

МИКОБИОТА РАЗЛИЧНЫХ ЛОКУСОВ У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В СТАДИИ ИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

^{1,2}Боронина Л.Г. (профессор кафедры)*,
^{1,2}Блинова С.М. (ассистент кафедры, врач-бактериолог), ^{1,2}Лавриненко Е.В. (старший лаборант кафедры, врач-бактериолог),
¹Аmineva П.Г. (врач-интерн)

¹Кафедра клинической лабораторной и микробиологической диагностики Уральской государственной медицинской академии, ²Областная детская клиническая больница №1 (ОДКБ №1), Екатеринбург, Россия

© Коллектив авторов, 2009

Представлены данные о микобиоте у детей, находившихся в ОДКБ №1 Екатеринбурга в течение 2007–2008 гг. Принципиальных различий в спектре выделенных грибов до и после трансплантации стволовых кроветворных клеток в большинстве случаев не выявили. Один случай инвазивного микоза отнесен к категории доказанного и три случая — к категории вероятного инвазивного микоза.

Ключевые слова: инвазивный микоз, онкогематологические заболевания, трансплантация стволовых кроветворных клеток

MYCOBIOTA OF DIFFERENT LOCI IN CHILDREN WITH ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES IN THE STAGE OF INTENSIVE TREATMENT

^{1,2}Boronina L.G. (professor of the chair),
^{1,2}Blinova S.M. (assistant of the chair),
^{1,2}Lavrinenko E.V. (senior laboratory assistant, bacteriologist), ¹Amineva P.G. (intern)

¹Chair of clinical laboratorial and microbiological diagnostic of Ural State Medical Academy, ²Regional Children's Clinical Hospital №1, Yekaterinburg, Russia

© Collective of authors, 2009

* Контактное лицо: Боронина Любовь Григорьевна
 Тел.: (343) 240-85-88

Mycobiota of different loci in children entered in Regional Children's Clinical Hospital №1 Yekaterinburg during 2007–2008 have been presented. Basic differences in a spectrum of isolated fungi before and after transplantation stem hemopoietic cells it is not revealed. One case attributed to proved invasive mycosis and three cases attributed to probable invasive mycosis.

Key words: invasive mycosis, oncohematological diseases, transplantation stem hemopoietic cell

Грибковые инфекции за последние десятилетия стали важной проблемой здравоохранения во многих странах мира, при этом инвазивные микозы характеризуются тяжестью клинических проявлений и очень высокой летальностью. Быстро увеличивается спектр возбудителей микозов, многие из которых резистентны к применяемым препаратам [1–4]. Системные микотические инфекции в онкогематологии (главным образом, кандидоз и аспергиллез) связаны с иммунодефицитом, нейтропенией и могут возникать не только в терминальной стадии онкологического процесса, но и в период ремиссии. Системные микозы вызывают также *Fusarium* sp., *Mucor* sp., *Trichosporon* sp. и др. [4]. Особенно, клинически значимы инфекции, возникающие в период после трансплантации костного мозга. Очень важным является вопрос доказательности инвазивной грибковой инфекции, для чего в мире выработаны критерии, в соответствии с которыми определяют тот или иной тип (категорию) инфекции. Так, в Национальном институте рака (США) предложены следующие критерии доказанного инвазивного микоза:

1. обнаружение тканевых форм гриба при гистологическом исследовании или в культуре пораженной ткани;
2. двух- и более кратный высев грибов из крови, ликвора или мокроты, забранной при бронхоскопии;
3. однократный высев грибов из крови в сочетании с наличием гипохогенных очагов в печени или селезенке по данным УЗИ и/или КТ [5].

Международным соглашением (коллектив авторов Европейской организации по изучению и лечению опухолевых заболеваний и группы по изучению микозов в Национальном институте аллергии и инфекционных заболеваний, 2002, Мериленд, США), разработан набор научно-ориентированных определений применительно к инвазивной грибковой инфекции с тремя уровнями вероятности: «доказанное», «вероятное», «возможное». В соответствии с ним доказанной инвазивной грибковой инфекцией (в отношении дрожжей) является обнаружение дрожжевых клеток из образцов игольной аспирации или биопсии, исключая слизистые оболочки; или позитивная культура из образца, полученного асептически из стерильного в норме очага, и, в соответствии с клиническими и радиологическими исследованиями, связанными с инфекцией, исключая мочу, синусы и слизистые оболочки; или обнаружение при микроскопии позитивного антигена криптококка в спинномозговой жидкости (СМЖ). Вероятную инвазивную грибковую инфекцию определяют в случае

обнаружения, по крайней мере, одного фактора риска, индуцирующего развитие инвазивного микоза, одного микробиологического критерия; одного-двух клинических критериев из категории «значимых» или «менее значимых» и обнаружение возбудителя в стерильных в норме локусах. Возможную инвазивную грибковую инфекцию диагностируют в случае обнаружения хотя бы одного фактора риска, индуцирующего развитие инвазивного микоза, одного признака из категории микробиологических критериев или одного признака из категории «значимых»/двух — из группы «менее значимых» клинических симптомов инфекционного процесса [6].

Цель нашего исследования — изучение микобактерий различных локусов у детей с онкологическими заболеваниями в стадии интенсивного лечения, находившихся в ОДКБ №1 в течение 2007–2008 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Провели культуральное исследование 3260 проб клинического материала — отделяемого слизистой оболочки полости рта (зева), слизистой оболочки носа, материала бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), мокроты, аспирата из трахеи, мочи, фекалий, крови, ликвора, стволовых клеток, внутрисосудистых катетеров, раневого отделяемого, отделяемого уха, глаза, с наружных половых органов и влагалища, уретры, биопсии легкого и печени — от 295 детей в возрасте от 1 месяца до 19 лет онкогематологических и онкорезанимационных отделений ОДКБ №1 в течение 2007–2008 гг. с диагнозами «апластическая анемия», «гемофилия», «болезнь Ходжкина», «острый лимфобластный лейкоз», «острый миелобластный лейкоз», «гепатобластома», «лимфома», «медуллобластома», «нейробластома», «нефробластома», «остеосаркома», «рабдомиосаркома», «ретинобластома», «тромбоцитопеническая пурпура». У 43 пациентов (79 проб) определяли в сыворотке крови растворимый антиген *Aspergillus* sp. (галактоманнан), у 20 пациентов (37 проб) — растворимый антиген *Candida* sp. (маннан) методом латекс-агглютинации («Pastorex Aspergillus», «Pastorex Candida», Bio-Rad, Франция). У четырех пациентов (5 проб) определяли растворимый антиген *Cryptococcus neoformans* (гликуронооксиломаннан) в ликворе и у одного — в сыворотке методом латекс-агглютинации («Pastorex Cryptococcus plus», Bio-Rad, Франция). 78 проб сывороток крови от 29 пациентов исследовали на наличие IgG методом ИФА с помощью тест-систем «Кандида-IgG-ИФА-Бест» и 94 проб сыворотки крови от 32 пациентов — в «Аспергилл-IgG-ИФА-Бест» («Вектор-Бест», Новосибирск). От 14 пациентов с летальным исходом исследовали аутопсийный материал (кровь, ткани печени, селезенки, тонкой и толстой кишок и др.). Посев крови проводили в коммерческие флаконы с 2-фазной средой («bioMerieux», Франция) для визуального учета и во флаконы фирмы Becton Dickinson (BACTEC Ped plus/F, Aerobic/F, Anaerobic/F, Mycosis/F, США) для

автоматического прибора BACTEC 9050; ликвора — на «шоколадный», кровяно-сывороточный и полужидкий «шоколадный» агары; посев материала на микробиоту из остальных локализаций проводили на кровяно-сывороточный агар, агар Эндо, желточно-солевой агар, агар Сабуро, «шоколадный» агар полуквантитативным способом; исследование внутрисосудистых катетеров выполняли по методу Maki; при исследовании клинического материала на грибы использовали количественную методику посева на агар Сабуро и жидкую среду Сабуро [1]. Идентификацию выделенных штаммов производили рутинными методами и с помощью тест-систем для идентификации микроорганизмов на полуавтоматическом ATB-Expression («bioMerieux», Франция) и автоматическом («MicroScan WalkAway 96, DADE BEHRING», США) баканализаторах. Для определения чувствительности дрожжей рода *Candida* к антимикотикам использовали «ATB FUNGUS 2 и 3 INT» («bioMerieux», Франция).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего исследовали 683 пробы из ротовой полости от 251 пациента, получено 462 положительных высева (67,7%). При исследовании на грибы в 41,7% случаев результат был положительным. При изучении спектра выделенных микроорганизмов выявили: грамположительную микробиоту — 50,6%, грибы — 25% и грамотрицательные микроорганизмы — 24,4%. Среди *Candida* spp. доля *Candida albicans* составила 83,8%, *Candida non-albicans* — 13,8%, среди них *Candida krusei* — 6,9%, *Candida glabrata* — 3,2%, *Candida tropicalis* — 1,3%, *Candida sp.* — 2,3%, *Saccharomyces cerevisiae* — 2,4%.

Исследовали 432 пробы со слизистой оболочки носа от 228 пациентов, получен 151 положительный высева, что составило 34,9% от общего числа проб; при исследовании на грибы в 2,5% случаев обнаружен их рост. При этом обнаружение грамположительной биоты было в 81,6% случаев, грамотрицательных микроорганизмов — в 10,3% и грибов — в 8,1%. Среди *Candida* spp. доля *C. albicans* составила 68,7%, а *Candida non-albicans* — 18,7%.

Исследовали 338 проб мочи от 160 пациентов, положительные высевы составили 19,5% от общего числа проб. При количественном исследовании грибы выявлены в 30%. На первом месте среди выделенных микроорганизмов стоят энтерококки (26 штаммов), затем — представители семейства *Enterobacteriaceae* (22 штамма). Грибы выделяли в 6% проб: из них *C. albicans* — в 5% проб, *C. glabrata* — в 1%.

Исследовали 51 образец БАЛ, 61 — аспират из трахеи, 7 мокрот от 39 пациентов, получено 46 положительных высевов (38,6%). При изучении спектра выделенных микроорганизмов на первом месте оказалась грамположительная бактериобиота — 62,3%, затем следуют грамотрицательные бактерии — 25,8% и третье место занимают грибы — 11,9%. *C. albicans* составила 60%, *Candida non-albicans* —

30% (*C. tropicalis*, *C. glabrata*), *S. cerevisiae* — 10%.

При исследовании 133 внутрисосудистых катетеров от 109 пациентов в 25 пробах (18,8%) был обнаружен рост микроорганизмов: коагулазоотрицательные стафилококки (КОС) — 53,8% (чаще всего — *Staphylococcus epidermidis*). Грибы (*Candida guilliermondii*) выделили в 1 пробе (3,9%).

Исследовали 63 пробы раневого содержимого, включая пунктаты, экссудаты, от 40 больных. При этом в 23 пробах (36,5%) обнаружили рост и выделили 41 культуру микроорганизмов. Наиболее часто выявляли энтеробактерии, энтерококки и грибы — по 17%, соответственно. Грибы обнаружили в 7 пробах (17%): *C. albicans* — в 10% случаев и *C. glabrata* — в 7%.

Исследовали 14 проб отделяемого из ушей от 6 больных. При этом в 6 пробах (42,8%) обнаружили рост микроорганизмов (9 штаммов). Чаще всего выделяли *Escherichia coli* (33,4%), далее следуют КОС и *Candida* spp. (по 22,2%, соответственно), *Staphylococcus aureus* — 11,1%, *Enterococcus faecalis* — 11,1%. Выявили по 1 штамму *Candida* sp. (11,1%) и *Candida parapsilosis* (11,1%).

Из 14 проб со слизистой оболочки влагалища и уретры в 8 (57%) выделили 11 микроорганизмов: *Enterococcus* sp. — 27,2%, *C. glabrata* — 18,1%, прочие — представители нормобиоты данной локализации — 54,7%.

Было произведено исследование 3-х биоптатов легкого и одного печени, роста микроорганизмов не обнаружили.

Всего от 149 пациентов исследовали 618 проб фекалий, из них 194 (31,3%) количественно исследованы на грибы, остальные — на условно-патогенную микробиоту. Во всех пробах обнаружили рост грибов, что связано с назначением антибиотиков широкого спектра данной группе пациентов, а также за счет подавления иммунной системы во время терапии основного заболевания и тяжестью самого заболевания. В 41 (6,6%) пробе наблюдали ассоциации грибов. *Candida* spp. составили, в среднем, 86,6% от всех штаммов, *C. albicans* — 62,1%, а *Candida non-albicans* — 37,9%. На протяжении периода исследования чаще всего выделяли *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Это можно объяснить снижением естественных защитных механизмов макроорганизма, сопровождающихся возрастанием скорости размножения и роста *C. albicans* [7]; индукцией усиленного роста *Candida* у пациентов за счет применения различных широкого спектра антибиотиков из числа современных антибиотических средств, например, цефалоспорины в большей степени приводят к обильному росту *Candida* spp., чем аминогликозидные антибиотики или имипенем [7]; и еще — *C. glabrata*, *C. krusei* характеризуются дозозависимой чувствительностью к наиболее часто используемым антимикотикам [1,3], а *C. krusei*, кроме того, отличается природной резистентностью к флуконазолу. Во всех клиниках, включая нашу, с профилактической целью достаточно ши-

роко назначают флуконазол, относящийся к группе системных антимикотиков, которые можно применять местно, перорально и внутривенно. При назначении внутрь эти препараты практически полностью адсорбируются из верхних отделов ЖКТ и не достигают уровня подвздошной кишки, где сосредоточена основная популяция грибов [8]. Таким образом, закономерным выглядит преобладание в популяции грибов, выделенных из кишечника у наших пациентов, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* (Рис. 1).

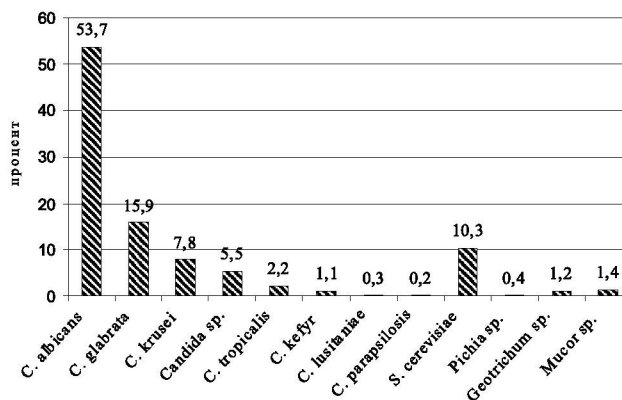


Рис. 1. Частота выделения грибов у онкологических больных из фекалий (n=633)

Всего исследовали 760 проб крови от 184 пациентов. При этом 14,4% (110) проб были собраны через катетер. Так как таких пациентов госпитализируют на длительный срок, то забор крови у них осуществляют многократно. В 45 пробах крови были обнаружены микроорганизмы (5,9%). Среди обнаруженных микроорганизмов чаще всего (37,5%) изолировали грамположительные кокки (в основном — КОС), на 2 месте — грибы (35,4%), на 3-м — грамотрицательные бактерии, главным образом, семейства *Enterobacteriaceae*. Грибы за исследуемый период были выделены в пробах крови от 4 больных: *Blastoschizomyces capitatus* (син. *Geotrichum capitatum*, *Trichosporon capitatum*) — 1 штамм от одного пациента, *C. pelliculosa* — 12 штаммов от одного пациента, *C. guilliermondii* — 4 штамма, 3 из которых от одного и 1 еще от одного пациента. Этим пациентам не проводили ретрансфузию периферических стволовых клеток или их трансплантацию, так как они не были показаны по протоколу.

Необходимо отметить, что пациент, у которого из крови был выделен *B. capitatus*, умер на следующий день после взятия данной пробы крови; из аутопсийного материала (кишечник) также была выделена культура *B. capitatus*, при микроскопическом исследовании мазков-отпечатков обнаружили мицелий. Морфологически при патологоанатомическом исследовании кишок наблюдали из многочисленных перфораций, что характерно для инвазивного поражения грибами. При жизни у этого больного также неоднократно выделяли дрожжевые грибы — из ротовой полости и содержимого кишечника — *C. albicans*, *Candida* sp., *B. capitatus*. По данным научной литературы, резервуаром *B. capitatus* являет-

ся желудочно-кишечный тракт, а летальность среди больных, которым проводили лечение, составляет 75% [4].

У всех пациентов с положительной гемокультурой на микромицеты другие грибы рода *Candida* и сахаромицеты также выделяли из иных локализаций, главным образом, из фекалий и, следовательно, говорить о доказательном поражении грибами (об инвазивном микозе) можно только в одном случае — при выделении *B. capitatus*. В остальных случаях выделения *Candida* из крови (от трех других пациентов) можно говорить лишь о вероятном инвазивном микозе (кандидозе).

У двух (из 4) больных с положительной гемокультурой на грибы выполняли серологические исследования с сыворотками крови на обнаружение антигенов и антител *Aspergillus* и *Candida*; результаты отрицательные. У двух (из 4) больных проводили тестирование выделенных гемокультур на чувствительность к антимикотикам: *C. pelliculosa* умеренно-резистентна к флюцитозину, чувствительна к амфотерицину В, вориконазолу, флуконазолу, итраконазолу; *C. guilliermondii* — чувствительна к флюцитозину, амфотерицину В, вориконазолу, флуконазолу, итраконазолу.

Был исследован 51 аутопсийный материал от 14 пациентов, при этом лишь в 2 образцах не было роста микроорганизмов. Основным условием для получения достоверных результатов и их правильной интерпретации является раннее, не позднее 12 часов после смерти больного, взятие материала [9]. В нашем исследовании это условие соблюдено лишь в одном случае. Всего выделено 127 микроорганизмов, из них на долю представителей семейства *Enterobacteriaceae* пришлось 17,4%, неферментирующих грамотрицательных бактерий — 25,2%; КОС (преимущественно *S. epidermidis*) — 14,2%; *Enterococcus* sp. — 20,5%; грибов — 19,7%: *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. melibiosa*, *C. pelliculosa*, *C. tropicalis*, *Candida* sp., *Rhodotorula* sp., *Trichosporon* sp., *B. capitatus*; *Corynebacterium* sp. — 1,5% и *Haemophilus influenzae* — 1,5%. Рост грибов из аутопсийного материала был обнаружен у 8 из 14 умерших пациентов. При этом из крови при жизни у этих пациентов грибы не выявляли. У 4 из этих 8 пациентов выделенные из аутопсийного материала грибы обнаруживали и в прижизненных анализах, а от других 4 больных наблюдали расхождения в спектре выделенных грибов в аутопсийном материале и в прижизненных исследованиях.

У больного М. из ротовой полости (зева), фекалий при жизни выделяли *C. albicans*, а в аутопсийном материале, который был доставлен для исследования позже 12 часов от момента смерти, обнаружили *C. glabrata*, *Trichosporon* sp., *Rhodotorula* sp. из печени, селезенки, легкого, кишечника. При этом от последнего прижизненного анализа до исследования аутопсийного материала прошло 19 суток, в течение которых, возможно, и произошла смена оппортунистических штаммов, с одной стороны, а, с другой, с

учетом применяемой антифунгальной терапии (флуконазол), произошел избыточный рост грибов, резистентных к терапии.

У больной Ф. при жизни с кожи, из зева и из фекалий выделяли *C. albicans*, из аутопсийного материала (кровь) — *C. glabrata*, что, возможно, также связано с отсроченным периодом прижизненных анализов и исследования аутопсийного материала (прошло 9 дней) и размножением резистентных к флуконазолу грибов.

У больного Х. при жизни однократно была выделена из фекалий *C. albicans*, а при исследовании аутопсийного материала (вена, кровь), которое проводили спустя 2 месяца, была выделена *C. glabrata*.

Наибольший интерес представляет еще одно клинико-микробиологическое наблюдение. При жизни больному Г. в качестве осложнения основного заболевания был клинически выставлен диагноз «менингоэнцефалит грибковый (криптококк)». В биоматериалах для микробиологического исследования (трахея, зев, фекалии) при жизни грибы не выявляли. В аутопсийном материале были обнаружены *C. pelliculosa* (легкое, головной мозг) и *C. tropicalis* (кровь). При патологоанатомическом исследовании также были найдены поражения головного мозга, характерные для дрожжевых грибов, и был выставлен диагноз «очаговый продуктивный грибковый менингоэнцефалит».

Исследование патологоанатомического материала, в особенности — при подозрении на грибковое поражение, требует особого подхода. Здесь необходимо строгое соблюдение всех требований, предъявляемых к сбору, хранению и транспортировке аутопсийного материала, в противном случае интерпретация полученных результатов может быть не только затруднена, но и просто дискредитирует проведенные исследования.

В практической работе вид возбудителя и чувствительность к антимикотикам следует определять у больных при всех вариантах инвазивного кандидоза, а также при рецидивирующем течении и/или резистентности возбудителей поверхностного кандидоза к стандартной антимикотической терапии [3]. Стандарты для определения чувствительности к антимикотикам разработаны только для штаммов *Candida* sp. и носят рекомендательный характер для *Cryptococcus neoformans* согласно Clinical and Laboratory Standards Institute. В нашем исследовании чувствительность к антимикотикам была определена у 11 штаммов: *C. krusei* (3), *C. glabrata* (2), *C. guilliermondii* (2), *C. albicans* (2), *C. parapsilosis* (1), *C. pelliculosa* (1), выделенных из крови, БАЛ, аспирата трахеи, катетера, мочи, со слизистой оболочки зева и отделяемого уха. *C. krusei* во всех 3 случаях был резистентен к флуконазолу, так как обладает к нему природной устойчивостью; в одном случае проявила снижение чувствительности к амфотерицину В; все исследуемые штаммы резистентны к итраконазолу; в 2 случаях умеренно-резистентны к флюцитозину и в одном — чувствительна; к вориконазолу чувствительна (одно тестирование). *C. glabrata* — чувствительна к флюцитозину, амфотерицину В, ворикона-

золу; умеренно-резистентна к флуконазолу в одном случае, а в другом чувствительна; к итраконазолу один штамм резистентен и один умеренно-резистентен. *C. guilliermondii*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* — чувствительны к флюцитозину, амфотерицину В, вориконазолу, флуконазолу, итраконазолу. *C. pelliculosa* — умеренно-резистентна к флюцитозину, чувствительна к амфотерицину В, вориконазолу, флуконазолу, итраконазолу. Данные по чувствительности к антимикотикам подтверждают последние тенденции: 28% изолятов *C. glabrata* устойчивы к флуконазолу, 46% изолятов — к итраконазолу, 31% изолятов *C. krusei* устойчивы к итраконазолу, в последние годы отмечено снижение чувствительности *C. krusei* и *C. glabrata* к амфотерицину В [3, 4].

Определение растворимого антигена *Aspergillus* sp. (галактоманнана) в сыворотке крови используют для ранней диагностики инвазивного аспергиллеза методом латекс-агглютинации или ИФА [1, 10]. В нашем исследовании в 79 пробах сывороток от 43 пациентов, протестированных в реакции латекс-агглютинации, галактоманнан не обнаружили. Отсутствие антигена *Aspergillus* sp. при многократном исследовании свидетельствует в пользу отсутствия инвазивного аспергиллеза. Чувствительность реакции латекс-агглютинации ниже, чем определение галактоманнана методом ИФА, но даже и этим методом, при достаточно высокой его специфичности, чувствительность составляет 71–95% [11]. В 94 пробах сывороток крови от 32 пациентов, исследованных на наличие IgG к грибам рода *Aspergillus*, антитела не выявили. В 37 пробах сыворотки крови от 20 пациентов, в которых определяли растворимый антиген *Candida* sp. (маннан) методом латекс-агглютинации, положительных результатов не было. В итоге нашими исследованиями подтверждено, что серодиагностика кандидоза у онкогематологических больных мало информативна. Выявление антигена маннана затруднено в связи с коротким временем выведения его из кровотока и связыванием антиманновыми антителами [1]. Из 78 проб сывороток крови от 29 пациентов, исследованных на наличие IgG к *Candida* spp., у 5 пациентов обнаружили IgG в титре 1:200; у 6 пациентов — в титре 1:400. У всех пациентов, у которых обнаружены IgG, в посевах отделяемого из зева, носа, фекалий были также выделены *Candida* spp., а в крови и ликворе не обнаружены, что, возможно, свидетельствует о наличии антител, вызванных поверхностной колонизацией ЖКТ *Candida* spp. [1, 7, 10, 11]. У онкологических больных с выраженными нарушениями клеточного иммунитета может развиваться криптококкоз. В нашем исследовании при подозрении на криптококкоз ЦНС исследовали ликвор у четырех пациентов и у одного — сыворотку крови, где определяли растворимый антиген *C. neoformans* (гликуроноксилманнан) методом латекс-агглютинации. Все пробы дали отрицательный результат [1, 10, 11].

В 2007–2008 гг. 10 пациентам была проведена

ретрансфузия размороженных аутологичных периферических стволовых (CD34+) клеток и четырем — аллогенная трансплантация периферических стволовых клеток (в 3-х от HLA родственного совместимого донора и 1 от неродственного совместимого донора). От этих больных для микробиологического исследования поступали различные биоматериалы, чаще всего фекалии и содержимое ротовой полости (зева). Количество проанализированных проб до трансплантации стволовых клеток составило 104, после — 130. Таким образом, сопоставление данных для выявления достоверности различий не представляется целесообразным. Среди выделенных грибов на первом месте — *C. albicans*, затем *C. glabrata*, *C. krusei* (Рис. 2). Как следует из приведенных данных, каких-либо принципиальных различий в спектре выделенных грибов до и после трансплантации не прослеживается (незначительные различия статистически недостоверны). Необходимо отметить, что из крови этих больных грибы не выделяли.

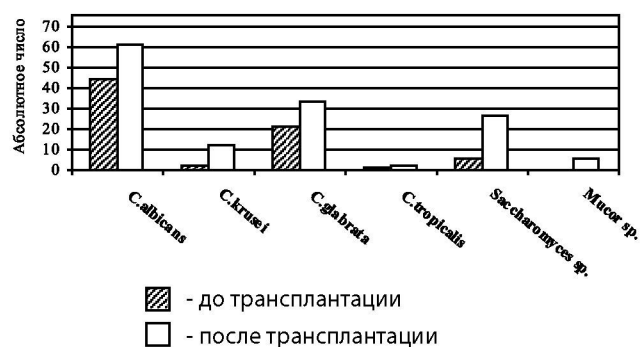


Рис. 2. Обнаружение грибов из различных локусов до и после трансплантации стволовых кроветворных клеток (n = 213)

Из этих 14 больных трое погибли в результате прогрессирования основного заболевания, аутопсийный материал для анализа не поступал. У одного из этих пациентов до и после проведения трансплантации из фекалий неоднократно выделяли *C. glabrata*; получаемая антифунгальная терапия — каспофунгин, флуконазол. У другого больного до и после проведения трансплантации из фекалий неоднократно выявляли *C. albicans*, его же выделяли до проведения трансплантации из зева; получаемая антифунгальная терапия — каспофунгин, флуконазол. У третьего погибшего ребенка из фекалий однократно до проведения трансплантации выделяли *C. glabrata*, после — однократно *C. glabrata* и дважды — *C. tropicalis*; получаемая антифунгальная терапия — флуконазол.

Интересным представляется неоднократное выделение из фекалий от пациента Н. культуры *Mucor* sp., при этом рост гриба периодически обнаруживали с декабря 2007 г. по апрель 2008 г. В качестве антифунгальной терапии пациент получал системные антимикотики — каспофунгин, флуконазол, вориконазол, к которым зигомикеты не проявляют чувствительности. Закономерными выглядят и 2 других клинико-микробиологических наблюдения.

Так, до трансплантации у пациентки М. из фекалий однократно выделяли *C. krusei*, при этом получаемая антифунгальная терапия — каспофунгин, (флуконазол) — обусловила эрадикацию *C. krusei*. У больной А. после проведения трансплантации из фекалий не однократно выделяли *C. glabrata*, чего не наблюдали до трансплантации. Получаемая антифунгальная терапия (флуконазол, вориконазол), по-видимому, не обеспечивала санации кишечника в силу возможной резистентности *C. glabrata* к данным препаратам.

Таким образом, принципиальных различий в спектре выделенных грибов до и после трансплантации стволовых клеток выявить не удалось; здесь, по-видимому, главным является назначение адекватной антифунгальной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Назрела необходимость решения вопроса о доказанности инвазивного микоза. Доказанным, по нашим данным, был один случай (при выделении *B. capitatus* из крови и аутопсийного материала) и три случая можно отнести к категории вероятно инвазивного микоза (при выделении из крови

C. pelliculosa, *C. guilliermondii*), наблюдавшиеся до проведения трансплантации стволовых клеток.

2. Для оценки категории микоза («доказанный», «вероятный», «возможный») необходим анализ большего числа параметров. Среди них основными являются результаты исследования наиболее информативных, кроме крови, биоматериалов для выявления инвазивных поражений — биоптатов, БАЛ, придаточных пазух носа и др.

3. Принципиальных различий в спектре выделенных грибов до и после трансплантации стволовых клеток выявить не удалось. Наиболее часто наблюдали колонизацию грибами гастроинтестинального тракта, обусловленную прежде всего *C. albicans*, затем — *C. glabrata* и *C. krusei*.

4. Ныне целесообразна смена системного, применяемого профилактически, антимикотика — флуконазола — на более адекватный, не подвергающийся адсорбции из кишечника, из группы полиенов — нистатин, натамицин, с помощью которых возможно упредить рост числа резистентных штаммов к азоловым антимикотикам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. — СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2004. — 185 с.
2. Йоргенсен Дж.Х., Пфаллер М.А. Микробиологический справочник для клиницистов. — М.: Бином, 2006. — 243 с.
3. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. — М.: Премьер МТ, 2007. — 331 с.
4. Клясова Г.А. Инвазивные микозы в онкогематологии: современное состояние проблемы // Современная онкология. — 2001. — Т.3, № 2. — С. 10-17.
5. Материалы совместных исследований: Белобородова Н.В., Бирюкова А.В., Курчавова В.А., Архипова Ж.И., Кагермазова М.К., Поздоровкина В.В., Рогатина Е.А., Вострикова Т.Ю., Крутских Е.Н. Анализ этиологической структуры инвазивных грибковых осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями // Этиология, распространенность и критерии риска грибковых инфекций на современном этапе. — С. 12-18. <http://www.rusmedserv.com/antibioroom/fungycont.htm>
6. Ascioglu S., Rex J., de Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infection in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantants: an international consensus // Clin. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 34. — P.7-14.
7. Елинов Н.П. *Candida* species и кандидемия. Состояние проблемы // Проблемы медицинской микологии. — 2000. — Т.3, №1. — С. 4-14.
8. Шульпекова Ю.О. Кандидоз кишечника // Русский медицинский журнал. — 2002. — №1. — С. 25-30.
9. МУ 4.2.039-05. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортировки биоматериалов в микробиологические лаборатории.
10. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: руководство для врачей. — М.: Бином, 2008. — 480 с.
11. Мари П.Р., Шей И.Р. Клиническая микробиология: краткое руководство. — М.: Мир, 2006. — 425 с.

Поступила в редакцию журнала 03.08.2009

Рецензент: М.А.Шевяков

