

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.155.392.2-036.11-06:616-002.828]-085

Клясова Г.А.¹, Блохина Е.В.², Охмат В.А.¹, Мальчикова А.О.¹, Паровичникова Е.Н.¹

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ИНВАЗИВНОГО МИКОЗА, ВЫЗВАННОГО *SAPROCHAETE CAPITATA*, У БОЛЬНОГО ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия;

²Центральный клинический госпиталь, 123182, г. Москва, Россия

Представлено клиническое наблюдение редкого диссеминированного инвазивного микоза, обусловленного *Saprochaete capitata*, у больного острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Основными факторами риска были длительная гранулоцитопения в течение 21 дня, наличие центрального венозного катетера (ЦВК), резистентная форма ОЛЛ. *S. capitata* были выделены из гемокультуры и из ЦВК. Инвазивный микоз, обусловленный *S. capitata*, возник на фоне применения эхинокандина в течение 5 дней и характеризовался развитием септического шока, ранней диссеминацией в органы (печень, селезенку, почки), длительной гипертермией в течение 167 дней. Клиническое улучшение было достигнуто при сочетанном применении вориконазола с амфотерицином В и удалении ЦВК. Общая длительность применения вориконазола составила более 200 дней, из них 101 день в сочетании с амфотерицином В. Лечение ОЛЛ была возобновлено при улучшении состояния больного на фоне продолжения приема вориконазола. Рецидива инвазивного микоза не было.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз; инвазивный микоз; *Saprochaete capitata*; амфотерицин В; вориконазол.

Для цитирования: Клясова Г.А., Блохина Е.В., Охмат В.А., Мальчикова А.О., Паровичникова Е.Н. Успешное лечение диссеминированного инвазивного микоза, вызванного *Saprochaete capitata*, у больного острым лимфобластным лейкозом. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(3): 164-168. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-3-164-168>

Klyasova G.A.¹, Blokhina E.V.², Okhmat V.A.¹, Malchikova A.O.¹, Parovichnikova E.N.¹

SUCCESSFUL TREATMENT OF DISSEMINATED INVASIVE MYCOSIS CAUSED BY *SAPROCHAETE CAPITATA* IN A PATIENT WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

¹National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation;

²Central clinical hospital, Moscow, 123182, Russian Federation

The case report of a rare disseminated invasive mycosis due to *Saprochaete capitata* in a patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL). The main risk factors were prolonged granulocytopenia for 21 days, presence of a central venous catheter (CVC), refractory form of ALL. *S. capitata* was isolated from blood cultures and CVC. Invasive mycosis due to *S. capitata* developed in patient receiving echinocandin for 5 days and was represented by septic shock at the onset, early dissemination in the organs (liver, spleen, kidney), prolonged fever for 167 days. Clinical improvement was achieved by using the combination of voriconazole with amphotericin B and removing of CVC. Total duration of voriconazole treatment was more than 200 days, of those 101 days in combination with amphotericin B. ALL treatment was continued with concomitant voriconazole therapy after improvement of patient condition. Relapse of invasive mycosis did not occur.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; invasive mycosis; *Saprochaete capitata*; amphotericin B; voriconazole.

For citation: Klyasova G.A., Blokhina E.V., Okhmat V.A., Malchikova A.O., Parovichnikova E.N. Successful treatment of disseminated invasive mycosis caused by *Saprochaete capitata* in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiology)*. 2017; 62(3): 164-168. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-3-164-168>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 05 September 2017

Accepted 20 October 2017

Для корреспонденции:

Клясова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия. E-mail: klyasova.g@blood.ru

For correspondence:

Galina A. Klyasova, MD, PhD, prof., head of clinical-research laboratory of clinical bacteriology, mycology and antibiotic stewardship of National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: klyasova.g@blood.ru

Information about authors:

Klyasova G.A. <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>, ResearcherID: M-6329-2014;

Blokhina E.V. <http://orcid.org/0000-0003-3070-348X>,

Okhmat V.A., <http://orcid.org/0000-0002-6195-4508>, ResearcherID: M-7089-2014;

Malchikova A.O., <http://orcid.org/0000-0002-8725-5131>;

Parovichnikova E.N. <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>. ResearcherID: N-4840-2016.

Инвазивные микозы являются частым осложнением при реализации программной химиотерапии (ХТ) у больных гемобластомами и у реципиентов гемопоэтических клеток. Наряду с ростом числа этих инфекций наблюдаются изменения в их структуре, которые заключаются в увеличении доли инвазивного аспергиллеза, сохранении или некотором снижении инвазивного кандидоза, а также в расширении спектра потенциальных возбудителей инвазивных микозов за счет как плесневых, так и дрожжеподобных грибов [1, 2]. Инвазивные микозы, вызванные дрожжеподобными грибами, не принадлежащими к кандидам, например, *Saprochaete capitata*, имеют свои особенности как в течении инфекционного процесса, так и в лечении. Несмотря на то, что фунгемии, вызванные *S. capitata*, не превышают 0,5% в структуре всех фунгемий, их значимость у иммунокомпрометированных больных определяется тяжелым течением. Так, при инфекции, обусловленной *S. Capitata*, диссеминация грибов в паренхиматозные органы наблюдается у 60–80% больных против 20% у пациентов с кандидемией, летальность в течение 30 дней составляет 60% против 24%, соответственно [3–5].

Публикации, посвященные больным с инфекцией, обусловленной *S. capitata*, немногочисленны и в основном представлены описанием единичных случаев. Имеется дефицит клинических данных в отношении выбора оптимальной противогрибковой терапии и ее длительности у больных гемобластомами. По-прежнему актуальной остается проблема тактики ведения этих пациентов в период выполнения им программной ХТ. В связи с этим, мы приводим собственное наблюдение успешного лечения диссеминированного инвазивного микоза, вызванного *S. capitata*, возникшего у больного в процессе терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ).

Материал и методы

Использованы критерии диагностики инвазивных микозов EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group), а также клинические рекомендации ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) и ESCM (European Confederation of Medical Mycology) по диагностике и лечению инвазивных микозов, вызванных редкими дрожжеподобными грибами [6, 7]. Микробиологическое исследование выполнялось на базе научно-клинической лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Гематологический научный центр» (ныне «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», НМИЦ гематологии) Минздрава России. Кровь для микробиологического исследования брали у больного одновременно из периферической вены и из центрального венозного катетера (ЦВК) в объеме 10 мл во флаконы, предназначенные для культивирования аэробных бактерий и грибов (“Becton-Dickinson”, США). Инкубирование флаконов с кровью проводилось в течение 5 дней в автоматическом анализаторе для гемокультур (BD BACTEC FX, “Becton-Dickinson”, США). В случае положительной гемокультуры проводили микроскопию содержимого флакона с окраской по Граму, затем культуральное исследование на агаризованной среде Сабуро с хлорамфениколом (“Sigma-Aldrich”, США). Чашки Петри инкубировали при температуре 37°C в течение 18–24 ч. Идентификацию дрожжеподобных грибов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе Microflex (“Bruker Daltonics”, Германия), считая достоверными результаты при значениях коэффициента совпадения (score) от 2 и выше.

Клиническое наблюдение

В январе 2016 г. в отделение гематологии Центрального клинического госпиталя поступил больной Р. в возрасте 36 лет с впервые диагностированным ОЛЛ, вариант В, Ph-негативный. Больному было начато лечение в соответствии с протоколом “ALL-2009” [8]. Однако в апреле 2016 г. была документирована резистентная форма острого лейкоза, и начата ХТ по программе “FLAG-Ida”, включающая флударабин 50 мг с 1-го по 4-й дни, цитарабин 4 г с 1-го по 5-й дни, идарубицин 20 мг в 1-й и 3-й дни. На 6-е сутки перерыва после данного курса ХТ (01.05.16) в период гранулоцитопении (число лейкоцитов $0,05 \times 10^9/\text{л}$) у пациента развился септический шок с повышением температуры тела до 40°C и ознобом. У больного была взята кровь для гемокультуры и назначены одновременно антибиотики широкого спектра (цефоперазон/сульбактам по 4 г 2 раза в сутки, амикацин по 1 г 1 раз в сутки, внутривенно) и противогрибковый препарат – каспофунгин (70 мг в 1-й день, затем 50 мг в сутки, внутривенно). Через 2 сут (03.05.16) из гемокультуры была выделена *Pseudomonas aeruginosa*, а по данным компьютерной томографии (КТ) грудной полости диагностирована левосторонняя нижнедолевая пневмония. Была проведена модификация противомикробной терапии, включающая отмену цефоперазона/сульбактама с амикацином и назначение меропенема (по 1 г 3 раза в сутки, внутривенно) в сочетании с линезолидом (по 0,6 г 2 раза в сутки), введения каспофунгина были продолжены. Однако изменения в лечении не привели к улучшению состояния, и у больного сохранялась гипертермия до 40°C. В этой связи ежедневно проводилось взятие крови для микробиологического исследования на гемокультуру, и впервые 05.05.16 из гемокультуры, полученной из периферической вены и из ЦВК, были выделены дрожжеподобные грибы. В тот же день у больного был удален ЦВК, вновь взята кровь на гемокультуру, откуда 10.05.16 повторно была получена культура дрожжеподобных грибов. Число катетеро-дней на момент первого выделения микромицетов из гемокультуры составило 63 дня. Параллельно исследование гемокультуры было выполнено в лаборатории НМИЦ гематологии, где также были выделены дрожжеподобные грибы, которые были идентифицированы до вида как *S. capitata* (рис. 1, 2, см. на 3-й стр. обложки). Каспофунгин был отменен, назначен вориконазол внутривенно (по 6 мг/кг 2 раза в 1-й день, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки) в качестве монотерапии, а через несколько дней – в сочетании с амфотерицином В дезоксихолоатом (1 мг/кг в сутки, внутривенно) ввиду отсутствия эффекта от лечения (персистирующая температура до 40 °C). Выделение микромицетов *S. capitata* из гемокультуры наблюдалось в течение 5 дней.

На фоне проводимого лечения 17.05.16 состояние больного стабилизировалось, была отмечена эрадикация грибов из гемокультуры, однако, по данным КТ и УЗИ брюшной полости были выявлены множественные мелкие гиподенсные очаги в селезенке, а затем и в печени, которые были расценены как диссеминация *S. capitata* из кровотока в паренхиматозные органы (рис. 3, 4, см. на 3-й стр. обложки). Очаговые изменения в органах были обнаружены в период восстановления гранулоцитопоза (число лейкоцитов $2,4 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и более). По результатам исследования костного мозга (24.05.16) была констатирована ремиссия ОЛЛ. Больному были отменены антибиотики и продолжено противогрибковое лечение сочетанием вориконазола с амфотерицином В дезоксихолоатом. За период применения антимикотиков была проведена кратковременная отмена вориконазола на

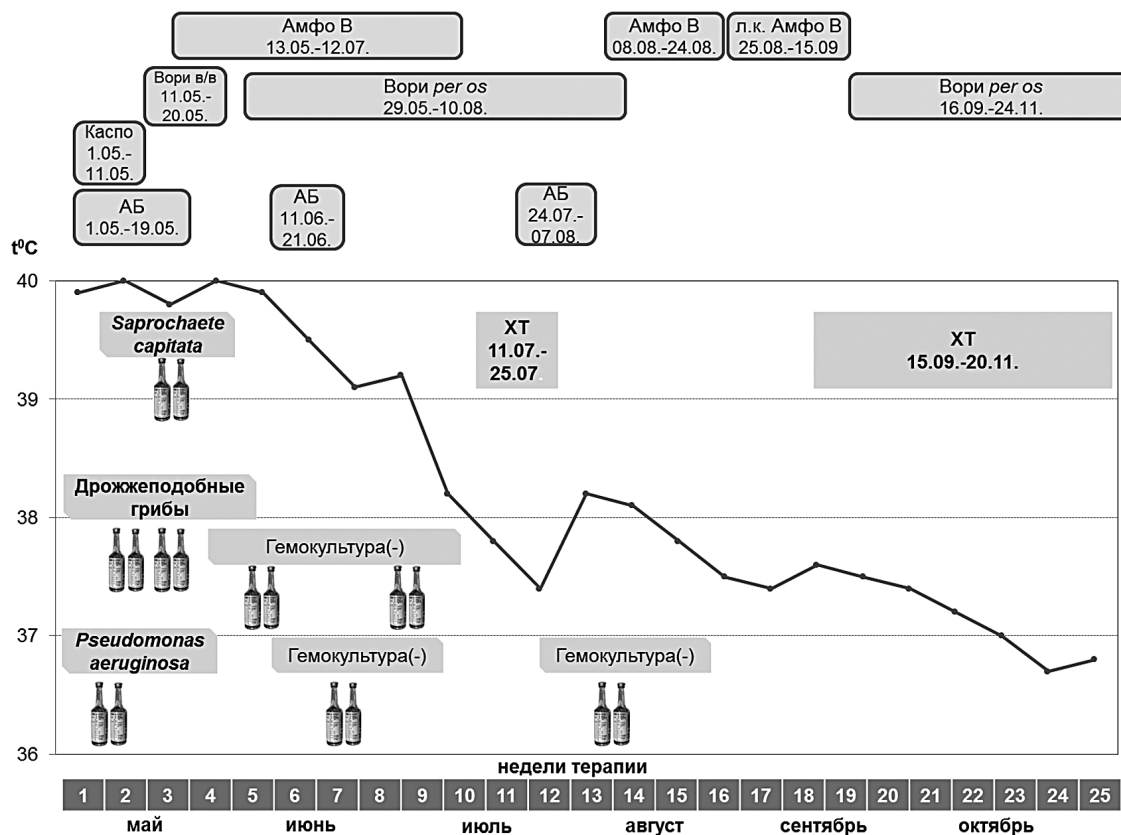


Рис. 6. График температуры и противомикробные препараты, использованные в лечении инфекционного процесса.

АБ – антибиотики; каспо – каспофунгин; вори – вориконазол; в/в – внутривенно; амфо В – амфотерицин В; л.к. Амфо В – липидный комплекс амфотерицина В; ХТ – химиотерапия 6-меркаптопурином и метотрексатом.

8 дней из-за печеночной токсичности (повышение активности аминотрансфераз до 3 норм, щелочной фосфатазы – до 5 норм, γ -глутамилтранспептидазы – до 13 норм), введение вориконазола возобновили после нормализации показателей. Несмотря на проводимое лечение, у больного сохранялась гипертермия до 39–40 °С, наблюдался нейтрофильный лейкоцитоз, при этом неоднократные исследования гемокультуры были отрицательными. Тенденция к снижению температуры с 40 °С до 38 °С была отмечена на сочетании вориконазола с амфотерицином В только через 47 дней их применения.

В конце июня 2016 г. было зарегистрировано стойкое снижение температуры тела до 37–38 °С, и больному возобновили ХТ острого лейкоза на фоне продолжения приема вориконазола (по 200 мг 2 раза в сутки, в таблетках). Лечение препаратами 6-меркаптопурином и метотрексатом осуществляли в период с 11.07. по 25.07.16, в послекурсовом перерыве гранулоцитопении не было (число лейкоцитов $3,4 \times 10^9/\text{л}$). Осложнением ХТ явилось развитие левосторонней нижнедолевой пневмонии, а также появление в корковом веществе обеих почек очагов небольшого размера (по данным КТ брюшной полости от 08.08.16), аналогично имеющимся в печени и селезенке, которые были расценены как диссеминация *S. capitata* (рис. 5, см. на 3-й стр. обложки). Пациенту был назначен антибиотик цефоперазон/сульбактам (по 4 г 2 раза в сутки, внутривенно) и возобновлено введение амфотерицина В дезоксихолата (1 мг/кг в сутки внутривенно), который был заменен на липидную форму амфотерицина В (25.08.16) по причине развития нефротоксичности (повышение концентрации креатинина до 2 норм). В процессе лечения у

больного сохранялось повышение температуры тела до 37,7 °С, однако по результатам контрольной КТ брюшной полости от 14.09.16 не было выявлено отрицательной динамики со стороны количества и размеров очагов микотической инвазии в органах, было отмечено разрешение пневмонии. Была продолжена ХТ острого лейкоза, включающая 6-меркаптопурин и метотрексат, на фоне продолжения приема вориконазола в таблетках (по 200 мг 2 раза в сутки).

Нормализация температуры тела у больного была констатирована в начале октября 2016 г., а уменьшение количества, размеров и плотности очагов в печени, селезенке и почках только в конце октября (КТ брюшной полости от 30.10.16) – через 166 дней лечения противогрибковыми препаратами (рис. 6).

Вполне очевидно, что из-за такого тяжелого осложнения, как диссеминированный инвазивный микоз, невозможно было провести лечение строго по программе, и у больного развился рецидив ОЛЛ. Больному было проведено лечение рецидива с 24.11 по 15.12.16 по программе, включающей применение бортезомиба, митоксантрона, L-аспарагиназы, дексаметазона на фоне внутривенного введения вориконазола (по 4 мг/кг 2 раза в сутки) [8]. Реактивации инвазивного микоза по данным культуральных исследований крови и инструментальных исследований внутренних органов не отмечено. В результате ХТ 22.12.16 была достигнута вторая ремиссия ОЛЛ. В настоящее время пациенту проводится поддерживающая терапия по протоколу «ALL-2009» на фоне вторичной профилактики вориконазолом (по 200 мг 2 раза в сутки, в таблетках). Общая длительность приема вориконазола составляет более 200 дней.

Обсуждение

Дрожжеподобные грибы *S. capitata*, ранее именуемые как *Trichosporon capitatum*, *Geotrichum capitatum*, *Ascotrichosporon capitatum*, *Blastoschizomyces capitatus*, известны с 1942 г., а современное наименование им было присвоено в 2004 г. [9]. Микромицеты *S. capitata* относятся к семейству *Dipodascaceae*, порядку *Saccharomycetales*, классу *Hemiascomycetes*. Грибы данного вида распространены повсеместно и определяются в окружающей среде (почва, воздух, вода, растения, деревья), в жилых помещениях (душевые, посудомоечные машины), у животных (выделены при мастите крупного рогатого скота), в помёте птиц, а также могут являться частью нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта здоровых людей.

Инфекции, обусловленные *S. capitata*, возникают в основном у иммунокомпрометированных больных, среди которых 92% составляют больные с гемобластозами и гранулоцитопенией. Частота инвазивных микозов у больных ОЛЛ не превышает 10%, но при наличии ряда факторов, к которым относятся интенсификация программ ХТ, резистентность гемобластоза, приводящие к длительной гранулоцитопении, этот показатель может быть существенно выше [1]. При этом инфекция может быть обусловлена не только *Candida* spp. или *Aspergillus* spp., но и другими редкими микромицетами. В представленном клиническом случае диссеминированный инвазивный микоз, вызванный *S. capitata*, развился после лечения по программе “FLAG-Ida” по поводу резистентной формы ОЛЛ. У больного наблюдался длительный период гранулоцитопении, продолжительность которого на момент выделения *S. capitata* из гемокультуры составила 15 дней, а в целом – 21 день. По данным других исследователей, гранулоцитопения (число гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) была у 80–100% больных с инфекцией, вызванной *S. capitata* [4, 10–12].

Другим значимым фактором в развитии фунгемии является наличие ЦВК. Дрожжеподобные грибы обладают способностью образовывать биопленки, а при наличии инородных устройств в макроорганизме вероятность формирования биопленок существенно возрастает. Катетер-ассоциированная фунгемия в данном случае была подтверждена выделением *S. capitata* из образцов крови, взятой из периферической вены и из ЦВК, а также с дистального отрезка удаленного ЦВК. Инфицирование ЦВК дрожжеподобными грибами может быть первичным – с рук медицинского персонала или с кожи пациента – и ретроградным, когда транслокация грибов со слизистой оболочки кишечника происходит в кровоток, а далее из кровотока наблюдается адгезия грибов на поверхность инородных устройств и инвазия в паренхиматозные органы. Исследование состава микрофлоры слизистой оболочки кишечника в представленном случае не проводилось. Тем не менее, нельзя исключить ретроградный вариант инфицирования ЦВК, поскольку персистенция *S. capitata* из гемокультуры определялась в течение 5 дней после удаления ЦВК, за короткий временной промежуток была отмечена инвазия грибов в паренхиматозные органы, подобной инфекции не наблюдалось у других больных в гематологическом отделении. В исследовании R. Martino и соавт. [4], включающем анализ 26 случаев инфекции, обусловленной *Blastoschizomyces capitatus* у больных острыми лейкозами, ЦВК был установлен 88% больных.

Своевременная диагностика фунгемии остается значимой проблемой, так как клиническая картина инфекции неспецифична, а промедление в установлении диагноза и назначении противогрибковых препаратов сопряжено с

высокой летальностью. Диагностика фунгемии, вызванной дрожжеподобными грибами, основана на хотя бы однократном выделении грибов из гемокультуры у больных с симптомами инфекции [6, 7]. У данного больного культуральные исследования крови выполнялись ежедневно, что позволило выделить и идентифицировать возбудителя. Согласно рекомендациям ESCMID и ЕСММ при подозрении на инфекцию, вызванную дрожжеподобными грибами, необходимо производить взятие крови из вены для микробиологического исследования в адекватном количестве (10 мл у взрослых пациентов в один флакон для гемокультуры), одновременно в несколько флаконов (в 2–3 аэробных и в 2–3 анаэробных флакона), при необходимости исследование повторять в последующие дни [7]. Важным является общий объем взятой крови, который составляет у взрослых суммарно 40–60 мл (4 или 6 флаконов), полученный при одной или нескольких венопункциях в ограниченный промежуток времени – не более 30 мин. Крайне важно провести идентификацию до вида всех дрожжеподобных грибов, выделенных из стерильных локусов, с помощью современных тест-систем или масс-спектрометрии [13]. Нельзя делать заключение о принадлежности грибов к определенному роду, например *Candida* spp., только на основании культуральных свойств или микроскопии.

По данным литературы, инфекция, обусловленная *S. capitata*, возникала в 35–42% случаев у больных на фоне применения противогрибковых препаратов и являлась так называемой «инфекцией прорыва» [3, 4, 10–12]. В исследовании из Испании у 35% (9 из 26) больных инвазивный микоз, вызванный *S. capitata*, развился при использовании таких антимикотиков, как флуконазол ($n = 7$), амфотерицин В и итраконазол [4], в исследовании из Швейцарии – у 3 из 5 больных при лечении каспофунгином [14]. В нашем случае микромицеты *S. capitata* также были выделены у больного на фоне каспофунгина, длительность применения которого составила 5 дней.

Инфекция, вызванная *S. capitata*, характеризовалась тяжелым течением и дебютировала с развития септического шока. Особенностью клинического проявления являлась длительная фебрильная лихорадка, в первые дни с ознобом, на протяжении 47 дней температура тела была до 39–40 °С с последующим длительным периодом фебрильной и субфебрильной температуры в течение 120 дней на фоне лечения антимикотиками. Необходимо отметить раннюю диссеминацию *S. capitata* из кровотока в органы (в селезенку, печень, почки), которая возникла через 7 дней от момента выделения их из гемокультуры. Высокий процент диссеминации в органы является характерным для инфекции, вызванной *S. capitata*, и достигает 60–80% [4]. Преобладает инвазия *S. capitata* в легкие (66%), далее следуют печень (28%), селезенка (24%), кожа (26%) и центральная нервная система (18%) [4, 10–14].

Ввиду высокой частоты диссеминации всем больным с данной инфекцией показано проведение дополнительного обследования, направленного на поиск возможных очагов инвазии грибами, включающего выполнение офтальмоскопии, эхокардиографии, КТ легких и КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением. Исследования необходимо повторять в период восстановления гранулоцитопоза.

Лечение больного проводили в соответствии с клиническими рекомендациями ESCMID/ЕСММ 2014 г. [7]. Число публикаций по этим инфекциям ограничено, и наиболее высокий уровень доказательства (В III) для лечения имеют амфотерицин В (возможно сочетание с флуцитозином) и вориконазол. Некоторые исследователи также использовали сочетание амфотерицина В

с вориконазолом, и доля таких больных достигала 31% [4]. В отношении *S. capitata* проявляют активность *in vitro* также итраконазол и позаконазол, не активен – флуконазол. Применение эхинокандина в лечении *S. capitata* не рекомендовано (уровень доказательств D II) по причине природной резистентности *in vitro* и регистрации «инфекций прорыва», вызванных *S. capitata*, на фоне применения эхинокандинов.

В представленном случае отмечался продолжительный период использования противогрибковых препаратов. Общая длительность применения вориконазола составила более 200 дней, из них в сочетании с амфотерицином В – 101 день. Положительная динамика со стороны очагов в органах была отмечена только через 166 дней применения вориконазола с амфотерицином В.

Достоверное влияние на результаты лечения инфекции, обусловленной *S. capitata*, оказывает тактика в отношении ЦВК. В исследовании R. Martino и соавт. [4] выживаемость в течение 30 дней при данной инфекции была выше в том случае, если у больных удаляли ЦВК в течение первых 5 дней после выделения *S. capitata* ($p = 0,02$). Удаление ЦВК сопряжено с появлением проблемы венозного доступа у тяжелой категории больных, но, несмотря на это, является необходимым, особенно больным с персистирующей положительной гемокультурой. По результатам того же исследования, другими факторами, оказывающими достоверное влияние на выживаемость, являлись своевременное назначение противогрибкового препарата – в 1-е сутки от момента выделения гемокультуры *S. capitata* ($p = 0,006$), а также состояние больного по шкале ECOG ($p = 0,003$) [4]. Оценка по шкале ECOG отражает ситуацию по опухоли и восстановление гранулоцитопоза в процессе терапии, что также относится к прогностически значимым факторам.

В данном клиническом наблюдении у больного дважды удалось достигнуть ремиссии ОЛЛ, что в немалой степени определило благоприятный прогноз инвазивного микоза. Также необходимо отметить важность проведения дальнейшей циторедуктивной терапии, которая была возобновлена при стабилизации состояния больного, а не при полной регрессии всех проявлений инфекции, и, что крайне важно, на фоне применения антимикотика, при использовании которого было достигнуто клиническое улучшение. В данном случае для этих целей был использован вориконазол в таблетках, а при введении цитостатических препаратов – его внутривенная форма.

Представленный клинический случай показал возможность развития редкого диссеминированного инвазивного микоза, вызванного *S. capitata*, у больного ОЛЛ. Инфекция, обусловленная *S. capitata*, дебютировала с развития септического шока, характеризовалась тяжелым течением и ранней диссеминацией грибов в органы. Клиническое улучшение в виде купирования симптомов инфекции и сокращения очагов микотического поражения в органах было достигнуто в результате длительного сочетанного применения вориконазола с амфотерицином В, а также удаления ЦВК. Инфекция, обусловленная *S. capitata*, возникла на фоне применения эхинокандина (каспофунгина) – противогрибкового препарата, имеющего природную резистентность в отношении *S. capitata*, подтверждая тем самым важность проведения идентификации до вида дрожжеподобных грибов из гемокультуры для реализации прецизионной терапии. Несмотря на тяжелую инфекцию, лечение острого лейкоза было возобновлено на фоне продолжения приема вориконазола.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А., Попова М.О., Капорская Т.С., Свешникова Ю.В. и др. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIFI). *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1, Прил. 1): 19.
2. Веселов А.В., Клишко Н.Н., Кречикова О.И., Клясова Г.А., Агапова Е.Д., Мультих И.Г. и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования: ARTEMIS DISK в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008; 10(4): 345–54.
8. Савченко В.Г., ред. *Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови*. М.: Практика; 2012.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Klyasova G.A., Okhmat V.A., Vasilyeva V.A., Popova M.O., Kaporskaya T.S., Sveshnikova U.V., et al. Invasive mycoses in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. Results of prospective observational multicenter study in Russia (RIFI). *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2016; 61(1, Suppl. 1): 19. (in Russian)
2. Veselov A.V., Klimko N.N., Krechikova O.I., Klyasova G.A., Agapova E.D., Multih I.G. In vitro activity of fluconazole and voriconazole against more than 10000 yeast strains: results of 5years prospective ARTEMIS disk study in Russia. *Antimicrob. Agents Chemother. Russian Journal (Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya)*. 2008; 10(4): 345–54. (in Russian)
3. Girmenia C., Pagano L., Martino B., D'Antonio D., Fanci R., Specchia G., et al. ; GIMEMA Infection Program. Invasive infections caused by Trichosporon species and Geotrichum capitatum in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(4): 1818–28. doi: 10.1128/JCM.43.4.1818-1828.2005.
4. Martino B., Salavert M., Parody R., Tomas J.F., de la Camara R., Vazquez L., et al. Blastoschizomyces capitatus infection in patients with leukemia: Report of 26 cases. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38(3): 335–41. doi: 10.1086/380643.
5. Viscoli C., Girmenia C., Marinus A., Collette L., Martino P., Vandercam B., et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28(5): 1071–9. doi: 10.1086/514731.
6. De Pauw B., Walsh T., Donnelly J., Stevens D., Edwards J., Calandra T., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46(12): 1813–21. doi: 10.1086/588660.
7. Arendrup M., Boekhout T., Akova M., Meis J., Cornely O., Lortholary O., et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(Suppl. 3): 76–98. doi: 10.1111/1469-0691.12360.
8. Savchenko V.G., ed. *Program treatment of blood system diseases*. Moscow: Praktika; 2012. (in Russian)
9. De Hoog G.S., Guarro J., Gené J., Figueras M.J., eds. *Atlas of clinical aungi*. 2nd ed.; Utrecht: Centraalbureau voor Schimmelcultures; Reus: Universitat Rovira i Virgili; 2000.
10. Martino P., Vindetti V., Micozzi A., Morace G., Polonelli L., Mantovani M., et al. Blastoschizomyces capitatus: an emerging cause of invasive fungal disease in leukemia patients. *Rev. Infect. Dis.* 1990; 12(4): 570–82. doi: 10.1093/clinids/12.4.570.
11. Herbrecht R., Liu K., Koenig H., Waller J., Dufour P., Marcellin L., et al. Trichosporon capitatum septicemia: apropos of 5 cases. *Agressologie*. 1992; 33(Spec. No 2): 96–8. (in French)
12. Perez-Sanchez I., Anguita J., Martín-Rabadan P., Muñoz P., Serrano D., Escudero A., Pintado T. Blastoschizomyces capitatus infection in acute leukemia patients. *Leuk. Lymphoma*. 2000; 39(1–2): 209–12. doi: 10.3109/10428190009053556.
13. Cuenca-Estrella M., Verweij P., Arendrup M., Arkan-Akdagli S., Bille J., Donnelly J., et al. ESCMID guidelines for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18(Suppl. 7): 9–18. doi: 10.1111/1469-0691.12038.
14. Birrenbach T., Bertschy S., Aebersold F., Mueller J., Achermann Y., Muehlethaler K., et al. Emergence of Blastoschizomyces capitatus yeast infections, Central Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(1): 98–101. doi: 10.3201/eid1801.111192.

Поступила 05.09.17

Принята к печати 20.10.17