

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ МУКОРОЗА ТОНКОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Хостелиди С.Н. (ассистент кафедры)*, ²Зюзгин И.С. (зав.отд.), ²Ружинская О.С. (гематолог), ²Рябыкина О.Е. (гематолог), ²Седлецкий Р.Р. (хирург), ²Михальченко Г.В. (хирург), ¹Шадривова О.В. (аспирант), ³Кораблина И.М. (зав. отд.), ⁴Богомолова Т.С. (зав.лаб.), ⁴Михайлова Ю.В. (н.с.), ¹Климко Н.Н. (зав.кафедрой)

¹кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова; ²Ленинградская областная клиническая больница; ³КГУЗ Ленинградское областное патологоанатомическое бюро; ⁴НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2013

Мукороз (зигомикоз) – наиболее агрессивно протекающая микотическая инфекция у гематологических больных. Летальность больных инвазивным зигомикозом на фоне лечения гемобластозов составляет 50-90%. В статье представлен случай успешного лечения мукороза тонкой кишки у больного острым миелобластным лейкозом (M5) на фоне проведения цитостатической полихимиотерапии.

Ключевые слова: амфотерицин В, мукороз кишечника, острый миелобластный лейкоз, позаконазол

THE CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF INTESTINAL MUCOROSIS IN A PATIENT WITH ACUTE LEUKEMIA AND REVIEW OF LITERATURE

¹Khostelidi S.N. (assistant of the chair), ²Zjuzgin I.S. (head of laboratory), ²Ruzhinskaya O.S. (hematologist), ²Ryabykina O.E. (hematologist), ²Sedlitskiy R.R. (surgeon), ²Mihalchenko U.V. (surgeon),

* Контактное лицо: Хостелиди Софья Николаевна, Тел.: (812) 303-51-46

¹Shadrivova O.V. (postgraduate student), ²Korablina I.M. (head of the department), ¹Bogomolova T.S. (head of laboratory), ⁴Mikhaylova Yu.V. (scientific collaborator), ¹Klimko N.N. (head of the chair)

¹Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology of North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov; ²Leningrad Regional Clinical Hospital, ³Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2013

Mucorosis (zygomycosis) is the most severe mycotic infection in hematological patients. Overall survival rate of these patients is about 10-50%. We present the case of successful treatment of intestinal mucorosis in a patient with acute myeloid leukemia (M5) who received cytostatic chemotherapy.

Key words: acute myeloid leukemia, amphotericin B, intestinal mucorosis, posaconazole

ВВЕДЕНИЕ

Мукороз – тяжелая оппортунистическая инфекция, характеризующаяся высокой летальностью. Последние годы во всем мире отмечают рост заболеваемости инвазивным мукорозом [1, 2], что обусловлено увеличением числа иммунокомпрометированных пациентов. Отметим, что если в конце прошлого столетия мукороз развивался преимущественно у больных декомпенсированным сахарным диабетом, то в настоящее время данную оппортунистическую инфекцию наиболее часто диагностируют у больных гемобластозами, прежде всего – острым миелобластным лейкозом и реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток [3-5]. Летальность среди таких пациентов очень высока и составляет 50-90% в зависимости от нозологической формы мукороза [1, 5, 6]. Мукороз кишечника – редко встречающийся клинический вариант. Наиболее часто изолированное поражение кишечника отмечают у глубоко недоношенных новорожденных [1, 5, 6]. Мы представляем случай успешного лечения мукороза кишечника у взрослого больного острым миелобластным лейкозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлен клинический случай мукороза тонкой кишки у пациента с острым миелобластным лейкозом на фоне длительного агранулоцитоза. Для постановки диагноза инвазивного микоза использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и группой по исследованию микозов (MSG), Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID) США [7]. Также авторы провели анализ данных из научной литературы в базах PubMed (январь 2013 г.), Wiley Interscience (январь 2013 г.) и Cochrane Library (январь 2013 г.). При поиске информации использовали

следующие ключевые слова: *acute leukemia, intestinal mucormycosis, gastrointestinal tract.*

Описание клинического случая.

Пациент К., 65 лет, госпитализирован в отделение гематологии Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) в ноябре 2012 года для проведения очередного курса полихимиотерапии (ПХТ) с целью консолидации ремиссии.

Из анамнеза заболевания известно, что летом 2011 г. у пациента появились нарастающая общая слабость, в 2012 г. – периодические обмороки. 10.07.2012 г. при амбулаторном обследовании в общем анализе крови выявили анемию (Hb. – 42 г/л), лейкоцитопению (л. – $1,9 \cdot 10^9/\text{л}$). 12.07.2012 мужчина обратился к гематологу в поликлинику ЛОКБ. При обследовании в клиническом анализе крови обнаружили панцитопению (эр. – $2,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb. – 42 г/л, тр. – $13 \cdot 10^9/\text{л}$ л. – $3,2 \cdot 10^9/\text{л}$, бласты – 14%). Госпитализирован в экстренном порядке.

При обследовании на компьютерной томографии (КТ) органов брюшной и грудной полости: инфильтративных и очаговых изменений не выявили; единичные мелкие субплевральные буллы (до 0,3 см) в области верхушек обоих легких; мелкий кальцинат в правой доле печени в S6 (до 0,4 см); часть кардиального отдела желудка расположена выше диафрагмы на 3,7 см, размер «выпячивания» 4,1x5,4 см – грыжа пищеводного отдела диафрагмы? кисты средней и нижней паренхимы правой почки (1,9x1,9 см, 3,2x3,4 см); умеренное локальное расширение (до 3,3-3,6 см) нижней трети брюшного отдела аорты (на уровне тела позвонка L4), на фоне расширения в просвете аорты на фоне контрастирования пристеночный компонент толщиной до 0,4 см – пристеночное тромбирование.

При цитохимическом и цитогенетическом обследовании обнаружили перестройку MLL-гена (-), CBFB-гена (-) (FISH) (морфологическое (миелограмма – 52,6%), FLT3 ITD (-), FLT3 TKD (-), NPM1 (-), inv(16)/t(16;16)(CBFB/MYH1) (-), FISH (перестройки MLL-гена, CBFB-гена).

Диагностировали острый миелобластный лейкоз, M5-вариант, mos47,XY,+8[2]/43-46,XY,+8[6]/43-45,XY[16]/46,XY[6]; аневризматическое расширение абдоминального отдела аорты в проекции бифуркации.

24.07.12 г. был начат курс ПХТ №1 «5+2+идарубицин» (цитозар 190 мг x 2 в/в 1-5, заводос (идарубицин) 23 мг). Достигнута морфологическая и генетическая ремиссия (в миелограмме бласты – 1,8%). Полихимиотерапия осложнилась панцитопенией (агранулоцитоз – 18 дней) и нейтропенической лихорадкой, которую купировали применением антибиотиков (ципрофлоксацин + имепинем, ванкомицин + пиперацillin). Проводили первичную профилактику инвазивного кандидоза флуконазолом 400 мг весь период агранулоцитоза. Неоднократно выполняли гемотрансфузии.

24.08.12 г. провели первый курс консолидации ремиссии «7+3+митоксантрон» (цитозар, митоксантрон). Ремиссия сохраняется (миелограмма – 1,8%). Второй курс ПХТ также осложнился агранулоцитозом (15 дней), тяжелой анемией, глубокой тромбоцитопенией. С 9 сентября развилась нейтропеническая лихорадка без признаков локализованной инфекции. Вновь отмечали клинический ответ на пиперацillin. Проводили множественные гемотрасфузии.

6.10.12 г. был начат второй курс консолидации ремиссии «7+3+митоксантрон» (цитозар, митоксантрон). Полихимиотерапия осложнилась агранулоцитозом (25 дней), тяжелой анемией, глубокой тромбоцитопенией. Через 2

недели от начала ПХТ началась нейтропеническая лихорадка. Появился сухой кашель. При обследовании на КТ органов грудной клетки были выявлены мелкие очаги в S6 правого легкого – диагностирована правосторонняя пневмония. Выполнен тест на галактоманн в сыворотке крови – дважды отрицательный. Клинический ответ на до-рипенем и азитромицин.

Данная госпитализация плановая, для проведения очередного курса ПХТ.

При поступлении на отделение пациент жалоб не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Температура тела 36,7 °С. Кожа обычной окраски, чистая. Видимые слизистые оболочки (и склеры) обычной окраски, чистые. Нёбные миндалины и периферические лимфатические узлы не увеличены. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Аускультативно дыхательные везикулярные, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Пульс ритмичный, единичные экстрасистолы. Тоны сердца звучные, систолический шум. Артериальное давление – 105 и 70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 76 в минуту. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не увеличена. Периферические узлы не увеличены. Конституция нормостеническая, рост 174 см, вес 73 кг.

При обследовании в ЛОКБ в клиническом анализе крови выявили панцитопению (эр. – $2,42 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb. – 83 г/л, л. – $4,24 \cdot 10^9/\text{л}$, п. – 1%, с. – 38%, лимф. – 34%, мон. – 25%, э. – 2%, тр. – $103 \cdot 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови – АЛТ – 17,2, АСТ – 24,05, билирубин – 6,95, глюкоза – 6,89, креатинин – 68, мочевины – 5,47. В клиническом анализе мочи – без патологии.

На электрокардиограмме: ритм синусовый, нарушение внутрипредсердной проводимости, неспецифические изменения процессов реполяризации.

КТ органов грудной клетки от 23.11.12 г.: сохраняются участки незначительных интерстициальных изменений в виде уплотнения междольковых перегородок, наиболее вероятно – пневмофиброз, единичные субплевральные буллы; единичные очаги до 0,2-0,3 см в S6 правого легкого без динамики (фиброз?), в обоих легких без отрицательной динамики. По сравнению с КТ от 30.10.2012 г. – исчезновение участков «матового стекла» в прикорневом отделе в S2 справа.

УЗИ органов брюшной полости и почек: умеренные диффузные изменения печени; кальцификат в печени; уплотнение стенок желчного пузыря, кисты правой почки.

24.11.12 г. был начат очередной курс консолидации ремиссии «7+3+митоксантрон» (цитозар, митоксантрон). Полихимиотерапия осложнилась панцитопенией. В клиническом анализе крови 01.12.2012 г.: Hb. – 81 г/л, эр. – $2,33 \cdot 10^{12}/\text{л}$, л. – $1 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтроф. – 40%, лимф. – 58%, мон. – 1%, тр. – $35 \cdot 10^9/\text{л}$.

01.12.12 г. впервые появились боли в эпигастрии, разлитые, повышение температуры тела до 39 °С, диарея. Пациент был осмотрен дежурным хирургом. Перитонеальные симптомы не были выражены. По данным УЗИ органов брюшной полости, отмечали расширение петель кишечника, незначительное количество жидкости в малом тазу. К терапии были добавлены пиперацillin, метронидазол.

На КТ легких от 03.12.12 г.: появление мелких дисконидных ателектазов, единичные очаги до 0,2-0,3 см в S6 правого легкого без динамики (фиброз), в обоих легких сохранялись участки незначительных интерстициальных изменений в виде уплотнения междольковых перегородок (наиболее вероятно – пневмофиброз), единичные субплевральные буллы. Заключение: появление мелких дисконид-

ных ателектазов, в остальном – без отрицательной динамики. На УЗИ в динамике наблюдали нарастание асцита.

03.12.12 г. была выполнена диагностическая лапароскопия. Заключение: петли кишечника состоятельны, видимых признаков воспаления нет, до 150 мл жидкости в малом тазу. 04.12.12 г. к лечению был добавлен ванкомицин и для профилактики инвазивного кандидоза – флуконазол 400 мг/сутки. Так как лихорадка сохранялась, пиперацилин был заменен на имипенем (с 05.12). На следующие сутки температура тела нормализовалась. С 06.12 по 11.12 лихорадки не было, стул – до 3 раз в сутки с примесью слизи. 10.12.12 г. пациент стал отмечать нарастание болевого синдрома в брюшной полости. На следующие сутки вновь повысилась температура тела до 38 °С. 11.12.12 г. была выполнена колоноскопия – изменений слизистой оболочки толстой кишки не выявили.

12.12.12 г. у пациента появились интенсивные боли в брюшной полости. На КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: печень и селезенка в размерах не увеличены, контуры ровные, структура однородная, показатели плотности в пределах нормы, незначительное количество жидкости по наружному краю селезенки. Надпочечники и желчный пузырь без патологии. Поджелудочная железа субатрофична. Почки не увеличены, конкрементов нет. В зонах сканирования определяются раздутые петли кишечника.

При осмотре дежурным хирургом – живот вздут, болезненность при пальпации. Перитонеальные симптомы положительные. Сохраняется лихорадка и диарея. Было принято решение об экстренном оперативном вмешательстве.

12.12.12 г. выполнена лапаротомия. В процессе операции в брюшной полости были обнаружены некротизированные петли кишечника (флегмона тонкой кишки?). Провели резекцию петли тонкой кишки в пределах здоровых тканей. Принято решение об открытом ведении послеоперационной раны. Послеоперационный материал был отправлен для микроскопии, посева и гистологического исследования. Пациент после операции был переведен в ОРИТ (до 18.12.12 г. находился на полном парентеральном питании).

При микроскопии гистологического материала обнаружили несептированные гифы гриба. 14.12.12 г. получен обильный рост плесневых грибов. Для идентификации вида материал направили в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина. Полученная культура плесневых грибов была идентифицирована и подтверждена ДНК-секвенированием как *Rhizopus microsporus* (Рис. 1,2,3).

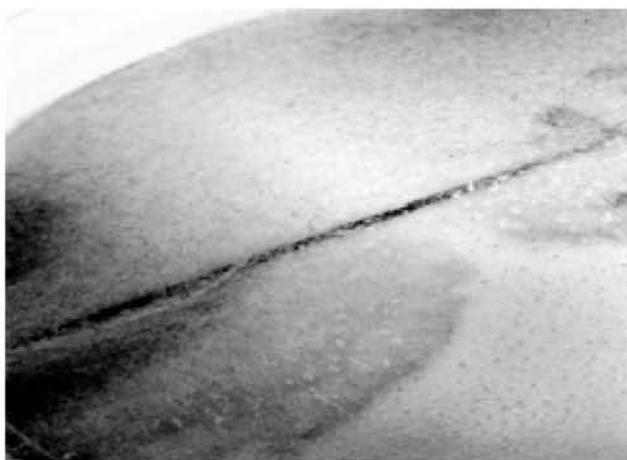


Рис. 1. Рост *Rhizopus microsporus* на среде Сабуро

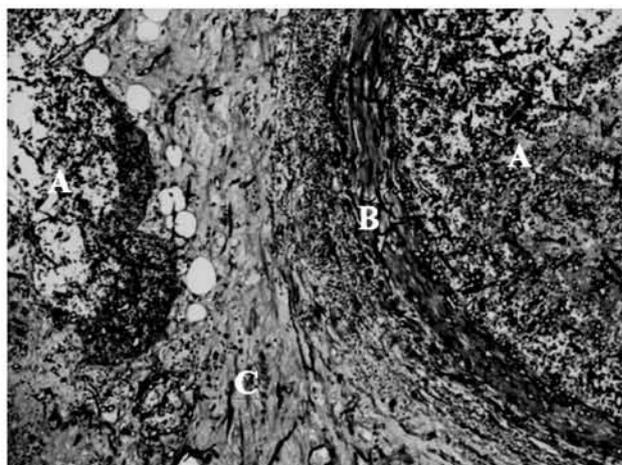


Рис. 2. Внутри – (А), интра – (В) и внесосудистое (С) расположение гиф мукорового гриба в ткани брыжейки. В срезах тканей гифы грибов зигомицетов имеют неравномерную толщину от 3 до 20 мкм, угол разветвления нитей различный, чаще – тупой. Нити мицелия несептированные, с двухконтурной оболочкой. Скопления мицелия образуют беспорядочные сплетения разных форм. Окраска по Грококоту. Ув. x100

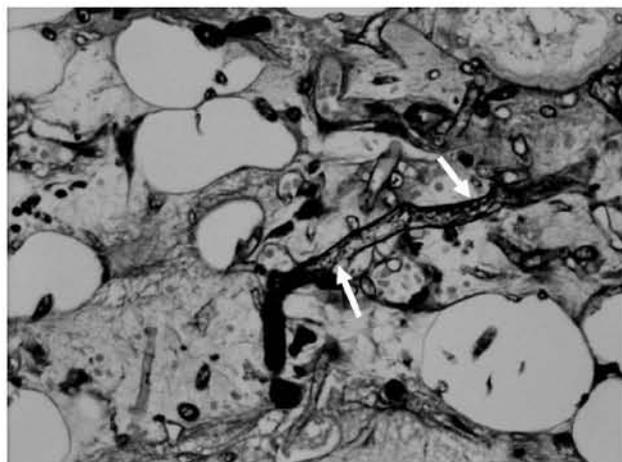


Рис. 3. Гифы мукорового гриба в ткани брыжейки. PAS-реакция. Ув. X400

Из образцов тканей, направленных в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина для повторного анализа, также получили рост данного вида зигомицета. В гистологическом препарате: участок тонкой кишки с диффузным ростом нитей грибов в стенке кишки и брыжейки, вторичные тромбозы, очаговые некрозы с геморрагическим пропитыванием.

14.12.12 г. пациенту начали лечение амфотерицином В в дозе 1 мг/кг/сутки (7 дней), затем – 1,5 мг/кг/сутки; параллельно – филграстимом (Г-КСФ) в течение 10 дней. Лихорадка купирована на 20.12.12 г.

КТ органов грудной полости (19.12.12 г.): по сравнению с исследованием от 03.12.12 г., появление незначительного количества жидкости в плевральной полости с двух сторон, возникновение субплевральных уплотнений нижних долей обеих легких, больше справа; гиповентиляционные изменения (Рис. 4).

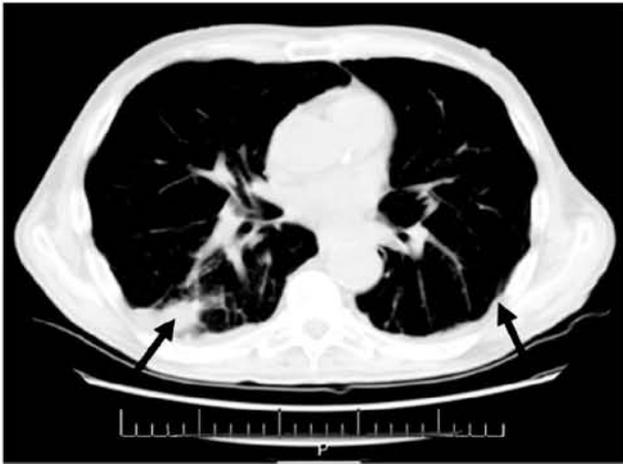


Рис. 4. КТ органов грудной полости от 19.12.2012 г. Жидкость в плевральной полости и субплевральные уплотнения нижних долей обоих легких

На КТ придаточных пазух носа от 19.12.12 г. в зоне сканирования – умеренное утолщение слизистой верхнечелюстной пазухи и ячеек решетчатой кости.

При посевах крови – бактериальной и грибковой биоты не обнаружили. 21.12.12 г. уровень лейкоцитов был восстановлен ($2,4 \cdot 10^9/\text{л}$). Общая продолжительность агранулоцитоза составила 21 день.

Во время очередной перевязки наблюдали некроз мягких тканей в области послеоперационной раны. 21.12.12 г. было выполнено оперативное удаление некротизированных участков кожи, подкожной клетчатки. Операционный материал был передан для патоморфологического и микологического исследования.

26.12.12 г. получен обильный рост микромицетов, идентифицированных как *Rhizopus microsporus*.

Результат гистологического исследования от 27.12.12 г.: в исследуемом материале фрагменты кожи с подкожной жировой клетчаткой, участками мышечной ткани. В глубоких слоях дермы – хроническое гнойное воспаление с обширными полями некроза, выраженным активным полиморфноклеточным воспалительным компонентом с гигантскими клетками по типу инородных тел, с признаками гранулематозного воспаления. В некротических тканях – гифы нитчатого гриба. Гистологические препараты повторно консультировали в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина: в поверхностных отделах некротизированной кожи с многочисленными кровоизлияниями – структуры зигомиецетов с крупным, неправильной формы, мицелием, что служит подтверждением мукороза с распространенным вторичным некрозом.

КТ органов брюшной полости в динамике от 28.12.12 г.: состояние после резекции кишки; неравномерное утолщение стенок кишки в области кишечного анастомоза, участки неравномерного уплотнения в передней брюшной стенке в области послеоперационной раны. Объемное патологическое образование между задней стенкой правой части поперечно-ободочной кишки и нисходящей частью двенадцатиперстной кишки (Рис. 5).

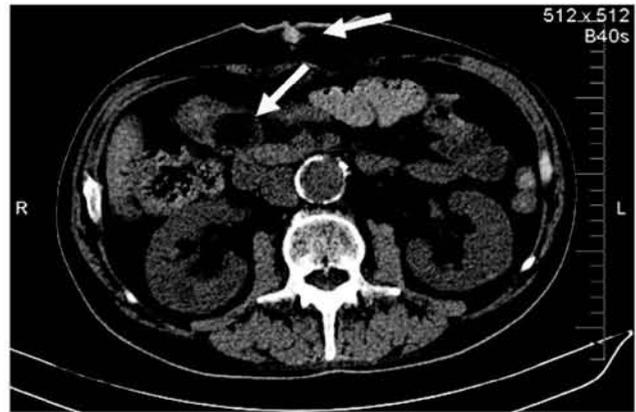


Рис. 5. КТ органов брюшной полости от 28.12.12 г. Уплотнения в передней брюшной стенке в области послеоперационной раны и объемное патологическое образование между задней стенкой правой части поперечно-ободочной кишки и нисходящей частью двенадцатиперстной кишки

Антимикотическая терапия была продолжена в том же режиме. Дополнительно к местной терапии добавили перевязки с раствором амфотерицина В. На фоне проводимого лечения удалось добиться положительного клинического и лабораторного эффекта – рана чистая, болевого синдрома, диареи, лихорадки не было; повторные посевы материала из очага поражения отрицательные.

На КТ органов брюшной полости в динамике от 02.01.13 г.: состояние после резекции кишки; сохраняется неравномерное утолщение стенок кишки в области кишечного анастомоза, участки неравномерного уплотнения в передней брюшной стенке в области послеоперационной раны. Объемное патологическое образование между задней стенкой правой части поперечно-ободочной кишки и нисходящей частью двенадцатиперстной кишки без динамики от 28.12.12 г. (Рис. 6).

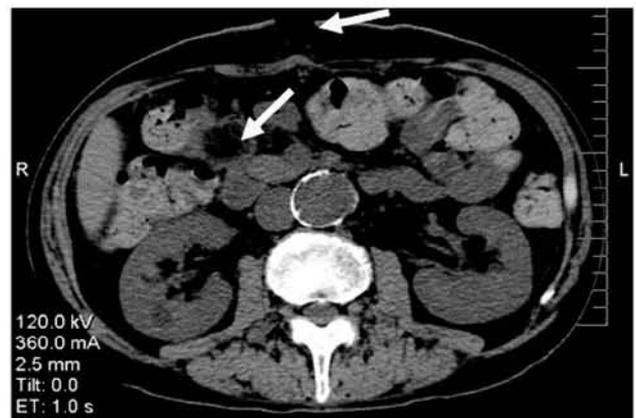


Рис. 6. КТ органов брюшной полости от 02.01.13 г. Уплотнения в передней брюшной стенке в области послеоперационной раны и объемное патологическое образование между задней стенкой правой части поперечно-ободочной кишки и нисходящей частью двенадцатиперстной кишки

21.01.12 г. был завершён курс антимикотической терапии амфотерицином В (общая продолжительность его составила 39 дней). Уровень креатинина и электролитов сыворотки крови весь период лечения сохранялся в пределах нормы. В дальнейшем антимикотическая терапия была продолжена позаконазолом (800 мг/сутки). Послеоперационная рана была ушита.

На КТ органов брюшной полости в динамике от

18.01.13 г.: состояние после резекции кишки; нечеткость границ между петлями ободочной кишки (спайки? инфильтрация?). Неравномерное утолщение стенок кишки в области кишечного анастомоза. Спайки между петлями кишки. Деформация передней брюшной стенки (Рис. 7).

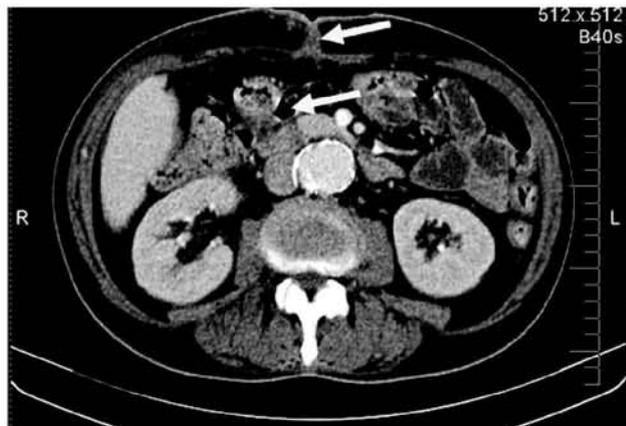


Рис. 7. КТ органов брюшной полости от 18.01.13 г. Неравномерное утолщение стенок кишки в области кишечного анастомоза. Деформация передней брюшной стенки

В настоящее время пациент находится на амбулаторном наблюдении. Достигнута ремиссия острого миелобластного лейкоза. Терапия позаконазолом продолжена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возбудители мукороза (зигомикоза) – низшие грибы в царстве грибов являются представителями самостоятельного отдела – *Zygomycota*, который разделен на два класса: *Trichomyces* и *Zygomycetes*. Отметим, что микромицеты класса *Trichomyces* не патогенны для человека, а класс *Zygomycetes* включает патогенные виды. Согласно изменениям, принятым в 2011 году, в связи с тем, что класс *Zygomycetes* принадлежит подтипу *Mucormycotina*, было предложено заменить ранее принятое название зигомикоз на мукороз [8], но ранее [9] это название уже было предложено.

Грибы класса *Zygomycetes* распространены повсеместно. Они обитают в почве, часто встречаются в гниющих отходах и пищевых продуктах [1, 6]. Микромицеты были выделены из различных продуктов питания, в том числе – кукурузы, ячменя, пшеницы, овса, риса, лука, арахиса, картофеля, орехов пекан, томатов и т.д. В одном из проведенных ранее исследований *R. microsporus* обнаружили в древесине палочек для еды [10].

При анализе данных из научной литературы выявили, что заболеваемость мукорозом последние годы неуклонно растет [4, 11, 12]. В конце прошлого века частота мукороза составляла 1,7 случаев на 1 000 000 людей в год [6]. В последние десятилетия меняется спектр фоновых заболеваний у данной категории пациентов. Если ранее основной фоновой патологией был декомпенсированный сахарный диабет [6, 13], то в настоящее время более 50% больных, страдающих мукорозом, – онкогематологические. Как правило, основными факторами риска у таких пациентов яв-

ляются длительный агранулоцитоз, высокодозная полихимиотерапия и трансплантация кроветворных стволовых клеток [3-5, 12, 14, 15].

Согласно данным зарубежных исследователей, основными клиническими вариантами мукороза являются риноцеребральный (50%) и легочный (20%), реже – поражение кожи (10%), желудочно-кишечного тракта (10%) и диссеминированный мукороз (10%) [1, 6, 16, 17]. Изолированное поражение желудочно-кишечного тракта развивается очень редко, в основном, по типу язвенной болезни желудка – у 57,5% пациентов, у 32,3% отмечают поражение толстой кишки и у 6,9% – подвздошной кишки. Наиболее часто данный вид поражения при мукорозе развивается у глубоко недоношенных новорожденных. Также встречается у лиц с кахексией, тяжелым паразитарным колитом, брюшным тифом и т.д. У данных групп больных инфекция проникает в макроорганизм при употреблении загрязненных спорами грибов продуктов питания. Обнаружили, что у иммунокомпрометированных больных гемобластомами, на фоне ПХТ, споры микромицетов могут проникать в желудочно-кишечный тракт с загрязненными инструментами (шпатели, зонды) и с препаратами. Так, Cheng V.C. и соавторы продемонстрировали, что часть спор мукормицетов проникала в организм пациентов с таблетками аллопуринола [10].

Выживаемость больных также зависит от формы заболевания: при кожной – 70%, гастроинтестинальной – 50%, легочной – 30%, при поражении ЦНС и гематогенной диссеминации – 10-5% [1, 3, 6, 18]. Важную роль, в данном случае, играет быстрая диагностика. Серологическая диагностика для мукороза не разработана, в связи с чем требуется многократный забор материала для микологического и гистологического исследований.

Согласно современным рекомендациям, препаратом первой линии для лечения мукороза является липидный комплекс амфотерицина В в дозе 5 мг/кг/сутки (категория доказательности рекомендаций – АП), липосомальный амфотерицин В (АПШ), после достижения клинического эффекта лечение продолжают позаконазолом 800 мг/сутки; использование позаконазола в качестве монотерапии не всегда было успешно (СШ). Во многих клинических исследованиях подтверждают эффективность комбинированного антимикотического лечения препаратами амфотерицина В и эхинокандинами [1, 3, 19-21].

При оценке эффективности лечения мукороза у гематологических больных в проспективных многоцентровых исследованиях подтвердили необходимость коррекции факторов риска. Рекомендованы изменение дозы цитостатиков, глюкокортикостероидов, назначение стимуляторов кроветворения [2, 20, 21]. Также важную роль играет хирургическое удаление очагов поражения. При анализе выживаемости больных в многоцентровом европейском исследовании показано, что проведенное хирургическое лечение у больных мукорозом достоверно по-

Описание клинических случаев мукороза ЖКТ у онкогематологических больных, опубликованные в медицинской литературе

№	Возраст	Пол	Основное заболевание	Локализация	Операция	Лекарственные препараты	Исход	Возбудитель	Гистология	Год	Публикации
1	21	Жен.	ОМЛ	Слепая кишка	Колэктомия	дАмВ	Выживший	<i>Rhizopus</i> sp.	п/о материал	1985	Agha F.P. et al. [23]
2	21	Жен.	ОМЛ	Толстая кишка	Операция Гартманна	дАмВ	Выживший	Не выделен	п/о материал	1986	Parra R. et al. [24]
3	27	Жен.	ОЛЛ	Илеоцекальная область	Колонэктомия	дАмВ	Выживший	<i>Mucor</i> sp.	п/о материал	1990	ter Borg F. et al. [25]
4	54	Жен.	ОЛЛ	Слепая кишка	Гемиколэктомия	дАмВ	Летальный	Не выделен	п/о материал	1998	Elnakadi I. et al. [26]
5	53	Жен.	НХЛ	Сигмовидная и поперечно-ободочная кишка	Операция Гартманна + гемиколэктомия	дАмВ → липидный АмВ	Выживший	Не выделен	п/о материал	2000	Mir N. et al. [27]
6	56	Жен.	ОЛЛ	Илеоцекальная область + печень	Резекции кишечника	дАмВ → липидный АмВ	Летальный	Не выделен	п/о материал	2000	Suh I.W. et al. [28]
7	56	Жен.	ОЛЛ	Илеоцекальная область	Гемиколэктомия	липидный комплекс АмВ	Летальный	Не выделен	п/о материал	2005	Karanth M. et al. [29]
8	10	Муж.	ОЛЛ	Тонкая кишка	Резекции кишечника	дАмВ	Летальный	<i>Rhizopus</i> sp.	п/о материал	2005	Sellappan B. et al. [30]
9	60	Муж.	ОМЛ	Желудок	Гастрэктомия	дАмВ → липидный АмВ	Выживший	Не выделен	п/о материал	2006	Song K.Y. et al. [31]
10	22	Муж.	ОМЛ	Тонкая кишка	Резекции кишечника	дАмВ	Выживший	Не выделен	п/о материал	2008	Han J.Y. et al. [32]
11	4	?	ОЛЛ	Илеоцекальная область + печень	Резекции кишечника	липидный комплекс АмВ	Выживший	<i>L. corymbifera</i>	п/о материал	2009	Lüer S. et al. [33]
12	42	Муж.	НХЛ	Толстая кишка	Резекции кишечника	0	Летальный	<i>Rhizopus</i> sp.	аутопсия	2010	O. Siu-Hung Lo et al. [34]
13	57	Муж.	НХЛ	Толстая кишка	Резекции кишечника	липидный комплекс АмВ	Летальный	<i>Rhizopus</i> sp.	аутопсия	2010	O. Siu-Hung Lo et al. [34]
14	38	Муж.	НХЛ	Толстая кишка	Резекции кишечника	липидный комплекс АмВ	Выживший	<i>Rhizopus</i> sp.	п/о материал	2010	O. Siu-Hung Lo et al. [34]
15	10	?	ОЛЛ	Толстая кишка	Резекции кишечника	липидный комплекс АмВ	Летальный	Не выделен	п/о материал	2011	Lin W.Y. et al. [35]

вышает выживаемость ($p=0,001$) [22].

Количество публикаций, посвященных мукорозу желудочно-кишечного тракта у гематологических больных, ограничено. В результате проведенного литературного поиска мы обнаружили 12 публикаций, сообщающих о 15 случаях изолированного мукороза у гематологических больных (табл. 1) [23–35].

У всех больных мукороз кишечника был подтвержден гистологическим исследованием. Возраст больных варьировал от 4 до 60 лет (медиана – 35 лет). Основными заболеваниями были: острый лимфобластный лейкоз (47%), острый миелобластный лейкоз (26%), неходжкинская лимфома (26%). Все пациенты получали цитостатическую (13) или иммуносупрессивную (2) терапию. У 80% больных наблюдали период нейтропении перед развитием симптомов перитонита. У всех больных клиника развивалась постепенно. Сначала появлялись разлитые боли в животе, затем – диспепсические явления и лихорадка. Позже возникли симптомы «острого живота», что стало показанием к экстренному хирургическому вмешательству. Признаки желудочно-кишечного кровотечения наблюдали у 7% больных. Основными клиническими вариантами были – поражение толстой кишки (80%), поражение тонкой кишки (14%), поражение желудка (7%). Всем пациентам произвели лапаротомию. 94% больных была выполнена резекция пораженной кишки, 7% (одному больному) – гастрэктомия. Диагноз устанавливали на основании гистологического исследования у 87% пациентов

(после проведенного оперативного вмешательства) и у 13% – на основании исследования аутопсийного материала. У 47% возбудитель был выделен в культуре. Преимущественно наблюдали рост *Rhizopus* spp. (71%), реже – *Mucor* spp. (14%) и *L. corymbifera* (14%). Антифунгальную терапию проводили 14 больным. У 64% пациентов в качестве стартовой терапии использовали амфотерицин В, у 36% – липидный амфотерицин В. Выживаемость в течение 12 недель составила 53%. Основной причиной смерти больных была полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне диссеминации мукороза.

У наблюдаемого нами больного при обследовании, до развития перитонеальной симптоматики, данных за инвазивный микоз другой локализации не было получено. Симптоматика нарастала постепенно: сначала боли были незначительные, разлитые, затем присоединились явления диспепсии и позже – перитонеальные симптомы. Подобные клинические данные авторы отмечали в большинстве опубликованных случаев.

Были проведены лапаротомия и резекция тонкой кишки. В результате микологического обследования диагностировали мукороз. Возбудителем был *Rhizopus microsporus* (*Rhizopus* spp. – наиболее частый возбудитель мукороза кишечника, согласно приведенным выше данным). Была начата антимикотическая терапия амфотерицином В. В то же время, на фоне проведенного лечения, удалось достичь ремиссии основного заболевания, а применением

Г-КСФ – купировать затянувшийся агранулоцитоз, что обеспечило общий успех терапии.

Таким образом, приведенный клинический случай и проведенный анализ литературы служат подтверждением тому, что пищеварительный тракт может являться входными воротами для мукоромицетов у иммунокомпрометированных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Изолированный гастроинтестинальный мукороз – тяжелое осложнение у онкогематологических больных.

2. Клинические признаки неспецифичны, и поэтому необходимо применение инвазивных методов исследования.

3. Для своевременной постановки диагноза необходимо получение материала из очага поражения и использование современных методов микологической диагностики.

4. Лечение мукороза кишечника у онкогематологических больных должно включать: коррекцию факторов риска, хирургическое удаление очага поражения и назначение адекватной антимикотической терапии.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
2. Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации // Вестник СПб МАПО. – 2010. – Т.2, №4. – С. 5-18.
3. Хостеллиди С.Н. Главное о зигомикозе// Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, №4. – С. 8-18.
4. Trifilio S.M., Bennett C.L., Yarnold P.R., et al. Post-Transplant Events Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy // Bone Marrow Transplantation. – 2007. – Vol.39. – P. 425-429.
5. Chamilos G., Luna M., Lewis R.E., et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003) // Haematologica. – 2006. – Vol. 91, №7. – P. 986-989.
6. Pagano L. Mucormycosis in hematologic patients // Haematological. – 2004. – Vol. 89. – P. 207-214.
7. 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.
8. Roden M.M., Zaoutis T.E., Buchanan W.L., et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41. – P. 634-653.
9. Елинов Н.П. Микологическая терминология, ее использование на практике // Проблемы медицинской микологии. – 2001. – Т. 3, №3. – С. 4-11.
10. Cheng V.C., Chan J.F., Ngan A.H., et al. Outbreak of intestinal infection due to Rhizopus microspores (12) // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47. – P. 2834-2843.
11. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: СПбМАПО, 2004. – С. 185.
12. Kume H., Yamazaki T., Togano T., et al. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan // Med. Mycol. J. – 2011. – Vol. 52, №2. – P. 117-127.
13. Rüping M.J., Heinz W.J., Kindo A.J., et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry // J. Antimicrob. Chemother. – 2010. – Vol. 65, №2. – P. 296-302.
14. Kosmidis C., Katsogianni K., Matsoukas S., et al. A fatal case of cutaneous zygomycosis in a patient with severe metabolic acidosis // Mycoses – 2009. – Vol. 52. – P. 364-367.
15. Pagano L., Valentini C.G., Posteraro B., et al. Zygomycosis in Italy: a survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana di Micopatologia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology). // J. Chemother. – 2009. – Vol.21, №3. – P. 322-329.
16. Hibbett D.S., Binder M., Bischoff J.E., et al. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi // Mycological Research. – 2007. – Vol. 111, Issue 5. – P. 509-547.
17. Meis J.F., Chakrabarti A. Changing epidemiology of an emerging infection: zygomycosis // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol.15, Suppl 5. – P. 10-14.
18. Skiada A., Pagano L., Groll A., et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007 // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17, №12. – P. 1859-1867.
19. Bitar D., Van Cauteren D., Lanternier E., et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006 // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15, №9. – P. 1395-1401.
20. Ambrosioni J., Bouchniguir-Wafa K., Garbino J. Emerging invasive zygomycosis in a tertiary care centre: Epidemiology and associated risk factors // Int. J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 14. – P. e100-e103.
21. Spellberg B., Walsh T., Dimitrios P., et al. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside // CID. – 2009. – Vol. 48. – P. 1743-1751.
22. Böhme A., Ruhnke M., Buchheidt D. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) // Ann. Hematol. – 2009. – Vol. 88, N2. – P. 97-110.
23. Agha F.P., Lee H.H., Boland C.R., Bradley S.F. Mucormycoma of the colon: early diagnosis and successful management // AJR Am. J. Roentgenol. – 1985. – Vol. 145. – P. 739-741.
24. Parra R., Arnau E., Julia A., et al. Survival after intestinal mucormycosis in acute myelogenous leukemia // Cancer. – 1986. – Vol. 58. – P. 2717-2719.

25. *ter Borg F, Kuijper E.J., van der Lelie H.* Fatal mucormycosis presenting as an appendiceal mass with metastatic spread to the liver during chemotherapy-induced granulocytopenia // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1990. – Vol. 22, №4. – P. 99-501.
26. *Elnakadi I, Mehdi A., Franck S., et al.* Cecal infarct: report of a case // *Dis. Colon. Rectum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 1585-1586.
27. *Mir N., Edmonson R., Yeghen T., Rashid H.* Gastrointestinal mucormycosis complicated by arterio-enteric fistula in a patient with non-Hodgkin's lymphoma // *Clin. Lab. Haematol.* – 2000. – Vol. 22. – P. 41-44
28. *Suh I.W., Park C.S., Lee M.S., et al.* Hepatic and small bowel mucormycosis after chemotherapy in a patient with acute lymphocytic leukemia // *J. Korean. Med. Sci.* – 2000. – Vol. 15, №3. – P. 351-4.
29. *Karanth M., Taniere P., Barraclough J., Murray J.A.* A rare presentation of zygomycosis (mucormycosis) and review of the literature // *J. Clin. Pathol.* – 2005. – Vol. 58, №8. – P. 879-81.
30. *Sellappan B., Bakhshi S., Safaya R., et al.* Invasive colonic mucormycosis in early induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia // *Indian. J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 72, №1. – P. 77-9.
31. *Song K.Y., Kang W.K., Park C.W., et al.* Mucormycosis resulting in gastric perforation in a patient with acute myelogenous leukemia: report of a case // *Surg. Today.* – 2006. – Vol. 36, №9. – P. 831-4.
32. *Han J.Y., Cheon J.H., Kim D.H., et al.* Ileal mucormycosis diagnosed by colonoscopy in a patient with acute myeloid leukemia // *Korean J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 52, №3. – P. 179-82.
33. *Lüer S., Berger S., Diepold M., et al.* Treatment of intestinal and hepatic mucormycosis in an immunocompromized child // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2009. – Vol. 52, №7. – P. 872-4. doi: 10.1002/pbc.21918.
34. *Oswens Siu-Hung Lo, Wai-Lun Law* Ileocolonic mucormycosis in adult immunocompromised patients: A surgeon's perspective // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, №9. – P. 1165-1170.
35. *Lin W.Y., Chang T.K., Chou C.M., et al.* Intraabdominal mass as presentation of colonic mucormycosis in a child with acute lymphoblastic leukemia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2011. – Vol. 33, №2.: e72-4. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181f46b97.

Поступила в редакцию журнала 25.02.2013

Рецензент: В.М. Волжанин

