

Содержание

Болезни и возбудители

- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чаплин А.В., Лямин А.В., Кондратенко О.В., Поликарпова С.В., Жилина С.В., Федорова Н.И., Коржанова М., Маянский Н.А., Чеботарь И.В.
- 220** Геномные характеристики штаммов *Achromobacter* spp., выделенных от пациентов с муковисцидозом в России
- Попова М.О., Рогачева Ю.А.
- 226** Мукормикоз: современные возможности диагностики и лечения, существующие проблемы и новые тенденции в терапии
- Овсянников Н.В., Билевич О.А.
- 239** COVID-19-ассоциированный легочный аспергиллез
- Ортенберг Э.А.
- 248** Почти два года с COVID-19: некоторые аспекты использования антибиотиков
- Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Пелих Е.В., Яшина Е.Ю., Родионова О.Н., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Клишко Н.Н.
- 255** Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы

Антимикробные препараты

- Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Шек Е.А., Шайдуллина Э.Р., Авраменко А.А., Виноградова А.Г., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Романов А.В., Микотина А.В., Азизов И.С., Дехнич А.В., Козлов Р.С. от имени участников многоцентрового исследования «Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *P. aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России с помощью диско-диффузионного метода»
- 264** Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий)
- Козлов Р.С., Азизов И.С., Дехнич А.В., Иванчик Н.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Микотина А.В., Сухорукова М.В., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В.
- 280** *In vitro* чувствительность к биопенум и другим карбапенемам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и представителей порядка Enterobacterales, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России

Антибиотикорезистентность

- Ромашов О.М., Ни О.Г., Быков А.О., Круглов А.Н., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н.
- 293** Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара и модернизация схем антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19-инфекции
- Хрульнова С.А., Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Фролова И.Н., Бидерман Б.В.
- 305** Генетическое разнообразие ванкомицинорезистентных *Enterococcus faecium*, выделенных из гемокультур больных опухолями системы крови

Опыт работы

- Сыраева Г.И., Мишинова С.А., Колбин А.С., Еременко Е.О.
- 314** Оценка профиля безопасности лекарственных средств, применяемых для патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): обзор литературы
- Валиева Р.И., Лисовская С.А., Исаева Г.Ш.
- 330** Оценка биопленкообразующей активности грибов *Fusarium solani*, выделенных с кожных покровов пациентов

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

Мукормикоз: современные возможности диагностики и лечения, существующие проблемы и новые тенденции в терапии

Попова М.О., Рогачева Ю.А.

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:
Марина Олеговна Попова
Эл. почта: marina.popova.spb@gmail.com

Ключевые слова: мукормикоз, гематологические пациенты, алло-ТГСК, COVID-19, диагностика, позаконазол, липосомальный амфотерицин В, исавуконазол.

Конфликт интересов: статья подготовлена при финансовой поддержке компании Pfizer. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Pfizer.

В последнее десятилетие внедрение новых противогрибковых лекарственных средств и диагностических процедур улучшило прогноз гематологических пациентов с инвазивными микозами (ИМ), и в первую очередь – с инвазивным аспергиллезом. Несмотря на эффективную противогрибковую профилактику против наиболее частых ИМ, обусловленных *Aspergillus* spp., все чаще встречаются ИМ, вызванные редкими возбудителями, резистентными к большинству противогрибковых препаратов, а именно грибами порядка *Mucorales*. Традиционно основной группой пациентов, подверженных данному осложнению, являются крайне иммунокомпрометированные больные, получающие химиотерапию для лечения острого лейкоза и перенесшие аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, и пациенты с реакцией «трансплантат против хозяина», для лечения которой используются глюкокортикостероиды. Однако в настоящее время актуальность данного осложнения значительно возросла из-за пандемии новой коронавирусной инфекции и массового использования глюкокортикостероидов для лечения COVID-19. Несмотря на то что разработаны и внедрены в практику большинства стран мира критерии диагностики ИМ Группы по инфекционным заболеваниям Европейской организации по исследованию и лечению рака и Группы по изучению микозов (EORTC/MSG) 2008 г. и 2020 г., мукормикоз по-прежнему остается трудно диагностируемым ИМ, где фактор быстрой постановки диагноза является основным для успеха терапии. Доступные для терапии ИМ препараты включают полиены, триазолы и эхинокандины. Длительное время препаратом выбора для лечения мукормикоза являлся липосомальный амфотерицин В. Однако появился новый эффективный препарат для терапии как мукормикоза, так и ИМ, вызванных более чем одним возбудителем, – исавуконазол. В этом обзоре представлены новые данные об эпидемиологии мукормикоза и особенностях его диагностики, а также современные международные рекомендации по терапии.

Review

Mucormycosis: modern diagnostics and treatment, existing problems and new trends in antifungal therapy

Popova M.O., Rogacheva Yu.A.

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:
Marina O. Popova
E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Key words: mucormycosis, hematological patients, allo-HSCT, COVID-19, diagnosis, posaconazole, liposomal amphotericin B, isavuconazole.

Conflicts of interest: this article is supported by Pfizer. The opinion expressed in the article is that of the authors and may not reflect the opinions of Pfizer.

Over the last decade, the introduction of new antifungal drugs and diagnostic procedures has improved the prognosis of hematological patients with invasive fungal disease (IFD), primarily invasive aspergillosis. Despite effective antifungal prophylaxis against the most common IFD caused by *Aspergillus* spp., rates of IFD due to rare pathogens being resistant to most antifungal drugs, including mucormycosis have been increased. The main group of patients having a high risk of mucormycosis is deeply immunocompromised patients who received chemotherapy for acute leukemia, patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation, or treated with corticosteroids for graft-versus-host disease. Currently, the urgency of this complication is significantly higher due to COVID-19 pandemic and extensive use of corticosteroids for the treatment of COVID-19. Despite the fact that the criteria for the diagnosis of IFD EORTC/MSG 2008 and 2020 have been developed and implemented into practice in most countries, mucormycosis still remains a difficult-to-diagnose IFD, where the factor of rapid diagnosis is a main factor of treatment success. Medications available for the treatment of IFD include polyenes, triazoles, and echinocandins. For a long time, the drug of choice for the treatment of mucormycosis was liposomal amphotericin B. However, a new effective drug has been approved for the treatment of both mucormycosis and IFD, caused by multiple pathogens – isavuconazole. This review presents new data on the epidemiology of mucormycosis, diagnosis approaches and current international treatment guidelines.

Введение

Мукормикоз – инвазивная грибковая инфекция, обусловленная группой мицелиальных возбудителей порядка Mucorales, которые широко распространены в окружающей среде. Мукормикоз является тяжелой жизнеугрожающей инфекцией, однако относится к редким инвазивным микозам (ИМ).

Уникальность этого ИМ связана с тем, что, с одной стороны, этот микоз редко встречается, но при этом обладает географическими особенностями: в некоторых регионах он встречается чаще и имеет характеристики, подобные эндемичным микозам, например в Индии. Помимо прочего, высокая встречаемость мукормикоза связана с зонами природных и техногенных катастроф. С другой стороны, основную группу пациентов с повышенным риском развития мукормикоза составляют иммунокомпрометированные больные, особенно с онкогематологическими заболеваниями и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), вне зависимости от географического региона.

Благодаря улучшению прогноза иммунокомпрометированных пациентов с инвазивным аспергиллезом (ИА), количество случаев ИМ, обусловленных другими редкими плесневыми грибами, увеличивается с каждым годом [1, 2]. Lee H.-J. и соавт. проанализировали данные 689 пациентов с гематологическими заболеваниями с 2011 по 2018 г., имеющие вероятные или доказанные ИМ, обусловленные плесневыми грибами. У 45 пациентов ИМ были обусловлены редкими плесневыми грибами, при этом чаще других встречался мукормикоз – 57,4% (n = 27) [3].

Мукормикоз вызывается грибами порядка Mucorales – сапрофитами, которые обнаруживаются в почве, компосте, испорченной пище, диких и комнатных растениях и являются патогенными в первую очередь для иммунокомпрометированных пациентов [4].

Мукормикоз – жизнеугрожающая инфекция. Так, в исследовании опубликованных случаев мукормикоза было включено 929 эпизода, а показатели летальности в зависимости от локализации инфекции составили 96% для диссеминированного заболевания, 85% – для поражения желудочно-кишечного тракта и 76% – при поражении легких [1]. Несмотря на то что данная работа была опубликована Roden M. и соавт. 15 лет назад, полученные результаты остаются по-прежнему актуальными, что заставляет весь научный и медицинский мир искать новые подходы и препараты для успешного лечения данного осложнения.

Эпидемиология

Группы риска и частота

С 2005 по 2007 г., по данным одного исследования во Франции, опубликованного Lanternier F. и соавт., был выявлен 101 случай мукормикоза (60 – подтвержденных, 41 – возможных). В 50% случаев мукормикоз был выявлен у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и в 23% – у больных сахарным диабетом.

Медиана времени от постановки основного диагноза до развития мукормикоза составила 8,8 мес. (максимально до 290 мес.) [5]. По данным Noorifard M. и соавт., частота развития мукормикоза в популяции пациентов гематологического профиля составила 4,2% (n = 29/677). Чаще всего данное осложнение развивалось на фоне нейтропении (82,8%; n = 26/29) и у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) (62,1%; n = 18/29) [6]. В другом исследовании, опубликованном в 2012 г. Kurosawa M. и соавт., было проанализировано 2821 пациента, включая 597 пациентов после алло-ТГСК. ИМ развился в 1,3% (38/2821) случаев, среди них мукормикоз составил 16% (n = 6/38). Стоит отметить, что в 5 случаях мукормикоз развился на фоне противоопухолевой химиотерапии [7].

Один из самых крупных систематических обзоров по мукормикозу был опубликован в 2018 г. Jeong W. и соавт. В нем был проанализирован 851 случай мукормикоза, из них у 33% пациентов диагностировались гематологические заболевания, 11% случаев приходилось на больных после алло-ТГСК [8]. Интересен тот факт, что развитие мукормикоза у пациентов гематологического профиля чаще выявлялось в странах Европы, что, вероятно, связано с высокой трансплантационной активностью. Одним из важных факторов развития мукормикоза является использование глюкокортикостероидов (ГКС). Так, например, по данным Jeong W. и Klimko N., ГКС использовались у пациентов с мукормикозом в 33% и 66% соответственно [8, 9]. Гипергликемия, которая может развиваться при длительном использовании ГКС, является одним из факторов развития мукормикоза, хотя в настоящее время нет убедительных данных, влияет ли жесткий контроль гликемии или быстрое снижение дозы ГКС на течение данного осложнения [10].

Еще одним не менее важным фактором риска развития ИМ, обусловленного Mucorales, является не только перегрузка железом сама по себе, но и использование хелаторов железа, например дефероксамина, который является сидерофором для грибов рода *Rhizopus*, стимулируя тем самым их рост и инвазию тканей за счет увеличения поглощения грибами железа [11]. Деферализокс или деферипрон, напротив, продемонстрировали перспективные результаты на мышах с мукормикозом на фоне диабетического кетоацидоза и сидерофорами для грибов не служили [12]. Основные факторы риска развития мукормикоза представлены в Таблице 1.

По оценкам портала Leading International Fungal Infection (LIFE), ежегодная заболеваемость мукормикозом составляет примерно 5 тыс. случаев, и в 15% он развивается на фоне онкологических и гематологических заболеваний. На данный момент описаны случаи ИМ, обусловленные мицелиальными возбудителями Mucorales, практически во всех странах мира. Однако существует значительная разница между развитыми и развивающимися странами. В большинстве случаев в развитых странах данная инфекция развивается у пациентов гематологического профиля или после транс-

Таблица 1. Основные факторы риска развития мукомикоза

Исследование	Факторы риска		
	ТГСК	Нейтропения (АЧН < 0,5 × 10 ⁹ /л)	ГКС
Lanternier F. [5]	12/50	41/50	13/50
Kurosawa M. [7]	1/6	–	–
Noorifard M. [6]	0/29	26/29	–
Klimko N. [13]	18/36	33/36	24/36
Llata E. [14]	3/11	9/11	4/11
Jeong W. [8]	90/851	169/851	273/851

плантации костного мозга/солидных органов, тогда как в Индии наиболее частым предрасполагающим к развитию мукомикоза заболеванием выступает сахарный диабет. При этом данные Prakash H. и соавт. демонстрируют, что заболеваемость в Индии является самой большой в мире и составляет 140 случаев/млн жителей ежегодно [15].

Во время текущей пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) одним из тяжелых осложнений также оказались ИМ, вызванные плесневыми грибами. На данный момент мукомикоз, связанный с COVID-19 (CAM), признан эпидемией в Индии, и каждый случай развития этого серьезного осложнения требует уведомления. По последним данным, в Индии зафиксировано 30 тыс. случаев CAM [16]. Selarka L. и соавт. отметили, что мукомикоз явился эпидемией внутри пандемии в Индии. По данным многоцентрового исследования, с января по март 2021 г. диагноз мукомикоз был установлен у 47/2567 пациентов с сопутствующим заболеванием COVID-19. Важно отметить, что большинство пациентов не были вакцинированы (66% – 31/47) и имели сахарный диабет (76,6% – 43/47). Медиана времени от постановки диагноза COVID-19 до развития мукомикоза составила 12,1 ± 4,6 дней. Все пациенты в качестве терапии получали ГКС [17]. В связи с безусловным ростом заболеваемости мукомикозом на фоне COVID-19, в мае 2021 г. были опубликованы рекомендации Европейской конфедерации по медицинской микологии и Международного общества по микозам у людей и животных (ECMM/ISHAM) по наблюдению и терапии пациентов с данным осложнением в странах с низким и средним уровнем доходов [16].

Таким образом, традиционно основной группой пациентов, подверженных данному осложнению, являются крайне иммунокомпрометированные больные гематологического профиля, получающие химиотерапию для лечения острого лейкоза и перенесшие алло-ТГСК, пациенты с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), для лечения которой используются ГКС, а также пациенты с тяжелой формой сахарного диабета, не получающие необходимую терапию.

В структуре заболеваемости ИМ у гематологических больных мукомикоз является редкой клинической формой: частота у пациентов с гематологическими заболеваниями составляет 0,7%, при этом стоит отметить,

что риск развития данного осложнения значимо выше у реципиентов алло-ТГСК (1%), чем аутологичной ТГСК (0,1%). Чаще всего данное осложнение развивалось до развития инфекции или одновременно с инфекцией, обусловленной грибами *Aspergillus* spp. [18].

Однако в настоящее время эпидемиология изменяется, появляются новые группы риска – пациенты с тяжелым течением COVID-19, что по-прежнему связано с иммуносупрессией и применением ГКС.

Этиология и клинические формы

Наиболее часто этиология мукомикоза представлена такими возбудителями, как *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. и *Lichtheimia* spp., однако она значительно различается между странами. Например, *Rhizopus* spp. (34%), *Mucor* spp. (19%) и *Lichtheimia* spp. (19%) чаще встречаются в странах Европы [19]. Это подтверждает и другое недавно опубликованное исследование образцов почвы из различных географических областей Франции, которое показало, что *Rhizopus arrhizus*, *Mucor circinelloides*, *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizopus microsporus* и *Cunninghamella bertholletiae* обнаруживаются чаще других видов возбудителей мукомикоза [20]. В Индии также наиболее распространенным является *Rhizopus* spp., а кроме того – более редкие виды, которые практически не встречаются в Европе: *Apophysomyces elegans* и *Rhizopus homothallicus* [15].

У гематологических пациентов чаще встречаются мукомикозы, вызванные *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Lichtheimia corymbifera* или сочетанием нескольких редких грибов – *Rhizopus* spp. и *Paecilomyces* spp. [21, 22].

Выделяют следующие клинические формы при поражении Mucorales [13, 22–24]:

- 1) риноцеребральный мукомикоз (25–39%), где первично поражаются придаточные пазухи носа (чаще верхнечелюстные) с возможным распространением на оболочки головного мозга (Рисунок 1а);
- 2) мукомикоз легких (24–30%) (Рисунок 1б);
- 3) мукомикоз кожи и мягких тканей (19–26%), приводящий к язвам или волдырям, покраснению и отеку инфицированной области (Рисунок 1в);
- 4) желудочно-кишечный мукомикоз (2–11%), который редко встречается у взрослых, чаще у недоношенных новорожденных и может привести к развитию желудочно-кишечного кровотечения;
- 5) диссеминированный мукомикоз (15–23%);
- 6) другие редкие клинические формы (поражение почек, сердца, суставов и т.д.).

У гематологических пациентов в более чем 70% случаев основным органом поражения являются легкие; вовлечение придаточных пазух носа (ППН) и диссеминированное поражение органов мукомикозом наблюдались с меньшей частотой [21, 22].

Диагностика мукомикоза

Диагностические мероприятия у пациентов с факторами риска и клиническими признаками, подозрительными на инфекцию, обусловленную Mucorales, следует проводить незамедлительно. Клиническая диагностика

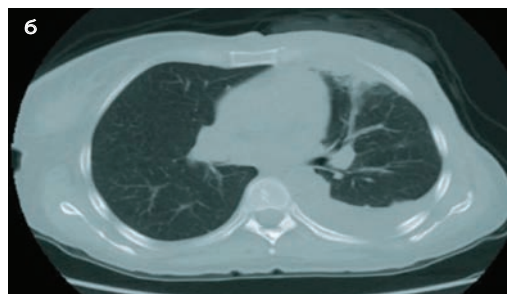


Рисунок 1. Клинические формы мукормикоза

- а – поражение ППН и мягких тканей
 б – поражение легких
 в – поражение мягких тканей передней стенки грудной клетки

зачастую является сложной задачей, так как практически все клинические и рентгенологические признаки не являются специфичными.

С целью проведения клинических исследований новых лекарственных средств, разработки новых методов диагностики, эпидемиологических исследований и сравнения результатов, с учетом клинических

особенностей и сложности диагностики ИМ EORTC/MSG были разработаны критерии определения ИМ, пересмотренные и опубликованные в 2020 г. [23]. Согласно этим критериям, выделяют возможный, вероятный и доказанный ИМ. Критерии, имеющие отношение к установлению диагноза мукормикоза, представлены в Таблице 2. Несмотря на то что критерии

Таблица 2. Критерии диагностики ИМ, вызванных мицелиальными возбудителями, в том числе мукормицетами (EORTC/MSG 2020)

Критерии доказанного мицелиального ИМ					
Критерии доказанного мицелиального ИМ могут применяться к любому пациенту независимо от того, является ли он иммунокомпрометированным или нет.					
Грибы	Микроскопия: стерильный материал	Культура: стерильный материал	Кровь	Серология	Анализ на ДНК, в тканях
Плесневые грибы*	Гистологическое, цитологическое или прямое микроскопическое исследование** образца, полученного с помощью игольной аспирации или биопсии, в котором видны гифы или меланизированные дрожжеподобные формы, сопровождаемые доказательствами инвазии (повреждения тканей)	Рост плесневых грибов из образца, полученного с помощью стерильной процедуры, из обычно стерильного и клинически или рентгенологически аномального участка, соответствующего процессу ИМ, за исключением жидкости БАЛ, образца из полости околоушной или сосцевидной пазухи и мочи	Рост плесневых грибов*** из крови при посеве, например <i>Fusarium</i> spp., в контексте совместимого инфекционного процесса	Не применимо	Амплификация грибковой ДНК с помощью ПЦР в сочетании с секвенированием ДНК при обнаружении плесени в фиксированном формалином и залитом парафином блоке ткани аномального участка, соответствующего процессу ИМ
Критерии вероятного мицелиального ИМ					
Вероятный ИМ требует наличия как минимум 1 фактора макроорганизма, клинических критериев и микологического подтверждения и предлагается только для иммунокомпрометированных пациентов в отличие от критериев доказанного ИМ. Положительный анализ на 1,3-бета-D-глюкан не считается микологическим доказательством какого-либо мицелиального ИМ.					
Факторы макроорганизма	Недавняя нейтропения в анамнезе (< 0,5 × 10 ⁹ нейтрофилов/л [< 500 нейтрофилов/мм ³] в течение > 10 дней), по времени связанная с началом ИМ.				
	Гематологическое злокачественное новообразование, а именно активное новообразование, лечение этого новообразования, а также новообразование, находящееся в стадии ремиссии с наличием указаний на лечение в недавнем прошлом. Эти пациенты будут включать в основном острые лейкозы и лимфомы, а также множественную миелому.				
	Реципиент алло-ТГСК.				
	Реципиент трансплантата солидного органа.				
	Длительное применение ГКС (за исключением пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом) в терапевтической дозе ≥ 0,3 мг/кг в течение ≥ 3 недель за последние 60 дней.				

	<p>Лечение другими признанными иммунодепрессантами Т-клеток, такими как ингибиторы кальциневрина, блокаторы фактора некроза опухоли, моноклональные антитела, специфичные для лимфоцитов, иммуносупрессивные аналоги нуклеозидов (например, цитарабин) в течение последних 90 дней.</p> <p>Лечение признанными иммунодепрессантами В-клеток, такими как ингибиторы тирозинкиназы Брутона (например, ибрутиниб).</p> <p>Наследственный тяжелый иммунодефицит (например, хроническая гранулематозная болезнь, дефицит STAT3 или тяжелый комбинированный иммунодефицит).</p> <p>Острая РТПХ III или IV степени, вовлекающая кишечник, легкие или печень, которая не поддается первой линии терапии ГКС.</p>
Клинические критерии	<p>Легочный аспергиллез</p> <ol style="list-style-type: none"> Наличие на КТ одного из следующих 4 паттернов: плотные, четко очерченные очаги поражения с симптомом ореола или без него; знак воздушного полумесяца; полость; клиновидное и сегментарное или долевоое уплотнение легочной ткани (консолидация). <p>Другие легочные плесневые микозы (включая мукормикоз)</p> <p>То же, что и для легочного аспергиллеза, но также включает симптом обратного ореола.</p> <p>Трахеобронхит</p> <p>Трахеобронхиальные язвы, узелки, псевдомембраны, бляшки или струп, обнаруженные при бронхоскопии.</p> <p>ИМ с поражением носа и ППН</p> <ol style="list-style-type: none"> острая локализованная боль (включая иррадирующую боль в глаза); язва носа с черным струпом; распространение из околоносовой пазухи через костные барьеры, в том числе в глазницу. <p>ИМ с поражением ЦНС</p> <p>Один из следующих 2 признаков:</p> <ol style="list-style-type: none"> очаговые поражения при визуализации; повышение сигнала от твердой мозговой оболочки на МРТ или КТ.
Микологические критерии	<p>Любая плесень (например, <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Scedosporium</i> spp. или <i>Mucorales</i>), полученная при посеве мокроты, жидкости БАЛ, щеточной биопсии бронхов или аспирата.</p> <p>Обнаружение при микроскопии элементов плесневых грибов в мокроте, жидкости БАЛ, щеточной биопсии бронхов или аспирате.</p> <p>Трахеобронхит</p> <p><i>Aspergillus</i> spp., рост культуры из жидкости БАЛ или щеточной биопсии бронхов; обнаружение при микроскопии элементов плесневых грибов в мокроте, жидкости БАЛ, щеточной биопсии бронхов.</p> <p>ИМ с поражением носа и ППН</p> <p>рост плесневых грибов при посеве образцов аспирата из ППН; обнаружение при микроскопии элементов плесневых грибов в образцах аспирата из ППН.</p> <p>Только для инвазивного аспергиллеза</p> <p>Антиген галактоманнана</p> <p>Антиген, обнаруженный в плазме, сыворотке, жидкости БАЛ или СМЖ.</p> <p>Любое одно из следующего:</p> <p>сыворотка или плазма: $\geq 1,0$;</p> <p>жидкость БАЛ: $\geq 1,0$;</p> <p>однократно в сыворотке или плазме: $\geq 0,7$, в сочетании с положительным анализом в жидкости БАЛ $\geq 0,8$;</p> <p>СМЖ: $\geq 1,0$.</p> <p>ПЦР на <i>Aspergillus</i> spp.</p> <p>Любое одно из следующего:</p> <p>плазма, сыворотка или цельная кровь – положительные результаты 2 или более ПЦР-тестов подряд;</p> <p>жидкость БАЛ – положительные результаты 2 или более ПЦР-тестов;</p> <p>как минимум 1 положительный результат ПЦР-теста в плазме, сыворотке или цельной крови и 1 положительный результат ПЦР-теста в БАЛ.</p> <p>Культура <i>Aspergillus</i> spp.</p> <p>Выделенная при посеве мокроты, жидкости БАЛ, щеточной биопсии бронхов или аспирата.</p>
Критерии возможного мицелиального ИМ	
К возможным ИМ относят случаи, которые соответствуют критериям факторов макроорганизма и клиническим критериям, но для которых не было получено микологического подтверждения.	

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ППН – придаточные пазухи носа; ЦНС – центральная нервная система; МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; СМЖ – спинномозговая жидкость.

* Если выделена культура, то необходима ее идентификация до рода или вида.

** Ткани и клетки, полученные для гистологического или цитологического исследования, следует окрашивать красителем метенамин-серебро по методу Гомори – Грококта или реактивом Шиффа с периодической кислотой (PAS) для облегчения обнаружения грибковых структур. По возможности, биологический материал из очагов, связанных с ИМ, следует окрашивать флуоресцентным красителем (например, калькофлуором или бланкофлором).

*** Рост *Aspergillus* spp. при посеве крови редко указывает на эндovasкулярное заболевание и почти всегда свидетельствует о контаминации.

были разработаны преимущественно для клинических исследований лекарственных средств, они получили широкое распространение и активно применяются в рутинной клинической практике.

Согласно рекомендациям европейских (ECIL, AGIHO) и американских (NCCN) профессиональных обществ, существует следующий перечень необходимых исследований (Таблица 3) для установления диагноза ИМ, обусловленного редкими возбудителями, в том числе мукормикоза [24–26].

В нашем центре диагностический алгоритм включает весь необходимый набор мероприятий для установления диагноза мукормикоза. Поскольку мукормикоз является редким ИМ, то все необходимые исследования встроены в диагностический алгоритм для ИМ у гематологических пациентов и реципиентов ТГСК (Рисунок 2).

Методы визуализации

В серии опубликованных исследований диагноз мукормикоза был более вероятным, чем другой ИМ,

Таблица 3. Перечень необходимых исследований для установления диагноза ИМ, обусловленного редкими возбудителями, в том числе мукормикоза

Рекомендации	Уровень доказательности
Общие рекомендации	
Подтверждение ИМ должно быть получено до начала системной противогрибковой терапии.	A
Большинство симптомов являются неспецифичными для грибкового поражения.	A
Комбинация различных методов и регулярный скрининг является обязательным для ранней диагностики ИМ.	A
Микроскопия	
Образцы ткани от пациентов с подозрением на ИМ должны быть исследованы не только культуральным методом, но и микроскопией.	A
Жидкость БАЛ и/или образцы тканей должны быть исследованы с окрашиванием на нейтральные мукополисахариды (ШИК-реакция) и серебрением по методу Гомори – Грокотта и окрашиванием калькофлуором белым.	A
Микологическая культура	
Жидкость БАЛ и/или образцы ткани для диагностики ИМ должны культивироваться на специальных средах.	A
Культуры грибов, полученные из стерильных локусов, должны быть идентифицированы до вида.	A
Обнаружение плесени (например, <i>Aspergillus</i> spp. и <i>Mucorales</i>) в мокроте у пациентов с клиническими признаками ИМ и длительной нейтропенией рассматривается как возможный ИМ.	B
Грибы в моче (при естественном мочеиспускании) у пациента с тяжелой нейтропенией интерпретируются как признак грибковой инфекции.	B
Молекулярная диагностика	
Молекулярная диагностика при помощи ОТ-ПЦР, Multiplex Target и др. до вида.	B
Методы молекулярной диагностики следует использовать в сочетании с другими немикробиологическими методами исследования.	A
Методы визуализации	
Пациентам с фебрильной нейтропенией и отсутствием ответа на первую линию антимикробной терапии необходимо выполнить КТ органов грудной клетки.	A
Признак «гало» или обратного «гало» у пациентов с нейтропенией позволяет с высокой вероятностью предположить ИМ, обусловленный плесневыми грибами.	B
КТ ППН, живота и малого таза для исключения диссеминации мукормикоза.	A
Эндоскопические методы исследования	
Бронхоскопия с БАЛ рекомендована пациентам с изменениями в легких по результатам КТ.	A
Биопсия тканей и/или органов	
При клинической и анатомической доступности необходимо выполнять биопсию пораженных участков.	A

A – высокая достоверность, информация основана на результатах нескольких независимых клинических исследований с совпадением результатов, обобщенных в систематических обзорах.

B – умеренная достоверность, информация основана на результатах нескольких независимых рандомизированных и близких по целям клинических исследований.

C – ограниченная достоверность, информация об эффективности основана на результатах одного клинического исследования.

D – строгие научные доказательства отсутствуют, соответствующие клинические исследования не проводились, информация об эффективности основана на мнениях экспертов.



Рисунок 2. Диагностический алгоритм инвазивных микозов НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (стандартная операционная процедура: инвазивные микозы)

обусловленный плесневыми грибами, если у пациента с нейтропенией обнаруживалось более 10 отчетливых очагов или узловых инфильтратов на КТ легких, плевральный выпот, сопутствующее поражение ППН или признак окклюзии сосудов при отрицательном анализе на галактоманнан в сыворотке крови и БАЛ [27]. Однако следует подчеркнуть, что ни одна из рентгенологических находок не дает достаточной информации о специфичности или чувствительности, которые позволяют исключить или подтвердить диагноз мукормикоза легких, поскольку эти признаки на КТ могут сопровождаться широким спектром инфекционных и неинфекционных заболеваний, особенно у гематологических пациентов [28–30]. При поражении ППН наиболее частым рентгенологическим признаком является синусит, к сожалению, также без признаков, которые позволили бы отличить от бактериальной инфекции. В то же время, помимо стандартного набора КТ-симптомов синусита, при мукормикозе ППН обнаруживается деструкция костной ткани, однако это поздняя находка, и ранних патогномичных симптомов нет [31]. При диагностике поражения глазницы и головного мозга МРТ значительно более чувствительна, чем КТ. Наиболее частым признаком мукормикоза глазницы является отек глазодвигательных мышц [31, 32]. Что касается других участков тела, то ни один из методов визуализации не показал чувствительности или специфичности для мукормикоза. Выполнение КТ ППН, легких и живота целесообразно для стадирования мукормикоза с целью поиска очагов поражения, так как диагноз мукормикоза зачастую устанавливают в

продвинутых стадиях с множественным поражением органов. Также группой экспертов рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ как метода стадирования на этапе диагностики мукормикоза [27].

Таким образом, в связи с частым поражением легких и отсутствием убедительных КТ-симптомов основным подходом к диагностике является фибробронхоскопия с БАЛ, а также биопсия тканей в случае, когда это анатомически и клинически доступно и безопасно. Оптимальным методом биопсии является биопсия под контролем КТ. Однако у гематологических пациентов при диагностике мукормикоза обычно имеется тяжелая тромбоцитопения и может быть коагулопатия, которая может повышать риск для хирургических вмешательств. Поэтому в качестве первого шага при поражении легких предпочтительно выполнение фибробронхоскопии с БАЛ. Методов и анализов для ранней диагностики мукормикоза не разработано. Основными методами диагностики по-прежнему являются КТ органов грудной клетки, ППН, живота с контрастированием, а также МРТ при подозрении на вовлечение головного мозга и ППН.

Профилактика

По данным глобального руководства по диагностике и лечению мукормикоза Cornely O. и соавт., пациентам с нейтропенией или пациентам с РТПХ рекомендуется первичная профилактика позаконазолом в виде таблеток с замедленным высвобождением (В – умеренно) или профилактика с помощью пероральной суспензии позакона-

назола (С – незначительно) [27]. Однако Европейская конференция по инфекциям у пациентов с лейкозами (ECIL-6) не дает рекомендаций по специфической первичной профилактике мукомикоза. Частота мукомикоза у гематологических пациентов низкая, мукомикоз относят к редким ИМ, поэтому первичная лекарственная профилактика отдельно не обсуждается. В то же время в рекомендациях идет речь в целом о профилактике ИМ препаратами, активными в том числе в отношении возбудителей мукомикоза [24].

Интересен тот факт, что, несмотря на высокую эффективность, а также рекомендации по терапии мукомикоза с использованием позаконазола (А – строгая рекомендация при нарушенной функции почек; В – умеренная рекомендация при отсутствии нарушения функции почек), Auberger J. и соавт. сообщили о 13% прорывных ИМ, из них 55% – подтвержденные случаи мукомикоза на фоне профилактики позаконазолом в виде пероральной суспензии. Авторы сходятся во мнении, что основной проблемой применения позаконазола в виде суспензии была плохая биодоступность, связанная с особенностями фармакокинетики лекарственной формы и сопутствующей терапией [33].

Также прорывной мукомикоз был зарегистрирован на фоне применения эхинокандинов и составил 10% случаев в структуре всех прорывных ИМ [34]. В недавно опубликованном исследовании Louis-Auguste J. и соавт. сообщалось о 6 случаях мукомикоза на фоне профилактики микафунгином [35].

Таким образом, специфических рекомендаций по профилактике мукомикоза не существует, однако первичная профилактика мукомикоза у гематологических пациентов и реципиентов ТГСК проводится в рамках профилактики ИМ, обусловленных мицелиальными возбудителями, в группе высокого риска развития ИМ. Несмотря на проведение профилактики в соответствии с современными рекомендациями, необходимо помнить, что по-прежнему имеется вероятность развития прорывного ИМ, в том числе мукомикоза.

Терапия

Успешная терапия мукомикоза основана на междисциплинарном подходе. Ранняя диагностика и раннее начало терапии – ключевые факторы успеха лечения и спасения жизни пациента при развитии этого жизнеугрожающего осложнения. Это демонстрируют данные Chamilos G. и соавт.: более позднее (более чем на 5 дней) назначение амфотерицина В (АмВ) приводило к двукратному увеличению летальности в течение 12 недель (82,9% против 48,6%) по сравнению с пациентами, которым терапия была начата незамедлительно [36].

ИМ, обусловленные *Mucorales*, резистентны ко многим противогрибковым препаратам. Наиболее активным препаратом и препаратом выбора в качестве стартовой терапии мукомикоза уже многие годы является липосомальный АмВ [20]. Также высокую активность в отношении возбудителей мукомикоза демонстрируют новые триазолы – позаконазол и изавуконазол [37, 38].

Длительное время препаратом выбора как эмпирической терапии, так и терапии серьезных и жизнеугрожающих ИМ являлся АмВ. Однако, учитывая профиль нежелательных явлений АмВ дезоксихолата, в первую очередь нефротоксичность, инфузионные реакции и электролитные нарушения, а также наличие более безопасных альтернатив – липидных форм АмВ, его использование сократилось.

В качестве стартовой терапии мукомикоза следует использовать липосомальный АмВ в дозе 5–10 мг/кг в зависимости от наличия поражения ЦНС; если на момент диагностики мукомикоза имеется нарушение функции почек – азолы: изавуконазол или позаконазол внутривенно (Рисунок 3а) [27]. В России позаконазол в форме для внутривенного введения пока недоступен.

Изавуконазол – новый азол, активный в отношении широкого спектра плесневых грибов, в том числе возбудителей мукомикоза. Изавуконазол продемонстрировал свою эффективность в клинических исследованиях как в отношении возбудителей аспергиллеза [38], так и в отношении возбудителей мукомикоза [39].

Изавуконазол исследовался для лечения мукомикоза в многоцентровом исследовании VITAL ($n = 42$), где была показана его эффективность в сравнении с контрольными данными из реестра FungiScore, набранными из 17 центров по всему миру, которые получали первичное лечение на основе АмВ. Всего было включено 37 пациентов, медиана длительности терапии изавуконазолом составила 84 дня (19–179 дней). Общая летальность от всех причин у пациентов, получавших изавуконазол, составила 33% (7/21) и была сопоставима с контрольной группой – 39% (13/33) пациентов ($p = 0,595$). Таким образом, исследование продемонстрировало высокую эффективность нового препарата в терапии ИМ, обусловленного грибами порядка *Mucorales* [40].

Также изавуконазол показал свою эффективность у пациентов с ИМ, обусловленными двумя и более возбудителями. В исследование VITAL было включено 11 пациентов, которые помимо мукомикоза имели ИА. Через 42 дня у 2 пациентов (13,3%) был зарегистрирован полный ответ на терапию изавуконазолом. Общая летальность составила 13,3%. У 12 пациентов были зарегистрированы нежелательные явления, но только у двух они потребовали прекращения терапии. Таким образом, терапия изавуконазолом показала свою эффективность и хороший профиль безопасности у пациентов с ИМ, обусловленными несколькими возбудителями [40].

Лекарственная терапия мукомикоза должна проводиться под контролем визуализирующих методов оценки эффективности терапии, КТ пораженных органов следует проводить через неделю от начала терапии, эффективной в отношении мукомикозов [27]. Последующая терапия зависит от эффективности стартовой терапии (Рисунок 3б).

Помимо эффективной лекарственной терапии мукомикоза, хирургические методы во многих случаях являются обязательным условием успешного лечения. Так, в случае поражения ППН или мягких тканей рекомендована оперативная санация – некрэктомия. В случаях по-



Рисунок 3а. Схема лекарственной терапии мукормикоза (стартовая терапия)

Схема лекарственной терапии переработана из источника Cornely O. и соавт. [21]. Рекомендации представлены с уровнем «решительно рекомендовано» (обозначено зеленым цветом); рекомендации с уровнем «умеренно поддерживает рекомендации по применению и ниже» исключены из схемы.

* Позаконазол в форме для внутривенного введения в России пока недоступен.

поражения внутренних органов или легких хирургическое лечение также рекомендовано с учетом оценки операционного риска.

Третьим обязательным компонентом успешного лечения мукормикоза является контроль основного заболевания, на фоне которого развивается мукормикоз. В случае онкогематологических пациентов – это ремиссия основного заболевания, а также восстановление периферического кроветворения, а именно лейкоцитарного звена.

Современная схема лекарственной терапии мукормикоза у пациентов гематологического профиля согласно глобальным рекомендациям по терапии мукормикоза представлена на Рисунках 3а и 3б.

В 2018 г. ESMO были разработаны критерии для оценки качества лечения мукормикоза, включающие основные положения современных клинических рекомендаций. Критерии позволяют оптимизировать применение противогрибковых препаратов при лечении мукормикоза, а также провести самооценку правильности выбора тактики лечения пациента с мукормикозом. Критерии разработаны в виде удобных в использовании карточек (в том числе на русском языке) и учитывают выбранную тактику в баллах, которые позволяют оценить ее и скорректировать диагностику и лечение мукормикоза. Карточки самооценки представлены на Рисунках 4а и 4б [41].

Заключение

Мукормикоз является тяжелой жизнеугрожающей инфекцией с высокой летальностью и особенной эпидемиологией. Встречается у пациентов с тяжелым сахарным диабетом, крайне иммунокомпрометированных пациентов гематологического профиля, после трансплантации как гемопоэтических стволовых клеток, так и солидных органов. Основные факторы риска – глубокая и продолжительная нейтропения и применение ГКС. Появляются новые группы риска развития мукормикоза – пациенты с тяжелым течением COVID-19 на фоне терапии ГКС. Возбудители мукормикоза зависят от территории проживания пациентов, основными возбудителями у гематологических пациентов являются *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Lichtheimia corymbifera* или комбинация нескольких редких грибов (*Rhizopus* spp. и *Paecilomyces* spp.). Основным органом поражения – легкие. В связи с частым поражением легких и отсутствием убедительных КТ-симптомов основным подходом к диагностике является фибробронхоскопия с исследованием жидкости БАЛ, а также биопсия тканей в случае, когда это анатомически и клинически доступно и безопасно. Методов и анализов ранней диагностики мукормикоза не разработано.

Специфических рекомендаций по профилактике мукормикоза не существует, однако первичная профи-



Рисунок 36. Схема лекарственной терапии мукормикоза (после оценки ответа на стартовую терапию)

Схема лекарственной терапии переработана из источника Cornely O. и соавт. [27]. Зеленым цветом обозначены рекомендации «решительно рекомендовано», желтым – «умеренно рекомендовано», оранжевым – «незначительно» (незначительная часть экспертов поддерживают рекомендации).

лактика у гематологических пациентов и реципиентов ТГСК проводится в рамках профилактики ИМ, обусловленных мицелиальными возбудителями, в группе высокого риска развития ИМ. Ранняя диагностика и раннее начало терапии – ключевые факторы успеха лечения мукормикоза.

В качестве стартовой терапии следует использовать липосомальный АмВ внутривенно. Изавуконазол продемонстрировал свою эффективность в клинических исследованиях как в отношении возбудителей аспергиллеза, так и в отношении возбудителей мукормикоза, а также у пациентов с ИМ, обусловленными более чем двумя воз-

будителями. В качестве стартовой терапии мукормикоза изавуконазол следует предпочесть у пациентов с нарушением функции почек, а также при прогрессировании или токсичности липосомального АмВ после оценки ответа на терапию первой линии.

Хирургические методы лечения в случае поражения ППН или мягких тканей и контроль основного заболевания выступают обязательными условиями успешной терапии мукормикоза. Критерии самооценки для диагностики и лечения мукормикоза, разработанные в виде карточек ЕССМ, являются удобным инструментом оценки правильности выбранной тактики терапии.

Мукормикоз 2018: метод Европейской Конфедерации по Медицинской Микологии (ECMM) для оценки качества лечения мукормикоза

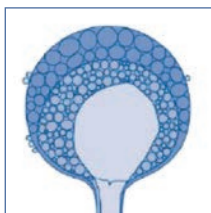
Cornely OA^{1,2}, Kohler P^{1,2}, Mellinshoff SC^{1,2}, Klimko N³

¹ Department I for Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), University of Cologne, Germany

² CEACED Cluster of Excellence, University of Cologne, Germany

³ North Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

DOI: 10.4126/FRL01-006409504



Резюме

Мукормикоз 2012 – метод, позволяющий провести количественную оценку качества лечения мукормикоза.

Мукормикоз 2018 представляет основные положения современных клинических рекомендаций и позволяет оптимизировать применение противогрибковых лекарственных средств.

Максимальная оценка	Посев +	Биопсия +	Посев + и биопсия +
Диагноз	11	13	16
Лечение		8	
Контроль		6	
Всего	25	27	32

Литература

1. Cornely et al. *Clin Microbiol Infect* 2014; 2. Tacke et al. *Mycoses* 2014; 4. Koehler et al. *Infect Dis Clin N Am* 2015; 3. Tissot et al. *Haematol* 2017.



UNIKLINIK
KÖLN



Сентябрь 2018

Рисунок 4а. Критерии Европейской конфедерации по медицинской микологии (ECMM) для оценки качества лечения мукормикоза

Литература

1. Roden M.M., Zaoutis T.E., Buchanan W.L., Knudsen T.A., Sarkisova T.A., Schaufele R.L., et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):634-653. DOI: 10.1086/432579
2. Bitar D., Van Cauteren D., Lanternier F., Dannaoui E., Che D., Dromer F., et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(9):1395-1401. DOI: 10.3201/eid1509.090334
3. Lee H.J., Cho S.Y., Lee D.G., Park C., Chun H.S., Park Y.J. Characteristics and risk factors for mortality of invasive non-*Aspergillus* mould infections in patients with haematologic diseases: a single-centre 7-year cohort study. *Mycoses.* 2020;63(3):257-264. DOI: 10.1111/myc.13038
4. Chen Q., Chen K., Qian S., Wu S., Xu L., Huang X., et al. Disseminated mucormycosis with cerebellum involvement due to *Rhizomucor pusillus* in a patient with multiple myeloma and secondary myelodysplastic syndrome: a case

report. *Exp Ther Med.* 2019;18(5):4076-4080. DOI: 10.3892/etm.2019.8065

5. Lanternier F., Dannaoui E., Morizot G., Elie C., Garcia-Hermoso D., Huerre M., et al. A global analysis of mucormycosis in France: The RetroZygo study (2005-2007). *Clin Infect Dis.* 2012;54(Suppl. 1):35-43. DOI: 10.1093/cid/cir880
6. Noorifard M., Sekhavati E., Jalaei Khoo H., Hazraty I., Tabrizi R. Epidemiology and clinical manifestation of fungal infection related to Mucormycosis in hematologic malignancies. *J Med Life.* 2015;8(Spec Iss 2):32-37. PMID: 28255394
7. Kurosawa M., Yonezumi M., Hashino S., Tanaka J., Nishio M., Kaneda M., et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol.* 2012;96(6):748-757. DOI: 10.1007/s12185-012-1210-y
8. Jeong W., Keighley C., Wolfe R., Lee W.L., Slavin M.A., Kong D.C.M., Chen S.C.-A. The epidemiology and clinical

Мукормикоз 2018	
Диагноз	Нейтропения >10 сут или алло-ТГСК → антиплесневая профилактика 3
	72-96 ч персистирующей лихорадки → КТ легких 3
	КТ легких: симптом «обратного ореола» 2
	– КТ/МРТ: голова, шея, брюшная полость 2
	– симптом «обратного ореола» → БАЛ 1
	– Микроскопия с окраской: калькофлюор белый, увитекс 28 или бланкофор 1
	– Посев 1
	– ПЦР (панфунгальная, <i>Aspergillus</i> , <i>Mucorales</i>) 1
	Микологические тесты отрицательные → биопсия 2
	– Посев 2
Лечение	– Гистология 2
	– Молекулярная диагностика 1
	Мукормицит при посеве → определение вида и чувствительности к антибиотикам <i>in vitro</i> 2
	Хирургическое удаление пораженных тканей с микроскопическим контролем удаленных тканей 2
Контроль	Л-АмВ ≥ 5 мг/кг/с или 1
	Изавуконазол (МКП) или позаконазол (МКП) 3
	Контроль факторов риска: нейтропения, стероиды, гипергликемия, кетоацидоз 2
	КТ – 7-е сутки 2
Контроль	КТ – 14-е сутки 2
	КТ 1 раз в неделю до улучшения состояния 2

Рисунок 4б. Критерии Европейской конфедерации по медицинской микологии (ECMM) для оценки качества лечения мукормикоза

- manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):26-34. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.011
9. Klimko N., Khostelidi S., Shadrivova O., Volkova A., Popova M., Uspenskaya O., et al. Contrasts between mucormycosis and aspergillosis in oncohematological patients. *Med Mycol.* 2019;57:S138-S144. DOI: 10.1093/mmy/mmy116
 10. Kontoyiannis D.P., Lewis R.E. How I treat mucormycosis. *Blood.* 2011;118(5):1216-1224. DOI: 10.1182/blood-2011-03-316430
 11. Maertens J., Demuynck H., Verbeken E.K., Zachée P., Verhoef G., Vandenberghe P., Boogaerts M. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(3):307-312. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701885
 12. Ibrahim A.S., Edwards J.E., Fu Y., Spellberg B. Deferiprone iron chelation as a novel therapy for experimental mucormycosis. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(5):1070-1073. DOI: 10.1093/jac/dkl350
 13. Klimko N.N., Khostelidi S.N., Volkova A.G., Popova M.O., Bogomolova T.S., Zuborovskaya I.S., et al. Mucormycosis in haematological patients: case report and results of prospective study in Saint Petersburg, Russia. *Mycoses.* 2014;57(s3):91-96. DOI: 10.1111/myc.12247
 14. Llata E., Blossom D.B., Khoury H.J., Rao C.Y., Wanne-muehler K.A., Noble-Wang J., et al. A cluster of mucormycosis infections in hematology patients: challenges in investigation and control of invasive mold infections in high-risk patient populations. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;71(1):72-80. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.022
 15. Prakash H., Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi.* 2019;5(1):26. DOI: 10.3390/jof5010026
 16. Rudramurthy S.M., Hoenigl M., Meis J.F., Cornely O.A., Muthu V., Gangneux J.P., et al. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low-and middle-income countries. *Mycoses.* 2021;64(9):1028-1037. DOI: 10.1111/myc.13335
 17. Selarka L., Sharma S., Saini D., Sharma S., Batra A., Waghmare V.T., et al. Mucormycosis and COVID-19: an epidemic within a pandemic in India. DOI: 10.1111/myc.13353
 18. Rogacheva Y., Popova M., Volkova A., Frolova A., Markova I., Pinegina O., et al. Mucormycosis in large cohort of haematological patients after haematopoietic stem cell transplantation and chemotherapy. *Proceedings of 29th ECCMID*, 13-16 April 2019, Amsterdam, Netherlands. Abstract P2256.
 19. Skiada A., Pagano L., Groll A., Zimmerli S., Dupont B., Lagrou K., 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;17(12):1859-1867. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x
 20. Mousavi B., Costa J.M., Arne P., Guillot J., Chermette R., Botterel F., Dannaoui E. Occurrence and species distribution of pathogenic Mucorales in unselected soil samples from France. *Med Mycol.* 2018;56(3):315-321. DOI: 10.1093/mmy/myx051
 21. Klimko N.N., Khostelidi S.N., Shadrivova O.V., Bogomolova T.S., Avdeenko Yu.L., Volkova A.G., et al. Mucormycosis in oncohematology patients (results of the prospective study). *Oncogematologiya.* 2017;12(2):14-22. Russian. (Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадринова О.В., Богомолова Т.С., Авдеев Ю.Л., Волкова А.Г. и соавт. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования). *Онкогематология.* 2017;12(2):1422.) DOI: 10.17650/1818834620171221422
 22. Popova M., Rogacheva Y., Volkova A., Frolova A., Markova I., Shvetsov A., et al. Invasive fungal diseases caused by rare pathogens in large cohort of pediatric and adult patients after hematopoietic stem cell transplantation and chemotherapy. *Blood.* 2019;134(Suppl. 1):4497. DOI: 10.1182/blood-2019-127961
 23. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., Steinbach W.J., Baddley J., Verweij P., et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008
 24. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., Petrikos G., Groll A., Skiada A., et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017;102(3):433-444. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900
 25. Ruhnke M., Cornely O.A., Schmidt-Hieber M., Alakel N., Boell B., Buchheidt D., et al. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-revised 2019 recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses.* 2020;63(7):653-682. DOI: 10.1111/myc.13082
 26. Baden L.R., Swaminathan S., Angarone M., Blouin G., Camins B., Casper C., et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(7):882-913. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0093
 27. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., Chen S.C.A., Dannaoui E., Hochhegger B., et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):e405-e421. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3
 28. Legouge C., Caillot D., Chretien M.L., Lafon I., Ferrant E., Audia S., et al. The reversed halo sign: pathognomonic

- pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? Clin Infect Dis. 2014;58:672-678. DOI: 10.1093/cid/cit929
29. Nam B.D., Kim T.J., Lee K.S., Kim T.S., Kim T.S., Han J., Chung M.J. Pulmonary mucormycosis: serial morphologic changes on computed tomography correlate with clinical and pathologic findings. Eur Radiol. 2018;28:788-795. DOI: 10.1007/s00330-017-5007-5
 30. Hammer M., Madan R., Hatabu H. Pulmonary mucormycosis: radiologic features at presentation and over time. AJR Am J Roentgenol. 2018;210:742-747. DOI: 10.2214/AJR.17.18792
 31. Gupta S., Goyal R., Kaore N.M. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis: battle with the deadly enemy. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;72(1):104-111. DOI: 10.1007/s12070-019-01774-z
 32. Jiang N., Zhao G., Yang S., Lin J., Hu L., Che C., et al. A retrospective analysis of eleven cases of invasive rhino-orbito-cerebral mucormycosis presented with orbital apex syndrome initially. BMC Ophthalmol. 2016;16:10. DOI: 10.1186/s12886-016-0189-1
 33. Auberger J., Lass-Flörl C., Aigner M., Clausen J., Gastl G., Nachbaur D. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: Real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. J Antimicrob Chemother. 2012;67(9):2268-2273. DOI: 10.1093/jac/dks189
 34. Pang K.A., Godet C., Fekkar A., Scholler J., Nivoix Y., Letscher-Bru V., et al. Breakthrough invasive mould infections in patients treated with caspofungin. J Infect. 2012;64(4):424-429. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.12.015
 35. Louis-Auguste J.R., Micallef C., Ambrose T., Upponi S., Butler A.J., Massey D., et al. Fatal breakthrough mucormycosis in a multivisceral transplant patient receiving micafungin: case report and literature review. IDCases. 2018;12:76-79. DOI: 10.1016/j.idcr.2018.03.017
 36. Chamilos G., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. Clin Infect Dis. 2008;47(4):503-509. DOI: 10.1086/590004
 37. Carvalhaes C.G., Rhomberg P.R., Pfaller M., Castanheira M. Comparative activity of posaconazole and systemic azole agents against clinical isolates of filamentous fungi from a global surveillance programme. JAC Antimicrob Resist. 2021;3(2):dlab088. DOI: 10.1093/jacamr/dlab088
 38. Marty F.M., Ostrosky-Zeichner L., Cornely O.A., Mullane K.M., Perfect J.R., Thompson G.R. 3rd, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: A single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16(7):828-837. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2
 39. Maertens J.A., Raad I.I., Marr K.A., Patterson T.F., Kontoyiannis D.P., Cornely O.A., et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016;387(10020):760-769. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9
 40. Marty F.M., Cornely O.A., Mullane K.M., Ostrosky-Zeichner L., Maher R.M., Croos-Dabrera R., et al. Isavuconazole for treatment of invasive fungal diseases caused by more than one fungal species. Mycoses. 2018;61(7):485-497. DOI: 10.1111/myc.12777
 41. Cornely O.A., Köhler P., Mellinshoff S.C., Klimko N. Mucormycosis 2018: The European Confederation for Medical Mycology (ECMM) method for assessing the quality of mucormycosis treatment. Available at: www.ecmm.info/wp-content/uploads/EQUAL-Scorecard-Mucor-2018-Russian_20181031_DOI_QR.pdf. DOI: 10.4126/FRL01-006409504