

Неблагоприятный исход мукомикоза у пациента с неходжкинской лимфомой

Е.А. Михайлова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Э.Д. Гумбатова,
А.С. Артемьева, А.В. Хохлова, И.А. Буровик, А.Б. Косичкина

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактные данные: Елена Андреевна Михайлова helen_mikhaylova@mail.ru

За последние 2 декады мукомикоз прочно занял 3-е место среди инвазивных микозов после кандидоза и аспергиллеза у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. В статье представлен клинический случай диссеминированного мукомикоза, развившегося у ребенка с неходжкинской лимфомой на фоне глубокой иммуносупрессии.

Ключевые слова: дети, неходжкинская лимфома, мукомикоз, антифунгальная терапия

Для цитирования: Михайлова Е.А., Кулева С.А., Иванова С.В., Гумбатова Э.Д., Артемьева А.С., Хохлова А.В., Буровик И.А., Косичкина А.Б. Неблагоприятный исход мукомикоза у пациента с неходжкинской лимфомой (клиническое наблюдение). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):72–6.

Adverse outcome of mucormycosis in patients with non-Hodgkin's lymphoma (clinical observation)

E.A. Mikhailova, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, E.D. Gumbatova, A.S. Artemyeva, A.V. Khokhlova, I.A. Burovik, A.B. Kosichkina

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Over the past two decades, mucormycosis has firmly taken 3rd place among invasive mycoses after candidiasis and aspergillosis in patients with oncohematological diseases. The article presents a clinical case of disseminated mucormycosis that developed in a child with non-Hodgkin's lymphoma on the background of deep immunosuppression.

Key words: children, non-Hodgkin's lymphoma, mucormycosis, antifungal therapy.

For citation: Mikhailova E.A., Kuleva S.A., Ivanova S.V., Gumbatova E.D., Artemyeva A.S., Khokhlova A.V., Burovik I.A., Kosichkina A.B. Adverse outcome of mucormycosis in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):72–6.

Информация об авторах

Е.М. Михайлова: клинический ординатор отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-код: 2940-2186
С.А. Кулева: д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820
С.В. Иванова: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-код: 9442-5015
Э.Д. Гумбатова: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: gumbatovaelvira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-код: 6082-3330
А.С. Артемьева: к.м.н., врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: oinochoya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN-код: 5760-5463
А.В. Хохлова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения с прозектурой НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: apatom666@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0551-804X>, SPIN-код: 9235-0099
И.А. Буровик: к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: burovick_ilya@mail.ru; SPIN-код: 1923-6457
А.Б. Косичкина: врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: akosichkina@gmail.com; SPIN-код: 2802-6529

Information about the authors

E.A. Mikhailova: Clinical Resident of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-code: 2940-2186
S.A. Kuleva: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820
S.V. Ivanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7615773@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>, SPIN-code: 7834-0152

E.D. Gumbatova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: gumbatovaelvira@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9489-8311, SPIN-code: 6082-3330

A.S. Artemyeva: Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathomorphology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oinochaya@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2948-397X, SPIN-code: 5760-5463

A.V. Khokhlova: Pathologist of Department of Pathology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: apatom666@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-0551-804X, SPIN-code: 9235-0099

I.A. Burovik: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist of Radiology Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: burovick_ilya@mail.ru; SPIN-code: 1923-6457

A.B. Kosichkina: Radiologist of Radiology Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: akosichkina@gmail.com; SPIN-code: 2802-6529

Вклад авторов

Е.А. Михайлова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка визуализации

С.А. Кулева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, научная редакция статьи, дополнение текста рукописи

С.В. Иванова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка визуализации

Э.Д. Гумбатова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка визуализации

А.С. Артемьева: гистологическое исследование материала, предоставление гистологических рисунков и их описание

А.В. Хохлова: гистологическое исследование материала, предоставление гистологических рисунков и их описание

И.А. Буровик: проведение и оценка КТ-визуализации

А.Б. Косичкина: проведение и оценка КТ-визуализации

Authors' contributions

E.A. Mikhailova: development of the article design, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, summary, preparing the visualization

S.A. Kuleva: development of the article design, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, scientific version of the article, scientific edition of the article

S.V. Ivanova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the visualization

E.D. Gumbatova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the visualization

A.S. Artemyeva: histological examination of the material, providing histological drawings and their description

A.V. Khokhlova: histological examination of the material, providing histological drawings and their description

I.A. Burovik: conduct and evaluation of CT study

A.B. Kosichkina: conduct and evaluation of CT study

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Мукормикоз – оппортунистический микоз, вызываемый низшими грибами мукормицетами отряда *Mucorales* отдела *Zygomycota*. Заболевание характеризуется крайне агрессивным течением. Возбудители мукормикоза широко распространены в природе, обитают в почве, встречаются в отходах, подвергающихся гниению, и пищевых продуктах. Инфицирование происходит при ингаляции мицелия с вдыхаемым воздухом и алиментарным путем [1]. Фактором риска, предрасполагающим к развитию мукормикоза, является иммуносупрессия на фоне длительного применения высоких доз глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Без раннего хирургического лечения и активной антифунгальной терапии мукормикоз, как правило, заканчивается летальным исходом. Трудности клинической диагностики заболевания связаны с неспецифичной клинической симптоматикой, разобщенностью и неоднородностью эпидемиологических данных [1–3].

Описание клинического случая

Пациент Б., 12 лет, поступил в клинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с подозрением на онкологический процесс. После проведенного обследования у больного было выявлено множественное поражение костей

скелета, внутригрудных лимфатических узлов, почек, центральной нервной системы (ЦНС). Морфологически диагностирована В-клеточная неходжкинская лимфома, высокий риск, CD20-положительная. В соответствии с клиническими рекомендациями мальчику начата химиоиммунотерапия для группы высокого риска с поражением ЦНС.

Уже на следующие сутки после окончания 2-го блока химиотерапии в клиническом анализе крови у пациента было отмечено снижение уровня гранулоцитов до $0,04 - 10^9/л$, которое потребовало длительной стимуляции колониеестимулирующим фактором.

Через 48 ч впервые был зафиксирован эпизод фебрильной нейтропении. Пациенту назначена эмпирическая антибактериальная терапия препаратами группы карбапенемов, трициклических гликопептидов. Параллельно проводились многократные культурологические исследования биологических сред на грибковую и бактериальную флору, которые были отрицательными.

В течение последующих 72 ч больной продолжал лихорадить с подъемами температуры до гиперпиретических цифр; появилась клиника орального и кишечного мукозита, подтвержденная данными компьютерной томографии (КТ). В связи с неэффективностью 1-й линии антибактериальной терапии была произведена ее эскалация с добавлением оксазолидинонов и фтор-

хинолонов; параллельно была начата антифунгальная терапия эхинокандинами. На фоне подобранной комбинации препаратов удалось добиться апирексии, однако проявления мукозита нарастали за счет усиления симптомов энтероколита. В клиническом анализе крови сохранялась панцитопения IV степени, уровень белков острой фазы непрерывно нарастал. При контрольной КТ органов грудной клетки и брюшной полости, выполненной на 5-е сутки после завершения блокового лечения, впервые было зафиксировано проявление инфильтративных изменений в нижних долях легких (рис. 1), нарастающие проявления эзофагита, гастроэнтероколита.

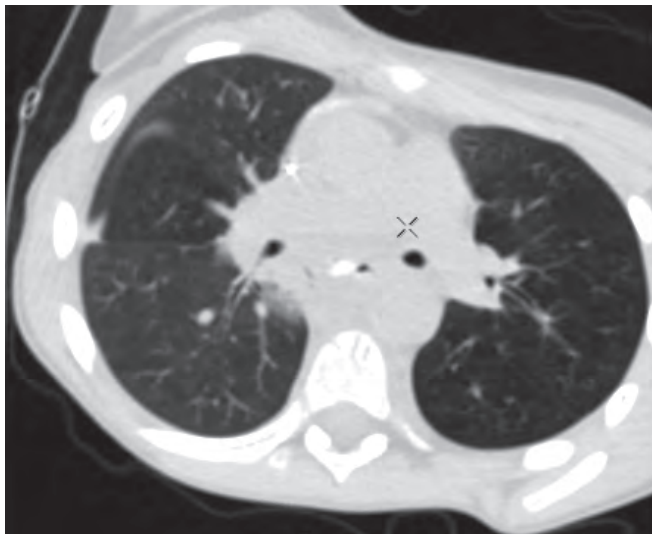


Рис. 1. КТ органов грудной клетки больного (инфильтративные изменения в нижних долях легких на фоне антибактериальной терапии)

Fig. 1. CT scan of the patient's chest organs (infiltrative changes in the lower lobes of the lungs during antibiotic therapy)

Антибактериальная терапия была усилена введением в схему тетрациклинов, антимикотическая терапия продолжена. Результаты микологического исследования биосубстратов (мокрота, кровь, моча, кал) больного продолжали быть отрицательными.

Однако уже через сутки было отмечено резкое ухудшение состояния мальчика в виде проявления инспираторной одышки, очередного подъема температуры до фебрильных цифр. В экстренном порядке была выполнена КТ органов грудной клетки, показавшая диффузное снижение пневматизации, более выраженное в нижних долях на фоне интерстициального отека легких (рис. 2).

В течение 2 ч состояние больного прогрессивно ухудшалось за счет нарастающего некупируемого отека легких с развитием острой дыхательной недостаточности III степени, приведшей к смерти пациента на 15-е сутки от окончания 2-го блока химиоиммунотерапии.

При аутопсии в просвете аорты обращал на себя внимание пристеночный тромб бурого цвета, с шероховатой поверхностью, грибковая природа которого была подтверждена при морфологическом исследовании (рис. 3).

При гистологическом исследовании тканей легких визуализировались прозрачные малосептированные широкие гифы гриба, ветвящиеся под прямым углом, характерные для мукормицетов-сапрофитов (рис. 4).

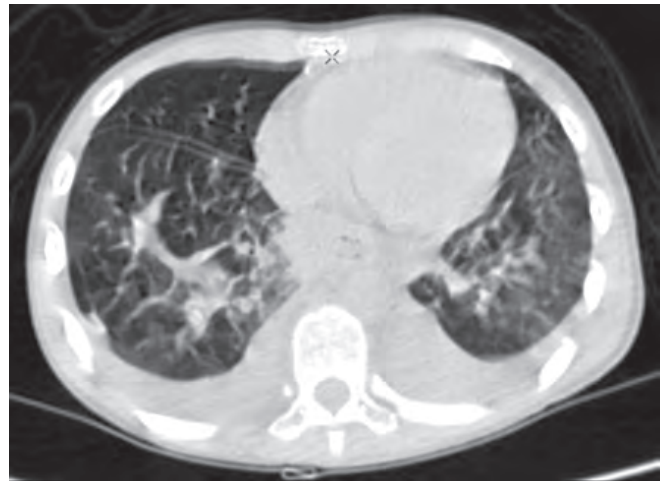


Рис. 2. КТ органов грудной клетки больного 24 ч спустя. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония

Fig. 2. CT scan of the patient's chest organs 24 hours later. Bilateral polysegmental interstitial pneumonia

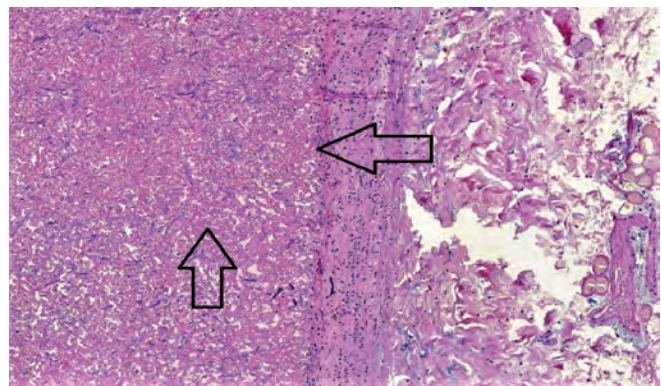


Рис. 3. Гистологический препарат легочной вены (аутопсия). Окраска гематоксилином и эозином. Стрелками указаны пристеночные тромбы в просвете легочной вены

Fig. 3. Histological preparation of the pulmonary vein (autopsy). Colored with hematoxylin and eosin. Arrows indicate parietal thrombi in the lumen of the pulmonary vein

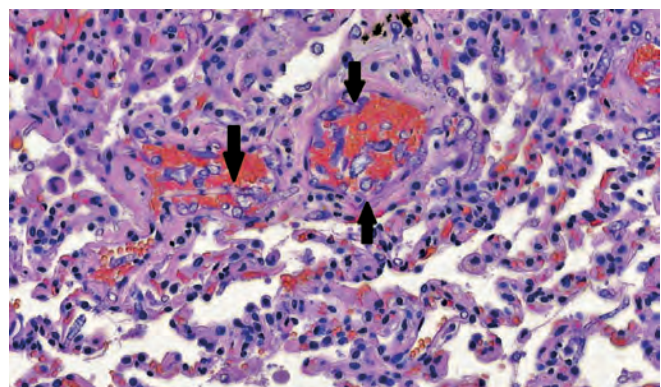


Рис. 4. Гистологический препарат ткани легких (аутопсия). Окраска гематоксилином и эозином. Стрелками указаны зигомикеты в просвете сосудов

Fig. 4. Histological preparation of lung tissue (autopsy). Colored with hematoxylin and eosin. Arrows indicate zygomycetes in the lumen of blood vessels

Подобные же изменения были обнаружены и в просвете сосудов подслизистого слоя пищевода, тонкой и толстой кишок (рис. 5).

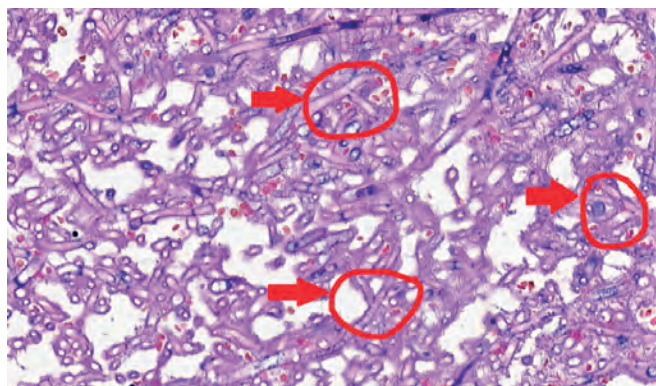


Рис. 5. Гистологический материал сосудов подслизистого слоя тонкой кишки (аутопсия). Стрелками указаны прозрачные несептированные широкие гифы гриба, ветвящиеся под прямым углом

Fig. 5. The histological material of the vessels of the submucosal layer of the small intestine (autopsy). Arrows indicate transparent nonseptated wide fungal hyphae branching at right angles

По результатам патологоанатомического вскрытия у пациента был диагностирован грибковый сепсис, вызванный грибами класса *Zygomycetes* (грибковые тромбы в аорте, легочном стволе и легочных артериях, поражение ткани легких, слизисто-подслизистого слоя пищевода, толстой и тонкой кишок). Непосредственной причиной смерти больного стал грибковый сепсис.

Обсуждение

Увеличение частоты развития мукормикоза связано не только с совершенствованием методов диагностики, но и с широким применением в лечении онкогематологических заболеваний более агрессивных схем цитостатической терапии, новых поколений иммуносупрессивных препаратов (моноклональных антител, ингибиторов фактора некроза опухоли альфа) и др. [4].

Клинические проявления грибкового процесса у больных с иммуносупрессией крайне неспецифичны. Тяжесть состояния пациента зачастую не позволяет провести инвазивные процедуры, необходимые для получения морфологического материала из предполагаемого очага инфекции. Это, в свою очередь, затрудняет своевременную диагностику грибкового заболевания [5]. Нередко, даже в случаях оперативного вмешательства в связи с развитием острой хирургической патологии у пациента, выявление мицелия плесневых грибов в операционном материале оказывается случайной и неожиданной находкой [6]. Для эффективного лечения данной инфекции необходима адекватная антифунгальная терапия. В международных рекомендациях Европейской конференции по инфекциям при лейкемии (European Conference on Infections in Leukemia, ECIL) 2017 г. для стартовой терапии мукормикоза показано применение липидного комплекса амфотерицина В [7]. Но стоит отметить, что данный препарат обладает высокой токсичностью у иммуносупрессивных больных и не может быть назначен в качестве эмпирического лечения.

Выводы

Продемонстрированный клинический случай диссеминированного мукормикоза доказывает его агрессивный потенциал. Летальность при данном варианте составляет 95 %. Не исключен тот факт, что применение иммунотерапии моноклональными антителами вызвало гораздо более глубокую и длительную иммуносупрессию. Неспецифичная клиническая картина, мимикрирующая под типичные симптомы постцитостатических осложнений у больных с неходжкинскими лимфомами, отрицательная микроскопия исследуемых биосубстратов не позволили прижизненно заподозрить диагноз мукормикоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Багирова Н.С. Инвазивный зигомикоз: эпидемиология и клинические особенности (обзор литературы). Онкогематология 2016;9(1):84–9. [Bagirova N.S. Invasive zygomycosis: epidemiology and clinical features (literature review). Onkogematologiya = Oncohematology 2016;9(1):84–9. (In Russ.)].
- Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Волкова А.Г., Попова М.О., Михайлова И.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Белогурова М.Б., Зюзгин И.С., Успенская О.С., Семелев В.Н., Пономарева Н.И., Абдилова Г.К., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования). Онкогематология 2017;12(2):14–22. [Klimko N.N., Khostelidi S.N., Shadrivova O.V., Bogomolova T.S., Avdeenko Y.L., Volkova A.G., Popova M.O., Mihailova I.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Belogurova M.B., Zuzgin I.S., Uspenskaya O.S., Semelev V.N., Ponomoreva N.I., Abdilova G.K., Zuborovskaya L.S., Afanasiev B.V. Invasive mukormikoz from oncohematological patients (results of a prospective study). Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(2):14–22. (In Russ.)].
- Хостелиди С.Н., Волкова А.Г., Попова М.О., Богомолова Т.С., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Подольцева Э.И., Климович А.В., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Зюзгин И.С., Зубаровская Л.С., Васильева Н.В., Климко Н.Н. Мукормикоз у онкогематологических больных в Санкт-Петербурге. Антибиотики и химиотерапия 2013;58(7–8):23–9. [Khostelidi S.N., Volkova A.G., Popova M.O., Bogomolova T.S., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Belogurova M.B., Medvedeva N.V., Zyuzgin I.S., Zubarovskaya L.S., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. Invasive mucormycosis in patients with hemoblastosis in St.-Petersburg. Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy 2013;58(7–8):23–9. (In Russ.)].
- Baddley J.W. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. Med Mycol 2011;49(Suppl. 1):7–12. doi: 10.3109/13693786.2010.505204.
- Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования 2010;5–18. [Vasilyeva N.V., Klimko N.N., Zinserling V.A. Modern recommendations for diagnosis and treatment of invasive mycoses. Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya = Vestnik of Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education 2010;5–18. (In Russ.)].
- Солопова Г.Г., Рачков В.Е., Ускова Н.Г., Оганесян Р.С., Коновалов Д.М., Новичкова Г.А. Мукормикоз гастроинтестинальной локализации у пациента с острым миелобластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(4):69–74. [Solopova G.G., Rachkov V.E., Uskova N.G., Oganesyanyan R.S., Konovalov D.M., Novichkova G.A. Mucormycosis of gastrointestinal localization in a patient with acute myeloblastic leukemia. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2014;13(4):69–74. (In Russ.)].
- Tissot F., Agrawal S., Pagano L., Petrikos G., Groll A.H., Skiada A., Lass-Flörl C., Calandra T., Viscoli C., Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica. 2017;102(3):433–44. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.

Статья поступила в редакцию: 15.02.2019. Принята в печать: 22.03.2019.
Article was received by the editorial staff: 15.02.2019. Accepted for publication: 22.03.2019.

РЖДГиО

Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

• www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

• www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;

• <https://www.akc.ru> — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.