

ОСТРЫЙ ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ФУЗАРИОЗ (ОБЗОР). ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

¹Хостелиди С.Н. (ассистент кафедры),
²Мошнина С.М. (врач-гематолог),
²Мясников А.А. (зав. отд.), ²Здоров А.Е.
(доцент кафедры), ¹Богомоллова Т.С. (зав.
лаб.), ¹Климко Н.Н. (зав.кафедрой)

¹ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург; ²ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», г. Петрозаводск, Россия

© Коллектив авторов, 2012

Инвазивные микозы в последние годы становятся актуальной клинической проблемой. В статье представлен клинический случай диссеминированного фузариоза у пациентки с острым лимфобластным лейкозом на фоне длительного агранулоцитоза. Проведен анализ литературы.

Ключевые слова: вориконазол, острый лимфобластный лейкоз, фузариоз, *Fusarium* spp.

ACUTE DISSEMINATED FUSARIOSIS (REVIEW). CLINICAL CASE

¹Khostelidi S.N. (assistant lecturer of the chair), ²Moshnina S.M. (hematologist),
²Myasnikov A.A. (head of the department),
²Zdorov A.E. (associate professor of the chair), ¹Bogomolova T.S. (head of the laboratory), ¹Klimko N.N. (head of the chair)

¹North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, St. Petersburg; ²GBUZ «V.A.Baranov Republican Hospital», Petrozavodsk, Russia

Invasive mycoses are the actual problem last years. We presented the clinical case of dissemination fusariosis at the woman with acute lymphoblastic leukemia and prolong agranulocytosis. We analyzed the special literature.

Key words: acute lymphoid leukemia, fusariosis, *Fusarium* spp., voriconazole

ВВЕДЕНИЕ

Фузариоз – тяжелая оппортунистическая инфекция, характеризующаяся быстрой диссеминацией микотического процесса и высокой летальностью. В настоящее время во всем мире отмечают рост частоты инвазивных микозов, особенно – у онкогематологических больных. Это связано не только с совершенствованием методов диагностики микозов, но и с более «агрессивными» схемами цитостатической терапии, широким использованием трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и органов как «терапии спасения» [1, 2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлен клинический случай диссеминированного фузариоза у пациентки с острым лимфобластным лейкозом на фоне длительного агранулоцитоза. Для постановки диагноза инвазивного микоза (фузариоза) были использованы клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и группой, исследующей микозы (MSG) Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) NIH США (De Pauw B., et al. 2008). Также авторы провели анализ данных из научной литературы в базах PubMed (на октябрь 2012 г.), Wiley Interscience (на октябрь 2012 г.) и Cochrane Library (на октябрь 2012 г.).

Описание клинического случая

Больная М., 57 лет, была госпитализирована на гематологическое отделение республиканской больницы, г. Петрозаводска в мае 2012 года.

При поступлении предъявляла жалобы на выраженную слабость, повышение температуры тела, одышку при физической нагрузке, головокружение.

Из анамнеза заболевания выяснили, что у пациентки в апреле 2012 г. впервые появились головокружения, боли в правой голени и правом бедре, выраженная общая слабость. При обследовании амбулаторно по месту жительства была выполнена клинический анализ крови, в котором выявили бластэмию (бласты – 48%), в связи с чем женщину госпитализировали в гематологическое отделение для уточнения диагноза и лечения.

Из анамнеза жизни известно, что ранее отмечала редкие ОРВИ и ангины. В течение 5 лет наблюдала периодические подъемы артериального давления до 140/90 мм.рт.ст.; постоянную гипотензивную терапию не получала. Также в течение 5 лет страдала варикозной болезнью сосудов нижних конечностей, сопровождающейся тромбозом поверхностных вен преимущественно правой голени, по поводу чего периодически получала фраксипарин (1,2 мг). Последний прием – с 4.05.2012 по 12.05.2012 гг. включительно, явления острого тромбоза купированы. В 2010 году течение заболеваний осложнилось формированием трофической язвы правой голени, в настоящее время – стадия эпителизации. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез без особенностей.

При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы бледные. Над легочными полями дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца

ясные, шумов нет. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 90 в минуту. Живот при пальпации безболезненный. Гепато- и спленомегалии не выявили. Диурез адекватный. Симптом поколачивания по поясничной области – отрицательный с обеих сторон. Пастозность голеней. Периферические и внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. В области внутренней поверхности нижней трети правой голени – одиночная трофическая язва в стадии эпителизации.

При обследовании в клиническом анализе крови: Нб. – 139 г/л, эр. – $4,3 \cdot 10^9$ /л, л. – $24 \cdot 10^9$ /л, мц. – 1%, п. – 2%, с. – 23%, э. – 1%, б. – 1%, лимф. – 20%, мон. – 4%, лимфоциты – 48%, тр. – $165 \cdot 10^6$ /л. В клиническом анализе мочи – без патологии. В биохимическом анализе обнаружили высокий уровень АДГ – 1386,6 Ед/л.

При ультразвуковой диагностике органов брюшной полости данных за гепатоспленомегалию нет, периферические лимфатические узлы не увеличены. На рентгенограмме органов грудной полости – легкие и сердце в пределах возрастной нормы, внутригрудной лимфаденопатии нет.

Пациентка была проконсультирована сосудистым хирургом – терапия фраксипарином отменена в связи с купированием явлений тромбоза.

По результатам проведенной стерильной пункции выявили тотальную инфильтрацию костного мозга лимфоцитами, иммунофенотипически – острый лимфобластный лейкоз из В-клеток предшественников, с коэкспрессией антигенов CD7, CD 33, CD71, TdT-75,2%, цитогенетически – комплексный кариотип – 46,XX,del(7)(q23){7}/46,XX,t(9;22)(q34;q11){10}/45,X,t(1;12),t(9;22){1}/46,XX,t(1;12){2}.

10.05.2012 г. диагностировали Ph-позитивный, В-острый лимфобластный лейкоз из клеток предшественников, с комплексными абберациями кариотипа.

12.05.2012 г. была начата полихимиотерапия (ПХТ) по программе ALL-Ph(+)-2005. Проведена предфаза преднизолоном (120 мг/сутки в течение 28 дней), на седьмой день терапии преднизолоном купирован лейкоцитоз (л. – $7,2 \cdot 10^9$ /л, п. – 4%, с. – 48%, б. – 1%, лимф. – 37%, мон. – 10%), на десятый день купирована бластемия. В гемограмме после завершения фазы индукции (11.07.2012 г.): Нб. – 111 г/л, эр. – $3,58 \cdot 10^9$ /л, тр. – $416 \cdot 10^9$ /л, л. – $1,8 \cdot 10^9$ /л (п. – 3%, с. – 21%, б. – 1%, лимф. – 58%, мон. – 13%), СОЭ – 5 мм/час. Через 10 дней при амбулаторном контроле в клиническом анализе крови: Нб. – 106 г/л, эр. – $3,3 \cdot 10^9$ /л, л. – $9,7 \cdot 10^9$ /л, п. – 2%, с. – 70%, э. – 1%, б. – 1%, лимф. – 18%, мон. – 8% (более $1 \cdot 10^9$ /л). В биохимическом анализе крови уровень АДГ нормализовался – 432 Ед/л. Таким образом, общая продолжительность агранулоцитоза была более 30 суток.

27.07.12 г. пациентка была повторно госпитализирована в гематологическое отделение для выполнения консолидационного курса ПХТ (МТХ + высокодозный цитозар). При осмотре на отделении общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы розовые, явления винкристиновой периферической полинейропатии. Над легочными полями дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) – 17 в минуту. Тоны сердца ясные, шумов нет. Артериальное давление (АД) – 140/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 74 в минуту. Живот при пальпации безболезненный. Гепато- и спленомегалии не выявили. Диурез адекватный. Симптом поколачивания по поясничной области – отрицательный с обеих сторон. Пастозность голеней. Периферические и внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. В области внутренней поверхности нижней трети правой голени – трофическая язва в стадии эпителизации.

Проявлений нейтролейкоза нет. В клиническом анализе крови: л. – $8,2 \cdot 10^9$ /л, п. – 1%, с. – 84%, б. – 1%, э. – 5%, лимф. – 8%, мон. – 1%.

27.07.2012 г. был введен эндолумбально триплет (метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг, цитозар 40 мг), 03.08.2012 г. проведена терапия лейковорином. На момент окончания ПХТ гемограмма: л. – $8,2 \cdot 10^9$ /л, п. – 1%, с. – 84%, б. – 1%, э. – 5%, лимф. – 8%, мон. – 1%.

6.08.2012 г., на 6 день после окончания ПХТ стала нарастать общая слабость, головокружение, появился кожный зуд. Впервые наблюдали подъем температуры до 38 °С. Дополнительно проводили антибактериальную терапию (цефотаксим 6 г/сутки). В связи с появлением признаков орофарингеального кандидоза (грязно-серые налеты на небе, белесоватые налеты на миндалинах) назначили флуконазол в дозе 200 мг/сутки в течение 16 дней. В клиническом анализе крови: л. – $1,5 \cdot 10^9$ /л, п. – 1%, с. – 56%, б. – 0%, э. – 16%, лимф. – 27%, мон. – 1%. В биохимическом анализе крови отмечали высокий уровень трансаминаз (АЛАТ – 336 Ед/л, АСАТ – 362 Ед/л), а также уровень билирубина (общий – 43,1 мкмоль/л, прямой – 18,4 мкмоль/л, непрямой – 24,7 мкмоль/л). Данные показатели были восстановлены в течение недели на фоне применения гепатопротекторов.

8.08.2012 г. появилась эритема кожи лица, рук, бедер, верхней половины грудной клетки, эксфолиативный дерматит в области катетеризации подключичной вены справа (ЦВК с 30.07.2012 г.). 10.08.2012 г. состояние ухудшилось – десквамация эпителия спины, бедер, предплечий, кожи живота, ног, десквамация эпителия кожи губ, с геморрагиями, без экссудативного компонента. Изменения на коже были расценены как эксфолиативный дерматит по типу Стивенса-Джонсона на введение метотрексата. В этот же период в клиническом анализе крови наблюдали признаки панцитопении: Нб. – 82 г/л, эр. – $2,58 \cdot 10^9$ /л, л. – $0,7 \cdot 10^9$ /л (всего найдено 60 клеток: с. – 7 клеток, э. – 14 клеток, лимф. – 39 клеток), тр. – $15 \cdot 10^9$ /л. Учитывая выраженную аплазию гемопоэза, фебрильную нейтропению, от введения высоких доз глюкокортикостероидов решено было воздержаться.

В связи с сохраняющейся лихорадкой и панцитопенией, 8.08.2012 г. к терапии добавили сульперацеф – 4 г/сутки, амикацин – 1 г/сутки, таваник – 1 г/сутки. 10.08.2012 г. была начата стимуляция гемопоэза (граноцит – 33,6 млн Ед).

10.08.2012 г. выполнены посевы крови (направлены в коммерческую лабораторию г.Санкт-Петербург, т.к. собственной бактериологической лаборатории в стационаре нет).

11.08.2012 г. у пациентки появились боли в левой руке, отек мягких тканей. При триплексном сканировании притоков ВПВ выявили неокклюзирующий тромбоз левой подкожной вены, окклюзирующий тромбоз левой подмышечной вены (в связи с критической тромбоцитопенией антикоагулянтная терапия была ранее отменена).

13.08.2012 г. впервые появился редкий кашель, с мокротой серого цвета с примесью прожилок крови. Отмечали снижение сатурации O_2 до 93-94% (на воздухе). При аускультации: дыхание ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, больше слева, хрипов нет. Из-за тяжести состояния выполнить компьютерную томографию легких не представлялось возможным (требовалась транспортировка в другой корпус больницы).

16.08.2012 г., несмотря на перенесенный токсический гепатит, ввиду отсутствия меропенема, доза сульперацефа была увеличена до 8 г/сутки. С учетом обширного поражения кожного покрова, длительного пребывания в

стационаре, вероятным сепсисом, 16.08.2012 г. к терапии добавлен кубизин – 320 мг/сутки. На следующие сутки наблюдали тенденцию к снижению температуры тела до субфебрильных цифр, однако сохранялась выраженная слабость, гиперемия кожи, десквамация эпителия на коже спины, грудной клетки, бедер, ягодиц, промежности. Аускультативно над легочными полями прежняя картина – ослабление дыхания в нижних отделах легких, хрипов нет. Трофических изменений кожи в области нижней трети правой голени нет.

17.08.2012 г. был удален центральный венозный катетер. 18.08.12 г., в связи с необходимым сосудистым доступом, выполнена катетеризация единственно проходимой вены – правой яремной.

20.08.2012 г. появились эпизоды затрудненного дыхания (SaO_2 – 90%-89-86%). При аускультации легких – разнокалиберные множественные хрипы в нижних отделах. 21.08.2012 г. сульперацел был заменен на меропенем – 3 г/сутки. Результат теста ПЦР исследования на цитомегаловирусную инфекцию от 20.08.12 – отрицательный.

22.08.2012 г. в области латеральной поверхности грудной клетки, поясничной области, области ягодиц, спины на пораженных участках кожи появились налеты грязно-серого цвета, выступающие над поверхностью, с бархатистомучнистым налетом. Планируемую биопсию кожи в связи с тяжелым состоянием пациентки выполнить не удалось.

По результатам посева крови из коммерческой лаборатории г. Санкт-Петербург диагностировали бактериальный сепсис. 22.08.12 г. повторно взята кровь для культурального исследования. Также выполнен забор крови для проведения теста на галактоманнан. Оба образца отправлены в НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина (г. Санкт-Петербург).

23.08.2012 г. состояние пациентки стало ухудшаться – появилось затрудненное дыхание, множественные хрипы над всей поверхностью легких, ЧДД – 30 в минуту (SpO_2 – до 83%), ЧСС – 90 в минуту. В связи с клиникой нарастающей дыхательной недостаточности больная переведена в отделение реанимации.

23.08.2012 г. выполнена рентгенограмма: признаки выраженного венозного застоя, с развивающимся интерстициальным отеком? с развитием септических «шоковых» легких? левосторонний значительный гидроторакс, гиповентиляция левого легкого, компрессионная, увеличение тени средостения и сердца. Достоверно судить о состоянии легочной ткани и наличии инфильтративных изменений сложно (качество снимка) (Рис. 1).



Рис. 1. Пациентка М. 57 лет, рентгенограмма от 23.08.2012 г.

В течение суток пребывания в отделении реанимации показатели гемодинамики стабильные (АД – 110/70 мм рт.ст.), пациентка находилась на постоянной ингаляции кислорода (SpO_2 – 98-99%).

На данный период сохранялась, несмотря на стимуляцию, аплазия гемопоэза: Нв. – 76 г/л, эр. – $2,59 \cdot 10^9/\text{л}$, тр. – $9 \cdot 10^9/\text{л}$, л. – $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (с. – 1%, лимф. – 36%, мон. – 3%), СОЭ – 63 мм/час. В биохимическом анализе крови: креатинин – 72,1 мкмоль/л, АЛАТ – 26 Е/л, АСАТ – 24,7 Е/л, билирубин – 33 ммоль/л. По данным ультразвукового исследования плевральных полостей: справа около 200 мл жидкости, слева – 400-450 мл. В динамике наблюдали нарастание жидкости в плевральных полостях, в связи с чем была выполнена плевральная пункция: справа эвакуировано 600 мл светло-желтого экссудата, слева – 1200 мл. На рентгенограмме в динамике – нарастание интерстициального отека, гидроторакса слева, появление признаков гидроторакса справа, гиповентиляция левого легкого.

24.08.12 г. получен результат теста на галактоманнан из сыворотки крови – 3,29 единиц оптической плотности (норма – менее 0,5), в связи с чем начата терапия вориконазолом – 400 мг х 2 раза в сутки.

На рентгенограмме после плевральной пункции отмечали уменьшение количества жидкости в плевральных полостях, выраженное сосудистое полнокровие, венозный застой 2-3 степени, явления «шоковых» легких, гиповентиляцию базальных отделов легких.

25.08.2012 г. наблюдали нарастание явлений дыхательной недостаточности, эпизоды гипотонии до 70/40 мм рт.ст. и гипертензии – до 200/100 мм рт.ст., ЧСС – 74-80 в минуту, интубирована. На рентгенограмме: нарастание жидкости в плевральных полостях, «завуалированность» легочных полей, значительное усиление легочного рисунка, сгущение в прикорневых и базальных отделах, расширение корней легких.

25.08.2012 г. пациентка погибла, несмотря на проведение полного комплекса интенсивных мероприятий.

По результату посева крови от 22.08.2012 г. был получен *post mortem*, выявлен рост грибов рода *Fusarium*. Основной причиной смерти, вероятно, явилась полиорганная недостаточность, развившаяся в результате острого диссеминированного фузариоза и прогрессирования основного заболевания.

ОБОЗР ЛИТЕРАТУРЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота инвазивных грибковых инфекций растет повсеместно. Наряду с увеличением числа больных инвазивным аспергиллезом и мукоорозом [1, 3-5], мы наблюдаем увеличение числа пациентов, страдающих более редкими оппортунистическими микотическими инфекциями [1, 2].

Грибы рода *Fusarium* являются гиалогифомицетами и принадлежат к порядку *Hypocreales*, отделу *Ascomycota*. Они распространены повсеместно. Наиболее часто их обнаруживают в почве, на растениях. Являясь преимущественно возбудителями заболеваний растений и почвенными сапробами, они могут вызывать у человека широкий спектр патологических состояний, таких как инвазивные микозы и микотоксикозы, после приема в пищу продуктов, пораженных данными грибами [1, 6, 7].

Fusarium spp. могут проникать в макроорганизм не только через поврежденные кожные покровы (в результате травм или мацераций кожи в местах фиксации ЦВК), но и ингаляционным путем, вызывая поражение придаточных пазух носа и легких [1, 2, 8].

Основными факторами риска острого диссеминированного фузариоза являются: длительный агранулоцитоз, применение высоких доз глюкокортикостероидов, иммуносупрессивных препаратов, реакция трансплантат - против хозяина, глубокие ожоги. Из наблюдений следует, что распространение процесса и последующая диссеминация чаще развиваются у пациентов с гемабластомами на фоне миелосупрессивной химиотерапии и/или длительным агранулоцитозом [9, 10]. Проведенными ранее исследованиями показано, что наиболее часто фузариоз развивался у пациентов с острыми лейкозами – 56% больных, более 80% из них находились в состоянии агранулоцитоза [9]. У наблюдаемой нами пациентки острый диссеминированный фузариоз развивался также на фоне прогрессии основного заболевания, длительного агранулоцитоза. Использование стимуляторов гемопоэза было не эффективным.

У пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, до 15% всех микотических осложнений вызывают *Fusarium* spp. [8]. Частота острого диссеминированного у реципиентов ауто-трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток составляла 1-2 пациента на 1000, алло – 20 на 1000 [9]. В то же время фузариоз реже встречается чем, например мукороз, у реципиентов трансплантатов солидных органов (<1-9%) [7].

Fusarium spp. могут поражать почти любой орган (Bushelman S.J., et al., 1995; Singh N., et al., 1995). Являясь ангиоинвазивными, они проникают в кровоток, повреждая стенку сосудов с последующим развитием тромбозов, локальных некрозов и диссеминацией [3].

Отметим, что клиника заболевания у иммунокомпрометированных пациентов сходна с таковой при других инвазивных микозах и зависит от локализации патологического процесса. При поражении придаточных пазух носа, наряду с общевоспалительной симптоматикой, у пациента наблюдают клинику синусита, при поражении легких – пневмонии, с дальнейшей диссеминацией процесса. Согласно данным из научной литературы, поражение легких развивается наиболее часто (39-40%), причем в популяции иммунокомпрометированных больных эта цифра возрастала до 95%. Реже в общей популяции наблюдали синуситы – 18%, до 95% – у иммунокомпрометированных больных [9]. У 41% больных общей популяции и у 70% иммунокомпрометированных больных при обследовании диагностировали острый диссеминированный фузариоз [9].

Одним из наиболее характерных симптомов острого диссеминированного фузариоза является поражение кожи – до 85% пациентов [9, 11, 12]. Дефекты кожи, как правило, представляют собой бо-

лезненные эритематозные папулы или подкожные узелки, с последующим формированием язвенного дефекта с очагом некроза в центре [12]. При этом элементы гриба можно обнаружить в материале из очагов поражения при прямой микроскопии, в посевах выделяют *Fusarium* spp. У наблюдаемой нами больной одним из проявлений острого диссеминированного фузариоза, наряду с признаками системного воспаления, были изменения на коже. Взятие биоптатов кожи не было выполнено из-за тяжести состояния больной.

Уточнить распространенность патологического процесса помогают инструментальные методы диагностики – компьютерная томография легких, придаточных пазух носа, органов брюшной полости в режиме высокого разрешения. Отметим, что рентгенологические признаки поражения органов, в частности легких, сходны с таковыми при аспергиллезе [1, 2]. Тяжесть состояния пациентки в наблюдаемом нами случае не позволила провести компьютерную томографию легких в режиме высокого разрешения.

Значимым фактором для диагностики острого диссеминированного фузариоза является обнаружение *Fusarium* spp. в крови [3]. При анализе научной литературы выявили, что *Fusarium* spp. был выделен при посеве крови у 40-60% больных [1, 11]. При поражении легких и придаточных пазух носа возможно выявление возбудителя в других биосубстратах (бронхоальвеолярном лаваже, промывных водах из придаточных пазух носа) [3]. У наблюдаемой нами больной при отсутствии эффекта от антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия были выполнены посевы крови, в которых были выделены *Fusarium* spp.

Серологические методы диагностики фузариоза не разработаны. В то же время во многих публикациях авторы отмечают наличие перекрестных положительных реакций при исследовании крови на галактоманнан методом «Platelia Aspergillus». Так, в одном из проведенных анализов, 9 из 12 (75%) больных острым диссеминированным фузариозом имели положительный тест «Platelia Aspergillus» [13]. В описываемом нами случае, вероятнее всего, также имела место перекрестная положительная реакция при проведении теста «Platelia Aspergillus».

Другим методом диагностики является патоморфологическое исследование, но идентификация *Fusarium* spp. в данном случае затруднена т.к. гифы гриба по своему строению и ветвлению напоминают *Aspergillus* spp. [3]. В отличие от *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. могут образовывать конидии в тканях, что является одним из факторов, способствующих быстрому развитию фунгемии при данной патологии (Nelson P.E., et al., 1994; Liu K., et al., 1998).

В проанализированных публикациях культуральное исследование было положительным у 60% больных. Nucci и Anaissie выделили 12 видов *Fusarium*, являющихся патогенными. Наиболее частым возбудителем, вызывающим инфекции у людей, являет-

ся *Fusarium solani* (более 50% всех опубликованных случаев), реже – *Fusarium oxysporum* (20%), *Fusarium verticillioides* и *Fusarium moniliforme* (10% each). Другими возбудителями фузариоза в проанализированных опубликованных случаях были *Fusarium dimerum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium chlamidosporum*, *Fusarium nygamai*, *Fusarium napiforme*, *Fusarium antophilum* и *Fusarium vasinfectum* [9]. Guarro J. и соавторы (2000) сообщали о случае фунгемии, вызванной *Fusarium sacchari*, у иммунокомпрометированного пациента.

Таким образом, основным критерием диагностики фузариоза является выявление *Fusarium* spp. при микологическом обследовании пациента в сочетании с наличием факторов риска, клинической симптоматикой, данными инструментального обследования.

Fusarium spp. устойчивы ко многим противогрибковым препаратам, поэтому развитие заболевания может происходить на фоне применения флуконазола, итраконазола в качестве первичной антимикотической профилактики. По данным из научной литературы, флуконазол, итраконазол, флуцитозин, а также кетоконазол, миконазол, тербинафин и эхинокандины не активны в отношении *Fusarium* spp. [14–17]. Новые триазольные антимикотики (вориконазол, позаконазол и равуконазол) обладают разной степенью активности в отношении *Fusarium* spp. [15]. Препаратом выбора для лечения фузариоза в настоящее время считают вориконазол [18–20]. Амфотерицин В также активен против *Fusarium* spp. in vitro, поэтому его липидные формы применяют как альтернативный препарат у данной категории больных. Так, при использовании амфотерицина В у онкогематологических больных выживаемость была 32–21%, липидного комплекса амфотерицина В – 46%, вориконазола – 46–71%, позаконазола – 48–76% [9, 21, 22]. При рефрактерных случаях применяли комбинированную антимикотическую терапию, преимущественно амфотерицин В и каспофунгин, амфотерицин В и вориконазол [9, 21, 22]. Также одним из эффективных методов лечения считают удаление очага поражения при локализованных формах хирургическим путем. Антимикотическая терапия в наблюдаемом нами случае была начата вориконазолом в дозе 800 мг в сутки, что соответствует международным рекомендациям лечения фузариоза [1, 19, 21].

Прогноз заболевания у иммунокомпрометированных больных при фузариозе крайне не благоприятен и зависит от клинической формы и тяжести основного заболевания. Так, при локальных формах фузариоза выживаемость составляет до 67–74%, при поражении легких – 36–67%, при остром диссеминированном фузариозе – 25–0% [1, 9, 11]. При анализе публикаций выявили, что из 84 больных с гемабла-

столами выживаемость в первые 30 суток после постановки диагноза была 50%, на 90 день – 21% [9]. Если у пациента сохранялся агранулоцитоз, то выживаемость составляла 4%. В то же время, если у пациента на фоне агранулоцитоза продолжали ПХТ и/или лечение глюкокортикостероидами, то выживаемость была 0% [9]. Выживаемость больных, получавших высокие дозы стероидов, – 67%–30%. Среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток выживаемость в течение 90 дней после постановки диагноза была 13%, если у этих пациентов сохранялась нейтропения, то она составляла 4–0% [8, 21, 22].

В описываемом нами клиническом случае клинические проявления фузариоза появились на фоне агранулоцитоза. Несмотря на применение стимуляторов гемопоэза, восстановить уровень лейкоцитов после курса консолидации ремиссии не удалось. При подозрении на микотическую инфекцию было начато лечение вориконазолом. В результате микотического сепсиса и прогрессирования основного заболевания у больной развилась полиорганная недостаточность и пациентка погибла. В описываемом нами клиническом случае у пациентки с острым диссеминированным фузариозом, несмотря на проводимую терапию, наблюдали признаки прогрессирования основного заболевания, что ухудшило прогноз. У больной развилась полиорганная недостаточность, что привело к летальному исходу.

ВЫВОДЫ

1. Фузариоз – тяжелая оппортунистическая инфекция, где основными факторами риска являются длительный агранулоцитоз, применение высоких доз глюкокортикостероидов, иммуносупрессивных препаратов, реакция трансплантат – против хозяина и глубокие ожоги.
2. Наиболее частый клинический вариант фузариоза у онкогематологических больных – поражение легких с дальнейшей диссеминацией; одним из характерных клинических симптомов является поражение кожи и подкожной клетчатки (до 85%).
3. Основной метод диагностики острого диссеминированного фузариоза – многократные посевы крови, что позволяет выделить возбудителя у 40–60% больных.
4. Наиболее распространенным возбудителем фузариоза, вызывающим инфекции у людей, является *Fusarium solani* (50%).
5. Препарат выбора для лечения фузариоза – вориконазол.
6. Общая выживаемость при фузариозе – 25–74%, при остром диссеминированном фузариозе у иммунокомпрометированных больных – 25–4%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. – М.: Ви Жи Групп, 2008. – 336 с.
2. 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 // CID. – 2008. – Vol. 46. – P. 1813-1821.
3. Хостелиди С.Н. Главное о зигомикозе // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, №4. – С. 8-18.
4. Cornely O.A. Aspergillus to zygomycetes: causes, risk factors, prevention, and treatment of invasive fungal infections // Infection. – 2008. – Vol. 36. – P. 296-313.
5. Борзова Ю.В., Десятик Е.А., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Чернопятава Р.М., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Васильева Н.В., Климо Н.Н. Хронический инвазивный аспергиллез легких у больных в Санкт-Петербурге // Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т.11, №3. – С. 20-25.
6. Аравийский Р.А., Климо Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: СПбМАПО, 2004 – 185 с.
7. Garbino J, Uckay I, Rhoner P, et al. Fusarium peritonitis concomitant to kidney transplantation successfully managed with voriconazole: case report and review of the literature // Transpl. Int. – 2005. – Vol. 18. – P. 613-618
8. Попова М.О., Зюзгин И.С., Хостелиди С.Н. и др. Этиология инвазивных микозов у пациентов с гемобластозами после высокодозной противоопухолевой химиотерапии // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т. 13, №2. – С. 78.
9. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients // Clin. Microbiol. Rev. – 2007. – Vol. 20. – P. 695-704.
10. Dignani M.C., Anaissie E. Human fusariosis // Clin. Microbiol. Infect. – 2004. – Vol. 10. – P. 67-75.
11. Jossi M., Ambrosioni J., Macedo-Vinas M., Garbino J. Invasive fusariosis with prolonged fungemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia: case report and review of the literature // Int. J. of Infect. Dis. – 2010. – Vol. 14, Issue 4. – P. e354-e356.
12. Perez-Perez L., Pereiro M. Jr, Sanchez-Aguilar D. and Ulcerous J. Lesions disclosing cutaneous infection with Fusarium solani // Acta Derm. Venereol. – 2007. – Vol. 87. – P. 422-424.
13. Tortorano A.M., Esposto M.C., Prigitano A., et al. Cross-Reactivity of Fusarium spp. in the Aspergillus Galactomannan Enzyme-Linked Immunosorbent Assay // J. Clin. Microbiol. – 2012. – Vol. 50, №3. – P. 1051-1053.
14. Katyar S.K., Edlind T.D. Role for Fks1 in the intrinsic echinocandin resistance of Fusarium solani as evidenced by hybrid expression in yeast // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53. – P. 1772-1778.
15. Sutton D.A. Laboratory evaluation of new antifungal agents against rare and refractory mycoses // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 15. – P. 575-582.
16. Consigny S., Dhedin N., Datry A., et al. Successful voriconazole treatment of disseminated Fusarium infection in an immunocompromised patient // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37. – P. 311-313.
17. Васильева Н.В., Климо Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации // Вестник СПб МАПО. – 2010. – Т.2, №4. – С. 5-18.
18. Perfect J.R., Marr K.A., Walsh T.J., et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36. – P. 1122-1131.
19. Segal B.H., Herbrecht R., Stevens D.A., at al. Defining Responses to Therapy and Study Outcomes in Clinical Trials of Invasive Fungal Diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria // CID. – 2008. – Vol. 47. – P. 674-683.
20. Hoenigl M., Zollner-Schwetz I., Sill H., at al. Epidemiology of invasive fungal infections and rationale for antifungal therapy in patients with haematological malignancies // Mycoses. – 2010. – Article published online. – DOI: 10.1111/j.1439-0507.2010.01881.x
21. Nucci M., Anaissie E.J., Queiroz-Telles F., et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and Fusarium infection // Cancer. – 2003. – Vol. 98. – P.315-319.
22. Nucci M., Marr K.A., Queiroz-Telles F., et al. Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38. – P.1237-1242.

Поступила в редакцию журнала 13.11.2012

Рецензент: Ю.В. Борзова

