

РЕДКИЕ МИКОЗЫ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ОПИСАНИЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ, КУЛЬТУРАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Багирова Н. С.¹, Василенко О. В.³, Коломейцев О. А.², Пылова И. В.²

¹лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии и

²отделение химиотерапии гемобластозов РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН

³лаборатория молекулярной гематологии ГНЦ РАМН Москва

По данным РОНЦ, частота высеваемости грибов из крови онкогематологических больных в последние годы (2000-2002 гг.) составляет 10,9%, при этом общая летальность при фунгемии — 32%, атрибутивная — 28%. В основном фунгемии обусловлены грибами рода *Candida* (82,4%). В последние годы спектр возбудителей фунгемии расширился за счет редких патогенов. Так, в 2001 г. у двух больных в одно и то же время из крови был выделен необычный грибковый патоген. Далее приводится описание этих случаев.

Больной Л., 17 лет. Поступил 2. 10. 01г. в отделение химиотерапии гемобластозов в четвертый раз для завершения второго этапа консолидации ремиссии с диагнозом: острый лимфобластный лейкоз, пре-пре-В-клеточный иммуноподвариант с поражением периферических (шейных) лимфоузлов. Спленомегалия. Полная клинико-гематологическая ремиссия (констатирована 20. 02. 01г.). До настоящего поступления больному был проведен курс индукции ремиссии в 2 этапа, консолидация ремиссии в 2 этапа. При поступлении состояние удовлетворительное, жалоб нет. При рентгенографии грудной клетки от 15. 10. 01 г. в легких без явных воспалительных изменений. При УЗИ от 12. 10. 01 печень, селезенка без очаговых изменений. С 4. 10. 01 по 6. 10. 01г. больному был проведен второй высокодозный курс в рамках второго этапа консолидации ремиссии в составе: цитозин-арабинозид 2500 мг в/в капельно 2 раза в сутки (всего 6 доз) с 18 по 20 день; идарубицин 28 мг в/в капельно на 18 день. С 11. 10. 01г. с целью деконтаминации кишечника больной получал кетоконазол 200мг 2 раза в сутки внутрь (по 27. 10. 01г.), цифран 500мг 2 раза в сутки внутрь (по 19. 10. 01г.), бисептол 480 мг 2 раза в сутки внутрь (по 19. 10. 01г.). С 11. 10. 01г по 20. 10. 01г. имеет место лейко- и тромбоцитопения. 15. 10. 01г. в связи с глубокой панцитопенией (L 270 клеток) назначен цефепим 2,0 г 3 раза в день в/в, амикацин 1,0 г 1 раз в день в/в, кетоконазол и бисептол в прежних дозах. Несмотря на проводимую антимикробную терапию, 17, 18 и 19. 10. 01г. у больного отмечается подъем температуры выше 38⁰С. При посеве

крови одновременно из вены и из катетера от 19. 10. 01г. был получен рост грибов из внутрисосудистого катетера, который был установлен 23. 08. 01г. (58 дней). Далее больной включен в протокол ванкомицин/линезолид (300 мл 2 раза в день в/в капельно). С 20. 10. 01г. температура у больного снизилась до нормальных значений. 5. 11. 01г. — повторный посев крови из катетера и его последующее удаление. Вновь получен рост грибов, идентичных ранее выделенным 19. 10. 01г. При посеве удаленного катетера также получен рост этих грибов в количестве 10^2 КОЕ/мл. Больной был выписан 4. 01. 02 г. в удовлетворительном состоянии.

Больная М., 49 лет, поступила 3. 09. 01г. в отделение химиотерапии гемобластозов в 4^{ый} раз с диагнозом лимфома высокой степени злокачественности (Беркитто-подобная) с поражением шейно-надключичных, медиастинальных л/узлов, желудка, 12-перстной кишки, щитовидной железы, молочных желез, мягких тканей туловища, внутрибрюшинных л/узлов, почек, IV В стадия, нейролейкемия. Больная получила 8 курсов полихимиотерапии по схеме АСОР, последний курс — 31. 08-17. 08. 01г., а также с 19. 09. по 3. 10. 01г. — краниоспинальное облучение СОД 18 Гр. на спинной мозг и СОД 20 Гр. на головной мозг. 8. 10. 01 г. остро развилась нижняя параплегия с нарушением всех видов чувствительности, нарушение функции тазовых органов. МРТ от 11. 10. 01г. — картина соответствует метастатическому поражению спинного мозга на всем протяжении (прогрессирование заболевания). Период после химио-лучевого лечения осложнился глубокой панцитопенией (3. 10-26. 10. 01г.). Антибактериальная терапия: цифран 500 мг 2 раза в день внутрь (3. 10-16. 10. 01г.), бициллин 2 млн. 6 раз в день в/в (8. 10-16. 10. 01г.). При посеве крови одновременно из вены и из катетера от 15. 10. 01г. (в связи с подъемом температуры выше 38°C с 15. 10. по 29. 10. 01г.) был получен рост грибов из внутрисосудистого катетера, который был установлен 19. 09. 01г. (26 дней). С 16. 10. 01г. по 31. 10. 01г. — амфотерицин В 50 тыс. МЕ 1 раз в день в/в. 19. 10. 01г. — повторный посев крови из катетера и его последующее удаление. Вновь получен рост грибов, идентичных ранее выделенным 15. 10. 01г. При посеве удаленного катетера также получен рост этих грибов в количестве 10^3 КОЕ/мл. С 22. 10. 01г. назначен ванкомицин 1,0 г 2 раза в день в/в (22. 10. 01-25. 10. 01), нетромицин 400 мг 1 раз в день в/в (22. 10-29. 10. 01г.), цефоперазон 2,0 г 2 раза в день в/в (22. 10-29. 10. 01г.). 1. 11. 01 лечение отменено: состояние больной крайне тяжелое, сопор, нарушение функций тазовых органов, мочевого катетер, пролежни, явления почечно-печеночной недостаточности. Продолжена детоксикационная терапия, парентеральное питание. Несмотря на проводимую терапию состояние больной прогрессивно ухудшалось и 13. 11. 01г. при явлениях печеночно-почечной недостаточности констатирована смерть больной. Причина смерти: прогрессирование основного заболевания (лимфома Беркитта) с поражением оболочек головного мозга и спинного мозга, отек головного мозга с дислокацией ствола.

В обоих случаях фунгемиа развилась после длительного лечения основного заболевания, применения антибиотиков широкого спектра действия, на фоне фебрильной нейтропении, при длительном функционировании внутрисосудистого катетера. В обоих случаях были выделены грибы, с необычной, но характерной морфологией. При их идентификации возникли трудности: обычные методы с помощью микроплат «Auxacolog», а также применение анализатора «Vitek» (BioMerieux), «АТВ-экспрессион» (BioMerieux) результата не дали. Молекулярную идентификацию проводили по последовательности нуклеотидов части ядерной рДНК, которая включает короткий 3'-конец гена 18S-субъединицы, its1, 5. 8S и its2 полностью и 5'-конец гена 28S-субъединицы, включающий вариабельные регионы D1 и D2. Данные участки оказались идентичными для обоих клинических штаммов, они помещены в EMBL/Genbank/DBJ под номерами AJ558114 и AJ558115. Сравнение с имеющимися в банке последовательностями программой Blast на сайте www.ncbi.nlm.nih.gov дало парадоксальные результаты: области its1 и its2 выявили высокое сходство (99,8%) с последовательностями U72604 *Orbilia luteorubella* и U72605 *Helicoon sessile* из семейства *Orbiliaceae* и идентичность области D1-D2 с U88129 *Nectria mauritiicola*, штамм NRLL 20420. Штамм NRLL 20420 был любезно предоставлен нам д-ром К. O'Donnell (NRL, Peoria, США); мы прочитали недостающий участок its1-2 (AJ557830) который полностью совпал с соответствующим локусом клинических изолятов. Через короткий промежуток времени в Генбанке стали доступны последовательности its и 28S штаммов CBS 313. 72T *N. mauritiicola* (типовой штамм) и клинических изолятов *Acremonium strictum*, которые оказались полифилетичны и подразделялись на генотипы I-III, где первый соответствует типовому штамму *A. strictum* (Novicki T. J. et al., 2003). Наши последовательности были идентичны *Acremonium strictum*, генотип III, но отличались от *N. mauritiicola* CBS 313. 72T. Таким образом, редкие возбудители микозов — предмет настоящей работы — встречались ранее (известно еще по крайней мере 4 подобных штамма). Эти штаммы ранее морфологически определяли как *A. strictum*, однако генетически они идентичны *N. mauritiicola* NRLL 20420, который до сих пор как вид считался сапротрофом или слабым фитопатогеном тропических растений, таких как чайные, кофейные, какао-деревья, бамбук, банан и др. Синонимы *N. mauritiicola* включают *A. kashiense* и *Corallomyces repens*, но не *A. strictum*; анаморфа — *Rhizostibeella hibisci*. По-видимому, пока есть почти равные основания считать выделенные нами штаммы *A. strictum*, генотипа III или *N. mauritiicola*, генотипа II; необходима ревизия этих видов, а также уточнение связей с ревизируемым семейством *Orbiliaceae*.

В лабораторных условиях оптимальная температура роста выделенного нами гриба на искусственных питательных средах — 25-30°C, при 37°C роста не было. Гриб не требователен к составу питательной среды, хорошо растет на агаре Сабуро. Через сутки инкубации колонии

мелкие, матовые, с неровным, иногда слегка опушенным краем, нежного бледно-желтого цвета, клетки дрожжеподобные. Через 1-3 суток колонии могут приобрести ярко-оранжевую окраску и образуют воздушный мицелий. Была определена чувствительность этих грибов к шести антимикотикам («Fungitest», Bio-Rad). Констатирована резистентность к 5-фторцитозину и итраконазолу, промежуточная чувствительность к миконазолу, кетоконазолу и флуконазолу, чувствительность к амфотерицину В.

Мы считаем, что в обоих описанных случаях имела место катетер-ассоциированная инфекция, которая имела в первом случае благоприятный исход вследствие успешного лечения основного заболевания, удаления инфицированного катетера на фоне длительного применения высоких доз кетоконазола. Во втором случае, несмотря на удаление инфицированного катетера и проводимую терапию амфотерицином В, был летальный исход вследствие крайне тяжелого состояния больной из-за прогрессирования основного заболевания. Исход инфекционного осложнения у онкогематологических больных в значительной мере зависит от состояния больного, связанного с основным заболеванием.

ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЙ КАНДИДОЗ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ РАНЕНИЯХ И ТРАВМАХ

*Бояринцев В. В., Суборова Т. Н., Гаврилин С. В.,
Тютюнник В. В., Кузин А. А.
Военно-медицинская академия
Санкт-Петербурга*

Особенностью отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является осуществление мониторинга и временного замещения функций жизненно важных систем организма. Однако концентрация в ограниченном пространстве тяжелых больных и персонала, применение инвазивных методов диагностики и лечения, нарушение биоценоза кишечника, развитие иммунологических нарушений, применение иммуносупрессивной терапии и антимикробных препаратов, обладающих широким спектром антибактериальной активности, повышают риск нозокомиальных инфекций, вызванных грибами рода *Candida*.

Целью работы явилось определение роли дрожжеподобных грибов рода *Candida* в развитии фибринозно-гнойного эндобронхита у пациентов с тяжелыми ранениями и травмами, находящихся на лечении в отделении