



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, 2022.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А.
Загадочный *Achromobacter*
- 14 Диникина Ю.В., Шагдилеева Е.В., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Авдеенко Ю.Л., Волкова А.Г., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Колбин А.С., Белогурова М.Б., Бойченко Э.Г., Клишко Н.Н.
Сочетание инвазивного аспергиллеза и мукормикоза у детей: описание клинического случая и результаты многоцентрового исследования

Антимикробные препараты

- 23 Гомон Ю.М., Колбин А.С.
Проблемы оценки экономической эффективности антимикробных препаратов: опыт Российской Федерации

Антибиотикорезистентность

- 31 Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Козлов Р.С.
Практика локального мониторинга антибиотикорезистентности в стационарах различных регионов РФ
- 39 Петрова Л.В., Кузьменков А.Ю., Камышова Д.А., Виноградова А.Г., Гусаров В.Г., Замятин М.Н.
Опыт внедрения онлайн-платформы AMRcloud для локального мониторинга антибиотикорезистентности в многопрофильном стационаре
- 47 Кожушная О.С., Солопова Г.Г., Маркелов М.И., Орил А.Р., Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н., Новичкова Г.А.
Мониторинг мутаций в гене *UL97* цитомегаловируса, ассоциированных с резистентностью к ганцикловиру, у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- 52 Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В., Зубарева Л.М., Кузьменков А.Ю., Колесникова Е.А., Трушин И.В., Борисов И.В., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Новикова О.П., Козлов Р.С.
Mycoplasma genitalium: мониторинг распространения мутаций, связанных с резистентностью к макролидам в России

Микробиологическая диагностика

- 61 Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Миронов К.О., Муравьев А.А.
Современные методы капсульного типирования *Streptococcus pneumoniae*: возможности и доступность для практической лаборатории
- 67 Ивойлов О.О., Кочетов А.Г., Тирских К.А.
Современный подход к хронометражу рабочих мест микробиологической лаборатории

Опыт работы

- 77 Черкасова Ю.И., Кремлева Е.А., Щетинина Ю.С., Сгибнев А.В.
Влияние местного применения раствора, содержащего ионы железа двухвалентного, на эффективность терапии рецидивирующего урогенитального трихомониаза у женщин
- 83 Степанов Н.А., Рукусуева Т.В., Бочанова Е.Н., Боровлева А.В., Ганжа А.В., Носов А.С., Еремина К.И., Соболева В.О.
Оценка микробного загрязнения смартфонов медицинских работников

Сочетание инвазивного аспергиллеза и мукомикоза у детей: описание клинического случая и результаты многоцентрового исследования

Диникина Ю.В.¹, Шагдилеева Е.В.², Хостелиди С.Н.², Шадривова О.В.², Авдеенко Ю.Л.², Волкова А.Г.³, Попова М.О.³, Зубаровская Л.С.³, Богомолова Т.С.², Игнатьева С.М.², Колбин А.С.^{3,4}, Белогурова М.Б.⁵, Бойченко Э.Г.⁶, Клишко Н.Н.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

⁶ СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Елена Владимировна Шагдилеева
Эл. почта: shagdileeva_ev@mail.ru

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, мукомикоз, дети, острый лейкоз, противогрибковая терапия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить факторы риска, этиологию, клинические проявления и результаты лечения сочетания инвазивного аспергиллеза и мукомикоза (ИАМ) у детей.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ данных созданного в Санкт-Петербурге регистра больных инвазивным аспергиллезом (1998–2021 гг.). В исследование включили детей с ИАМ. Для диагностики и оценки эффективности лечения микозов использовали критерии инвазивных микозов EORTC/MSG 2019 г. Также представлен клинический случай ИАМ у ребенка с рецидивом острого лимфобластного лейкоза.

Результаты. В исследование включили 12 детей с ИАМ, что составило 8% всех педиатрических пациентов с инвазивным аспергиллезом (ИА, n = 152). ИАМ развился у детей в возрасте от 4 до 16 лет (медиана – 11,5 лет), преимущественно девочек – 83%, с онкогематологическими (83%) и онкологическими (17%) заболеваниями. Факторами риска развития ИАМ были длительная лимфопения (75%, медиана – 22 дня) и нейтропения (67%, медиана – 30 дней) на фоне приема цитостатиков, системных глюкокортикостероидов и/или иммуносупрессивных препаратов, а также трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Основные возбудители ИА – *Aspergillus niger* (33%), *A. nidulans* (33%) и *A. fumigatus* (17%), мукомикоза – *Lichtheimia corymbifera* (50%) и *Rhizomucor* spp. (50%). На основании критериев EORTC/MSG (2019) «доказанный» мукомикоз установили у 83% пациентов, «вероятный» – 17%. «Вероятный» ИА был у 100% пациентов. Основной локализацией ИАМ были легкие (75%) и околоносовые пазухи (42%), поражение двух и более органов выявили у 33% пациентов. Мукомикоз развился на фоне противогрибковой терапии ИА у 83% больных. Противогрибковую терапию мукомикоза получили 75% больных (липидный комплекс амфотерицина В – 89%, позаконазол – 78%, каспофунгин – 33%), комбинированную противогрибковую терапию – 33%, хирургическое лечение – 50%, сочетание хирургического лечения с противогрибковой терапией – 42%. Общая 12-недельная выживаемость составила 50%. Применение сочетанного хирургического и противогрибкового лечения статистически значимо улучшало выживаемость детей с ИАМ (p = 0,023).

Выводы. Мукомикоз выявили у 8% детей с ИА. У большинства пациентов ИАМ развился при онкогематологических заболеваниях (83%), длительной лимфопении (75%) и нейтропении (67%) на фоне приема цитостатиков, системных ГКС и/или иммуносупрессивных препаратов, а также ГКС. У 83% больных мукомикоз развился на фоне противогрибковой терапии ИА. Развитие ИАМ повышало общую 12-недельную летальность (50%). Сочетание противогрибковой терапии с хирургическим лечением улучшало прогноз ИАМ (p = 0,023).

Original Article

Combination of invasive aspergillosis and mucormycosis in children: a case report and the results of a multicenter study

Dinikina Yu.V.¹, Shagdileeva E.V.², Khostelidi S.N.², Shadrivova O.V.², Avdeenko Yu.L.², Volkova A.G.³, Popova M.O.³, Zubarovskaya L.S.³, Bogomolova T.S.², Ignatyeva S.M.², Kolbin A.S.^{3,4}, Belogurova M.B.⁵, Boychenko E.G.⁶, Klimko N.N.²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Clinical Scientific and Practical Oncological Center, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Children's City Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint-Petersburg, Russia

Диникина Ю.В. и соавт.

Contacts:

Elena V. Shagdileeva

E-mail: shagdileeva_ev@mail.ru

Key words: invasive aspergillosis, mucormycosis, children, acute leukemia, antifungal therapy.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To study risk factors, etiology, clinical signs and treatment outcomes of invasive aspergillosis (IA) and mucormycosis combination (IAM) in children.

Materials and methods. A retrospective review of Saint-Petersburg register (1998–2021) of patients with IA was done and children with IAM were included. EORTC/MSGERG 2019 criteria were used for diagnosing and treatment results evaluation of invasive mycosis. We presented a clinical case of IAM in a child with acute lymphoblastic leukemia relapse.

Results. A total of 12 children with IAM were included. They accounted 8% of all pediatric patients with invasive aspergillosis ($n = 152$). IAM was diagnosed in children with hematological malignancies and solid tumors from 4 to 16 years (median age – 11.5 years), mostly in girls (83%). Main risk factors of IAM were prolonged lymphopenia (75%, median 22 days) and neutropenia (67%, median 30 days) due to chemotherapy, systemic corticosteroids and/or immunosuppressive therapy, as well as HSCT. The predominant etiological agents of IA were *Aspergillus niger* (33%), *A. nidulans* (33%) and *A. fumigatus* (17%), of mucormycosis – *Lichtheimia corymbifera* (50%) and *Rhizomucor* spp. (50%). Based on EORTC/MSGERG 2019 criteria, «proven» mucormycosis was diagnosed in 83% of patients, «probable» – in 17%. «Probable» IA was found in 100% of patients. The most common clinical sites of IAM were the lungs (75%) and paranasal sinuses (43%), multifocal involvement was revealed in 33% of patients. Mucormycosis developed during antifungal therapy of IA in 83% of patients. Antifungal therapy of mucormycosis received 75% of patients (amphotericin B lipid complex – 89%, posaconazole – 78%, caspofungin – 33%), combined antifungal therapy – 33%, surgery – 50%; combination of surgical and antifungal treatment was used in 42% of patients. The overall 12-week survival was 77.8%. The use of combined surgical and antifungal treatment significantly improved the survival of children with IAM ($p = 0.023$).

Conclusions. Mucormycosis was diagnosed in 8% of children with IA. IAM developed mostly in patients with hematological malignancies (83%), prolonged lymphopenia (75%) and neutropenia (67%) against the background of chemotherapy, systemic corticosteroids and/or immunosuppressive therapy, as well as HSCT. In 83% of patients mucormycosis was diagnosed during antifungal therapy for IA. The development of IAM increased overall 12-week mortality (50%). The combination of antifungal therapy with surgical treatment significantly improved prognosis of IAM ($p = 0.023$).

Введение

Инвазивный аспергиллез (ИА) и мукормикоз – тяжелые инфекции с высокой летальностью, которые возникают у иммунокомпрометированных пациентов [1]. Публикации об ИА и мукормикозе у детей немногочисленны и в большинстве случаев основаны на одноцентровых ретроспективных исследованиях. Имеющиеся сведения об этих заболеваниях у взрослых пациентов нельзя транслировать на педиатрическую популяцию ввиду различий в биологии опухолевых заболеваний, подходах к противоопухолевой терапии, а также факторах риска, ассоциированных с сопутствующей патологией [2]. Несмотря на разработанное руководство по диагностике инвазивных микозов (ИМ) EORTC/MSGERG [3], верификация диагноза в рутинной клинической практике может быть затруднена по причине недостаточной специфичности симптомов и эффективности диагностических тестов [4]. Все это определяет важность проведения многоцентровых исследований сочетания инвазивного аспергиллеза и мукормикоза (ИАМ) в различных возрастных категориях с целью выявления факторов риска, оценки прогноза и выживаемости больных. Публикации, касающиеся ИАМ у детей, единичны и ограничены описанием клинических случаев.

Цель исследования – изучить факторы риска, этиологию, клинические проявления и результаты лечения сочетания инвазивного аспергиллеза и мукормикоза у детей.

Материалы и методы

Приведено описание клинического случая ИАМ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у ребенка с рецидивом острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ).

Также приведены данные созданного в Санкт-Петербурге регистра больных «доказанным» или «вероятным» ИА (1998–2021 гг.), который включает 152 ребенка в возрасте от 1 года до 18 лет. Мы провели ретроспективный анализ регистра, ИАМ выявили у 12 детей (8%).

Для постановки диагноза использовали клинические и лабораторные критерии EORTC/MSGERG 2019 г. [3]. Для диагностики ИАМ всем пациентам выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК) в режиме высокого разрешения, по показаниям – КТ околоносовых пазух (ОНП), магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастным усилением, фиброbronхоскопию (ФБС), плевральные и люмбальные пункции, пункции ОНП, а также биопсию тканей и патоморфологические исследования.

Лабораторная диагностика включала серологическое, микроскопическое и культуральное исследования. Наличие галактоманна (ГМ) в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) определяли иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (Bio-Rad, США). Диагностически значимым считали индекс оптической плотности (ИОП) выше «0,5» в сыворотке крови и выше «1,0» в БАЛ. Из биообразцов (мокрота, БАЛ, отделяемое из ОНП и др.) готовили препараты в просветляющей жидкости (10% раствор гидроксида калия в 10% водном растворе глицерина) с добавлением флуоресцирующего маркера (калькофлуор белый). Окрашенный препарат просматривали с использованием люминесцентного микроскопа, отмечали наличие нитей несептированного мицелия, ветвящихся под углом 45–90°, или ветвящегося под острым углом септированного мицелия. Биопсийный, операционный или сек-

ционный материал после фиксации формалином обезжировали и заливали в парафиновые блоки, из которых изготавливали срезы толщиной 4 мкм. Для выявления элементов грибов в тканях срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили PAS-реакцию и окраску по методу Гомори – Грокотта. Для оценки степени токсичности проводимой терапии и регистрируемых осложнений использовали критерии СТСАЕ 4.0.

Полученные в ходе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программного пакета Statistica for Windows v.10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами. Для сравнения двух несвязанных групп по количественным признакам применяли критерий Манна – Уитни. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводили с использованием точного критерия Фишера. При проверке гипотез результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводили с помощью кривых Каплана – Мейера.

Описание клинического случая

Мальчик 10 лет был госпитализирован с поздним изолированным костномозговым рецидивом ОЛЛ (Т-III иммунологический вариант, CD1a+ с коэкспрессией WT1) в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова в состоянии средней тяжести без признаков инфекции. Противорецидивную химиотерапию проводили согласно протоколу ALL REZ BFM 2002 с включением курсов высокодозного метотрексата, этопозида, цитарабина, глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе 6–20 мг/м² на фоне стандартной сопроводительной терапии. Основными осложнениями были постцитостатическая аплазия кроветворения с длительностью агранулоцитоза и лимфопении более 14 дней, нейтропенический энтероколит и околоушный сиалоаденит. На фоне проводимой комбинированной антимикробной терапии инфекционные осложнения были купированы. Для противогрибковой профилактики в периоды постцитостатической аплазии кроветворения применяли микафунгин 2 мг/кг/сут.

После четырех курсов ПХТ и достижения второй клинико-гематологической ремиссии пациенту выполнили алло-ТГСК от гаплоидентичного родственного донора (отец) с использованием миелоаблативного режима кондиционирования (тотальное облучение тела, тиотепа, флударабин). Использовали периферические стволовые клетки после проведения деплеции альфа/бета-Т-лимфоцитов в количестве CD34 + 8,19 × 10⁶/кг массы тела реципиента. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) включала антилимфоцитарный иммуноглобулин, ритуксимаб и абатацепт. Профилактику вирусных и грибковых инфекций в раннем посттрансплантационном периоде проводили ацикловиром и микафунгином. Инфекционными осложнениями в период постцитостатической аплазии кроветворения были оральная мукозит 2 ст. и ассоциированный с *Enterococcus faecium* и *Klebsiella pneumoniae* нейтропенический энтероколит

3 ст. На фоне проводимой антибактериальной терапии осложнения купировали в полном объеме.

Приживление трансплантата зафиксировали на + 10 и + 11 дни по гранулоцитарному и мегакариоцитарному росткам соответственно. По данным контрольного обследования, на + 28 день алло-ТГСК подтвердили ремиссию заболевания и полный донорский химеризм. В качестве последующей антимикробной профилактики пациент получал сульфаметоксазол/триметоприм и ацикловир. На + 40 день алло-ТГСК в связи с ЦМВ-виремией назначили валганцикловир с положительным эффектом. По поводу острой РТПХ кожи 2–3 ст. пациент получал метилпреднизолон 2 мг/кг/сут с положительным эффектом.

На + 100 день больного госпитализировали в стационар с жалобами на сухой кашель и субфебрильную лихорадку. По основному заболеванию сохранялась полная ремиссия. В клиническом анализе крови – лейкопения 1 ст., лимфопения (0,22 × 10⁹/л), тромбоцитопения 1 ст.

На КТ ОГК выявили многочисленные перибронхиальные очаги в обоих легких, с преимущественной локализацией в нижних долях, диаметром до 5,5 мм с нечеткими контурами (Рисунок 1а), в S4 правого легкого – субплевральный инфильтрат с четкими контурами размерами 21 × 17мм (Рисунок 1б).

Выполнили ФБС с исследованием БАЛ: тест на ГМ в БАЛ – положительный (ИОП = 5,75), при посеве выявили *A. niger*.

На основании наличия факторов риска, клинической картины, данных КТ ОГК, а также положительного теста на ГМ и выявления *A. niger* в БАЛ был установлен диагноз «вероятный» ИА с поражением легких. Пациент получал вориконазол в 1-й день 9 мг/кг 2 раза, далее – 8 мг/кг 2 р/сут.

По данным ПЦР анализа БАЛ и крови, выявлены ЦМВ 5,8 × 10² и 9,1 × 10¹ копий ДНК соответственно и вирус герпеса 6 типа – 8,40 × 10¹ копий ДНК в БАЛ, в связи с чем был назначен валганцикловир.

На фоне проводимой комбинированной противогрибковой и противовирусной терапии была достигнута положительная динамика в виде нормализации температуры тела и уменьшения кашля. Далее амбулаторно продолжали терапию суспензией позаконазола 15 мг/кг/сут и валганцикловиром.

Через 3 недели появилась отрицательная динамика: прогрессировала одышка, болевой синдром при вдохе, участился кашель и появились эпизоды фебрильной лихорадки, в связи с чем пациент был повторно госпитализирован. При поступлении – соматический статус тяжелый, обусловлен дыхательной недостаточностью (ДН), фебрильной лихорадкой, а также неврологическими нарушениями в виде эпизодов тонико-клонических судорог. В гемограмме – нейтропения 0,24 × 10⁹/л, лимфопения < 0,09 × 10⁹/л, тромбоцитопения 3–4 ст. В динамике отмечали увеличение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 194 мг/л, результаты прокальцитонинового теста оставались отрицательными (0,118 нг/мл). На КТ ОГК – отрицательная динамика в виде прогрессирования полисегментарных инфильтративных изменений (Рисунок 2). На КТ головного мозга – субконвексально в теменной

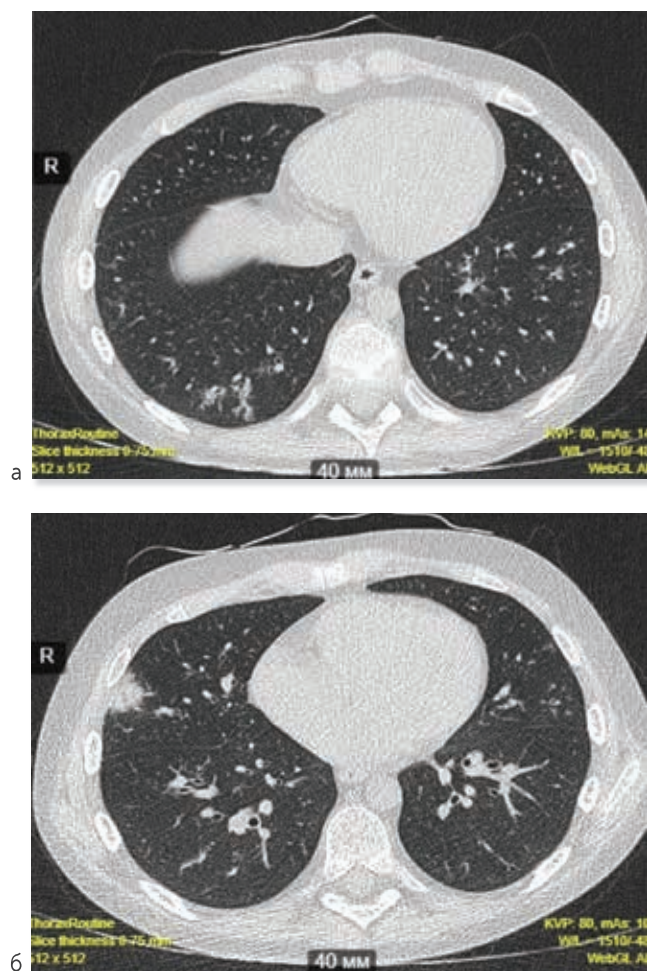


Рисунок 1. КТ органов грудной клетки в дебюте ИА легких

доле справа гиподенсная зона неправильно-округлой формы размерами 4,25 × 4,3 × 3,7 см с четкими ровными контурами; в просвете верхнечелюстных пазух, лобной пазухи, клеток решетчатого лабиринта – уровни патологического содержимого, костной деструкции нет (Рисунок 3а). На МРТ головного мозга с контрастным усилением – повышенное накопление контрастного вещества мягкой мозговой оболочкой в правой теменной области, локальное слабовыраженное утолщение твердой мозговой оболочки над правой теменной областью размерами 46 × 57 × 49 мм (Рисунок 3б).

По результатам КТ и МРТ головного мозга с контрастным усилением, в теменной доле справа диагностированы признаки менингоэнцефалита и пансинусита. Нейрохирургическое вмешательство пациенту не проводили из-за высокого риска интраоперационных осложнений на фоне тяжелого соматического статуса и аплазии кроветворения тяжелой степени.

При исследовании БАЛ: результат теста на ГМ отрицательный (ИОП = 0,62), при посеве роста микроорганизмов не было, ДНК ЦМВ и вирус герпеса 6 типа не выявили. Повторное исследование БАЛ, цитологическое, микробиологическое и ПЦР исследование СМЖ не позволили верифицировать диагноз.

Диникина Ю.В. и соавт.

Сочетание инвазивного аспергиллеза и мукомикоза у детей



Рисунок 2. КТ органов грудной клетки через 1 месяц от начала противогрибковой терапии

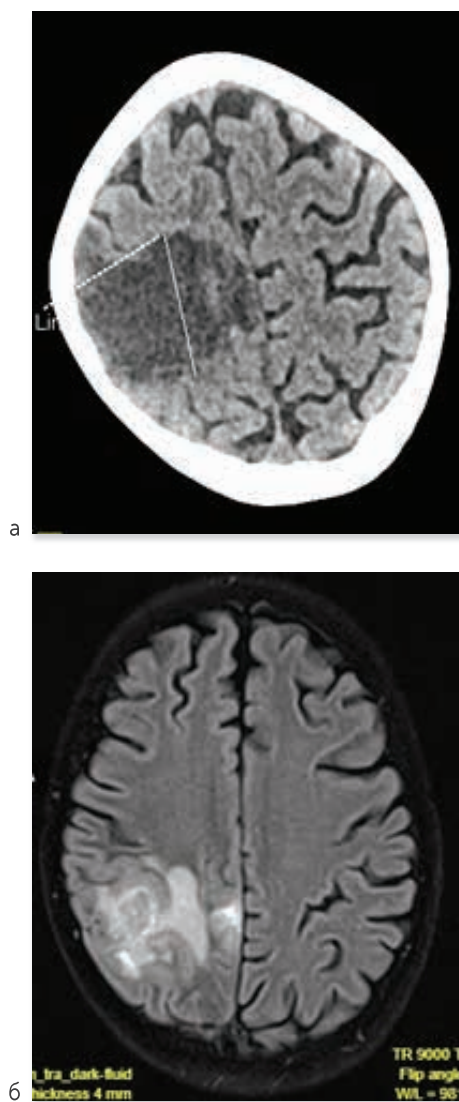


Рисунок 3. МСКТ головного мозга (3а) и МРТ головного мозга с контрастным усилением (3б)

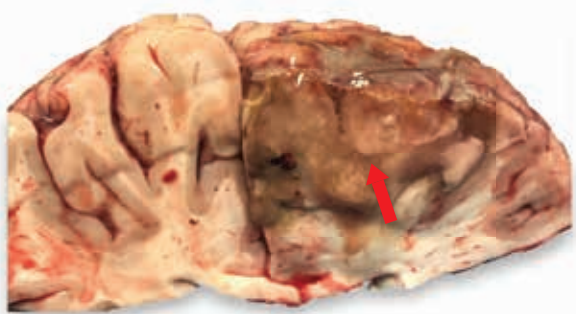


Рисунок 4. Микотическое поражение правой теменной доли головного мозга (аутопсия)

Проводили эскалацию противогрибковой терапии (липидный комплекс амфотерицина В (АмВ) 5 мг/кг/сут, микафунгин 2 мг/кг/сут с последующей заменой на суспензию позаконазола 15 мг/кг/сут) с минимальным клиническим эффектом в виде удлинения эпизодов апирексии, снижения ДН. Несмотря на терапию Г-КСФ, отсутствовали признаки восстановления гемопоэза. В дальнейшем выявили колонизацию ЖКТ панрезистентным штаммом *K. pneumoniae*. Через 2 недели на фоне проводимой массивной антимикробной терапии появи-

лась отрицательная динамика в виде прогрессирования полиорганной недостаточности с последующим летальным исходом. По результатам аутопсии, выявлены множественные очаговые образования в легких и веществе головного мозга (Рисунок 4).

При гистологическом исследовании аутопсийного материала: в ткани легкого выявлен обширный участок некроза, окруженный умеренной воспалительной инфильтрацией из нейтрофилов и макрофагов, единичных гигантских клеток, в некротических массах – скопления широких гиф гриба, определили демаркационную линию, прорастание гиф гриба в сосуды и окружающие ткани (Рисунки 5а, 5б). В ткани мозга – обширные участки некроза с разрастаниями гиф гриба, сходного с мукормицетами, в сосудах – тромбы с гифами грибов, прорастающих в окружающие ткани, в тканях отек, некроз (Рисунки 5в, 5г). Заключение: диссеминированный мукормикоз с крупным участком некроза в легком (первичный очаг), с прорастанием гиф в сосуды, диссеминацией и некрозом мозговых оболочек и ткани мозга (микотический некротический менингоэнцефалит).

Мы включили в исследование 12 детей с «вероятным» ИА и «доказанным» или «вероятным» мукормикозом по критериям EORTC/MSGERC (2019). Сочетанный

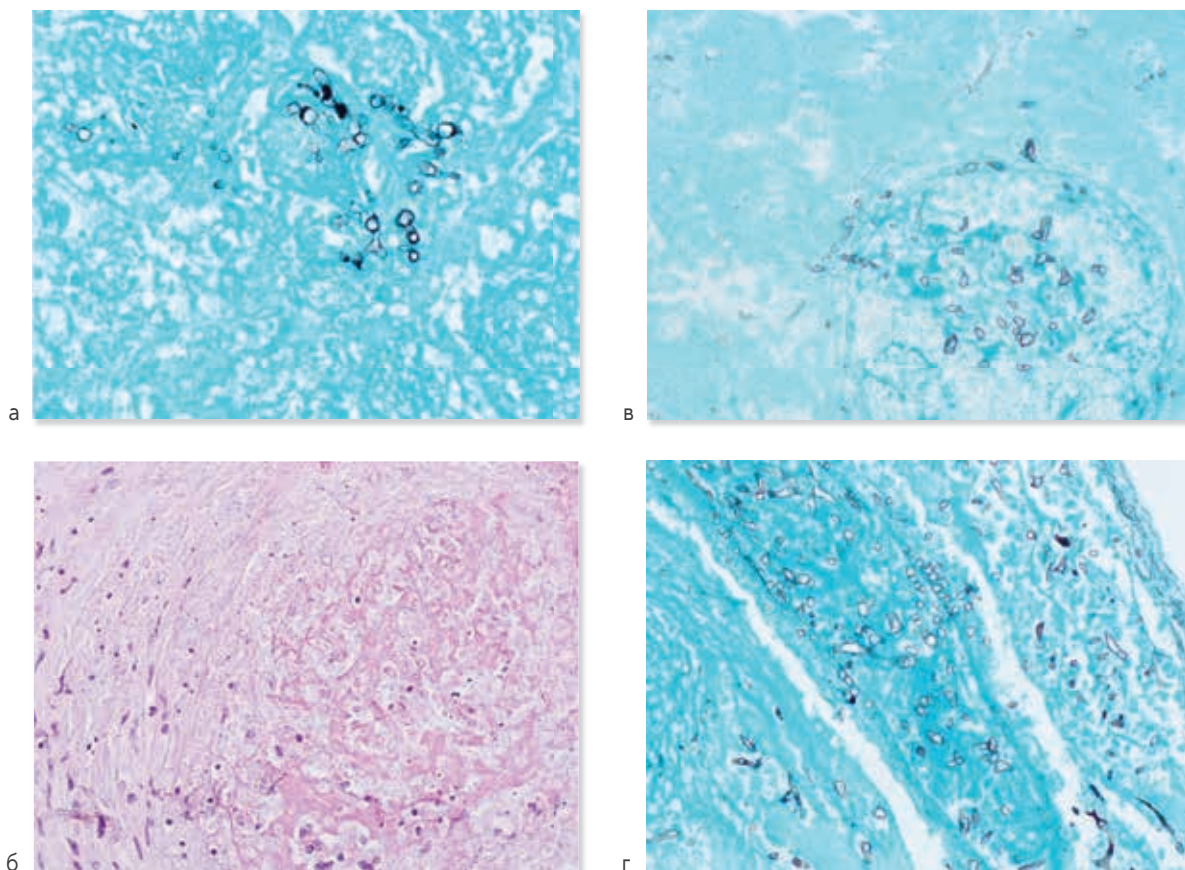


Рисунок 5. Гистологическая картина мукормикоза с поражением легких (5а, 5б) и головного мозга (5в, 5г)

5а – окраска по Грокотту, увеличение ×400

5б – окраска PAS, увеличение ×400

5в – окраска по Грокотту, увеличение ×400

5г – окраска по Грокотту, увеличение ×400

ИАМ развивался у детей в возрасте от 4 до 16 лет (медиана – 11,5 лет), преимущественно у девочек – 83%.

Сочетанный ИАМ выявили только у детей с онкогематологическими (83%) и онкологическими (17%) заболеваниями. Анализ онкогематологических фоновых патологий показал, что ИАМ в педиатрической когорте возникает на фоне ОЛЛ (50%), острого миелоидного лейкоза (30%) и других гемобластозов (20%). У половины всех пациентов ИАМ выявляли как осложнение рецидива основного заболевания (50%) и в 2 раза реже – в периоде ремиссии (25%) или первой активной фазы (25%).

Анализ факторов риска показал, что ИАМ развивался у детей с очень длительной нейтропенией и/или лимфопенией на фоне приема цитостатиков, системных ГКС и иммуносупрессивных препаратов, а также ТГСК (Таблица 1). У одного пациента ИАМ развился на фоне COVID-19.

Клинические признаки ИАМ были неспецифичными: повышение температуры тела > 38,5°C (92%), локальный болевой синдром (67%), кашель (50%) и одышка (50%).

Основной локализацией ИАМ были легкие (75%), ОНП (42%) и ЦНС (17%), поражение двух и более органов выявили у 33% пациентов.

На КТ ОГК при легочной локализации ИАМ выявляли в основном неспецифические инфильтративные (100%) и очаговые изменения (88%), чаще двусторонние (56%). Характерными КТ признаками ИАМ были симптомы «серпа» (44%) и «обратного ореола» (22%).

Большинству больных проводили серологическое исследование БАЛ и/или сыворотки крови – 92%. Положительный результат теста на ГМ выявили у 42% больных. При прямой микроскопии биообразцов ветвящийся под прямым углом несептированный мицелий выявили у 83% детей с ИАМ, ветвящийся под острым углом септированный мицелий – у 17%. При посеве биообразцов мукормицеты были выделены у 50% пациентов, грибы рода *Aspergillus* – у 42%. Возбудителями ИА были *A. niger* (25%), *A. nidulans* (25%), *A. fumigatus* (13%) и неидентифицируемые *Aspergillus* spp. (37%). Возбудителями мукормицеты были *L. corymbifera* (50%) и *Rhizomucor* spp. (50%). При гистологическом исследовании биоптатов, операционного или аутопсийного материала несептированный мицелий выявили у 83% больных.

Согласно критериям EORTC/MSG (2019), диагноз «вероятный» ИА установили у 100% пациентов, «доказанный» мукормикоз – 83%, «вероятный» мукормикоз – 17%.

У 83% больных мукормикоз развился на фоне противогрибковой терапии ИА (вориконазол – 80%, каспифунгин – 10%, АмВ дезоксихолат – 10%), при этом длительность применения антимикотиков составляла от 8 до 300 дней (медиана – 50 дней). Противогрибковую терапию мукормикоза проводили у 75% больных. У 25% пациентов диагноз был установлен посмертно. Наиболее часто использовали липидный комплекс АмВ (89%) и позаконазол (78%), реже каспифунгин (33%); треть пациентов (33%) получала комбинированную противогрибковую

Таблица 1. Факторы риска развития ИМ

Факторы риска	N	%
Лимфопения < 1,0 × 10 ⁹ /л (медиана – 22 дня)	9	75
Нейтропения < 1,0 × 10 ⁹ /л (медиана – 30 дней)	8	67
Глюкокортикостероиды	8	67
Иммуносупрессивные препараты	6	50
Реципиенты ТГСК (алло-ТГСК)	6 (3)	50 (25)
РТПХ	5	42

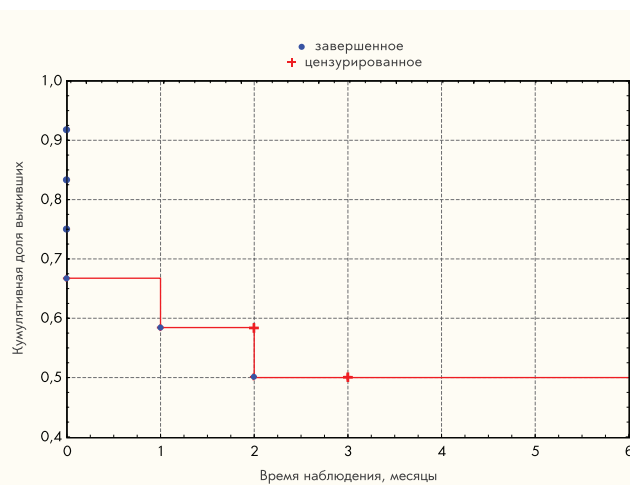


Рисунок 6. Общая выживаемость детей с ИАМ (по Каплану – Майеру)

ую терапию. Хирургическое лечение проводили у 50% пациентов, хирургическое лечение в комбинации с противогрибковой терапией – 42%. Продолжительность лечения составила от 7 до 173 дней (медиана – 20 дней).

Общая 12-недельная выживаемость пациентов составила 50% (Рисунок 6). Установлено, что применение противогрибковой терапии и хирургического лечения статистически значимо улучшало выживаемость детей с ИАМ ($p = 0,023$).

Обсуждение

Проблема сочетанных ИМ у детей с онкогематологическими заболеваниями стала актуальной в связи с расширением показаний к интенсификации противоопухолевой терапии с использованием агрессивной полихимиотерапии (ПХТ), алло-ТГСК, а также новых иммуносупрессивных препаратов в лечении РТПХ. Кроме того, увеличение количества антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов делают возможным купирование инфекционных осложнений у большей части больных. Однако их широкое, а иногда избыточное использование могут способствовать формированию устойчивых штаммов микроорганизмов, развитию прорывных и сочетанных ИМ, являющихся в ряде случаев причиной неудач терапии.

Высокий риск развития ИМ у детей с онкогематологическими заболеваниями обусловлен повреждением естественных барьеров, дефектами клеточно-опосредованного иммунного ответа, а также дефицитом фа-

гоцитов [4]. Непосредственные факторы риска: ПХТ по поводу ОМЛ или ОЛЛ с высоким риском рецидива, иммуносупрессивная терапия при тяжелой апластической анемии, тяжелый наследственный иммунодефицит, длительное использование ГКС (> 0,3 мг/кг в течение > 3 недель), нейтропения > 10 дней, лимфопения, алло-ТГСК, а также РТПХ 3–4 ст. [3–5]. В ряде публикаций отмечено, что у пациентов с мукормикозом длительность нейтропении (30 дней vs. 14 дней, $p = 0,0001$) и лимфопении (25 дней vs. 14 дней, $p = 0,001$) была большей по сравнению с больными ИА, а также чаще применяли алло-ТГСК (44% vs. 28%, $p = 0,001$) [6, 7]. При анализе фоновых состояний и факторов риска ИМ мы получили аналогичные данные.

За период с 1979 по 2021 г. найдено всего 7 публикаций с описанием случаев ИАМ у детей с онкологическими заболеваниями, при этом следует отметить, что у большей части пациентов фоновой патологией были ОМЛ и ОЛЛ [8–12], как и у наших пациентов. Единичные случаи сочетания данных микозов описаны у детей с солидными опухолями [13, 14] (Таблица 2).

Наиболее частой формой ИА и мукормикоза у пациентов с онкогематологическими заболеваниями является легочная (90–97% vs. 61–76%), однако при мукормикозе значимо чаще выявляли диссеминацию (42% vs. 8%, $p = 0,001$) [5, 7, 15, 16]. Для ИАМ также характерна более частая диссеминация процесса (45%), значительно ухудшающая прогноз заболевания [5, 8, 11, 16]. В нашем исследовании основной локализацией инфекционного процесса также были легкие (75%), а у 33% детей выявили поражение двух и более органов.

Клинические симптомы ИА и мукормикоза в большинстве случаев неспецифичны, наиболее частыми являются фебрильная лихорадка (89% vs. 87%), кашель при поражении легких (61% vs. 74%) [7]. Следует отметить, что клинические симптомы при мукормикозе характеризуются большей степенью тяжести [6, 7, 17]. При сочетанном ИАМ, согласно полученным нами данным, у большинства детей основным симптомом было повышение температура тела > 38,5°C (92%), при этом кашель мы наблюдали только у половины детей.

Использование КТ для диагностики вызванных плесневыми грибами ИМ показало большую вариабельность рентгенологических симптомов, при этом выявлены при-

знаки для дифференциальной диагностики легочного ИА и мукормикоза [3]. Для легочного ИА у пациентов с нейтропенией характерно наличие очагов или инфильтратов с/без симптома «ореола», тогда как мукормикоз характеризуется формированием множественных очагов (> 10) с симптомом «обратного ореола», очагами деструкции и гидроторакса [18, 19]. Анализ данных нашего регистра показал, что в основном на КТ ОГК выявляли неспецифические изменения, но у детей с ИАМ нередко наблюдали симптомы «серпа» (44%) и «обратного ореола» (22%). Определение ГМ при ИА в биологических жидкостях (ИОП: кровь > 0,7, БАЛ > 1,0, СМЖ > 1,0) имеет высокую диагностическую ценность у пациентов с нейтропенией, однако следует помнить о снижении чувствительности теста на фоне терапии противогрибковыми препаратами с антиплесневой активностью [20]. Микробиологическая диагностика ИМ остается ведущим методом верификации возбудителя, при этом у пациентов с мукормикозом частота выделения патогена характеризуется большей частотой по сравнению с ИА (55–89% vs. 17–39%) [21]. По данным Skiada A. и соавт., частота положительного посева при мукормикозе составила 74%, тогда как молекулярная идентификация методом секвенирования оказалась успешной в 40% случаев; посмертно диагноз был поставлен у 4% пациентов [15]. Наибольшая диагностическая ценность достигается при использовании всех вышеперечисленных методов с повторным исследованием материала из очагов поражения. По данным опубликованных исследований, этиология ИА и мукормикоза у онкогематологических пациентов варьирует [5, 10, 13, 14]. Мы установили, что возбудителями мукормикоза являлись *L. coenobifera* (50%) и *Rhizomucor* spp. (50%), а среди возбудителей ИА доминировали *A. niger* (25%) и *A. nidulans* (25%), что не противоречит литературным данным.

Известно, что мукормикоз нередко возникает на фоне терапии вориконазолом, который неактивен против мукормицетов [16, 22]. В нашем исследовании также отмечено развитие мукормикоза на фоне терапии ИА у большей части больных (83%).

Кроме этого, следует помнить об особенностях фармакокинетики суспензии позаконазола, когда даже при назначении корректной дозы препарата уровень в сыроворотке крови может быть неоптимальным для клини-

Таблица 2. Публикации о сочетании инвазивного аспергиллеза и мукормикоза у детей с онкологическими заболеваниями

Авторы	Количество случаев	Фоновое заболевание	ВДХТ + алло-ТГСК	Локализация поражения
Щадривова О.В. и соавт. [8]	5	онкогематологическое	НД	НД
Allan B.T. и соавт. [9]	1	онкогематологическое	Да	Легкие
Chermetz M. и соавт. [14]	1	глиома ствола головного мозга	Нет	Орофациальная локализация + легкие
Klimko N.N. и соавт. [10]	14	онкогематологическое заболевание	Нет	Диссеминированное поражение, легкие (68%)
McIntock L. и соавт. [12]	1	острый миелоидный лейкоз	Нет	Легкие
Montagna M.T. и соавт. [13]	1	неверифицированная солидная опухоль	Нет	НД
Scheld W.M. и соавт. [11]	1	острый лимфобластный лейкоз	Нет	Диссеминированное поражение (головной мозг, легкие, печень, селезенка)

ВДХТ – высокодозная химиотерапия; НД – нет данных.

ческой эффективности [23, 24]. В настоящее время в России доступны новые лекарственные формы позаконазола (таблетированная и в/в формы), которые отличаются значительно лучшими фармакокинетическими показателями по сравнению с суспензией для приема внутрь [25–28].

Согласно международным рекомендациям ESCMID-ECMM, препарат выбора для лечения ИА у детей – вориконазол (с 2 до 12 лет: 18 → 16 мг/кг/сут, с 12 лет: 12 → 8 мг/кг/сут), альтернативный препарат – липосомальный АмВ 5 мг/кг/сут (BII), с меньшим уровнем рекомендации можно использовать каспифунгин (CII), липосомальный АмВ + эхинокандин (CII), липидный комплекс АмВ (CII) и итраконазол (CIII), а АмВ дезоксихолат не рекомендован к применению (DII) [28].

Отдельных рекомендаций по лечению ИАМ у детей не опубликовано. Согласно рекомендациям ESCMM/MSGERC (2019), лечение мукормикоза должно быть начато незамедлительно и включать хирургическое вмешательство (AI), коррекцию основного заболевания и раннюю противогрибковую терапию (AII). Препарат выбора для стартовой терапии мукормикоза – липосомальный АмВ 5 мг/кг/сут (AII), в случаях поражения ЦНС в дозе 10 мг/кг/сут (AIII), альтернативные препараты – липидный комплекс АмВ 5 мг/кг/сут (BII). Изавуконазол или позаконазол назначают при невозможности (почечная недостаточность и пр.) или неэффективности применения указанных форм АмВ, а также после стабилизации состояния пациента. При этом рекомендовано использовать таблетированную или в/в форму позаконазола: в качестве препарата первой линии позаконазол получил уровень доказательности BII для таблетированной или в/в формы препарата и CII – для суспензии. При «терапии спасения» авторы рекомендаций однозначно отдают предпочтение в/в и таблетированной формам позаконазола (AII) в связи с особенностями фармакокинетики суспензии позаконазола. АмВ дезоксихолат не рекомендован к применению (DII) [29].

По данным нашего исследования, для лечения ИАМ использовали в основном препараты второй линии.

Хирургическое лечение проводили только половине больных. Сочетание лекарственной терапии и хирургического лечения провели лишь у 42% детей.

Прогноз для сочетанного ИАМ остается неблагоприятным, особенно в случаях диссеминированных форм заболевания и у пациентов после алло-ТГСК. В полном объеме оценить исходы лечения сочетанного ИАМ у детей, представленных в литературе, невозможно по причине описания результатов в исследуемых когортах в целом, без разделения по возрастным категориям. Результаты нашего исследования показали низкую общую 12-недельную выживаемость детей с ИАМ – 50%. Однако факторами благоприятного прогноза являются ранняя диагностика, своевременное начало адекватной противогрибковой терапии в сочетании с хирургическим удалением очагов поражения, достижение контроля фонового заболевания и нейтропении [5, 7, 14, 15]. Полученные нами результаты подтверждают, что сочетание хирургического лечения и противогрибковой терапии у детей статистически значимо улучшают 12-недельную выживаемость ($p = 0,023$).

Заключение

Использование в лечении детей с онкогематологическими и онкологическими заболеваниями новых медицинских технологий (ВДХТ, ТГСК или трансплантации солидных органов, иммуносупрессивной терапии и т.д.) привело к увеличению частоты ИМ в данной когорте. В настоящее время разработаны отдельные рекомендации по диагностике, профилактике и лечению ИА и мукормикоза, что существенно увеличило выживаемость в данных группах педиатрических пациентов. Наше исследование выявило достаточно высокую частоту сочетания ИА и мукормикоза у детей. В большинстве случаев мукормикоз развился на фоне противогрибковой терапии ИА. Сочетание ИА и мукормикоза характеризуется высокой общей летальностью, а применение противогрибковой терапии в комбинации с хирургическим лечением улучшало выживаемость пациентов.

Литература

- Patterson T.F., Donnelly J.P. New concepts in diagnostics for invasive mycoses: non-culture-based methodologies. *J Fungi*. 2019;5(9):1-10. DOI: 10.3390/jof5010009
- Lehrnbecher T., Schönig S., Poyer F., Georg J., Becker A., Gordon K., et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases in children with hematological malignancies and/or allogenic hematopoietic stem cell transplantation: results of a prospective multicenter study. *Front Microbiol*. 2019;10:681. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00681
- Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., Steinbach W.J., Baddley J.W., Verweij P.E., 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
- Dvorak C.C., Fisher B.T., Sung L., Steinbach W.J., Nieder M., Alexander S., et al. Antifungal prophylaxis in pediatric hematology/oncology: new choices and new data. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(1):21-26. DOI: 10.1002/pbc.23415
- Fisher B.T., Robinson P.D., Lehrnbecher T., Steinbach W.J., Zaoutis T.E., Phillips B., et al. Risk factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;7(3):191-198. DOI: 10.1093/jpids/pix030
- 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;54:35-43. DOI: 10.1093/cid/cir880

7. Klimko N., Khostelidi S., Shadrivova O., Volkova A., Popova M., Uspenskys O., et al. Contrasts between mucormycosis and aspergillosis in oncohematological patients. *Med Mycol.* 2019;57:S138-S144. DOI: 10.1093/mmy/mmy116
8. Shadrivova O.V., Khostelidi S., Borzova Yu.V., Desyatik E.A., Volkova A.G., Popova M.O., et al. Combination of invasive aspergillosis and mucormycosis in oncohematological patients. *Oncohematology.* 2018;12(4):8-17. Russian. (Шадринова О.В., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Волкова А.Г., Попова М.О. и соавт. Сочетание инвазивного аспергиллеза и мукормикоза у онкогематологических больных. *Онкогематология.* 2017;4(12):8-17.) DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-8-17
9. Allan B.T., Patton D., Ramsey N., Day D. Pulmonary fungal infections after bone marrow transplantation. *Pediatr Radiol.* 1988;18:118-122. DOI: 10.1007/BF02387554
10. Klimko N.N., Khostelidi S.N., Volkova A.G., Popova M.O., Bogomolova T.S., Zuborovskaya L.S., et al. Mucormycosis in haematological patients: case report and results of prospective study in Saint Petersburg, Russia. *Mycoses.* 2014;57(Suppl. 3):91-96. DOI: 10.1111/myc.12247
11. Scheld W.M., Royston D., Harding S.A., Hess C.E., Sande M.A. Simultaneous disseminated aspergillosis and zygomycosis in a leukemic patient. *South Med J.* 1979;72(10):1325-1328. DOI: 10.1097/00007611-197910000-00029
12. McLintock L.A., Gibson B.E., Jones B.L. Mixed pulmonary fungal infection with *Aspergillus fumigatus* and *Absidia corymbifera* in a patient with relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2005;128(6):737. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05379.x
13. Montagna M.T., Lovero G., Coretti C., Martinelli D., Delia M., De Giglio O., et al. SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and nonhematological patients. *Infection.* 2014;42(1):141-151. DOI: 10.1007/s15010-013-0539-3
14. Chermetz M., Gobbo M., Rupel K., Ottaviani G., Tirelli G., Bussani R., et al. Combined orofacial aspergillosis and mucormycosis: fatal complication of a recurrent pediatric glioma – case report and review of literature. *Mycopathologia.* 2016;181:723-733. DOI: 10.1007/s11046-016-0021-8
15. 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
16. Marty F.M., Cosimi L.A., Baden L.R. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med.* 2004;350:950-952. DOI: 10.1056/NEJM200402263500923
17. Jung J., Kim Y., Lee H.J., Park Y.S., Lee S.O., Choi S.H., et al. Comparison of computed tomographic findings in pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:684.e11-e18. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.03.019
18. Marchiori E., Zanetti G., Escuissato D.L., Soares Souza A., de Souza Portes Meirelles G., Fagundes J., et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest.* 2012;141:1260-1266. DOI: 10.1378/chest.11-1050
19. Park S.Y., Kim S.H., Choi S.H., Sung H., Kim M.-N., Woo J.H., et al. Clinical and radiological features of invasive pulmonary aspergillosis in transplant recipients and neutropenic patients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:309-315. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00499.x
20. Marr K.A., Laverdiere M., Gugel A., Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1762-1769. DOI: 10.1086/429921
21. Guinea J., Escibano P., Vena A., Munoz P., Martinez-Jimenez M., Padilla B., et al. Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PLoS One.* 2017;12:e0179136. DOI: 10.1371/journal.pone.0179136
22. Trifilio S.M., Bennett C.L., Yarnold P.R., McKoy J.M., Parada J., Mehta J., et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:425-429. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705614
23. Schlemmer F., Lagrange-Xelot M., Lacroix C., de La Tour R., Socié G., Molina J.M. Breakthrough *Rhizopus* infection on posaconazole prophylaxis following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:551-552. DOI: 10.1038/bmt.2008.199
24. Kishel J.J., Sivik J. Breakthrough invasive fungal infection in an immunocompromised host while on posaconazole prophylaxis: an omission in patient counseling and follow-up. *J Oncol Pharm Pract.* 2008;14:189-193. DOI: 10.1177/1078155208094123
25. Oh J., Kang C.I., Kim S.H., Huh K., Cho S.Y., Chung D.R., et al. Antifungal prophylaxis with posaconazole tablet and oral suspension in patients with hematologic malignancy: therapeutic drug monitoring, efficacy and risk factors for the suboptimal level. *Mycoses.* 2020;63(1):89-94. DOI: 10.1111/myc.13020
26. Guarascio A.J., Slain D. Review of the new delayed-release oral tablet and intravenous dosage forms of posaconazole. *Pharmacotherapy.* 2015;35(2):208-209. DOI: 10.1002/phar.1533
27. Veselov A.V. The tablet formulation of posaconazole: clinical pharmacology and the use in patients with hematologic malignancies. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia.* 2020;22(2):96-117. Russian. (Веселов А.В. Таблетированная форма позаконазола: клиническая фармакология и актуальные данные практического применения в онкогематологии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020;22(2):96-117.) DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.96-117
28. Warris A., Lehrnbecher T., Roilides E., Castagnola E., Brüggemann R., Groll A. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(9):1096-1113. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.05.019
29. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., Chen S., Dannaoui E., Hochhegger B., et al. Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. 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