

Инвазивный аспергиллез и мукомикоз у онкогематологических больных

О.В. Шадривова¹, С.Н. Хостелиди¹, Ю.А. Чудиновских², Н.С. Забиров¹, Ю.В. Борзова¹, Е.А. Десятик¹,
А.Г. Волкова³, М.О. Попова³, И.В. Маркова³, О.С. Успенская⁴, О.С. Ружинская⁴, Т.В. Шнейдер⁴,
Т.С. Богомолова¹, С.М. Игнатьева¹, Л.С. Зубаровская³, Б.В. Афанасьев³, Н.Н. Климко¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго де Куба, 1/28;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁴ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, проспект Луначарского, 45–49

Контакты: Ольга Витальевна Шадривова olshadr@mail.ru

В ретроспективное многоцентровое исследование в период 2007–2017 гг. включили 59 онкогематологических больных мукомикозом и 541 пациента с инвазивным аспергиллезом. Установлено, что мукомикоз чаще наблюдался у детей и подростков ($p = 0,001$), на фоне более длительного агранулоцитоза ($p = 0,0001$) и лимфоцитопении ($p = 0,001$), а также при развитии реакции «трансплантат против хозяина» ($p = 0,0001$). При мукомикозе реже выявляли поражение легких (73 % против 97 %, $p = 0,02$), чаще – придаточных пазух носа (17 % против 6 %, $p = 0,04$), а также диссеминацию процесса (42 % против 8 %, $p = 0,001$). У больных мукомикозом чаще выявляли кровохарканье (32 % против 6 %, $p = 0,001$) и локальный болевой синдром (53 % против 5 %, $p = 0,0001$), а при проведении компьютерной томографии – гидроторакс (53 % против 7 %, $p = 0,003$), деструкцию ткани легкого с образованием полостей (38 % против 8 %, $p = 0,0001$) и симптом «обратного ореола» (17 % против 3 %). Общая выживаемость в течение 12 нед была значительно ниже у пациентов с мукомикозом (49 % против 81 %, $p = 0,0001$). Неблагоприятные прогностические факторы у пациентов с мукомикозом и инвазивным аспергиллезом: диссеминация процесса ($p = 0,0009$) и сопутствующая бактериальная или вирусная инфекция ($p = 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно). Благоприятные прогностические факторы: у пациентов с мукомикозом – ремиссия основного заболевания ($p = 0,006$), у больных инвазивным аспергиллезом – ранняя диагностика с использованием бронхоскопии ($p = 0,003$), терапия вориконазолом ($p = 0,0007$) и вторичная противогрибковая профилактика ($p = 0,0001$).

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, мукомикоз, острый лейкоз, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*

Для цитирования: Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Чудиновских Ю.А. и др. Инвазивный аспергиллез и мукомикоз у онкогематологических больных. Онкогематология 2018;13(2):39–47.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-39-47

Invasive aspergillosis and mucormycosis in oncohematological patients

O.V. Shadrivova¹, S.N. Khostelidi¹, Y.A. Chudinovskikh², N.S. Zabirov¹, Y.V. Borzova¹, E.A. Desyatik¹,
A.G. Volkova³, M.O. Popova³, I.V. Markova³, O.S. Uspenskaya⁴, O.S. Ruzhinskaya⁴, T.V. Shneyder⁴, T.S. Bogomolova¹,
S.M. Ignatyeva¹, L.S. Zubarovskaya³, B.V. Afanasyev³, N.N. Klimko¹

¹I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1/28 Santiago de Cuba St., 194291 Saint Petersburg, Russia;

²N. Petrov National Medical research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, 197758 Saint Petersburg, Russia;

³I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., 197022 Saint Petersburg, Russia;

⁴Leningrad Regional Clinical Hospital; 45–49 Lunacharskogo Prospect, 197022 Saint Petersburg, Russia

In the retrospective multicenter study during 2007–2017 we included 59 oncohematological patients with mucormycosis and 541 patients with invasive aspergillosis. Our study showed that mucormycosis more often developed in children and adolescents ($p = 0.001$), and after «graft versus host» disease development ($p = 0.0001$). Patients with mucormycosis were more immunosuppressed: severe neutropenia was in 88 % vs. 82 %, median duration of neutropenia – 30 days vs. 14 days, $p = 0.0001$, lymphocytopenia – 77 % vs. 65 %, median duration of lymphocytopenia – 25 days vs. 14 days, $p = 0.001$. The main sites of infection were lungs, nevertheless in patients with mucormycosis it was less frequent (73 % vs. 97 %, $p = 0.02$), but more frequent were ≥ 2 organs involvement (42 % vs. 8 %, $p = 0.001$) and paranasal sinuses involvement (15 % vs. 6 %, $p = 0.04$). Typical clinical features of mucormycosis were localized pain syndrome (53 % vs. 5 %, $p = 0.0001$), hemoptysis (32 % vs. 6 %, $p = 0.001$), on lung computed tomography scan – pleural effusion (53 % vs. 7 %, $p = 0.003$), lesions with

destruction (38 % vs. 8 %, $p = 0.0001$) and “a reverse halo” symptom (17 % vs. 3 %). The overall 12-week survival was significantly lower in patients with mucormycosis (49 % vs. 81 %, $p = 0.0001$). In both groups unfavorable prognosis factors were: ≥ 2 organs involvement ($p = 0.0009$) and concomitant bacterial or viral infection ($p = 0.001$ and $p = 0.008$ respectively). In mucormycosis patients favorable prognosis factor was remission of underlying disease ($p = 0.006$), in invasive aspergillosis patients – early bronchoscopy ($p = 0.003$), voriconazole use ($p = 0.0007$) and secondary antifungal prophylaxis ($p = 0.0001$).

Key words: invasive aspergillosis, mucormycosis, acute leukemia, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*

For citation: Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., Chudinovskikh Y.A. et al. Invasive aspergillosis and mucormycosis in oncohematological patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(2):39–47.

Введение

Инвазивные микозы (ИМ) являются тяжелым осложнением у онкогематологических больных. Основными возбудителями ИМ выступают *Aspergillus* и *Candida spp.*, однако с ростом числа иммунокомпрометированных пациентов все более актуальными становятся инфекции, вызванные мукормицетами [1].

Для инвазивного аспергиллеза (ИА) и мукормикоза характерны сходные факторы риска, клинические и рентгенологические признаки. Вместе с тем мукормикоз и ИА различаются по методам диагностики, профилактики и лечения, а основными методами дифференциальной диагностики этих ИМ остаются прямая микроскопия биосубстратов и гистологическое исследование [1–3].

Публикации, посвященные выявлению различий мукормикоза и ИА, немногочисленны.

Цель исследования – выявление различий между ИА и мукормикозом у онкогематологических пациентов.

Материалы и методы

Мы сравнили данные созданных в Санкт-Петербурге регистров онкогематологических больных мукормикозом и ИА. Настоящее исследование явилось ретроспективным, в него включили 600 онкогематологических пациентов с ИМ. Первую группу составили 59 больных мукормикозом, возраст которых варьировал от 3 до 74 лет (медиана – 27 лет), из них мужчин – 56 %, 2-ю группу – 541 пациент с ИА возрастом от 1 до 78 лет (медиана – 38 лет), из них мужчин – 57 %. Учитывали более 120 показателей, включающих данные анамнеза заболевания, факторы риска развития ИМ, а также результаты обследования и лечения.

Диагностировали ИМ и оценивали эффективность антифунгальной терапии на основании критериев, предложенных Европейской организацией по изучению и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) и группой изучения микозов (Mycoses Study Group, MSG) Национального института алергологии и инфекционных заболеваний (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) США [4]. Для диагностики микоза всем пациентам проводили компьютерную томографию (КТ) легких в режиме высокого разрешения,

по показаниям – КТ придаточных пазух носа (ППН), магнитно-резонансную томографию, фибробронхоскопию, плевральные и люмбальные пункции, пункции ППН, а также биопсию тканей и патоморфологические исследования.

Лабораторная диагностика включала серологическое, микроскопическое и культуральное исследования. Наличие галактоманна в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (Bio-Rad Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс выше 0,5 в сыворотке крови и выше 1,0 – в БАЛ. Из образцов биосубстратов (мокрота, БАЛ, отделяемое из ППН и др.) готовили препараты в просветляющей жидкости (10 % раствор гидроксида калия в 10 % водном растворе глицерина) с добавлением флуоресцирующего маркера (калькофлуор белый). Окрашенный препарат просматривали с использованием люминесцентного микроскопа, отмечали наличие нитей несептированного мицелия, ветвящихся под углом 90°, или септированного мицелия, ветвящегося под острым углом. Биопсийный, операционный или секционный материал после фиксации формалином подвергали обезвоживанию и заливали в парафиновые блоки, из которых изготавливали срезы толщиной 4 мкм. В дальнейшем срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили PAS-реакцию и окраску по методу Гомори–Грокотта для выявления элементов гриба в тканях.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica for Windows v. 10.0 (Stat-Soft, США).

Результаты

Анализ демографических показателей показал, что по сравнению с ИА мукормикоз достоверно чаще развивался у детей и подростков: 36 % против 16 % ($p = 0,001$).

При сравнении фоновых онкогематологических заболеваний мы установили, что в группе больных мукормикозом преобладали острые лейкозы: 64 % против 51 % ($p = 0,03$) (табл. 1), в то время как ИА достоверно чаще возникал у больных лимфомами: 14 % против 26 % ($p = 0,03$).

Таблица 1. Фоновые заболевания больных мукоормикозом и инвазивным аспергиллезом

Table 1. Underlying diseases in patients with mucormycosis and invasive aspergillosis

Нозология по МКБ-10 Nosology according to ICD-10	Мукоормикоз (n = 59) Mucormycosis (n = 59)		Инвазивный аспергиллез (n = 541) Invasive aspergillosis (n = 541)	
	n	%	n	%
ОМЛ AML	23	39	156	29
ОЛЛ ALL	15	25	106	19
НХЛ NHL	4	7	80	15
ЛХ HL	4	7	62	11
ХЛЛ CLL	3	5	28	5
ХМЛ CML	1	2	21	4
МДС MDS	1	2	21	4
ММ MM	1	2	29	5
Другие виды острого лейкоза: ВКЛ, ОнеЛЛ, ОПЛ, ПКЛ, ЭозЛ Other acute leukemia: HCL, ANLL, APL, PCL, EosL	0	0	15	3
АА AA	1	2	9	2
Злокачественные новообразования Malignant neoplasms	4	6	12	2
Другие заболевания: первичный миелофиброз, анемия Фанкони Other diseases: primary myelofibrosis, Fanconi anemia	2	3	3	1

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; НХЛ – неходжкинская лимфома; ЛХ – лимфома Ходжкина; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ММ – множественная миелома; ВКЛ – волосатоклеточный лейкоз; ОнеЛЛ – острый нелимфобластный лейкоз; ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз; ПКЛ – плазмноклеточный лейкоз; ЭозЛ – эозинофильный лейкоз; АА – апластическая анемия.

Note. ICD-10 – International Classification of Diseases, 10th revision; AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia; NHL – non-Hodgkin's lymphoma; HL – Hodgkin's lymphoma; CLL – chronic lymphocytic leukemia; CML – chronic myeloid leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; MM – multiple myeloma; HCL – hairy cell leukemia; ANLL – acute non-lymphoblastic leukemia; APL – acute promyelocytic leukemia; PCL – plasma cell leukemia; EosL – eosinophilic leukemia; AA – aplastic anemia.

Изучение факторов риска показало, что мукоормикоз достоверно чаще развивался у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (44 % против 28 %, $p = 0,01$), преимущественно на фоне острой или хронической реакции «трансплантат против хозяина» (42 % против 22 %, $p = 0,0001$) (табл. 2).

Для больных мукоормикозом была характерна более выраженная иммуносупрессия: тяжелую нейтропению отмечали в 88 % случаев против 82 % случаев, при этом нейтропения у пациентов 1-й группы была длительнее (медиана ее продолжительности составила 30 дней против 14 дней во 2-й группе, $p = 0,0001$), лимфоцитопению выявили у 77 % пациентов 1-й группы

и у 65 % пациентов 2-й группы, лимфоцитопения также была длительнее у больных мукоормикозом (медиана ее продолжительности составила 25 дней против 14 дней во 2-й группе, $p = 0,0001$). Стимуляторы кроветворения в постцитостатическом периоде получали 60 и 35 % пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,0007$).

В период, предшествовавший развитию ИМ, 62 и 95 % больных в 1-й и 2-й группах соответственно получали цитостатическую полихимиотерапию по различным протоколам, среднее число курсов достоверно не различалось в обеих группах (медиана составила 5 и 4 курса соответственно). Глюкокортикостероиды в составе полихимиотерапии или для профилактики

Таблица 2. Факторы риска развития инвазивных микозов

Table 2. Risk factors for invasive fungal infections

Факторы риска и фоновые состояния Risk factors and background conditions	Мукормикоз (n = 59) Mucormycosis (n = 59)	Инвазивный аспергиллез (n = 541) Invasive aspergillosis (n = 541)	p
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, n Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, n	44	28	0,01
Реакция «трансплантат против хозяина», n “Graft versus host” disease, n	42	22	0,0001
Полихимиотерапия, n Polychemotherapy, n	62	95	–
Среднее число курсов полихимиотерапии, n Average number of polychemotherapy courses, n	5	4	–
Агранулоцитоз, n: длительность агранулоцитоза (медиана, сут) duration of agranulocytosis (median, days)	88 30	82 14	0,0001
Лимфоцитопения, n: длительность лимфоцитопении (медиана, сут) duration of lymphocytopenia (median, days)	77 25	65 14	0,001
Глюкокортикостероиды, n: длительность приема глюкокортикостероидов (медиана, сут) duration of glucocorticosteroids therapy (median, days)	66 48	60 15	–

развития реакции «трансплантат против хозяина» применяли у 66 и 60 % пациентов соответственно, однако продолжительность терапии была больше у больных 1-й группы (медиана – 48 дней против 15 дней). У 52 % пациентов 1-й группы мукормикоз был диагностирован через 1–225 дней после развития ИА.

При мукормикозе реже выявляли поражение легких (73 % против 97 %, $p = 0,02$), чаще – придаточных пазух носа (17 % против 6 %, $p = 0,04$), а также диссеминацию процесса (42 % против 8 %, $p = 0,001$) (табл. 3).

Таблица 3. Клинические варианты инвазивных микозов

Table 3. Clinical variants of invasive mycoses

Локализация поражения Lesion localization	Мукормикоз (n = 59) Mucormycosis (n = 59)		Инвазивный аспергиллез (n = 541) Invasive aspergillosis (n = 541)		p
	n	%	n	%	
Легкие Lungs	43	73	523	97	0,02
Придаточные пазухи носа Paranasal sinuses	10	17	30	6	0,04
Центральная нервная система Central nervous system	6	10	21	4	–
Поражение 2 и более органов Involvement of 2 or more organs	25	42	41	8	0,001

Клинические признаки ИМ в группах в большинстве случаев были неспецифичными. Основными проявлениями были кашель (61 % против 74 %) и повышение температуры тела выше 38,5 °C (89 % против 87 %), характерными клиническими признаками мукормикоза – кровохарканье (32 % против 6 %, $p = 0,001$) и локальный болевой синдром (53 % против 5 %, $p = 0,0001$). При мукормикозе на КТ легких чаще выявляли гидроторакс (53 % против 7 %, $p = 0,003$), деструкцию ткани легкого с образованием полостей (38 % против 8 %, $p = 0,0001$) и симптом «обратного ореола» (17 % против 3 %) (рис. 1).

Всем пациентам проводили тест на галактоманнан в различных субстратах. Положительный результат теста на галактоманнан в БАЛ и/или сыворотке крови,



Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной полости. Поражение легких с очагами деструкции у больного мукормикозом
Fig. 1. Chest computed tomography. Lung lesions with destruction in patient with mucormycosis

спинномозговой жидкости был получен у 78 % больных ИА.

Для определения возбудителя ИМ проводили забор материала из очагов поражения. Исследовали БАЛ, промывные воды из ППН, плевральную жидкость, кровь, биоптаты и спинномозговую жидкость, а также проводили гистологическое исследование биоптатов.

При прямой микроскопии исследуемых субстратов ветвящийся под прямым углом несептированный мицелий выявили у 91 % больных мукомикозом, ветвящийся под острым углом септированный мицелий – у 18 % пациентов с ИА (рис. 2).

У больных мукомикозом достоверно чаще выявляли возбудителей при посеве субстратов (65 % случаев против 17 % случаев, $p = 0,0001$). Основными возбудителями мукомикоза были *Rhizopus spp.* (47 %), *Rhizomucor spp.* (28 %) и *Lichtheimia corbmmbifera* (17 %). Наиболее частыми возбудителями ИА были *A. fumigatus* (43 %), *A. niger* (33 %) и *A. flavus* (17 %) (рис. 3).

При гистологическом исследовании биоптатов операционного или аутопсийного материала чаще подтверждали мукомикоз (41 % против 6 %, $p = 0,0001$) (рис. 4).

Антимикотическую терапию получали 78 и 99 % пациентов соответственно ($p = 0,001$). При мукомикозе наиболее часто применяли позаконазол (49 %), амфотерицин В (42 %), липидный комплекс амфотерицина В (41 %) и каспофунгин (36 %). У 42 % пациентов использовали комбинации антифунгальных препаратов, преимущественно каспофунгина с амфотерицином В или липидным комплексом амфотерицина В. Длительность антифунгальной терапии составила от 1 до 275 дней (медиана – 70 дней).

При ИА наиболее часто применяли вориконазол (74 %), реже – каспофунгин (16 %), липидный комплекс амфотерицина В (11 %), амфотерицин В (10 %),



Рис. 2. Микроскопия бронхоальвеолярного лаважа у больного мукомикозом легких: наличие широко несептированного мицелия. Окраска калькофлюором белым, $\times 400$

Fig. 2. Bronchoalveolar lavage microscopy in patient with mucormycosis: nonseptate wide hyphae. Calcofluor white staining, $\times 400$

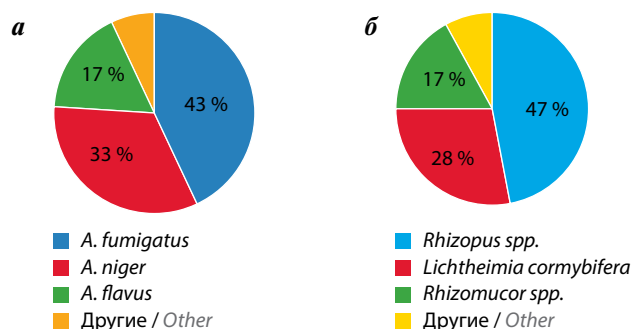


Рис. 3. Этиология инвазивных микозов у онкогематологических больных: а – инвазивный аспергиллез; б – мукомикоз

Fig. 3. Etiology of invasive mycosis in oncohematological patients: a – invasive aspergillosis; б – mucormycosis

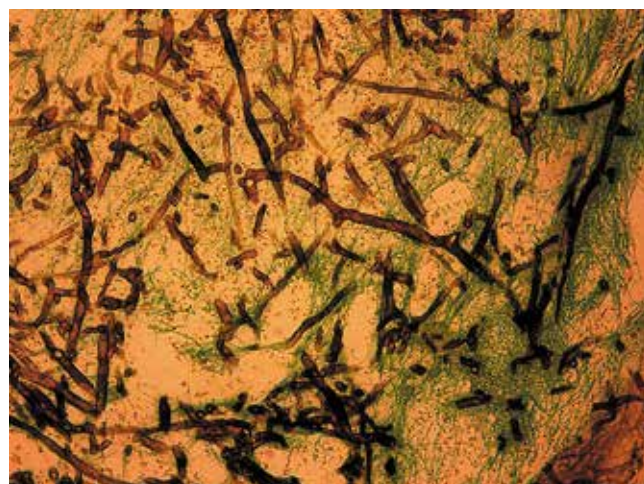


Рис. 4. Мукомикоз с поражением печени у пациента с острым миелоидным лейкозом. Окраска по Гомори–Грокотту, $\times 400$

Fig. 4. Mucormycosis with liver involvement in acute myeloid leukemia patient. Grocott–Gomori's staining, $\times 400$

итраконазол (10 %) и позаконазол (8 %). Комбинированную терапию проводили достоверно реже (8 % случаев, $p = 0,01$). Продолжительность антифунгальной терапии ИА составила от 3 до 380 дней (медиана – 80 дней).

При мукомикозе достоверно чаще проводили хирургическое лечение (37 % против 3 %, $p = 0,0001$): синусотомию, лобэктомию, резекцию ребер, резекцию кишечника, а также некрэктомию кожи и мягких тканей.

При мукомикозе общая выживаемость больных в течение 12 нед была достоверно ниже (49 % против 81 %, $p = 0,0001$) (рис. 5).

Агрессивное течение мукомикоза подтверждает медиана продолжительности жизни больных (2 мес), что достоверно меньше этого показателя у пациентов с ИА (14 мес).

Неблагоприятными прогностическими факторами у больных мукомикозом и ИА были поражение 2 и более органов ($p = 0,0009$), сопутствующая бактериальная или вирусная инфекция ($p = 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно). При мукомикозе неблагоприятным

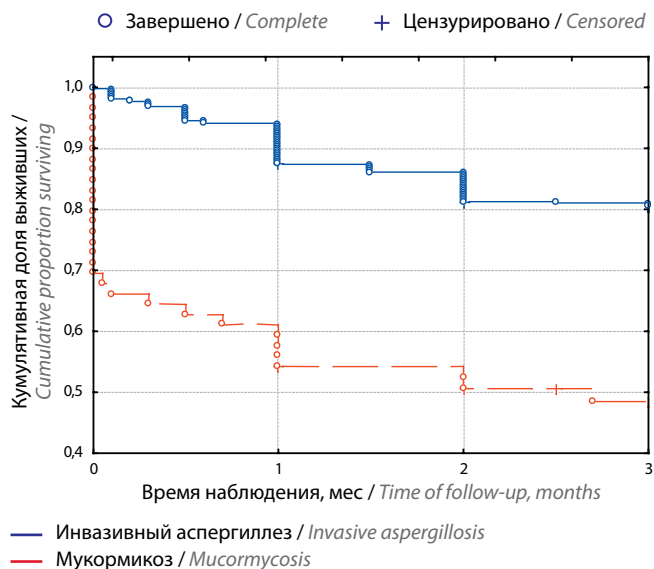


Рис. 5. Общая 12-недельная выживаемость онкогематологических больных с мукормикозом и инвазивным аспергиллезом, рассчитанная по методу Kaplan–Meier

Fig. 5. Kaplan–Meier survival curve for 12-week overall survival in oncohematological patients with mucormycosis and invasive aspergillosis

прогностическим фактором выступало кровохарканье ($p = 0,002$), благоприятным – ремиссия онкогематологического заболевания ($p = 0,006$). При ИА благоприятными прогностическими факторами были ранняя диагностика с использованием бронхоскопии ($p = 0,003$), использование вориконазола ($p = 0,0007$) и вторичная противогрибковая профилактика ($p = 0,0001$).

Обсуждение

В последние годы отмечен рост числа микотических заболеваний у онкогематологических больных на фоне тяжелой нейтропении и/или проводимой иммуносупрессивной терапии [5, 6]. Это связано с совершенствованием методов диагностики микозов, а также с более «агрессивными» схемами цитостатической терапии, широким использованием трансплантации гемопоэтических стволовых клеток как «терапии спасения». Известно, что у онкогематологических больных основными ИМ являются ИА и мукормикоз [6–8].

В стационарах Санкт-Петербурга в течение 10 лет зарегистрировано более 500 больных ИА и 59 больных мукормикозом. Анализ демографических данных показал, что среди наших пациентов мукормикоз по сравнению с ИА достоверно чаще развивался у детей (36 % против 16 %). По данным других исследователей, мукормикоз развивался у детей только в 8–13 % случаев [9, 10].

Основными фоновыми заболеваниями в обеих группах были острые лейкозы (64 % против 51 %), при этом мукормикоз чаще развивался у пациентов с острым миелоидным лейкозом и острым лимфобластным лейкозом. Согласно международным данным, ИА развивается у 50–58 % больных острым лейкозом, мукормикоз – у 74 % [11–13].

Проведенный нами анализ показал, что у большинства больных ИА и мукормикоз развиваются на фоне предшествующего агранулоцитоза и/или лимфоцитопении. Однако у больных мукормикозом данные состояния длились дольше (продолжительность агранулоцитоза – 30 дней против 14 дней ($p = 0,0001$), лимфоцитопении – 25 дней против 14 дней ($p = 0,001$)). Данные европейских регистров также демонстрируют, что мукормикоз гораздо чаще развивается в период длительного (>3 нед) агранулоцитоза [10, 11]. Наше исследование подтвердило, что мукормикоз достоверно чаще развивался после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (44 % против 28 %, $p = 0,001$). Согласно данным последних международных проспективных исследований, реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составляют 53 % больных мукормикозом и 10–28 % больных ИА [14–16].

Анализ данных регистров больных ИА и мукормикозом в Санкт-Петербурге и литературных источников показал, что у онкогематологических больных поражение легких является наиболее частой клинической формой как ИА (90–97 %), так и мукормикоза (61–76 %) [11, 17–19]. В то же время для мукормикоза характерно более частое вовлечение в инфекционный процесс ППН, а также поражение 2 и более органов. Так, согласно F. Lanternier и соавт. (2011), диссеминированный мукормикоз наблюдали у 72 % онкогематологических больных, а диссеминированный ИА – только у 5–9 % [11, 20, 21].

Известно, что клинические симптомы ИМ неспецифичны и зависят от клинического варианта инфекции. Поскольку у большинства больных имелось поражение легких, основными клиническими проявлениями были повышение температуры тела и кашель. Характерными признаками мукормикоза были кровохарканье (32 % против 6 %, $p = 0,001$) и локальный болевой синдром (53 % против 5 %, $p = 0,0001$). Эти признаки мукормикоза отмечены и в других публикациях [21, 22].

Один из основных методов диагностики инвазивных микозов – КТ в режиме высокого разрешения. С. Legouge и соавт. (2014) продемонстрировали, что при мукормикозе изменения в легких чрезвычайно быстро прогрессируют: если в первые 0–7 дней чаще наблюдались очаговые изменения, то к 14–25-му дню очаги значительно увеличивались в размерах, а также выявлялись поражение плевры (64 %) и деструкция ткани легких с образованием полостей (36 %). В других исследованиях (J. Jung, 2015) симптом «обратного ореола» достоверно чаще выявляли у больных мукормикозом (54 % против 6 %) [21–23]. Согласно проведенному нами анализу при мукормикозе достоверно чаще, чем при ИА, выявляли гидроторакс (53 %), наличие полостей деструкции легочной ткани (38 %) и симптом «обратного ореола» (17 %).

Выявление возбудителя при микроскопии, посевах и/или гистологическом исследовании необходимо для

диагностики и адекватной терапии ИМ. Зачастую это требует многократного исследования материала из очагов поражения. Наше исследование показало, что у больных мукомормикозом достоверно чаще выявляли возбудителя при посеве БАЛ и других субстратов (65 % случаев против 17 % случаев, $p = 0,0001$), а также при гистологическом исследовании. По данным европейских исследователей, возбудителей мукомормикоза выделяли более чем у 50 % наблюдаемых больных. J. Guinea и соавт. (2017) выделяли возбудителя у 89 % больных мукомормикозом, F. Lanternier и соавт. (2012) – у 55 % [8, 13]. В аналогичных исследованиях лишь у 17–39 % больных ИА был выделен возбудитель [24, 25]. Спектр возбудителей, выделенных у наших пациентов, сходен с данными европейских коллег. Основными возбудителями мукомормикоза были грибы рода *Rhizopus*, ИА – *A. fumigatus* [10, 13].

Согласно рекомендациям ECIL-6 для терапии мукомормикоза рекомендовано сочетание антимикотической терапии и хирургического удаления очага поражения, а также контроль фоновых состояний (АП). Использование комбинированной терапии мукомормикоза показано в качестве «терапии спасения» (ВП) [2]. Хирургическое лечение рекомендовано при риноцеребральном мукомормикозе, поражении кожи и мягких тканей, локализованном мукомормикозе легких [26]. В нашем исследовании у больных мукомормикозом хирургическое лечение применяли достоверно чаще (37 % против 3 %, $p = 0,0001$). Также при мукомормикозе достоверно чаще использовали комбинированную антимикотическую терапию (42 % против 8 %, $p = 0,01$).

В соответствии с международными рекомендациями ECIL-6 и ESCMID-ECMM-ERS препаратами выбора для лечения ИА являются вориконазол и изавуконазол [2, 3, 27]. Наши пациенты получали преимущественно вориконазол (74 %).

В последние годы отмечено улучшение показателей выживаемости больных ИА [20, 25, 27, 28]. Согласно нашим данным, общая выживаемость гематологических больных с ИА в течение 90 дней составила 81 %. По данным L. Pagano и соавт. (2010), выживаемость гематологических больных с ИА в течение 120 дней составляла 67 % [24]. В аналогичном исследовании во Франции выживаемость пациентов с ИА в течение 90 дней составила 58 % [20]. Общая 12-недельная выживаемость выживаемость гематологических пациентов с мукомормикозом была ниже таковой больных ИА и составила 50 %. Эти данные сопоставимы с результатами исследования F. Lanternier и соавт. (2012), которые показали, что общая выживаемость гематологических больных с мукомормикозом в течение 90 дней

составила 40 % и фактором, негативно влияющим на прогноз заболевания, была диссеминация грибковой инфекции [10]. J. Guinea и соавт. (2017) опубликовали данные о 47 % выживаемости больных мукомормикозом в Испании [13].

По данным наших регистров неблагоприятными прогностическими факторами у больных мукомормикозом и ИА были диссеминация процесса ($p = 0,0009$) и сопутствующая бактериальная или вирусная инфекция ($p = 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно). У больных мукомормикозом неблагоприятным прогностическим фактором было кровохарканье ($p = 0,002$), благоприятным – ремиссия основного заболевания ($p = 0,006$). Благоприятными прогностическими факторами у пациентов с ИА, как было сказано выше, выступали ранняя бронхоскопия ($p = 0,003$), использование вориконазола ($p = 0,0007$) и вторичная противогрибковая профилактика ($p = 0,0001$). Эти данные аналогичны результатам европейских исследований [10, 13, 20, 24, 28].

Выводы

- 1) Мукомормикоз чаще возникает у детей и подростков ($p = 0,001$), на фоне более длительного агранулоцитоза ($p = 0,0001$) и лимфоцитопении ($p = 0,001$), а также при развитии реакции «трансплантат против хозяина» ($p = 0,0001$).
- 2) При мукомормикозе реже возникает поражение легких (73 % против 97 %, $p = 0,02$), чаще – придаточных пазух носа (17 % против 6 %, $p = 0,04$), а также поражение 2 и более органов (42 % против 8 %, $p = 0,001$).
- 3) При мукомормикозе чаще выявляли кровохарканье (32 % против 6 %, $p = 0,001$) и локальный болевой синдром (53 % против 5 %, $p = 0,0001$), а также такие КТ-признаки, как гидроторакс (53 % против 7 %, $p = 0,003$), деструкция ткани легкого с образованием полостей (38 % против 8 %, $p = 0,0001$) и симптом «обратного ореола» (17 % против 3 %).
- 4) Общая выживаемость в течение 12 нед была меньше у пациентов с мукомормикозом (49 % против 81 %, $p = 0,0001$).
- 5) Благоприятный прогностический фактор при мукомормикозе – ремиссия основного заболевания ($p = 0,006$), при ИА – ранняя диагностика с использованием бронхоскопии ($p = 0,003$), терапия вориконазолом ($p = 0,0007$) и вторичная противогрибковая профилактика ($p = 0,0001$). Неблагоприятные прогностические факторы при мукомормикозе и ИА: диссеминация процесса ($p = 0,0009$) и сопутствующая бактериальная или вирусная инфекция ($p = 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно).

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

1. Skiada A., Lass-Floerl C., Klimko N. et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol* 2018;56(Suppl 1):93–101. DOI: 10.1093/mmy/myx101. PMID: 29538730.
2. Tissot F., Agrawal S., Pagano L. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102(3):433–44. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900. PMID: 28011902.
3. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikian-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl 1):e1–38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. PMID: 29544767.
4. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46(12):1813–21. DOI: 10.1086/588660. PMID: 18462102.
5. Lewis R.E., Cahyame-Zuniga L., Leventakos K. et al. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses* 2013;56(6):638–45. DOI: 10.1111/myc. 12081. PMID: 23551865.
6. Mariette C., Tavernier E., Hocquet D. et al. Epidemiology of invasive fungal infections during induction therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL-2005 study. *Leuk Lymphoma* 2017;58(3):586–93. DOI: 10.1080/10428194.2016.1204652. PMID: 27397551.
7. Kontoyiannis D.P., Marr K.A., Park B.J. et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1091–100. DOI: 10.1086/651263. PMID: 20218877.
8. Kurosawa M., Yonezumi M., Hashino S. et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2012;96(6):748–57. DOI: 10.1007/s12185-012-1210-y. PMID: 23111539.
9. Kontoyiannis D., Hongbo Y., Jinlin S. et al. Prevalence, clinical and economic burden of mucormycosis-related hospitalizations in the United States: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2016;16(1):730. DOI: 10.1186/s12879-016-2023-z. PMID: 27905900.
10. Lanternier F., Dannaoui E., Morizot G. et al. A global analysis of mucormycosis in France: The RetroZygo Study (2005–2007). *Clin Infect Dis* 2012;54(Suppl 1):S35–43. DOI: 10.1093/cid/cir880. PMID: 22247443.
11. Lestrade P., van der Velden W., Bouwman F. et al. Epidemiology of invasive aspergillosis and triazole-resistant Aspergillus fumigatus in patients with hematological malignancies: a single-centre retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(5):1389–94. DOI: 10.1093/jac/dkx527. PMID: 29394399.
12. Babor F., Schuster F., Mackenzie C. et al. Invasive aspergillosis in pediatric oncology patients: a rare event with poor prognosis-case analysis to plan better targeted prophylactic or therapeutic measurement. *Klin Padiatr* 2012;224(3):160–5. DOI: 10.1055/s-0032-1304625. PMID: 22504775.
13. Guinea J., Escribano P., Vena A. et al. Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PLoS ONE* 2017;12(6):e0179136. DOI: 10.1371/journal.pone. 0179136. PMID: 28591186.
14. Hammond S.P., Baden L.R., Marty F.M. Mortality in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients with mucormycosis, 2001 to 2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(11):5018–21. DOI: 10.1128/AAC.00536–11. PMID: 21876046.
15. Lafaurie M., Lapalu J., Raffoux E. et al. High rate of breakthrough invasive aspergillosis among patients receiving caspofungin for persistent fever and neutropenia. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(8):1191–6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03050.x. PMID: 19735276.
16. Steinbach W.J., Marr K.A., Anaissie E.J. et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH alliance registry. *J Infect* 2012;65(5):453–64. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.08.003. PMID: 22898389.
17. Klimko N.N., Khostelidi S.N., Popova M.O. et al. Mucormycosis in haematological patients: case report and results of prospective study in Saint Petersburg, Russia. *Mycoses* 2014;57(Suppl 3):91–6. DOI: 10.1111/myc.12247. PMID: 25187314.
18. Saegeman V., Maertens J., Ectors N. et al. Epidemiology of mucormycosis: review of 18 cases in a tertiary care hospital. *Medical Mycology* 2010;48(2):245–54. DOI: 10.3109/13693780903059477. PMID: 19568978.
19. Клишко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадринова О.В. и др. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования). *Онкогематология* 2017;12(2):14–22. [Klimko N., Khostelidi S., Shadrivova O. et al. Mucormycosis in oncohematology patients (results of the prospective study). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(2):14–22. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22.
20. Nicolle M.C., Bénet T., Thiebaut A. et al. Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: incidence and description of 127 cases enrolled in a single institution prospective survey from 2004 to 2009. *Haematologica* 2011;96(11):1685–91. DOI: 10.3324/haematol. 2011.044636. PMID: 21791468.
21. Jung J., Kim Y., Lee H.J. et al. Comparison of computed tomographic findings in pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(7):684. DOI: 10.1016/j.cmi. 2015.03.019. PMID: 25882362.
22. Legouge C., Caillot D., Chrétien M.L. et al. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? *Clin Infect Dis* 2014;58(5):672–8. DOI: 10.1093/cid/cit929. PMID: 24352351.
23. Georgiadou S.P., Sipsas N.V., Marom E.M., Kontoyiannis D.P. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis* 2011;52(9): 1144–55. DOI: 10.1093/cid/cir122. PMID: 21467021.
24. Pagano L., Caira M., Candoni A. et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010;95(4):644–50. DOI: 10.3324/haematol.2009.012054. PMID: 19850903.
25. Cho S.Y., Lee D.G., Choi J.K. et al. Characteristics of culture-positive invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases: comparison between *Aspergillus fumigatus* and non-*fumigatus Aspergillus* species. *Medicine (Baltimore)*

- 2017;96(49):e8841. DOI: 10.1097/MD.00000000000008841. PMID: 29245249.
26. Herbrecht R., Patterson T.F., Slavin M.A. et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin b for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis* 2015;60(5):713–20. DOI: 10.1093/cid/ciu911. PMID: 25414266.
27. Maertens J.A., Raad I.I., Marr K.A. et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387(10020):760–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9. PMID: 26684607.
28. Zeidner J.F., Karp J.E., Blackford A.L. et al. Phase I clinical trials in acute myeloid leukemia: 23-year experience from Cancer Therapy Evaluation Program of the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(3). DOI: 10.1093/jnci/djv335. PMID: 26553781.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 17.05.2018. **Принята к публикации:** 18.06.2018.
Article received: 17.05.2018. **Accepted for publication:** 18.06.2018.