

УДК 616-002.828:616-9

ГЛАВНОЕ О ЗИГОМИКОЗЕ (ОБЗОР)

Хостелиди С.Н.

Кафедра клинической микологии, иммунологии и
аллергологии ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава,
Санкт-Петербург, Россия

© Хостелиди С.Н., 2006

Представленный обзор посвящен эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике и лечению зигомикоза.

Ключевые слова: амфотерицин В, антимикотики, зигомикоз, клинические формы, *Zygomycetes*

THE PRINCIPAL ABOUT ZYGOMYCOSIS (REVIEW)

Khostelidi S.N.

Department of Clinical Mycology, Immunology and
Allergology, SEI APE SPb MAPE, Saint-Petersburg, Russia

© Khostelidi S.N., 2006

This review is devoted to epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic procedures and the treatment zygomycosis.

Key words: Amphotericin B, antimycotics, clinical presentations, *Zygomycetes*, zygomycosis

ВВЕДЕНИЕ

Зигомикоз не очень часто встречающееся заболевание, по сравнению с другими оппортунистическими микозами, такими как кандидоз и аспергиллез. Первый случай зигомикоза описан Paultauf в 1885 г. [1]. Его описание достаточно полное для предположения о том, что возбудителем заболевания является *Absidia corymbifera*. Первое время большинство возбудителей зигомикоза относили к грибам рода *Mucog*, однако позднее их повторно классифицировали в различные роды и семейства порядка *Mucorales*.

Вскоре стало очевидным, что среди возбудителей зигомикоза преобладают *Rhizopus* spp., а не *Mucog* spp. По мере накопления информации о данной патологии, стала очевидна связь зигомикоза с онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, длительным применением антибиотиков, кортикостероидов, дефероксамина, иммуносупрессоров.

По мере совершенствования диагностики расширился спектр возбудителей. Наряду с представителями родов *Rhizopus*, *Mucog* и *Absidia*, стали идентифицировать виды родов *Rhizomucor*, *Apophysomyces*, *Saksenaea*, *Cunninghamella*, *Cokeromyces*, и *Syncephalustrum* spp.

Соответственно, описания клинической картины заболевания также стали более разнообразными. Если ранее выделяли преимущественно риноцеребральный, легочный и диссеминированный формы зигомикоза, то к настоящему времени стали также известны гастроинтестинальная, кожная и подкожная формы, аллергическая реакция и бессимптомная колонизация [2].

С совершенствованием клинко-лабораторных методов стало возможным установить диагноз на более ранних стадиях заболевания, а благодаря разработкам новых хирургических методов лечения и успехам антимикотической терапии в настоящее время удается избежать 100% летальности, которая сопутствовала зигомикозу в недалеком прошлом.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители зигомикоза - низшие грибы в царстве грибов являются представителями самостоятельного отдела — *Zygomycota*. Этот отдел разделен на два класса: *Trichomyces*, которые не являются патогенными для человека, и *Zygomycetes*, который содержит патогенные виды.

Класс *Zygomycetes* подразделен на три порядка: *Mucorales*, *Mortierellales* и *Entomophthorales*. Порядок *Mucorales* разделен на пять семейств: *Mucogaceae*, *Cunninghamellaceae*, *Saksenaaceae*, *Thamnidiaceae*, *Syncephalastraceae*. К семейству *Mucogaceae* относят представителей родов *Rhizopus*, *Mucog*, *Absidia*, *Rhizomucor* и *Apophysomyces* - наиболее частых возбудителей зигомикоза.

Зигомикоз у людей преимущественно вызывают микромицеты рода *Rhizopus*, главным образом, *Rhizopus oryzae* и *Rhizopus microsporus*. Реже возбудителями заболевания являются *Mucog* spp. (*M. indicus*, *M. circinelloides* и др.). В семействе *Cunninghamellaceae* только *Cunninghamella bertholletiae* является патогенным для человека.

Род *Saksenaea* включает только *Saksenaea vasiformis*, род *Cokeromyces* (семейство *Thamnidiaceae*) также содержит один вид, который может колонизировать кишечник и урогенитальный трактат. *Syncephalustrum racemosum* и *Mortierella wolfii* не вызывают заболевания у человека, но являются возбудителями зигомикоза у крупного рогатого скота.

Порядок *Entomophthorales* включает в себя два семейства *Ancylistaceae* (с родом *Conidiobolus*) и *Basidiobolaceae* (с родом *Basidiobolus*). Все случаи заболевания человека базидиоболомикозом вызваны видом *Basidiobolus ranarum*. Род *Conidiobolus* содержит несколько видов, патогенных для млекопитающих. Основным возбудителем заболеваний у человека считают *Conidiobolus coronatus*. Большинство членов порядка *Entomophthorales* являются патогенами насекомых и других беспозвоночных. Случаи базидиоболомикоза и конидиоболомикоза у человека отмечены в тропических регионах, преимущественно в Африке, Азии, Центральной Америке.

Как видно из приведенной классификации, ос-

новые возбудители зигомикоза принадлежат к семейству *Mucogaseae*.

Распространенность

Грибы класса *Zygomycetes* распространены повсеместно. Они обитают в почве, часто встречаются в гниющих отходах и пищевых продуктах, особенно — в хлебе и зерне [3]. Мелкий размер спор (в среднем — 6,6 мкм) способствует распространению по воздушным потокам, на большие расстояния [2].

Представители семейства *Mucorales* могут быть выявлены в лаборатории в качестве контаминатов, или загрязнителей исследуемого материала или среды.

Пути инфицирования

Главный путь проникновения зигомикетов в организм больного — дыхательный. Например, неоднократно отмечали вспышки риноцеребральной или легочной форм зигомикоза у рабочих, участвовавших в раскопках, строительстве или контактировавших с загрязненными фильтрами кондиционеров [2].

Вторым по частоте является чрезкожный путь проникновения зигомикетов (места инъекций, особенно — у наркоманов, при нанесении татуировок, укусах насекомых, ожогах, мацерации).

Возможно проникновение зигомикетов в желудочно-кишечный тракт вместе с продуктами питания (с ферментированным молоком, с высушенными хлебными изделиями, с алкогольными напитками, полученными из зерна), а также при приеме загрязненных спорами фито- или гомеопатических средств.

Отмечали также проникновение в организм спор через загрязненный инструментарий, используемый при различных манипуляциях (инъекции, введение зондов, взятие соскобов и т.д.), что особенно актуально у онкологических больных [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В последнее время неоднократно проводили попытки систематизации имеющихся данных об этом заболевании. В одном из ретроспективных исследований, проведенном в США, были рассмотрены все описанные клинические случаи зигомикоза с 1940 по 2003 гг. в США, которых оказалось 929. При исследовании выявлено, что частота зигомикоза составляет 1,7 случаев на 1000000 людей в год, т.е. приблизительно 500 случаев в год [4].

При исследованиях, основанных на патологоанатомических заключениях, показано, что распространенность зигомикоза составляет от 1 до 5 случаев на 10 000 вскрытий. Инвазивный зигомикоз развивается реже, чем инвазивный кандидоз и аспергиллез [5,6]. Однако у пациентов с более высоким риском развития оппортунистических инфекций, например, у реципиентов — трансплантантов стволовых клеточных ветворных клеток (ТСКК), распространенность зигомикоза столь же высока — от 2 до 3 % [7].

Средний возраст больных зигомикозом состав-

ляет 38-40 лет, большинство из них (65%) — мужчины. Наиболее часто встречающимися клиническими формами заболевания являются: синусит (39%), поражение легких (24%), кожи (19%) и диссеминированный процесс (23%). Летальность зависит от клинической формы и фонового заболевания и составляет, по данным разных исследователей, от 36% до 85% [4].

Факторы риска

Зигомикоз, как и многие другие инвазивные микозы, развивается преимущественно у иммунокомпрометированных пациентов. Главными факторами риска у данной категории больных являются: декомпенсированный сахарный диабет, онко- и гематологическая патология, нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее 0,5-107л в течение 1 недели или более), СПИД, состояние после трансплантации органов и ТСКК [8].

Большое значение имеет также длительная иммуносупрессивная и цитостатическая терапия, длительный прием глюкокортикоидов и дефероксамина.

Недавно был описан ряд случаев возникновения зигомикоза у реципиентов аллогенных трансплантатов внутренних органов на фоне профилактики вориконазолом. Все эти случаи указывают на увеличение частоты зигомикоза у пациентов, получающих в качестве пред- и послеоперационной подготовки вориконазол, но точная роль этого препарата в увеличении предрасположенности пациентов к зигомикозу не ясна [9].

Большинство описанных случаев заболевания, на фоне терапии вориконазолом, развились у пациентов, получавших высокие дозы кортикостероидов по поводу основной патологии [7,9]. Однако заслуживает внимания однородность случаев возникновения зигомикоза у пациентов, получающих данный антимикотик. Вориконазол обладает широким спектром действия в отношении *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Scedosporium* spp., опако(фео)гифомикетов, но он неактивен в отношении зигомикетов [10-14]. Следовательно, можно предположить, что вориконазол, предотвращая развитие других инвазивных микозов, увеличивает продолжительность жизни пациентов с иммунодефицитами, одновременно повышая вероятность инфицирования их зигомикетами.

Это же явление характерно для профилактики итраконазолом, использование которого также можно расценить как независимый фактор риска для развития зигомикоза [15]. Существуют сообщения о развитии зигомикоза у пациентов, получавших каспофунгин [16] или каспофунгин с вориконазолом.

ПАТОГЕНЕЗ

Зигомикеты, попадая в организм здорового человека, погибают в результате действия мононуклеарных и полиморфноядерных фагоцитов, а также благодаря воздействию окислительно-восстановительных систем сыворотки крови. При клинических наблюдениях выявлено, что фагоцитам принадлежит

основная роль в предотвращении развития инфекции. Эти же исследователи доказали, что пациенты с нейтропенией находятся в группе повышенного риска возникновения зигомикоза. Кроме того, нарушение функциональной способности фагоцитов также является фактором риска развития зигомикоза. Известно, что гипергликемия и ацидоз вызывают нарушение киллерной активности фагоцитов, других механизмов повреждения. Известно также, что длительная терапия кортикостероидами нарушает функциональные способности бронхоальвеолярных макрофагов, в результате чего они не могут предотвратить прорастание спор после инфицирования.

Точные механизмы, в результате которых кетоацидоз, гипергликемия и стероиды нарушают функции фагоцитов, остаются неизвестными.

Недавно выявили важную клиническую особенность повышенной восприимчивости к зигомикозу пациентов с увеличенным содержанием свободного железа в сыворотке крови. В течение двух последних десятилетий стало известно, что пациенты, получающие дефероксамин, заметно чаще заболевают зигомикозом. Как оказалось, *Rhizopus* spp. использует дефероксамин, чтобы обеспечить себя необходимым для жизнедеятельности железом. Было доказано, что *Rhizopus* spp. может накапливать в 8-40 раз больше железа, чем *Aspergillus fumigatus* и *Candida albicans*. Выявили линейную корреляцию между увеличением потребления железа *Rhizopus* spp. и его ростом.

Дополнительные данные, полученные в экспериментах на животных, подчеркивают потребность *Rhizopus* spp. в железе. Введение дефероксамина или свободного железа в организм инфицированных *Rhizopus* spp. животных резко повышает летальность последних [2]. Наконец, в тех же экспериментах продемонстрировано, что другие хелаторы железа не используются как сидерофоры грибами и не обеспечивают возможность возбудителям зигомикоза пролиферировать.

У пациентов с диабетическим кетоацидозом высок риск развития риноцеребрального зигомикоза [2]. Многократными наблюдениями доказано, что у пациентов с метаболическим ацидозом повышается уровень свободного железа в сыворотке крови. Вероятно, в условиях ацидоза высвобождается железо транспортных белков. В сыворотке крови с низким рН, поддерживающим рост *R.oryzae*, обнаруживали повышенное содержание свободного железа (69 г/дл, N до 13 г/дл). Доказано, что сыворотка крови (рН 7,3-6,88), взятая у пациентов с диабетическим кетоацидозом, поддерживает рост *Rhizopus oryzae*, а щелочная среда (рН 7,78-8,38) - нет.

Суммируя все выше изложенное, можно сделать следующие выводы:

1. Основными механизмами защиты против зигомикозов являются: фагоцитоз патогенов нейтрофилами, тканевыми макрофагами и эндотелиальными клетками, которые регулируют также тонус и проницаемость сосудистой стенки, связывание свобод-

ного железа сыворотки крови специализированными белками. Действуя согласованно, эти механизмы предотвращают проникновение инфекции в ткани и последующее эндovasкулярное повреждение.

2. У людей с факторами риска выявляют нарушения механизмов защиты. Например, при диабетическом кетоацидозе низкий рН сыворотки крови является причиной высвобождения железа транспортных белков, что создает благоприятные условия для роста зигомикозов. Дефекты в механизмах фагоцитарной защиты (дефицит количества нейтрофилов или нарушение их функции), вызванные кортикостероидами или гипергликемией с ацидозом, диабетическим кетоацидозом, способствуют пролиферации зигомикозов.

3. Адгезия и повреждение эндотелиальных клеток зигомикозами приводит к ангиоинвазии гриба, сосудистому тромбозу, последующему некрозу тканей и распространению грибковой инфекции [17].

Повреждение и проникновение микроорганизма через эндотелиальные клетки, выстилающие стенки кровеносных сосудов, вероятно, является одним из основных моментов в патогенезе заболевания. Покоящиеся конидии *R. oryzae* могут проникать в субэндотелий с помощью матричных белков [18]. Обнаружено, что конидии прикрепляются к субэндотелиальным матричным белкам значительно лучше, чем гифы микромицетов [19].

Обращает на себя внимание тот факт, что повреждение эндотелиальных клеток происходит и в том случае, когда конидии *R. oryzae* были нежизнеспособными. Точные механизмы, посредством которых погибшие зигомикозы вызывают повреждение тканей, остаются неясными [17].

Патоморфология

Основным патоморфологическим признаком зигомикоза является наличие обширного ангиоинвазивного процесса с повреждением сосудов, тромбозом и некрозом окружающих тканей. Это, вероятно, связано с тропностью зигомикозов к эндотелию артерий, причем вены, как правило, не поражаются.

Перечисленные гистопатологические признаки характерны для любой локализации зигомикоза. Так, при проникновении инфекции в головной мозг наблюдают очаги размягчения тканей, а по периферии — геморрагии. В гистологическом препарате легкого выявляют массивные геморрагии с эмболами, участки обызвествления, соответствующие старым очагам поражения. При поражении желудочно-кишечного тракта определяют язвы размером от 3 до 4 см с черными некротическими участками в центре очагов [3].

КЛИНИКА

Выделяют 5 основных клинических вариантов заболевания. Как правило, они связаны с локализацией первичного очага и входными воротами инфекции. Различают зигомикоз риноцеребральный (« 50% всех случаев), легочный (« 20%), кожный (* 10%), гас-

троинтестинальный (« 10%) и диссеминированный, а также другие, более редкие, формы заболевания [3].

Как правило, разные варианты развиваются у пациентов в связи с определенными факторами риска. Например, у пациентов с диабетическим кетоацидозом типично развитие риноцеребрального варианта заболевания и гораздо реже — легочного или диссеминированного [20-22]. Почему при кетоацидозе чаще развивается именно риноцеребральная форма зигомикоза остается неясным. Возможно, у пациентов с кетоацидозом или ацидозом другого происхождения имеет значение увеличение количества свободного железа в сыворотке крови в результате нарушения связывания его транспортными белками.

Среди пациентов, получавших дефероксамин, преобладает диссеминированный вариант течения, а значит, увеличение свободного железа в сыворотке крови не может объяснить более частое возникновение риноцеребрального варианта при кетоацидозе. Нарушения хемостаза и фагоцитоза в условиях гипергликемии и ацидоза тоже не может объяснить данный феномен.

У пациентов с нейтропенией чаще развивается легочный, а не риноцеребральный вариант зигомикоза [23].

Гораздо более очевидна связь факторов риска для кожного/подкожного варианта зигомикоза, так как развитие заболевания связано с повреждением кожного барьера под воздействием любого травмирующего фактора и последующим внедрением возбудителя из почвы, через мацерации [24, 25], через непосредственный доступ (внутривенный катетер) или места инъекций [26-28].

Таблица

Соотношение между факторами риска и клинической формой зигомикоза

| Фактор риска | Преобладающий вариант зигомикоза |
|--|--|
| Диабетический кетоацидоз | Риноцеребральный |
| Нейтропения | Легочный и диссеминированный |
| Длительная терапия кортикостероидами | Легочный, диссеминированный или риноцеребральный |
| Применение дефероксамин | Диссеминированный |
| Недоношенные новорожденные с очень низкой массой тела | Гастроинтестинальный |
| Травма, катетер, участок инъекции, мацерация кожи, ожоги | Кожный/Подкожный |

Риноцеребральный зигомикоз остается наиболее частой формой болезни, поскольку составляет от 30 до 50% всех случаев этой инфекции. Приблизительно 70% эпизодов данного варианта зигомикоза диагностируют у больных с диабетическим кетоацидозом, более редко — у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, или с длительной нейтропенией [22, 25, 28]. Клиника неспецифична и схожа на ранних стадиях заболевания с симптоматикой бактериального синусита или воспаления параорбитальной клетчатки [29, 30]. Больных беспокоят боли в глазном яблоке или лицевой части черепа, нарушение

чувствительности кожи, гиперемия конъюнктивы, снижение остроты зрения и отек мягких тканей [20, 22, 31]. Лихорадка отсутствует у 50% пациентов [30], лейкоцитоз отмечают в тех случаях, когда у больных сохранена функция костного мозга [5]. Если инфекцию не диагностируют, процесс обычно распространяется от решетчатого лабиринта к орбите, что приводит к нарушению функции параорбитальных мышц и птозу.

При распространении инфекции формируется некроз твердого неба [25], прогрессируют нарушения зрения, в конечном счете, завершающиеся слепотой и/или инфарктом сетчатки, тромбозом пещеристого синуса в результате вовлечения в процесс п. oculus или поражения артериол [5, 32].

Вовлечение в процесс V и VII черепно-мозговых нервов может приводить к потере сенсорной чувствительности лица, птозу [5, 22, 29]. Инфекция может также распространяться через заднюю стенку орбиты или основной пазухи в ЦНС. Первым признаком проникновения инфекции через твердую мозговую оболочку в головной мозг может быть носовое кровотечение. При вовлечении в процесс ЦНС, как результат ангиоинвазивного характера инфекции, возникает тромбоз кавернозного синуса, облитерация и тромбоз внутренней сонной артерии, завершающиеся инфарктом головного мозга [5, 33]. Подобное поражение может вести к гематогенному распространению инфекции с формированием (или без) микотической аневризмы.

Поражение легких наиболее часто выявляют у пациентов с лейкозом, получающих химиотерапию, или у реципиентов ТСКК [34, 35]. У пациентов с диабетическим кетоацидозом также может развиваться легочный зигомикоз, хотя эта форма инфекции у них встречается реже и протекает зачастую подостро.

Легочный вариант развивается в результате ингаляции спор зигомицетов или распространения инфекции гематогенным и/или лимфогенным путем. Клиническая картина также неспецифична. Больные жалуются на одышку, кашель, боли в грудной клетке, лихорадку. Лнгиоинвазивный процесс, как правило, завершается некрозом паренхимы легкого, который, в свою очередь, может привести к массивному кровотоению и летальному исходу при вовлечении в процесс крупного кровеносного сосуда.

Если легочный зигомикоз не диагностируют своевременно, процесс гематогенно распространяется к другим органам. Летальность при данном варианте зигомикоза — от 50-70% до 95%, если легочный зигомикоз оказывается частью диссеминированного процесса [28].

Как уже было упомянуто, риск развития *кожного зигомикоза* повышен у пациентов с повреждением кожных покровов. Обычно возбудитель проникает в организм во время травмы, когда происходит попадание в рану почвы, фрагментов растений (шипы) и т.д. [25]. У больных, страдающих диабетом, и других иммунокомпрометированных пациентов, поражение

кожи может развиваться в местах инъекций или фиксации катетеров [26, 27]. Возможно проникновение микромицетов через дренажи, загрязненный хирургический инструментарий или через участки фиксации эндотрахеальной трубки у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Кожный зигомикоз протекает локально, но очень агрессивно. Процесс может распространяться в подкожную клетчатку, жировую ткань, мышцы, фасции и, даже, кости. Вторичная сосудистая инвазия может приводить к гематогенному распространению процесса и поражению внутренних органов. Кожный и подкожный зигомикоз приводят к быстрой некролизации тканей и летальному исходу пациентов приблизительно в 50% случаев [36-38]. В случае своевременно выполненного хирургического вмешательства (удаление пораженных участков) и адекватной антифунгальной терапии локализованный кожный зигомикоз может протекать благоприятно.

Зигомикоз органов ЖКТ — сравнительно редкое заболевание. Оно развивается, главным образом, у новорожденных и детей 1-го года жизни при попадании зигомицетов в организм с пищей. Чаще гастроинтестинальный зигомикоз развивается в раннем неонатальном периоде как проявление диссеминированного процесса [39-41].

Некротический энтероколит, вызванный зигомицетами, был впервые описан у новорожденных в раннем неонатальном периоде [40, 42-44]. Случаи заболевания взрослых пациентов с нейтропенией единичны [45]. Гастроинтестинальный вариант зигомикоза был описан также у пациентов с другими иммунодефицитами, такими как СПИД и системная красная волчанка [46], а также у реципиентов ТСКК [47-49]. Наиболее часто поражаются желудок, толстая и тонкая кишки. Случаи поражения печени были связаны с приемом загрязненных спорами лекарственных трав [50]. Поскольку процесс возникает остро и развивается «стремительно», диагноз устанавливают, как правило, посмертно. Симптоматика в данном случае разнообразна и неспецифична. Наиболее часто больных беспокоят боли в брюшной полости, вздутие живота, тошнота, рвота, лихорадка и наличие неизменной крови в стуле. Возможно развитие внутрибрюшинного абсцесса. Диагноз может быть установлен при помощи биопсии во время оперативного вмешательства или эндоскопии.

Были описаны случаи ятрогенного гастроинтестинального зигомикоза, возникшие в результате введения пациентам через назогастральный зонд питательных смесей, в процессе приготовления которых использовали загрязненные зигомицетами деревянные аппликаторы [51]. У этих пациентов заболевание дебютировало желудочно-кишечным кровотечением. Диагноз был установлен на основании получения культуры из аспириатов желудочного содержимого.

Диссеминированный процесс возникает в результате гематогенного распространения возбудителя,

которое возможно из любого очага первичного инфицирования. Легочный вариант зигомикоза у пациентов с нейтропенией протекает с высокой частотой диссеминации. Реже процесс может распространяться гематогенным и/или лимфогенным путем у пациентов с первичным поражением придаточных пазух носа, ЖКТ или кожи (чаще — у ожоговых больных).

Очаги при диссеминированном зигомикозе чаще локализируются в головном мозге и легочной ткани, значительно реже - в селезенке, сердце, коже и других органах. Поражение головного мозга, в результате гематогенного и/или лимфогенного распространения инфекции, отличается от церебрального зигомикоза, возникшего в результате риноцеребрального процесса. У пациентов с диссеминированной формой, при проникновении зигомицетов в ЦНС, начинает нарастать центральная неврологическая симптоматика и/или развивается кома центрального генеза. Летальность в таких случаях достигает 100% [52]. Даже без поражения ЦНС, при диссеминированном зигомикозе летальность составляет 90% [28]. При зигомикозе у реципиентов ТСКК общая летальность в течение 1-го года составляет 95% [34, 53].

Имеют место и другие, более редкие, клинические формы зигомикоза. Возбудители зигомикоза могут вызывать инфекционный процесс фактически в любом органе. Например, возможно изолированное поражение головного мозга, эндокарда, почек; эти варианты зигомикоза встречаются, главным образом, у наркоманов. Некоторые авторы описывали случаи поражения зигомицетами костей [54], органов средостения, трахеи [55], почек [56], брюшины (при перитонеальном диализе) [57]. В этот же раздел включают обусловленные зигомицетами синдром верхней полой вены и отит наружного уха. Зигомикоз обычно не характерен для больных СПИД, но периодически сообщают о возникновении этой инфекции у данной группы пациентов [58].

ДИАГНОСТИКА

Зигомикоз характеризуется очень высокой летальностью, поэтому диагностика должна быть незамедлительной, однако этому препятствует неспецифичность клинических и рентгенографических признаков и очень быстрое развитие заболевания.

Прежде всего, необходимо исключить зигомикоз у больных с атипично протекающим синуситом, пневмонией или лихорадкой неясного генеза на фоне декомпенсированного сахарного диабета, выраженной нейтропенией и иммуносупрессии. Диагностика основана на выявлении возбудителя в материале из очагов поражения. На данный момент разрабатывают методики ПЦР диагностики зигомикоза [59].

Чаще зигомицеты определяют при микроскопии исследуемых субстратов, реже — при посеве. Возбудитель очень редко выделяют в посевах крови даже при диссеминированном зигомикозе. Поэтому именно микроскопия материала из очагов поражения с окраской калькофлуором белым или специфически-

ми методами является основным методом ранней диагностики зигомикоза. При этом выявляют характерный широкий (10-50 мкм) несептированный или редкосептированный мицелий, ветвящийся под прямым углом. Однако в связи с низкой диагностической значимостью микроскопии и посева аспирата из носа, мокроты и БАЛ, нередко необходимо повторное исследование. Следует отметить, что хранение материала в холодильнике, гомогенизация его перед посевом и т.д. также могут уменьшать вероятность выделения зигомикетов в культуре.

Помимо микологических методов, важными компонентами успешной диагностики являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые помогают не только выявить очаги поражения, но и определить объем хирургического вмешательства — основного лечения инвазивного зигомикоза.

Методы диагностики

- . КТ или рентгенография легких;
- . МРТ или КТ, рентгенография придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике - МРТ или КТ головного мозга;
- получение материала из очагов поражения;
- микроскопия и посев материала из очагов поражения, отделяемого из придаточных пазух, мокроты, БАЛ, биопсийного материала;
- гистологическое исследование биопсийного материала.

Критерии диагностики:

- клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением зигомикетов при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очага поражения.

ЛЕЧЕНИЕ

В тактике лечения зигомикоза необходимо учитывать четыре фактора: быстроту постановки диагноза, лечение основного заболевания (если возможно — полное исключение факторов риска), хирургическое удаление пораженных тканей и соответствующую противогрибковую терапию.

Естественно, результаты терапии существенно зависят от успешного лечения основного заболевания. Так, у пациентов с сахарным диабетом должен быть нормализован уровень сахара и pH сыворотки крови. По возможности, после постановки диагноза «зигомикоз», необходимо прекратить терапию или уменьшить назначаемые дозы дефероксамина, иммуносупрессоров, кортикостероидов. Кроме того, необходимо помнить, что данные обследования на начальных этапах развития заболевания зачастую отрицательны или помогают выявить незначительные изменения.

Мы уже знаем, что рентгенологическая картина «отстает» от клинических проявлений у данной категории больных, но отрицательные результаты не

нацеливают на прекращение диагностического поиска, особенно, если есть характерная симптоматика. Появление характерных изменений в тканях также может запаздывать. Слизистая оболочка в начальной стадии грибкового поражения может выглядеть здоровой и жизнеспособной при эндоскопическом обследовании. Поэтому, если подозрение в отношении зигомикоза достаточно серьезное, то для уточнения диагноза необходимо делать «слепые» биопсии слизистой оболочки пазух и/или утолщенных параорбитальных мышц.

Часто недооценивают скорость распространения инфекции, поскольку пациенты могут сохранять нормальный интеллект и неадекватно относиться к своему состоянию. Кроме того, нужно помнить, что противогрибковая терапия не является единственным решением проблемы, более правильно — сочетать различные методы лечения.

Зигомикоз - быстро прогрессирующая инфекция, и одной противогрибковой терапии зачастую недостаточно, чтобы контролировать инфекцию.

Возбудители зигомикоза могут быть устойчивыми к амфотерицину В (ЛмВ) и, даже если возбудитель чувствителен к используемому противогрибковому препарату *in vitro*, он может быть не эффективен *in vivo*.

Кроме того, ангиоинвазия, тромбоз, некроз тканей могут быть как на местах проникновения зигомикетов в макроорганизм, так и на участках, удаленных от входных ворот инфекции. В данных случаях необходимо, как можно раньше, взять биоптаты со всех подозрительных мест с последующими микроскопией и культуральным исследованием.

Хирургическое вмешательство необходимо при наличии массивного некроза ткани, встречающегося при зигомикозе, который не может быть предотвращен только антимикотиками. При риноцеребральном зигомикозе ранняя хирургическая обработка инфицированной пазухи и соответствующих параорбитальных областей, возможно, позволит предотвратить распространение инфекции [21]. Для подтверждения эффективности проведенной ранее манипуляции может быть необходимым повторное исследование пазух и орбиты.

У пациентов с легочным зигомикозом сочетание хирургического лечения с антимикотическими препаратами также улучшает показатели выживаемости по сравнению с использованием только противогрибкового лечения [60-63]. Авторы одного из исследований установили в своей работе снижение летальности до 11% при сочетании методов, по сравнению с 68%, в случаях, когда пациенты получали только антимикотики.

К сожалению, для клиницистов выбор антимикотиков, используемых для лечения данной патологии, ограничен. Это связано с чрезвычайно высокой летальностью при зигомикозе, с низким процентом излеченности данного заболевания при заведомой монотерапии и с другими причинами [64].

До сих пор не сделан достоверный анализ эффективности различных стратегий лечения. Это побудило исследователей к проведению испытаний на животных, в которых удалось создать хорошо управляемые модели для применения различных классов антимикотиков.

До недавнего времени в схемы противогрибковой терапии зигомикоза включали только полиены, которые, к сожалению, высоко токсичны: амфотерицин В (АмВ) и его липидный комплекс, оказавшиеся достаточно эффективными в рекомендуемых дозах - от 1 до 1,5 мг/кг/сут [65].

В настоящее время очень мало сведений о механизмах действия препарата, не известно его молекулярное взаимодействие с резистентными микроорганизмами. Но нужно отметить, что разрабатывают серию новых методов, которые могут изменить имеющиеся на сегодняшний день результаты и вскоре стать вполне доступными.

Липидный комплекс АмВ значительно менее токсичен, чем АмВ, и может быть назначен в более высоких дозах на более длительный период времени. Однако использование высоких доз липидного комплекса АмВ сопряжено с неблагоприятной экономикой, например, для сравнения: стоимость лечения АмВ в дозе 1 мг/кг/сут обходится, в среднем, US \$5 в день, а АмВ липидного комплекса в терапевтических дозах от 5 до 15 мг/кг/сут колеблется между US\$ 500 и US\$ 3000 [65]. Оба препарата достаточно эффективны и входят теперь в стандарты лечения зигомикоза [66-69]. Принято международное соглашение, согласно которому лечение зигомикоза следует начинать с высоких доз АмВ липидного комплекса.

В экспериментах на животных с диссеминированным зигомикозом (возбудитель - *R. oryzae*), на фоне диабетического кетоацидоза, для лечения использовали высокие дозы липосомального АмВ (БАмВ) - 15 мг/кг/сут, что было эффективнее применения АмВ в дозе 1 мг/кг/сут. Результат исследования - снижение летальности почти вдвое [70]. Далее, в поддержку БАмВ как препарата выбора, можно привести результаты недавнего ретроспективного обзора 120 случаев зигомикоза у пациентов с гематологической патологией [28]. В данном обзоре при лечении БАмВ увеличивалась выживаемость до 67%, по сравнению с 39% случаев, когда пациентам назначали АмВ ($p < 0,02$, χ^2). Учитывая ретроспективный характер обзора, существует возможность недостоверности результатов, однако, по основным собранным ретроспективным клиническим данным, менее эффективным был АмВ, по сравнению с БАмВ.

В исследованиях на животных [71] показано, что содержание БАмВ в головном мозге в 5 раз превышало концентрацию АмВ (липидного комплекса) в этих же тканях. Оказалось, что содержание липидного комплекса АмВ в головном мозге ниже уровня собственно АмВ, несмотря на то, что АмВ липидный комплекс назначали в более высоких дозах (в 5 раз). Кроме того, в экспериментах на животных с диссеми-

рованным зигомикозом (возбудитель — *R. oryzae*) при применении АмВ липидного комплекса в дозах 5, 20, или 30 мг/кг/сут не улучшались показатели выживаемости (по сравнению с плацебо или АмВ) [10,72].

Опубликованы отдельные сообщения о сравнительной эффективности БАмВ и АмВ (липидного комплекса), но каких-либо однозначных выводов по этому поводу делать нельзя. В настоящее время при анализе экспериментальных данных испытаний на животных и ретроспективном анализе терапии зигомикоза у людей наблюдали наилучший клинический эффект при назначении высоких доз БАмВ (особенно — при поражении ЦНС), что свидетельствует о необходимости его использования в качестве препарата выбора, а высоких доз АмВ липидного комплекса — как препарата резерва.

Существуют неоднозначные наблюдения относительно эффективности других антимикотиков при зигомикозе. Например, итраконазол — препарат, который *in vitro* эффективен против грибов из порядка *Mucorales* [14]. Опубликовано сообщение об успешной монотерапии зигомикоза итраконазолом [27,73], имеются также данные, что профилактическое лечение этим препаратом может быть фактором риска возникновения данного заболевания [15]. Кроме того, при экспериментах на животных показано, что итраконазол неэффективен в отношении *Rhizopus* и *Mucor* spp, даже в том случае, когда изолят был чувствителен *in vitro* [73-75]; напротив, итраконазол оказался эффективен *in vivo* против *Absidia* spp. (MIC 0,03 g/ml). Таким образом, использование итраконазола можно рассматривать как альтернативную терапию в ситуациях, когда возбудители чувствительны к этому препарату.

Относительно недавно предложен вориконазол, обладающий широким спектром действия, но не эффективный *in vitro* против микромицетов из порядка *Mucorales* [14].

В тоже время позаконазол и равуконазол проявляют эффективность в отношении возбудителей зигомикоза [13, 14]. В экспериментах на животных с диссеминированным зигомикозом позаконазол был более эффективным, чем итраконазол, но менее, чем АмВ [14, 74]. Возрастает количество сообщений об удачном лечении позаконазолом в комбинации с АмВ у пациентов с риноцеребральным зигомикозом, возбудители которого ранее были резистентны к терапии [76, 77].

Каспофунгин является первым представителем класса эхинокандинов. Он был зарегистрирован в США как препарат, имеющий минимальную активность против возбудителей зигомикоза *in vitro* [78,79]. Однако достоверность проведенных испытаний остается не ясной, так как в экспериментах на животных в качестве инфекционного агента использовали *R. oryzae*, хотя известно, что он вырабатывает фермент, инактивирующий каспофунгин [80]. Опубликованы также данные о комбинированном применении каспофунгина (1 мг/кг/сут) с АмВ липидным

комплексом (5 мг/кг/сут), в которых отмечают синергизм их действия [10]. Данная комбинация на 50% повысила выживаемость экспериментальных животных (по сравнению с монотерапией только каспофунгином или АмВ липидным комплексом).

Клинический опыт применения каспофунгина для лечения зигомикоза еще скуден. В литературе имеются данные лишь одного из крупных клинических наблюдений пациентов с зигомикозом, получавших каспофунгин в качестве монотерапии [16] или в сочетании с вориконазолом [52].

Появление другого препарата из группы эхинокандинов - микафунгина обнадеживает специалистов в перспективах лечения. Микафунгин проходит клинические испытания во многих странах [81], и существуют сообщения о положительном опыте его применения. Эхинокандины могут играть роль препаратов резерва для лечения зигомикоза, особенно - в комбинации с полиенами.

Важная роль метаболизма железа в патогенезе зигомикоза служит предпосылкой к возможности использования железосвязывающих препаратов в унисон с противогрибковой терапией. Описаны экспериментальные данные воздействия подобных лекарственных средств *in vitro* на *R. oryzae*. В отличие от дефероксамина, они предотвращают использование железа микроорганизмом для своего роста. Более того, в то время как дефероксамин значительно ухудшал течение диссеминированного зигомикоза, вызванного *R. oryzae*, один из упомянутых препаратов, более чем в два раза увеличивал показатель выживаемости [82]. Предлагают использование гипербарической оксигенации в дополнение к стандарту лечения данной патологии, особенно — для пациентов с риноцеребральной и кожной формами зигомикоза [83, 84]. Вероятно, более высокое давление кислорода улучшает киллерную способность нейтрофилов; к тому же, высокое давление кислорода затрудняет прорастание спор и рост мицелия *in vitro*. Улучшает ли гипербарическая оксигенация фактически результат терапии пациентов с зигомикозом, будет возможно установить посредством проведения соответствующих клинических испытаний.

Некоторые авторы считают необходимым включить в стандарт терапии зигомикоза цитокины, обосновывая это тем, что они увеличивают киллерную

способность фагоцитов в отношении зигомикетов *in vitro*. В недавней публикации описан хороший эффект лечения риноцеребральной формы зигомикоза у ребенка с лейкемией после присоединения к стандартной терапии у-интерферона и колониестимулирующего фактора [85].

ПРОГНОЗ

Ранее, диагноз «зигомикоз» всегда означал летальный исход для пациента. Хотя летальность при данной патологии остается высокой, на данном этапе возможно полное выздоровление при ранней диагностике заболевания и назначении соответствующей антимикотической терапии в совокупности с хирургическим вмешательством [25]. Общая выживаемость при различных формах зигомикоза составляет приблизительно 50%, хотя эта цифра может вырастать до 85% в зависимости от клинического варианта, скорости диагностики и адекватности терапии. Известно, что риноцеребральный зигомикоз имеет более высокие показатели выживаемости, чем легочный и диссеминированный, потому что его, как правило, диагностируют раньше. При легочном зигомикозе летальность составляет 65% [35], так как данный вариант труднее диагностировать, и развивается он чаще у пациентов с серьезной нейтропенией. В одном крупном исследовании показано, что только 44% случаев зигомикоза легких диагностировали при жизни пациентов, процент выживаемости среди них составлял около 20%. В другом исследовании, где 93% случаев заболевания были диагностированы при жизни больных, выживаемость составила 73%. Летальность среди пациентов с диссеминированным зигомикозом приближается к 100%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зигомикоз — все более часто встречающаяся инфекция у иммунокомпрометированных пациентов, что, собственно, и побуждает специалистов уделять больше внимания данной патологии. В связи с этим проводят новые исследования по изучению роли железа в патогенезе зигомикоза, взаимодействия между возбудителями и клетками эндотелия. Особенности патогенеза заболевания могут быть использованы для совершенствования лечения данного микоза в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paultauf A. Mycosis mucorina // Arch. Path. Anat. - 1885,- P.102-543.
2. Ribes J.A., Vanover-Sams C.L., Baker D.J. Zygomycetes in human disease // Clin. Microbiol. Rev. - 2000. - Vol.13. - P. 236-301.
3. Аравийский Р.А., Климко КН., Васильева Н.В. Диагностика микозов. - СПб.:СПбМАПО, 2004,- С.185.
4. Maureen M. Roden, Theoklis E. Zaoutis, Wendy L. Buchanan, et al. Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: a review of 929 reported cases // Clin. Infect. Dis. - 2005,- Vol.41.- P.634-653.
5. Thajeb P., Thajeb T. and Dai D. Fatal strokes in patients with rhino-orbito-cerebral mucormycosis and associated vasculopathy // Scand. J. Infect. Dis. -2004. - Vol.36.- P.643-648.
6. Tietz KJ., Brehmer D., Ja Enisch W. and Martin K. Incidence of endomycoses in the autopsy material of the Berlin Charite Hospital // Mycoses.- 1998,- Vol.41,Suppl. 2,- P.81-85.
7. Marty EM., Cosimi L.A. and Baden L.R. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants // N. Engl. J. Med. -2004.-Vol.350.- P.950-952.
8. Kauffman C.A. Zygomycosis: reemergence of an old pathogen // Clin. Infect. Dis. -2004. - Vol. 39,- P.588-590.

9. Imhof A., Balajee S.A., Fredricks D. N., et al. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole // Clin. Infect. Dis. -2004, -Vol. 39.-P.743-746.
10. Spellberg B., Fu Y, Edwards J. Jr., and Ibrahim A.S. Combination therapy with amphotericin B lipid complex and caspofungin acetate of disseminated zygomycosis in diabetic ketoacidotic mice // Antimicrob. Agents Chemother. -2005. - Vol. 49,- P.830-832.
11. Diekema, D.J., Messer S.A., Hollis R.J., et al. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi // J. Clin. Microbiol. -2003,-Vol. 41.- P.3623-3626.
12. Perfect J.R., Marr K.A., Walsh T.J., et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections // Clin. Infect. Dis. -2003,-Vol. 36,-P.1122-1131.
13. Pfaller M.A., Messer S.A., Hollis R.J., and Jones R.N. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Anti-microbial Surveillance Program, 2000 // Antimicrob. Agents Chemother. -2002,- Vol. 46,- P.1032-1037.
14. Sun Q.N., Fothergi U.A.W, McCarthy D.I., et al. In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes // Antimicrob. Agents Chemother. -2002. - Vol. 46,- P.1581-1582.
15. Rickerts V., Bohme A., and Just-Nubling G. Risk factor for invasive zygomycosis in patients with hematologic malignancies // Mycoses. -2002,- Vol. 45, Suppl.1.- P.27-30.
16. Safdar A., O'Brien S, and Kouri I. F. Efficacy and feasibility of aerosolized amphotericin B lipid complex therapy in caspofungin breakthrough pulmonary zygomycosis // Bone Marrow Transplant. -2004,- Vol. 34,- P.467-468.
17. Spellberg B., Edwards J.Jr., and Ibrahim A. «Novel Perspectives on Mucormycosis: Pathophysiology, Presentation and Management.» // Clin. Microbiol. Rev. -2005,- Vol. 18, №3.-P. 556-569
18. Bouchara, J. P., Oumeziane N. A., Lissitzky J. C, et al. 1996. Attachment of spores of the human pathogenic fungus *Rhizopus oryzae* to extracellular matrix components. Eur. J. Cell Biol. 70:76-83.
19. Ibrahim A.S., Spellberg B., Avanesian V, et al. *Rhizopus oryzae* adheres to, is phagocytosed by, and damages endothelial cells in vitro // Infect. Immun. - 2005,-Vol. 73.-P.778-783.
20. Khor B.S, Lee M.H, Leu H.S., and Liu J.W Rhinocerebral mucormycosis in Taiwan III. Microbiol. Immunol. Infect. -2003. - Vol. 36,-P.266-269.
21. Nithyanandam S., Jacob M.S., Battu R.R., et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis. A retrospective analysis of clinical features and treatment outcomes // Indian J. Ophthalmol. -2003. - Vol. 51,- P.231-236.
22. Peterson K. E, Wang M., Canalis R.E, and Abemayor E. Rhinocerebral mucormycosis: evolution of the disease and treatment options // Laryngoscope. - 1997,- Vol. 107,- P.855-862.
23. McAdams, H. P., Rosado de Christenson M., Strollo D. C. and Patz E.E Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in 32 cases // AJR Am. J. Roentgenol. -1997. - Vol. 168,- P.1541-1548.
24. Alsuwaida K Primary cutaneous mucormycosis complicating the use of adhesive tape to secure the endotracheal tube // Can. J. Anaesth. -2002,- Vol. 49,- P.880-882.
25. Petrikos G., Skiada A., Sambatakou H, et al. Mucormycosis: ten-year experience at a tertiary-care center in Greece. Eur. J. Clin. Microbiol // Infect. Dis. -2003. - Vol. 22,- P.753-756.
26. Kerr O. A., Bong C, Wallis C, and Tidman M. J. Primary cutaneous mucormycosis masquerading as pyoderma gangrenosum // Br. J. Dermatol- 2004. - Vol. 150,- P.1212-1213.
27. Quinio D., Karam A., Leroy J.P., et al. Zygomycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae* in a kidney transplant recipient // Med. Mycol. -2004,- Vol. 42,- P.177-180.
28. Gleissner B., Schilling A., Anagnostopoulous I, et al. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? // Leukemia Lymphoma. - 2004,- Vol. 45,- P.1351-1360.
29. Dhiwakar M., Thakar A., and Bahadur S. Improving outcomes in rhinocerebral mucormycosis-early diagnostic pointers and prognostic factors // J. Laryngol Otol. -2003,-Vol. 117,- P.861-865.
30. Talmi Y.P, Goldschmied-Reouven A., Bakon M., et al. Rhinoorbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis // Otolaryngol. Head Neck Surg. -2002,- Vol. 127,- P.22-31.
31. Ibrahim A.S., Edwards J.E.J., and Filler S.G. Zygomycosis / In W. E. Dismukes, P. G. Pappas, and J. D. Sobel (ed.), Clinical mycology. Oxford University Press, New York, N Y , 2003. - P. 241-251.
32. Hussain S, Salahuddin N, Ahmad I, et al. Rhinocerebral invasive mycosis: occurrence in immunocompetent individuals // Eur. J. Radiol. -1995. - Vol. 20,- P.151-155.
33. Mutsukura K, Tsuboi Y., Imamura A., et al. Garcin syndrome in a patient with rhinocerebral mucormycosis // No To Shinkei. - 2004. - Vol. 56,- P.231-235.
34. Sehgal A., Raghavendran M., Kumar E., et al. Rhinocerebral mucormycosis causing basilar artery aneurysm with concomitant fungal colonic perforation in renal allograft recipient: a case report // Transplantation. - 2004. - Vol. 78,- P.949-950.
35. Marr K.A., Carter R.A., Crippa E, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients // Clin. Infect. Dis. -2002,- Vol. 34,- P.909-917.
36. Boyd A.S., Wiser B., Sams H. H, and King E.E. Gangrenous cutaneous mucormycosis in a child with a solid organ transplant: a case report and review of the literature // Pediatr. Dermatol. -2003. - Vol. 20,- P.411-415.
37. Kordy EN, Al-Mohsen I.Z., Hashem E, et al. Successful treatment of a child with posttraumatic necrotizing fasciitis caused by *Apophysomyces elegans*: case report and review of literature // Pediatr. Infect. Dis. J. -2004. - Vol. 23,- P.877-879.
38. Prasad R.M., Bose S.M., Vaiphei K, and Verma G.R. Post operative abdominal wall mucormycosis mimicking as bacterial necrotizing fasciitis // J. Postgrad. Med. -2003. - Vol. 49,- P.187-188.
39. Amin SB, Ryan R AL, Metlay L A., and Watson W.J. *Absidia corymbifera* infections in neonates // Clin. Infect. Dis. -1998. - Vol. 26,-P.990-992.

40. Kecskes S., Reynolds G., and Bennett G. Survival after gastrointestinal mucormycosis in a neonate // *J. Paediatr. Child Health.* - 1997. - Vol. 33,- P.356-359.
41. Sharma M.C., Gill S.S., Kashyap S., et al. Gastrointestinal mucormycosis-an uncommon isolated mucormycosis // *Indian J. Gastroenterol.* -1998. - Vol. 17,- P.131-133.
42. Diven S.C., Angel C.A., Hawkins H.K., et al. Intestinal zygomycosis due to *Absidia corymbifera* mimicking necrotizing enterocolitis in a preterm neonate // *J. Perinatol.* -2004. - Vol. 24,- P.794-796.
43. Nissen M.D., Jana A.K., Cole M.J., et al. Neonatal gastrointestinal mucormycosis mimicking necrotizing enterocolitis // *Acta Paediatr.* -1999. - Vol. 88,- P.1290-1293.
44. Siu K.L., and Lee W.H A rare cause of intestinal perforation in an extreme low birth weight infant-gastrointestinal mucormycosis: a case report // *J. Perinatol.* -2004. - Vol. 24,- P.319-321.
45. Suh I.W., Park C.S., Lee M.S., et al. Hepatic and small bowel mucormycosis after chemotherapy in a patient with acute lymphocytic leukemia // *J. Korean Med. Sci.* -2000,- Vol. 15,- P.351-354.
46. HosseiniM., and Lee J. Gastrointestinal mucormycosis mimicking ischemic colitis in a patient with systemic lupus erythematosus // *Am. J. Gastroenterol.* -1998. - Vol. 93,- P.1360-1362.
47. Knoop C, AntoineM., VachiefryJ.L., et al. Gastric perforation due to mucormycosis after heart-lung and heart transplantation // *Transplant.* — 1998. - Vol. 66,- P.932-935.
48. Martinez E.J., Cancio M.R., Sinnott J.T., et al. Nonfatal gastric mucormycosis in a renal transplant recipient // *South. Medical J.* -1997. - Vol. 90,- P.341-344.
49. Mazza D., Gugenheim J., BaldiniE., and MouielJ. Gastrointestinal mucormycosis and liver transplantation; a case report and review of the literature [letter] // *Transplant. Int.* -1999. - Vol. 12,- P.297-298.
50. Oliver M.R., Van Voorhis W.C., Boeckh M., et al. Hepatic mucormycosis in a bone marrow transplant recipient who ingested naturopathic medicine // *Clin. Infect. Dis.* -1996,- Vol. 22,- P.521-524.
51. Maravi-Poma E, Rodriguez-Tudela J.L., de Jalon J.G., et al. Outbreak of gastric mucormycosis associated with the use of wooden tongue depressors in critically ill patients // *Intensive Care Med.* -2004,- Vol. 30,- P.724-728.
52. Blin N., Morineau N., Gaillard E, et al. Disseminated mucormycosis associated with invasive pulmonary aspergillosis in a patient treated for posttransplant highgrade non-Hodgkin's lymphoma // *Leukemia Lymphoma.* - 2004. - Vol. 45,- P.2161-2163.
53. Husain S., Alexander B.D., Munoz P., et al. Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-Aspergillus mycelial fungi // *Clin. Infect. Dis.* -2003. - Vol. 37,- P. 221-229.
54. Maliwan N., Reyes C.V. and Rippon J.V. Osteomyelitis secondary to cutaneous mucormycosis. Report of a case and a review of the literature // *Am. J. Dermatopathol.* -1984.-Vol.6.-P.479-481.
55. WolfO., Gil Z, Leider-Trejo E, KhafifA., et al. Tracheal mucormycosis presented as an intraluminal soft tissue mass // *Head Neck.* - 2004,- Vol. 26,- P.541-543.
56. WelkB., House A.A., Ralph E, Tweedy E., and Luke P.P. Successful treatment of primary bilateral renal mucormycosis with bilateral nephrectomy // *Urology.* - 2004. - Vol. 64,- P. 590.
57. Serna J.H., WangerA., andDosekun A.K. Successful treatment of mucormycosis peritonitis with liposomal amphotericin B in a patient on long-term peritoneal dialysis // *Am. J. Kidney Dis.* -2003. - Vol. 42,- P.14-17.
58. Fujii T., TakataN., Katsutani S, andKimuraA. Disseminated mucormycosis in an acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patient // *Intern. Med.* -2003. - Vol. 42,- P.129-130.
59. A Collaborative ESCMID Fungal Infection Study Group Project. Towards Molecular Diagnosis of Zygomycosis? // *ESCMID NEWS.* - 2006,- № 2,- C.14-15.
60. Asai IC, Suzuki IC, Takahashi T, Ito Y, et al. Pulmonary resection with chest wall removal and reconstruction for invasive pulmonary mucormycosis during antileukemia chemotherapy // *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* -2003,- Vol. 51,- P.163-166.
61. Kontoyiannis D.P, Wessel V.C., Bodey G.P, and Rolston ICY. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center // *Clin. Infect. Dis.* - 2000. - Vol. 30,- P. 851-856.
62. Pavie J., Lafaurie M., Lacroix C, et al. Successful treatment of pulmonary mucormycosis in an allogenic bone-marrow transplant recipient with combined medical and surgical therapy // *Scand. J. Infect. Dis.* -2004. - Vol. 36,- P.767-769.
63. Reid V.J., SolnikD.E, Daskalakis T., and Sheka ICE Management of bronchovascular mucormycosis in a diabetic: a surgical success // *Ann. Thorac. Surg.* -2004. - Vol. 78,- P.1449-1451.
64. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson EE, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis // *N. Engl. J. Med.* -2002. - Vol. 347,- P.408-415.
65. Sugar A.M. Agents of mucormycosis and related species / In: G. L. Mandell, J. E. Bennett, and R. Dolin (ed.), *Principles and practice of infectious disease*, 6th ed. -Elsevier, Philadelphia, Pa., 2005,- P. 2979.
66. Spellberg B., Witt M.D., and Beck C.K. Amphotericin B: is a lipid-formulation gold standard feasible? // *Clin. Infect. Dis.* -2004. - Vol. 38,- P.304-307.
67. CagatayA. A., Oncu SS, Calangu S.S., et al. Rhinocerebral mucormycosis treated with 32 gram liposomal amphotericin B and incomplete surgery: a case report // *BMC Infect. Dis.* -2001,- Vol. 1,- P.22.
68. Walsh T.J., Hiemenz J.W, SeibelN.E, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases // *Clin. Infect. Dis.* - 1998. - Vol. 26,- P.1383-1396.
69. WengD.E, Wilson W.H, Little R., and Walsh T.J. Successful medical management of isolated renal zygomycosis: case report and review // *Clin. Infect. Dis.* -1998. - Vol. 26,- P.601-605.
70. Ibrahim A.S, Avanesian V, SpellbergB., and Edwards JE. Liposomal amphotericin B, and not amphotericin B deoxycholate, improves survival of diabetic mice infected with *Rhizopus oryzae*. *Antimicrob // Agents Chemother.* -2003. - Vol. 47,-P.3343-3344.
71. GrollA.H, GiriK, Petraitis V, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system // *J. Infect. Dis.* -2000. - Vol. 182,- P. 274-282.

72. Ibrahim A.S., Klein S., Lee K, Fu Y, et al. Presented at the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, 2000.
73. Eisen D.P., and Robson J. Complete resolution of pulmonary *Rhizopus oryzae* infection with itraconazole treatment: more evidence of the utility of azoles for zygomycosis // *Mycoses*.- 2004. - Vol. 47.-P.159-162.
74. Dannaoui E., Meis J.E, LoebenbergD., and Verweij EE. Activity of posaconazole in treatment of experimental disseminated zygomycosis // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2003. - Vol. 47,- P.3647-3650.
75. Dannaoui E., Meletiadis J., Mouton J.W., et al. In vitro susceptibilities of zygomycetes to conventional and new antifungals // *J. Antimicrob. Chemother.*.-2003. - Vol. 51.- P.45-52.
76. Ide L., Buyschaert I, Demuynek H., et al. Zygomycosis in neutropenic patients with past *Aspergillus* infection: a role for posaconazole? // *Clin. Microbiol. Infect.*- 2004. - Vol. 10,- P.862-863.
77. Tobon A.M., Arango M., Fernandez D., and Restrepo A.. Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy // *Clin. Infect. Dis.*.-2003,- Vol. 36,- P.1488-1491.
78. DelPoeta M., Schell W.A., and Perfect J.R. In vitro antifungal activity of pneumocandin L-743,872 against a variety of clinically important molds // *Antimicrob. Agents Chemother.*.-1997. - Vol. 41,- P.1835-1836.
79. Espinel-Ingroff A. Comparison of In vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts // *J. Clin. Microbiol.*.-1998. - Vol. 36,-P.2950-2956.
80. Ibrahim A.S., Bowman J.C., Avanesian V, et al. Caspofungin inhibits *Rhizopus oryzae* 1,3-D-glucan synthase, lowers quantitative PCR-measured brain burden, and improves survival at a low but not a high dose during murine disseminated zygomycosis // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2005. - Vol. 49,- P.721-727.
81. Jacobs P., WoodL., Du ToitA., and Esterhuizen K Eradication of invasive mucormycosis-effectiveness of the Echinocandin FK463 // *Hematology*.- 2003,- Vol. 8,- P.119-123.
82. Boelaert J.R., Van Cutsem J., de LochtM., et al. Deferoxamine augments growth and pathogenicity of *Rhizopus*, while hydroxypyridinone chelators have no effect // *Kidney Int.*-1994.- Vol. 45,- P. 667-671.
83. ChassaingN., Valton L., Kany M., Bonnet E., et al. Rhinocerebral fungal infection successfully treated with supplementary hyperbaric oxygen therapy // *Rev. Neurol. (Paris)*.- 2003. - Vol. 159,- P.1178-1180.
84. Garcia-Covarrubias L., Barratt D.M., Bartlett R., and Van Meter K Treatment of mucormycosis with adjunctive hyperbaric oxygen: five cases treated at the same institution and review of the literature // *Rev. Investig. Clin.*.-2004,- Vol. 56,- P.51-55.
85. AbzugM. J., and Walsh EJ. Interferon-gamma and colonystimulating factors as adjuvant therapy for refractory fungal infections in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.*.-2004. - Vol. 23,- P.769-773.

Поступила в редакцию журнала 06.12.2006 г.

Рецензент: Г. Е. Аркадьева

