

Инвазивный микоз, вызванный *Trichosporon mucoides*

О.И. Байбак, Ю.Г. Абугова, Р.П. Пирумова, Г.Г. Солопова, Г.В. Терещенко, Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Инфекция грибами *Trichosporon* вызывает системные поражения у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе в отделениях гематологического профиля. В статье представлены обзор литературы и описание клинического случая данной инфекции у ребенка с острым лимфобластным лейкозом.

Ключевые слова: грибковая инфекция, лейкемия, дети, *Trichosporon spp.*

Invasive fungal infection caused by *Trichosporon mucoides*

O.I. Baybak, U.G. Abugova, R.P. Pirumova, G.G. Sopolova, G.V. Tereshchenko, N.V. Mjakova

National Research Center of Pediatric Hematology, oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Trichosporon fungus infection causes systemic disease in immunocompromised patients, including those in the departments of hematological profile. This article provides an overview of the literature and case report of this infection in a child with acute lymphoblastic leukemia.

Key words: fungal infection, leukemia, children, *Trichosporon spp.*

Контактная информация:

Байбак Ольга Игоревна, ординатор по специальности гематология, Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1. Тел.: 8 (495) 287-6570 доб. 6537. E-mail: chelovek862004@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-49-53

Correspondence:

Olga I. Baybak, MD, Department of oncohematology, National Research Practice Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1. Tel.: +7 (495) 287-6570 ext. 6537. E-mail: chelovek862004@mail.ru

Причиной инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями являются бактерии, устойчивые к антибиотикам: в 10–15% случаев – это грамотрицательные палочки; в 30–40% – грамположительные бактерии, более чем в 50% случаев – грибы [1].

Возможности современных методов профилактики, диагностики и лечения возрастают, но инвазивный микоз (ИМ) по-прежнему остается главной

причиной инфекционной летальности больных с онкогематологическими заболеваниями [2]. Классифицируя возбудители ИМ по морфологическим признакам, выделяют дрожжевые и плесневые грибы, причем чаще встречаются дрожжевые грибы родов *Candida* и *Cryptococcus* и плесневые грибы рода *Aspergillus*, реже – *Fusarium spp.*, *Mucorales*, *Trichosporon* (рис. 1). В последние два десятилетия отмечен рост частоты мукормикозов, в первую очередь в связи с появлением новых режимов иммуносупрессивной терапии/химиотерапии и увеличением числа больных, подверженных риску развития ИМ [3].

В статье представлен клинический случай системного поражения грибами рода *Trichosporon* у пациента с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

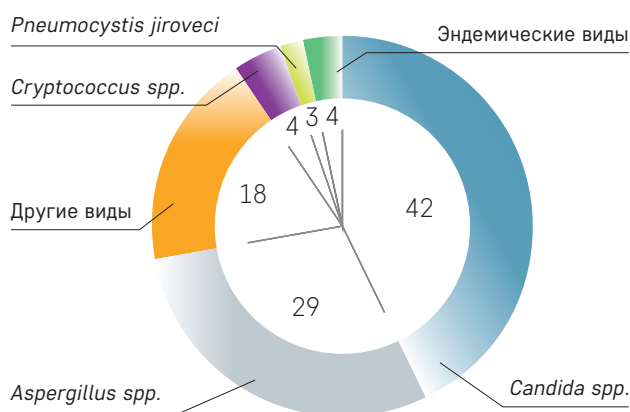
Клинический случай

Мальчик, 6 лет (2010 г.р.), поступил в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в мае 2016 года с жалобами на вялость, фебрильную лихорадку.

Из анамнеза: впервые диагноз ОЛЛ, В-иммуновариант, был установлен в феврале 2015 года. В гемограмме отмечен гиперлейкоцитоз (до 70 тыс/мкл), тромбоцитопения; в миелограмме – тотальная метаплазия костного мозга бластными клетками

Рисунок 1

Удельный вес различных возбудителей ИМ



(98%). Ребенок получал терапию по протоколу BFM-95. Ремиссия была достигнута на 33-й день лечения (бласты – 0,6%).

Интенсивная фаза ПХТ завершена в ноябре 2015 года. В апреле 2016-го на фоне поддерживающей терапии появилась стойкая фебрильная лихорадка. В мае 2016 года в гемограмме выявлены бласты – 89%; лейкоциты – $8,4 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин – 99 г/л; тромбоциты – $6 \times 10^9/\text{л}$. По данным миелограммы: тотальная бластная инфильтрация; по иммунофенотипированию В3: ОЛЛ. В ликворограмме – цитоз $100/\text{мм}^3$, бластов – 100%.

На основании данных проведенного обследования ребенку был выставлен диагноз «острый лимфобластный лейкоз». В-3-иммуновариант, 1-й очень ранний комбинированный (KM+ЦНС) рецидив.

С 14 мая 2016 года начата терапия по протоколу ALL-REZ-2014. Проведен протокол-N (с включением велкейда – $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й, 4-й и 8-й дни; идарубицина – $6 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни; винорелбина – $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни; PEG-aspar – $1000 \text{ Ед}/\text{м}^2$ в 1-й и 15-й дни; преднизолона – $60 \text{ мг}/\text{м}^2$). На фоне проводимой терапии в аплазии кроветворения появились инфекционные осложнения: мукозит III степени, целлюлит, панариций среднего пальца на правой руке, эрозия мягких тканей боковой поверхности грудной клетки справа. Высевы с поверхности эрозии и панариция – отрицательные. Ребенок получал антибактериальную терапию в различных комбинациях и противогрибковую терапию (микафунгин). Проводились стимуляция G-CSF – $5 \text{ мкг}/\text{кг}/\text{сут.}$ и введение донорских гранулоцитов. Эти мероприятия привели практически к полной санации очагов инфекции и афебрилитету.

После 1-го курса ПХТ ремиссия не наступила, поэтому был проведен блок R7: эволтра – $52 \text{ мг}/\text{м}^2$ с 1-го по 5-й день; преднизолон – $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ с 1-го по 5-й день; циклофосфан – $300 \text{ мг}/\text{м}^2$ с 1-го по 5-й день; этопозид – $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ с 1-го по 5-й день на фоне комбинированной противoinфекционной терапии (антибиотики и микафунгин). После этого ребенку был начат курс блинатумомаба с введением аутологичных лимфоцитов.

С 16 августа 2016 года на фоне длительной глубокой аплазии кроветворения у пациента появились стойкая фебрильная лихорадка с ознобом, отсевы на коже (рис. 2).

Посевы крови проводили начиная с первых суток лихорадки, биопсию кожи и МСКТ грудной клетки выполнили на 2-е сутки. На МСКТ патологию не выявили, а при гемокультивировании и в материале биопсии кожи методом MALDI TOF MS был идентифицирован дрожжевой грибок рода трихоспорон – *Trichosporon mucoides*. С учетом посева проведена замена центрального венозного катетера и изме-

нена противогрибковая терапия: вместо микафунгина назначен амфотерицин В – $5 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут.}$ На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось: кратность лихорадки уменьшилась до 1–2 раз в сутки, купирован кожный синдром. Ребенок продолжал получать специфическую химиотерапию.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Нейтрофильные гранулоциты, моноциты и макрофаги – основное звено в механизмах защиты макроорганизма против бактерий и грибов. Длительная нейтропения (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ дольше 10 дней), индуцированная цитостатиками, представляет особую опасность для больного, так как возрастает вероятность развития тяжелой диссеминированной грибковой инфекции, которая часто заканчивается смертью. Добавочный фактор риска развития тяжелой грибковой инфекции – применение высоких доз кортикостероидов, поскольку эти препараты вызывают нарушения функции таких иммунокомпетентных клеток, как макрофаги.

Дрожжеподобные грибы рода *Trichosporon*.

Все чаще в литературе встречаются описания клинических случаев инфекционного поражения, вызванного грибами рода *Trichosporon*, – это относительно новая причина инвазивного микоза у онкогематологических пациентов.

Род грибов *Trichosporon* имеет долгую историю. Русский ученый-медик Я.И. Бейгель впервые обнаружил этот микроорганизм в луковице волос и причислил его к отделу водорослей – *Pleurococcus beigelii*. В 1890 году *Gustav Behrend*, немецкий профессор-дерматолог, описал найденный на бороде человека грибок и назвал его *Trichosporon ovoides* (слово *trichosporon* – греческого происхождения: *trichos* – волос, *sporon* – споры). Заболевание характеризует-

Рисунок 2

Элементы кожной сыпи



ся наличием узелков на голове, вдоль волос, которые названы *pedra blanca* («белый камень» – в пер. с испан.).

В 1902 году французский анатом профессор *Villemin Fernand* зарегистрировал другие случаи инфекций, вызванных грибами рода *Trichosporon*, и выделил ряд видов, патогенных для человека [4, 5].

На сегодняшний день род *Trichosporon* включает 34 вида, шесть из которых – *asahii*, *asteroides*, *cutaneum*, *inkin*, *mucoides*, и *ovoides* – признаны патогенными для человека (способными вызывать поверхностные и диссеминированные инфекции). Эти грибы широко распространены в природе, источниками поверхностных и внутренних инфекций могут служить почва, вода, растения, а также контакт с инфицированными животными. У человека они могут быть частью нормальной флоры, обитать на коже, в дыхательных путях [6].

Грибы рода *Trichosporon* способны вызывать поверхностные и инвазивные поражения, первые из которых характерны для иммунокомпетентных пациентов. Инвазивный микоз имеет две формы – локализованную и диссеминированную с поражением легких, мягких тканей, суставов, ЦНС. У онкологических пациентов на фоне длительных периодов иммуносупрессии чаще развиваются диссеминированные формы с поражением кожи. В основном поражается кожа нижних конечностей, туловища, лица. Клинические проявления варьируют от эритематозных пятен до макулопапулезной сыпи, способной к прогрессии вплоть до некротических язв. Нередко инфекция *Trichosporon* бывает катетер-ассоциированной [7].

Диагностика. Методы диагностики выявления инфекции, вызванной грибами рода *Trichosporon* включают:

- обнаружение грибов в стерильных жидкостях организма (кровь, спинномозговая жидкость);
- биопсия ткани, при которой видны гифы, псевдогифы, дрожжи и артроконидии (рис. 3).

При инвазивных поражениях, вызванных грибами рода *Trichosporon*, диагностические методы основаны на ПЦР-исследовании крови, ликвора, технологии *Luminex* XMap, масс-спектрометрии.

Технология *Luminex* xMAP – это полистироловые микрочастицы (микросферы), меченные двумя флуоресцентными красителями с разной длиной волны излучения. Различные пропорции красителей позволяют составить до 100 спектральных адресов микрочастиц. Каждому «оттенку» соответствует один аналит: на поверхность микросфер «пришит» его комплементарный партнер по межмолекулярному взаимодействию (например, антитело или олигонуклеотид). Концентрацию аналита рассчитывают на основании интенсивности флуоресценции микросфер, изме-

ренной после взаимодействия детектирующих биотинилированных биомолекул со стрептавидином, несущим флюорофорную метку. В качестве флюорофора в системе используется фикоэритрин с длиной волны возбуждения, равной 546 нм, и длиной волны излучения, равной 575 нм [8].

Масс-спектрометрия – один из наиболее мощных и информативных методов исследования структуры органических соединений и химического анализа сложных веществ и их смесей. Это прямой метод, позволяющий непосредственно определять молекулярную массу, элементный состав молекул и их фрагментов, их связь между собой и взаимное расположение, изучать механизмы фрагментации [9]. В последние годы методы масс-спектрометрии становятся мощным инструментом в руках микробиологов, в частности, метод времяпролетной масс-спектрометрии (*Matrix-assisted laser desorption ionization (MALDI) time-of-flight (TOF) mass-spectrometry (MS) – MALDI TOF MS*). В отличие от метода ПЦР, метод MALDI TOF MS позволяет за несколько минут определить в одной пробе любой микроорганизм из более чем 4500 видов, имеющихся в его базе данных. Возможность прямого MS-определения возбудителя в образцах положительных гемокультур значительно сокращает время анализа [10].

Лечение. Возбудители ИМ, в том числе трихоспороза, полирезистентны, поэтому перечень противогрибковых препаратов для лечения этого заболевания крайне ограничен. Исход инфекции часто зависит от иммунного статуса пациента, степени поражения. В большинстве случаев препарат первой линии терапии – липидные формы амфотерицина В, но описаны штаммы грибов рода *Trichosporon*, устойчивые к этому противогрибковому препарату.

Позаконазол – пероральное лекарственное средство из группы азолов – показал эффективность про-

Рисунок 3

Гифы *Trichosporon* [11]



тив ИМ *in vitro*, а также в клинических исследованиях у пациентов, которые были рефрактерны или не переносили лечение различными формами амфотерицина В. Позаконазол применяют как в комбинации с липидными формами амфотерицина В, так и в качестве монотерапии при непереносимой токсичности амфотерицина В [12].

В немногочисленных обзорах, посвященных использованию альтернативных противогрибковых режимов у детей, описаны единичные или небольшие серийные случаи, что не позволяет дать четкую оценку их эффективности. Тем не менее они суммируют имеющийся опыт лечения и способствуют пониманию течения такого редкого заболевания, как *Trichosporonosis*. В одном из опубликованных исследований предложено использовать сочетание амфотерицина В и флюцитозина, но этот метод не имеет доказанных преимуществ. Что касается новых противогрибковых препаратов, пока нет возможности говорить об их стойкой клинической эффективности. Опубликованы описания случаев, когда вориконазол или каспофунгин использовали в качестве начальной терапии или терапии второй линии [13]. В нескольких опубликованных случаях продемонстрирована хорошая эффективность азолов против рода *Trichosporon*, однако есть сообщения и о мультилекарственной устойчивости к амфотерицину В, флюцитозину, флюконазолу, итраконазолу [14]. В недавних исследованиях новые триазолы – вориконазол, позаконазол и равуконазол – показали хорошую эффективность *in vitro* против *Trichosporon* [15]. С другой стороны, проведенные исследования свидетельствуют о том, что эхинокандины – каспофунгин, анидулафунгин – вряд ли будут эффективны против разновидностей *Trichosporon* [16].

Принципиально важна при решении вопроса о терапии идентификация возбудителя. В описанном нами случае амфотерицин В в липидной форме оказался эффективен при лечении грибковой инфекции.

Заключение

Заболеваемость инвазивным микозом у больных онкогематологического профиля, получающих специфическое лечение, достаточно высока. Лечение ИМ – важный и сложный вопрос современной онкогематологии. Эта группа инфекций вызывает достаточно высокий уровень смертности, поэтому пациенты с онкогематологическими заболеваниями, получающие высокодозную интенсивную химиотерапию, принадлежат к группе высокого риска развития ИМ и требуют особого внимания и адекватной сопроводительной терапии.

Клиническая картина ИМ может быть разнообразной, без специфических признаков. Сложности в диагностике, несвоевременное начало терапии и другие факторы приводят к тому, что выживаемость пациентов остается неудовлетворительной.

Несмотря на значительный прогресс в лечении ИМ, достаточного количества крупных рандомизированных исследований в этой области не проводили, особенно с участием пациентов с инфекциями, вызванными плесневыми грибами; нет точных сведений о наиболее эффективных схемах лечения ИМ. Изменение удельного веса различных возбудителей в структуре заболеваемости ИМ, увеличение количества ИМ, вызванных «редкими» видами микозов, также требуют новых исследований с включением соответствующих пациентов. Проведение дальнейших исследований, поиск новых препаратов и концепций терапии необходимы для улучшения результатов лечения больных ИМ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О.И. Байбак <http://orcid.org/0000-0002-2657-1536>

Литературы

1. de Almeida Júnior J.N., Hennequin C. Invasive *Trichosporon* Infection: a Systematic Review on a Re-emerging Fungal Pathogen. *Front Microbiol.* 2016;7:1629.
2. Petrikkos G., Skiada A., Lortholary O., Roilides E., Walsh T.J., Kontoyiannis D.P. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 1:S23–S34.
3. 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.
4. Walsh T.J., Melcher G.P., Lee J.W., Pizzo P.A. Infections due to *Trichosporon* species: new concepts in mycology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Curr Top Med Mycol.* 1993;5:79–113.
5. Watson K.C., Kallichurum S. Brain abscess due to *Trichosporon cutaneum*. *J Med Microbiol.* 1970;3(1):191–113.
6. 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.
7. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н, Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2004.
 8. Hajjeh R.A., Blumberg H.M. Bloodstream infection due to *Trichosporon beigelii* in a burn patient: case report and review of therapy. *Clin Infect Dis*. 1995;20(4):913–916.
 9. Тахистов В.В., Пономарев Д.А. *Органическая масс-спектрометрия*. СПб.: ВВМ; 2005.
 10. Emonet S., Shah H.N., Cherkaoui A., Schrenzel J. Application and use of various mass spectrometry methods in clinical microbiology. *Clin Microbiol Infection*. 2010;16(11):1604–1613.
 11. Атлас грибковых заболеваний / Под ред. К.А. Кауфман, Д.Л. Манделла. – М.: Геотар-Медицина, 2010.
 12. Grauer M.E., Bokemeyer C., Bautsch W., Freund M., Link H. Successful treatment of a *Trichosporon beigelii* septicemia in a granulocytopenic patient with amphotericin B and granulocyte colony-stimulating factor. *Infection*. 1994; 22(4):283–286.
 13. Martino R., Salavert M., Parody R., Tomás J.F., de la Cámara R., Vázquez L. et al. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases. *Clin Infect Dis*. 2004;38(3):335–341.
 14. Uzun O., Kocagöz S., Cetinkaya Y., Arıkan S., Unal S. In vitro activity of a new echinocandin, LY303366, compared with those of amphotericin B and fluconazole against clinical yeast isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(5):1156–1157.
 15. Ichikawa T., Sugita T., Wang L., Yokoyama K., Nishimura K., Nishikawa A. Phenotypic switching b-N-acetylhexosamidase activity of the pathogenic yeast *Trichosporon asahii*. *Microbiol Immunol*. 2004;48(4):237–42.
 16. Piwoz J.A., Stadtmauer G.J., Bottone E.J., Weitzman I., Shlasko E., Cunningham-Rundless C. *Trichosporon inkin* lung abscesses presenting as a penetrating chest wall mass. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(10):1025–1027.