

УДК 616-08:616.594.171.2:617.713-002.828:611.24:616.216: 616.411-006.441

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИКСТ-МИКОЗА –ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА (КАНДИДЕМИИ) И ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА (ЛЕГКИХ, ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ НОСА) У ПАЦИЕНТА С НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ

¹Шагдилеева Е.В. (аспирант)*, ¹Хостелиди С.Н. (ассистент кафедры), ¹Рауш Е.Р. (аспирант), ²Шейдаева Э.Н. (гематолог), ²Самородова И.А. (гематолог), ²Котова Н.А. (гематолог), ²Климович А.В. (зав.отд.), ²Медведева Н.В. (нач.мед.), ¹Мелехина Ю.Э. (ассистент кафедры), ¹Чернопотова Р.М. (зав. отд.), ¹Богомоллова Т.С. (зав. лаб.), ¹Выборнова И.В. (н.с.), ¹Игнатьева С.М. (в.н.с.), ¹Климко Н.Н. (зав. кафедрой)

СЗГМУ им. И.И. Мечникова: ¹Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии и НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина; ²Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2013

*Представлен случай успешного лечения инвазивного кандидоза (кандидемии, *Candida krusei*) и инвазивного аспергиллеза (легких, придаточных пазух и мягких тканей носа). У пациента с неходжкинской лимфомой и длительным периодом агранулоцитоза на фоне цитостатической полихимиотерапии развились инвазивный кандидоз и инвазивный аспергиллез мягких тканей придаточных пазух носа, а затем – аспергиллез легких (*Aspergillus flavus*). С помощью своевременной диагностики и адекватной антимикотической терапии смогли добиться выздоровления.*

Ключевые слова: *Aspergillus flavus*, инвазивный аспергиллез, инвазивные микозы, *Candida krusei*, кандидемия, кандидоз

CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF MIXT-MYCOSIS – THE INVASIVE CANDIDOSIS (CANDIDEMIA) AND INVASIVE ASPERGILLOSIS OF LUNGS, APPENDAGES SINUSES AND SOFT TISSUES OF NOSE AT PATIENT WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

¹Shagdileeva Ye.V. (postgraduate student), ¹Khostelidi S.N. (assistant of the chair), ¹Raush E.R. (postgraduate student), ²Shejdayeva Eh.N. (hematologist), ²Samorodova I.A. (hematologist), ²Kotova N.A. (hematologist), ²Klimovich A.V. (head of the department), ²Medvedeva N.V. (head of clinic), ¹Melekhina Yu.A. (assistant lecture of the chair), ¹Cheronopyatova R.M. (head of the department), ¹Bogomolova T.S. (head of the laboratory), ¹Vybornova I.V. (scientific collaborator), ¹Ignatyeva S.M. (leading scientific collaborator), ¹Klimko N.N. (head of the chair)

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology and Kashkin Research Institute of Medical Mycology; ²City Clinical Hospital № 31, St. Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2013

*The case of successful treatment of mixt-mycosis – invasive candidosis (candidemia, *Candida krusei*) and invasive aspergillosis of lungs, appendages sinuses and soft tissues of nose have been presented. At the patient with non-Hodgkin's lymphoma and the long period of agranulocytosis on a background of cytostatic polychemotherapy have developed invasive candidosis and invasive aspergillosis of soft tissues of appendages sinuses of nose and then – aspergillosis of lungs (*Aspergillus flavus*). By means of duly diagnostics and adequate antimycotic therapy could achieve recover.*

Key words: *Aspergillus flavus*, *Candida krusei*, candidemia, candidosis, invasive aspergillosis, invasive mycoses

* Контактное лицо: Шагдилеева Елена Владимировна, Тел.: (812) 303-51-46

Кандидемия – тяжелое осложнение, развивающееся у пациентов с различными иммунодефицитными состояниями, наиболее часто встречающееся у пациентов хирургических отделений реанимаций и интенсивной терапии (ОРИТ), отделений перитонеального и гемодиализа, а также пациентов с обширной термической травмой и онкогематологической патологией. У последней группы больных инвазивные микозы развиваются в 72–228 случаев на один миллион населения в год. Другим тяжелым осложнением у пациентов с гемобластомами в настоящее время является инвазивный аспергиллез. Его частота варьирует от 12 до 34 случаев на 1 млн. населения в год. Описания сочетания этих двух видов микозов (микст-микоза) у одного пациента в один и тот же период не многочисленны. Мы представляем случай успешного лечения редко встречающегося сочетания инвазивного кандидоза (кандидемии) и инвазивного аспергиллеза (легких, придаточных пазух и мягких тканей носа) у пациента с неходжкинской лимфомой (НХЛ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для постановки диагноза инвазивного микоза использовали критерии EORTC/MSG, 2008 г. [1,2].

Видовую идентификацию культуры дрожжей проводили с помощью тест-систем – биохимической AUXACOLOR2 (BioRad, США) и физико-химической MALDI-TOF масс-спектрометрии (Biotyper Microflex, США). По результатам этих тестов, исследуемую культуру идентифицировали как *Candida krusei*.

Видовую идентификацию культуры плесневых грибов – *Aspergillus flavus* определяли по морфологическим признакам с подтверждением ДНК-секвенированием.

Определение чувствительности к противогрибковым препаратам (флуконазол, вориконазол) проводили стандартными методами: CLSI M27-A3 (микроразведений) и M44-A (диско-диффузионный).

Выполняли серологическую диагностику для постановки диагноза инвазивного аспергиллеза путем определения галактоманна (ГМ), антигена клеточной стенки *Aspergillus* spp. в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) с помощью тест-системы «Platelia *Aspergillus* EIA» (Bio-Rad), основанной на микропланшетном сэндвич-варианте иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител к ГМ *Aspergillus* spp. Уровень ГМ оценивали по интенсивности окрашивания реакционной смеси в лунках планшета и определяли индекс оптической плотности (ИОП) исследуемых образцов. Результаты теста «Platelia *Aspergillus* EIA» считали положительными при ИОП для 2-х последовательных образцов сыворотки крови $\geq 0,5$ и БАЛ $\geq 1,0$.

Также мы провели анализ данных из научной литературы (на февраль 2013 г.) в базах PubMed, Wiley Interscience и Cochrane Library. При поиске инфор-

мации использовали следующие ключевые слова: *candidiasis, candidemia, и aspergillosis, lymphoma, hematological malignancies, hemablastosis, non-Hodgkin's lymphoma, invasive pulmonary aspergillosis, invasive Aspergillosis of the nasal, paranasal sinuses asperilosis, invasive aspergillosis*.

Описание клинического случая.

Больной И., 58 лет, был госпитализирован 6.08.12 г. на отделение химиотерапии для онкологических и гематологических больных городской больницы (ГБ) №31. При поступлении пациент предъявлял жалобы на выраженную общую слабость (невозможность самообслуживания), одышку при минимальной физической нагрузке, увеличение в объеме живота, отеки нижних конечностей, повышение температуры тела до 39 °С, профузную потливость, похудение на 10 кг за 1,5 месяца.

При объективном осмотре – состояние тяжелое. Кожные покровы с бледно-серым оттенком. Тургор и влажность кожи снижены. Пациент несколько заторможен, в целом, адекватен, речь правильная, личностно ориентирован, а также во времени и пространстве. Дыхательная мускулатура участвует в акте дыхания. Подвижность легочных краев нормальная. Над легочными полями дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах больше справа, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) – 22 в мин. Шум трения плевры не выслушивается. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости в норме. Аускультативно тоны сердца приглушены, чистые, ритмичные. Шумов нет. Артериальное давление (АД) – 90/60 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 в мин. Пульс – 80 ударов в мин., ритмичный, симметричный, удовлетворительного наполнения, не напряжен, дефицита нет. Язык сухой, не обложен. Живот увеличен в размерах за счет асцита. Симптомы раздражения брюшины отрицательны. Печень увеличена на 3 см. Селезенка не пальпируется в связи с выраженным асцитом. В левой паховой области пальпируется объемное образование твердой консистенции, при пальпации безболезненное. Левое яичко увеличено в размерах, гипертимировано, при пальпации мягкое (аналогичной консистенции с правым, безболезненное). Пальпируются надключичные лимфатические узлы слева размером до 1 см. Отек нижних конечностей 2 ст. до уровня верхней трети голеней. При оценке деятельности центральной нервной системы (ЦНС) очаговая симптоматика не выявлена. Суставы не изменены. Мышцы атрофичные.

Из анамнеза заболевания выяснили, что пациент считает себя больным с 21.06.12 г., когда появились увеличение и отек левого яичка и канатика. С диагнозом «острый левосторонний эпидидимит, осложненный левосторонним фуникулитом» был госпитализирован на урологическое отделение в медицинскую санитарную часть (МСЧ) № 70. Проводили антибактериальную терапию офлоксацином в течение 10 дней, с положительным эффектом в виде купирования острых воспалительных явлений, но сохранялся отек мошонки. По результатам теста на простатический специфический антиген (PSA) от 05.07.12 г. – в норме.

На компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и малого таза от 09.07.12 г.: выраженная аденопатия забрюшинных, внутрибрюшных, тазовых, паховых лимфатических узлов (лимфопролиферативное заболевание? вторичные изменения?), мягкотканый инфильтрат в области левого яичка (нео?), выраженный асцит, двусто-

ронный умеренный гидроторакс, признаки гиперплазии предстательной железы, умеренная гепатоспленомегалия.

На КТ органов грудной клетки от 12.07.12 г.: двусторонний гидроторакс, гидроперикард, аденопатия правых паракардиальных лимфатических узлов и лимфатических узлов печеночной связки.

Пациент стал отмечать нарастание общей слабости, появилась одышка при физической нагрузке, профузная потливость, отеки на нижних конечностях, снижение массы тела.

Обратился амбулаторно к гематологу ГБ №31.

Была выполнена эксцизионная биопсия надключичного лимфатического узла слева. По результатам заключения гистологического исследования: неходжкинская лимфома?

С августа пациент стал отмечать прогрессивное ухудшение общего самочувствия: продолжала нарастать общая слабость, одышка беспокоила при минимальной физической нагрузке и в покое, появилось увеличение размеров живота (асцит), сонливость; вновь отмечал периодическое повышение температуры тела до 39 °С.

Мужчина повторно обратился к гематологу ГБ №31 и был госпитализирован в профильное отделение по экстренным показаниям для дообследования и начала специфической терапии.

На основании проведенного обследования был установлен диагноз: неходжкинская лимфома В-крупноклеточная IV_E test. В ст. с поражением надключичных, внутригрудных, забрюшинных, паховых лимфатических узлов, левого яичка, костного мозга, центральной нервной системы (ЦНС), агрессивное течение.

С учетом агрессивности течения основного заболевания пациенту назначили полихимиотерапевтическое лечение (ПХТ) по протоколу «R-DA-EPOCH».

Течение первого курса ПХТ осложнилось острым синдромом лизиса опухоли, что сопровождалось нарастанием почечной дисфункцией с прогрессирующей азотемией, дисэлектролитемией, интоксикацией; дестабилизацией гемодинамики в виде – токсической? гипотензии с потребностью в инотропной поддержке, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий.

После проведения второго курса ПХТ, с 13.08.12 г. у пациента была зафиксирована фебрильная нейтропения. Начали терапию антибиотиками широкого спектра действия (тиенам), а с 18.08.12 г. к лечению добавили ванкомицин.

При культуральном исследовании крови роста микробы не обнаружили. При посеве крови, полученной из центрального венозного катетера от 18.08.12 г., была выделена культура *Candida* spp. (не-*Candida albicans*).

Больному назначили антимикотическую терапию флуконазолом 400 мг парентерально.

При повторных исследованиях крови из ЦВК и периферической вены от 20.08.12 г. и 22.08.12 г. был получен рост *Candida* spp. Культура была идентифицирована в НИИ медицинской микологии им. Н.П. Кашкина как *C. krusei*, чувствительная к вориконазолу и резистентная к флуконазолу in vitro.

Так как при определении чувствительности культура оказалась не чувствительна к флуконазолу, препарат был заменен на амфотерицин В (АмВ) 1 мг/кг/сут. После смены антимикотика температура нормализовалась.

Однако 27.08.12 г. наблюдали явления нефротоксичности (креатинин – 0,254 ммоль/л, мочевины – 45,7 ммоль/л, калий – 2,5 ммоль/л), нарастание отечно-асцитического синдрома, в связи с чем АмВ был отменен и назначен каспифунгин 50 мг.

В этот же период у пациента появились жалобы на ги-

перемию и отек крыльев носа, далее – макулопапулезные элементы на левом крыле носа с очагом изъязвления и некроза в центре, затем – черный струп (Рис 1).



Рис. 1. Дефект крыла носа. Вид крыла носа на момент формирования струпа 23.08.12 г.

28.08.12 г. получен рост *A. flavus* со слизистой оболочки полости носа, а также повторно высеваны *C. krusei* из периферической крови и центрального венозного катетера.

При рентгенографии придаточных пазух носа от 29.08.12 г. выявили признаки правостороннего гайморита.

30.08.12 г. восстановлен клеточный состав крови. Общая продолжительность агранулоцитоза составила 20 дней (с 11.08. по 30.08.12 г.).

Выполнен тест на галактоманнан из сыворотки крови – дважды отрицательный.

На КТ придаточных пазух носа от 30.08.12 г.: утолщение слизистой оболочки (СО) в ячейках решетчатой пазухи; концентрический отек СО в правой верхнечелюстной пазухе от 0,3 до 0,85 см, другие отделы околоносовых пазух воздушны (Рис. 2); СО полости носа отечна; носовая перегородка несколько S-образно искривлена. Признаки этмоидита, правостороннего гайморита.

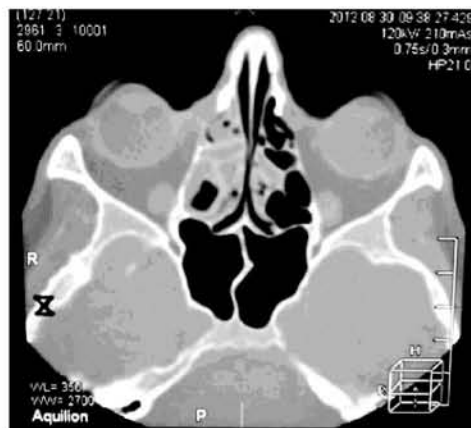


Рис. 2. КТ придаточных пазух носа от 30.08.12 г.

На КТ органов грудной клетки от 30.08.12 г.: в верхней доле правого легкого до 7 очагов инфильтрации размерами от 0,6х0,8 см, а в верхней доле левого легкого – до 5 очагов таких же размеров, в некоторых из них – микрораспад, в нижних отделах правой плевральной полости – жидкость толщиной слоя до 6 см, а в левой – до 2,3 см; полоска жидкости в полости перикарда до 1,0 см; сердце, аорта – возрастные изменения; участки гиповентиляции в нижних долях обоих легких, больше справа с элементами ателектазирования. Заключение: двухсторонняя грибковая пневмония, двусторонний гидроторакс, микрогидроперикард (Рис. 3).

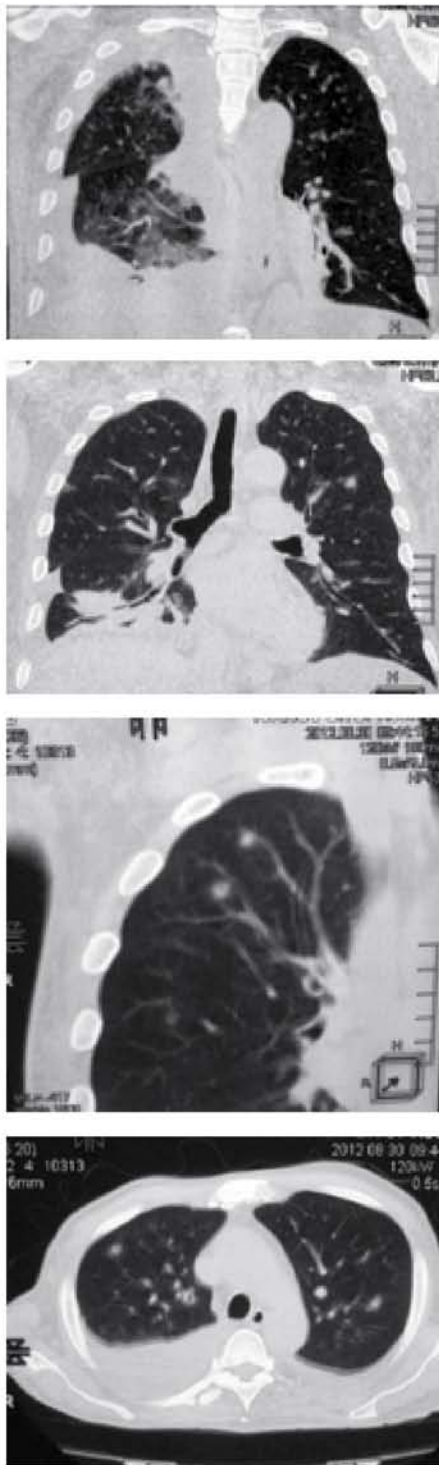


Рис.3. КТ органов грудной клетки от 30.08.2012

05.09.12 г. выполнена биопсия мягких тканей крыла носа (препараты консультировали в НИИ медицинской микологии): в микропрепаратах некротизированная ткань, местами – густо инфильтрированная нейтрофилами, эозинофилами с наличием в толще элементов хрящевой ткани; в некротических массах скопления септированного мицелия гриба, сходного с аспергиллами. Заключение – аспергиллез. При посеве биоптата – рост *A. flavus*; чувствительный к вориконазолу и итраконазолу.

После удаления струпа отмечали регенерацию кожных покровов носа. После биопсии у пациента на левом крыле носа остался косметический дефект в виде округлого отверстия диаметром 1 см (Рис. 4).



Рис. 4. Вид крыла носа после окончания регенерации 13.02.13 г.

При повторных многократных посевах крови на стерильность *C. krusei* не обнаружили.

Посев мокроты от 04.09.12 г. (НИИ медицинской микологии) – рост *A. flavus*.

На фоне применения вориконазола (трое суток) выполнена ФБС: диффузный катаральный эндобронхит. Исследование БАЛ на галактоманнан – отрицательно. При посеве – рост *A. flavus*.

Антимикотическую терапию продолжили вориконазолом 400 мг в сутки.

На КТ органов грудной клетки в динамике от 19.09.12 г.: положительная динамика в виде уменьшения ранее выявленных очагов в легких (Рис. 5); регресс изменений легочной ткани вокруг полостей деструкции правого легкого, исчезновение жидкости в левой плевральной полости и снижение ее количества в правой плевральной полости.

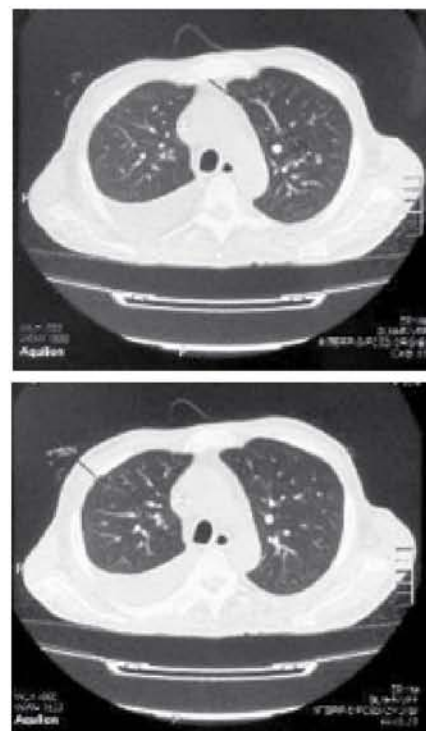


Рис. 5. КТ органов грудной клетки от 19.09.12 г.

На фоне применения вориконазола пациенту была продолжена ПХТ по схеме R-DA-EPOCH (деэскалация дозы на 20% в связи с наличием длительной нейтропении после первого курса ПХТ); после второго курса – периода агранулоцитоза не было. ПХТ продолжили по той же схеме до 6 курса. В октябре 2012 г. достигнута полная ремиссия основного заболевания. Курсы пациент переносил удов-

летворительно. После 5 курса ПХТ период агранулоцитоза – менее одной недели, в связи со своевременно начатой терапией фебрильная нейтропения (получал G-CSF).

При повторных исследованиях содержимого придаточных пазух носа и мокроты роста микробиоты не наблюдали.

КТ органов грудной клетки от 20.12.12 г.: свежих очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани не выявили (Рис. 6).

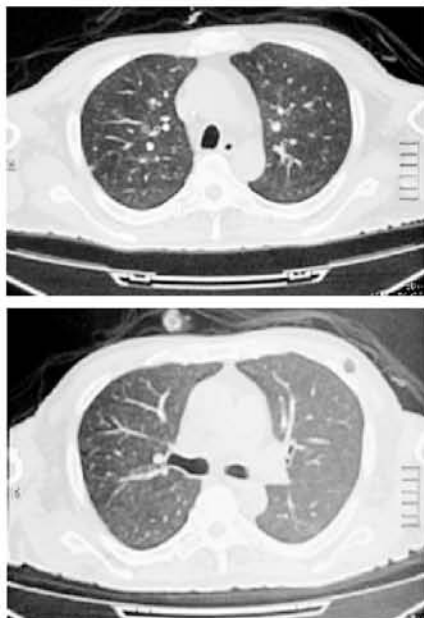


Рис. 6. КТ органов грудной клетки от 20.12.2012 г.

На КТ органов грудной клетки от 08.02.13 г. – без динамики.

КТ придаточных пазух носа от 08.02.13 г.: КТ-картина полиповидного утолщения слизистой оболочки правой верхнечелюстной пазухи. Ринит (Рис. 7).

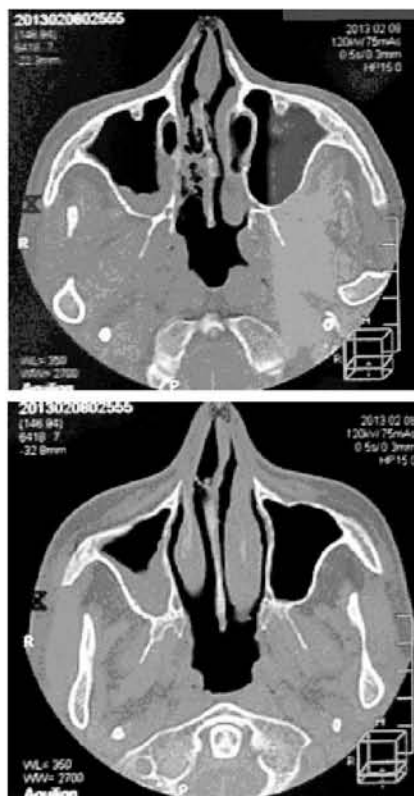


Рис. 7. КТ придаточных пазух носа от 08.02.13 г.

Лечение вориконазолом продолжали весь необходимый период в стационаре – до 19.12.12 г. Пациента выписали под амбулаторное наблюдение с рекомендацией продлить лечение итраконазолом, которое он получал до 04.02.12 г. Общая продолжительность антимикотической терапии составила 167 дней.

После окончания антифунгальной терапии, больной 13.02.13 г. поступил в НИИ медицинской микологии для оценки эффективности проведенного лечения. При поступлении жалоб не предъявлял.

На основании проведенного обследования диагностировали ремиссию инвазивного аспергиллеза легких, околоносовых пазух носа и мягких тканей носа.

Анализ данных из научной литературы

В результате литературного поиска мы обнаружили 3 публикации, посвященные сочетанной инвазивной микотической патологии, вызванной *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Согласно опубликованным данным австралийских ученых, которые провели ретроспективный анализ национальной базы заболеваемости за 1995 – 1998 гг., из 15967373 случаев госпитализации с острой патологией имело место 4583 случая инвазивного аспергиллеза, 11885 случаев инвазивного кандидоза и только у двух пациентов наблюдали сочетанную микотическую инфекцию, вызванную *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. [3, 4]. В 2012 г. французские ученые описали случай тройной грибковой инфекции инвазивного аспергиллеза легких, кандидемии и пневмоцистной пневмонии [5]. Авторы сообщают о летальном исходе во Франции пациента с тройной грибковой инфекцией, данные лечения других клинических случаев не опубликованы. Ни в одном из описанных случаев сочетанная инфекция не возникала одновременно. Публикации о сочетанной микотической инфекции (*A. flavus* и *C. krusei*) не найдены. Среди опубликованных клинических случаев сочетанной грибковой инфекции не описано поражение мягких тканей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью рассматриваемого клинического случая является развитие двух микотических патологий у пациента с НХЛ.

Кандидемия является одним из наиболее часто встречающихся вариантов инвазивного кандидоза. *Candida*-инфекции в крови – наиболее частая причина внутрибольничных инфекций с высоким уровнем смертности [6]. В настоящее время они занимают четвертое место среди всех патогенов крови в США [7]. Факторами риска инвазивного кандидоза у взрослых являются: длительное пребывание пациентов в ОРИТ, распространенная поверхностная колонизация *Candida* spp., применение антибиотиков широкого спектра действия, стероидов или иммуносупрессоров, ЦВК, тяжесть состояния больного, перфорация или хирургическое лечение ЖКТ, инфицированный панкреатит, полное парентеральное питание, искусственная вентиляция легких, гемодиализ, повторные гемотрансфузии, сахарный диабет и выраженная нейтропения [1, 8-12]. В описываемом

нами случае у пациента были выявлены четыре фактора риска.

Основные возбудители кандидемии: *C. albicans* (15-60%), *C. parapsilosis* (5-40%), *C. glabrata* (5-25%), *C. tropicalis* (5-15%), *C. krusei* (3-7%) [1, 13]. В наблюдаемом случае этиологическим компонентом была *C. krusei*. Её часто выявляют у пациентов, ранее получавших флуконазол. *C. krusei* устойчива *in vitro* к флуконазолу, может быть устойчива к АмВ, чувствительна к каспофунгину и вориконазолу. Кандидемия, вызванная *C. krusei*, обусловлена высокой атрибутивной (30-40%) летальностью (т.е. непосредственно связанной с этим осложнением) [1, 8, 13]. В представленном случае идентифицированная культура, также была резистентна к флуконазолу, но чувствительна к АмВ, каспофунгину и вориконазолу, что было определено с помощью диско-диффузионного метода диагностики.

Клиническая картина кандидемии неспецифична. Описанные в литературе ее проявления: резистентная к лечению антибиотиками широкого спектра действия лихорадка выше 38 °С, острая дыхательная недостаточность, инфекционно-токсический шок и пр. У наблюдаемого нами пациента также была фебрильная лихорадка, резистентная к применению антибактериальных препаратов широкого спектра действия, но купированная своевременным назначением адекватной антимикотической терапии. В гематологической практике такое осложнение, как микотический сепсис встречается часто, и это серьезная проблема, так как данное заболевание характеризуется высокой летальностью. В представленном случае развитие вторичного микотического сепсиса обусловлено тяжелым течением ПХТ периода, сопровождающегося длительным агранулоцитозом, наличием и использованием ЦВК. В связи с тем, что клинические проявления заболевания не специфичны, следует особое внимание уделять пациентам с факторами риска и клиническими признаками сепсиса без ответа на проводимую антибактериальную терапию. Основным диагностическим критерием кандидемии является выявление *Candida* spp. в периферической крови и крови, полученной из ЦВК. Диагноз кандидемии установлен на основании клинических и лабораторных критериев EORTC/MSG, 2008 г.

Другим микотическим осложнением в представленном клиническом случае был инвазивный аспергиллез мягких тканей, придаточных пазух носа и легких.

Аспергиллез – наиболее распространенный вариант микоза легких. Возбудители – *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* и пр. – распространены повсеместно. Инвазивный аспергиллез чаще развивается у больных острым лейкозом во время цитостатической индукции или консолидации ремиссии, реципиентов аллоТКСМ при развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и цитомегаловирусной инфекции,

пациентов с хронической гранулематозной болезнью, а также больных, длительно получающих глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры [1, 2, 13-18]. В описанном нами случае инвазивный аспергиллез также развивался у гематологического пациента во время цитостатической терапии.

К факторам риска развития инвазивного аспергиллеза относят: длительную нейтропению, РТПХ после трансплантации аллогенных кроветворных стволовых клеток, применение цитостатиков, иммуносупрессоров и стероидов, СПИД, первичные иммунодефициты, контаминацию больничных, жилых и производственных помещений [9-11, 14-16].

Клинические проявления инвазивного аспергиллеза зависят от формы заболевания и факторов риска. У многих пациентов поверхностную колонизацию *Aspergillus* spp. дыхательных путей и придаточных пазух носа выявляют до госпитализации и ятрогенной иммуносупрессии. При инвазивном аспергиллезе первичное поражение легких наблюдают у 80% больных, придаточных пазух носа – у 5-10% [1, 13, 18]. В описываемом нами клиническом случае поверхностную колонизацию *Aspergillus* spp. не определяли. Однако исключить ее нельзя, так как у пациента развивался инвазивный аспергиллез мягких тканей, придаточных пазух носа, а затем – и легких.

Аспергиллез придаточных пазух составляет 5-10% от общего числа инвазивного аспергиллеза, и его основным возбудителем является *A. flavus*. Ранние клинические признаки данной инфекции: повышение температуры тела, односторонние боли в области придаточной пазухи, появление темного отделяемого из носа [1, 13]. В описываемом нами случае четко выделить клиническую картину инвазивного аспергиллеза придаточных пазух носа было невозможно, так как заболевание развивалось одновременно с кандидемией, а также – с аспергиллезом мягких тканей носа.

Поражение мягких тканей носа *Aspergillus* spp. встречается редко и проявляется быстро увеличивающимися макулопапулезными элементами с очагом изъязвления и некроза в центре. У наблюдаемого нами пациента это заболевание протекало именно так. При гистологическом и культуральном исследовании выявили, что возбудителем поражения носа был *A. flavus*.

Инвазивный аспергиллез легких – наиболее часто встречающийся вид заболевания, вызванного *Aspergillus* spp. Чаще всего возбудителем данного микоза является *A. fumigatus* (70-90%), на втором месте – *A. flavus* (10-15%), на третьем – *A. niger* (2-6%), другие виды встречаются реже [1, 13, 15, 16]. У наблюдаемого нами пациента возбудителем инвазивного аспергиллеза легких был *A. flavus*. Данное заболевание развилось после инвазивного аспергиллеза мягких тканей и придаточных пазух носа, возбудителем которых был тот же грибок, что свидетельствует о распространении процесса.

В представленном клиническом случае мы наблюда-

дали сочетание микотической инфекции – кандидемии и распространенного инвазивного аспергиллеза (мягких тканей, придаточных пазух носа и легких) у пациента с НХЛ. Уникальность данного случая в том, что микологические осложнения постцитостатической терапии развились одновременно, и возбудителями данных заболеваний стали *C. krusei*, резистентная к флуконазолу, и *A. flavus*, резистентный к АмВ.

С помощью своевременной диагностики и адекватной

терапии достигли успешного излечения сочетанной микологической патологии.

Таким образом, при осложненном течении НХЛ следует учитывать возможность сочетанных микотических осложнений (инвазивные микозы). Ранняя диагностика и своевременное лечение выявленных микозов способствуют лечению тяжелых сочетанных микотических поражений и улучшению показателей выживаемости гематологических больных.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н., Бакиров А.Б., Веселов А.В. и др. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Росс. нац. рекомендации. – М., 2010. – 92 с.
2. Karthaus M., Buchheidt D. Invasive aspergillosis: new insights into disease, diagnostic and treatment// Curr. Pharm. Des. – 2012.
3. Slavin M., Fastenau J., Sukarom I., et al. Burden of hospitalization of patients with *Candida* and *Aspergillus* infections in Australia // Int. J. of Infect. Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 111-120.
4. Alidjinou K., Mathieu D., Colombel J.F., et al. Triple fungal infection in a patient with liver cirrhosis// Ann. Biol. Clin. (Paris). – 2012. – Vol. 70, №1. – P. 89-92.
5. Shankland K.R., Armitage J.O., Hancock B.W. Non-Hodgkin's lymphoma// The Lancet. – 2012. – Vol. 380, Issue 9844. – P. 848 – 857.
6. Tumbarello M., Posteraro B., Trecarichi E.M., et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia// J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45, №6. – P. 1843-1850.
7. Ben-Ami R., Weinberger M., Orni-Wasserlauf R., et al. Time to blood culture positivity as a marker for catheter-related candidemia // J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46. – P. 2222-2226.
8. Веселов А.В. Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA // Клини. микробиол. и антимикроб. терапия. – 2004. – Т. 6, №2. – С. 168-185.
9. Nogai H., Dorken B., Lenz G. Pathogenesis of Non-Hodgkin's Lymphoma// J. of Clin. Oncol. – 2011. – P. 1-9.
10. Giri S., Kindo A.J. A review of *Candida* species causing blood stream infection// Indian J. Med. Microbiol. – 2012. – Vol. 30, №3. – P. 270-278.
11. De Luca C., Guglielminetti M., Ferrario A., et al. Candidemia: species involved, virulence factors and antimycotic susceptibility// New Microbiol. – 2012. – № 35. – P. 459-468.
12. Mikulska M., Del Bono V., Ratto S. and Viscoli C. Occurrence, presentation and treatment of candidemia// Expert Rev. of Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 8, №8. – P. 755-765.
13. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
14. Baddley J.W. Clinical risk factors for invasive aspergillosis// Med. Mycol. – 2011. – Vol. 49, Suppl. 1. – P. S7-S12.
15. Kousha M., Tadi R. and Soubani A.O. Pulmonary aspergillosis: a clinical review// Eur. Respir. Rev. – 2011. – Vol. 20, №121. – P. 156-174.
16. Климко Н.Н. Микозы легких. Пособие для врачей. – М.: Премьер МТ, 2005. – 96 с.
17. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В. и др. Состояние иммунного статуса у гематологических пациентов с инвазивным аспергиллезом// Журнал инфектологии. – 2012. – Т.4, №4. – С. 59-64.
18. Tamgadge A.P., Mengi R., Tamgadge S. and Bhalerao S.S. Chronic invasive aspergillosis of paranasal sinuses: A case report with review of literature// J. Oral. Maxillofac. Pathol. – 2012. – Vol. 16, №3. – P. 460-464.

Поступила в редакцию журнала 04.03.2013

Рецензент: В.М. Волжанин

