 3000 мг/сут, габапентин 1500 мг/сут. В динамике отмечалось нарастание цитоза в ликворе (45/3), при этом возбудитель в ликворе не выявлялся. Летальный исход на Д+84 в связи с развитием сепсиса *Klebsiella pneumoniae*, септического шока. При аутопсии обнаружена *K. pneumoniae*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* в материале печени, селезенки, легкого.

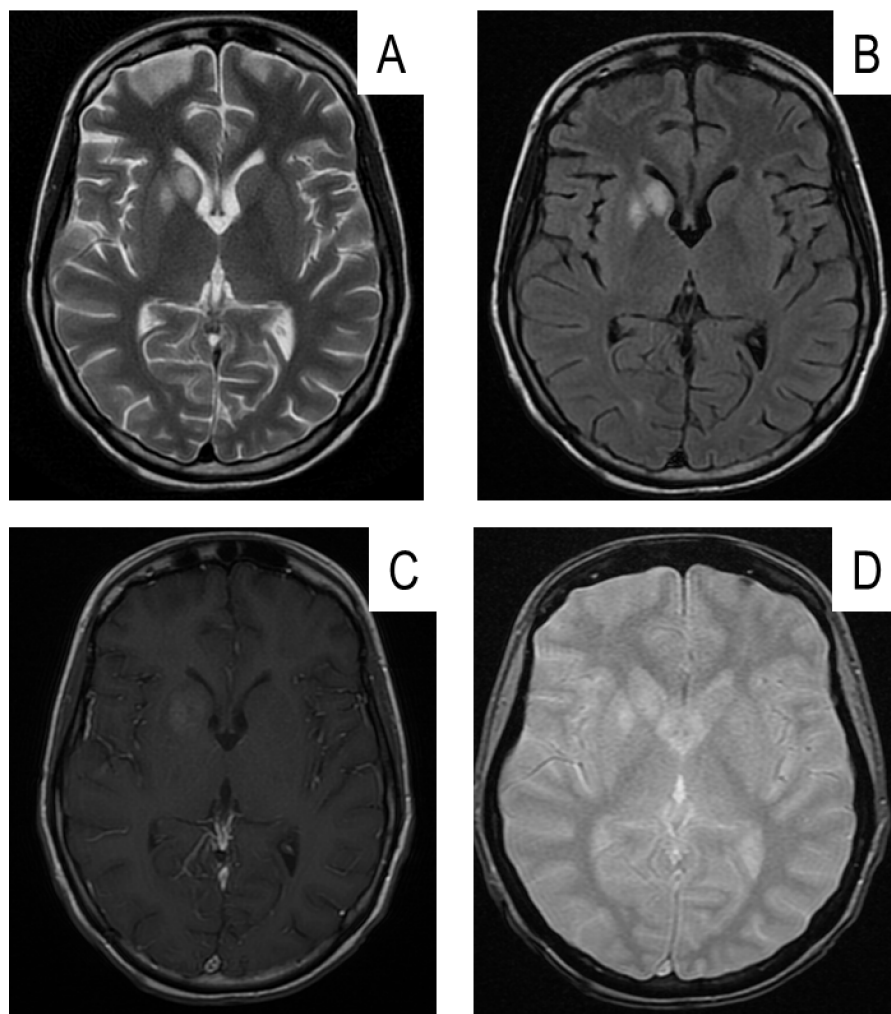


Рис. Магнитно-резонансная томография головного мозга (аппарат Signa 1,5T (GE Hangweti Medical Systems Co.Ltd)): зона патологического МР-сигнала в головке хвостатого ядра и чечевицеобразном ядре (преимущественно в бледном шаре) неправильной формы, без признаков перифокального отека и масс-эффекта, имеющая неомогенную структуру (гиперинтенсивный сигнал при T2 и FLAIR импульсных последовательностях (рис. А и В), слабогиперинтенсивный сигнал с незначительным накоплением контрастного вещества при T1+C импульсной последовательности (рис. С), без признаков кровоизлияния при T2*GRE импульсной последовательности (рис. D)).

Заключение. Необходимо помнить о возможном развитии энцефалита на фоне системного кандидоза.

Соловьева М.В., Соловьев М.В., Старцев А.А., Мамонов В.Е., Мальчикова А.О., Новикова А.А., Клясова Г.А., Менделеева Л.П.

МУКОРМИКОЗ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ СТОПЫ У ПАЦИЕНТА С AL-АМИЛОИДОЗОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Во всем мире отмечается рост частоты инвазивных микозов, обусловленных грибами порядка *Mucorales*, которые отличаются агрессивным течением, частой диссеминацией, высокой летальностью.

Цель. Представлен клинический случай успешного лечения мукоормикоза кожи и мягких тканей стопы у пациента с AL-амилоидозом.

Клинический случай. Пациент, 68 лет, поступил в НМИЦ гематологии в июне 2022 г. Транспортировка пациента в наш центр была в жаркое время в машине более 12 часов в положении сидя, в тесной обуви, что в сочетании с выраженным отеком синдромом спровоцировало появление мацерации кожи стопы. У пациента был диагностирован AL-амилоидоз с вовлечением сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, протекающий с моноклональной секрецией λ-СЛЦ, экскрецией ВЖЛ, IIIA ст., из сопутствующих заболеваний — субкомпенсированная форма сахарного диабета II типа. Через 3 дня после поступления (06.06.22) появился болезненный инфильтрат с гиперемией на тыльной поверхности правой стопы (инфекция кожи

и мягких тканей), был назначен линезолид. Однако инфильтрат увеличивался в размере, возник участок некроза и был заподозрен мукоормикоз кожи и мягких (рис. 1). 10.06.22 была выполнена биопсия образования и при флуоресцентной микроскопии (10.06.22) обнаружен несептированный мицелий (рис. 2). У пациента был диагностирован мукоормикоз кожи и мягких тканей, назначен изавуконазол внутривенно (в 1-й и 2-й дни по 200 мг 3 раза, далее по 200 мг 1 раз) в сочетании с анидулафунгином. В этот же день (10.06.22) было проведено оперативное вмешательство, включающее иссечение некроза в пределах здоровых тканей под контролем срочной флуоресцентной микроскопии на грибы биоптата края кожного дефекта. В последующем из первичного биоптата была получена культура *Rhizopus* spp. (рис. 3). Несмотря на своевременно реализованную комбинированную терапию (операция+антимикотики), возникла необходимость повторного оперативного лечения по причине появления некрозов как в глубине, так и по краям раны. Во всех случаях объем операции проводился под контролем срочной флуоресцентной микроскопии

на грибы. Суммарно некрэктомию выполнили 4 раза. В течение всего периода температура тела была нормальная, а кроме противогрибковой терапии проводили постоянно противоопухолевую терапию. Первый курс по схеме DaraVMР был с 08.06.22 по 13.07.22, 2-й курс — с 21.07.22 по 25.08.22. 14.07.2022 была выполнена аутодермопластика расщепленным лоскутом при достижении микробиологически подтвержденной санации раны (рис. 4). Системная противогрибковая изавуконазолом проводилась с 10.06.22 по 11.09.22 (вначале внутривенно, а затем перорально), вначале с анидулафунгином (10.06.22–21.06.22). После 2-го курса по схеме DaraVMР был достигнут частичный гематологический ответ, регрессировал отечный синдром (вес

уменьшился со 120 до 80 кг), снизилась суточная протеинурия с 16,25 до 3,6 г/л, СКФ возросла с 11 до 33 мл/мин. Больной был выписан для продолжения лечения по месту жительства, к настоящему времени завершен 4-й курс DaraVMР, отмечается дальнейшее заживление раневого дефекта стопы.

Закключение. Факторами, способствующими развитию грибкового поражения стопы у пациента с системным AL-амилоидозом вне агранулоцитоза, явились потертость на тыльной поверхности кожи стопы на фоне нарушенной трофики тканей и иммунодефицита в дебюте заболевания, наличие сахарного диабета. Своевременная диагностика мукормикоза кожи и мягких тканей в сочетании с комбинированной терапией, включающей оперативное лечение, назначение антимикотиков и проведение противоопухолевой терапии привели к улучшению состояния больного.



Рис. 1. Пораженный участок кожи правой стопы пациента с AL-амилоидозом — инфильтрат с участком некроза

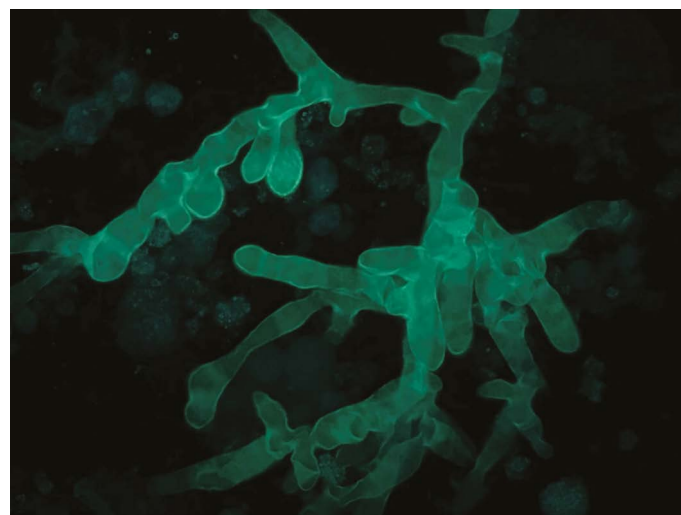


Рис. 2. Несептированный мицелий *Rhizopus* spp. Флуоресцентная микроскопия биоптата кожи с окраской калькофлуором белым

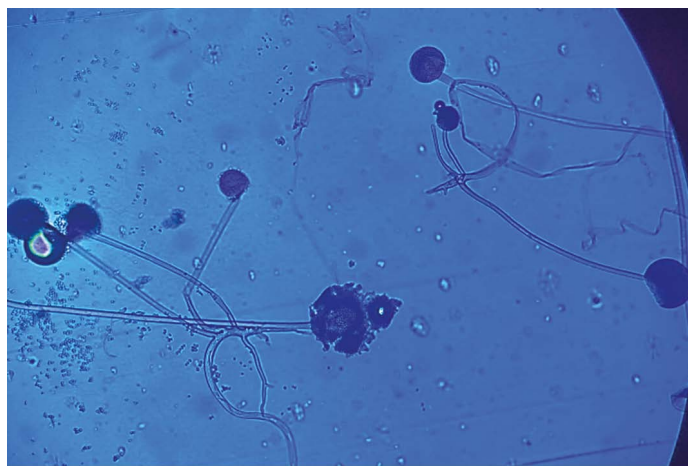


Рис. 3. Микроморфология *Rhizopus* spp. Световая микроскопия культуры грибов с окраской лактофенолом хлопковым синим. Увеличение x40



Рис. 4. Мукормикоз кожи и мягких тканей правой стопы. Внешний вид стопы перед аутодермопластикой (а) и после (б) аутотрансплантации расщепленным кожным лоскутом