

ЗИГОМИКОЗ У ОНКОГЕМАТОЛОГИ- ЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Колбин А.С., Ивановская М.Б.*,
Бойченко Э.Г.*, Попов С.Д.*, Усков О.И.*,
Коренев П.Б.*, Ильина Н.А.*,
Аравийский Р.А.***, Климко Н.Н.****

Государственная педиатрическая медицинская академия, *Детская городская больница №1,
** НИИ Медицинской микологии, Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Представлен случай инвазивного зигомикоза у девочки, больной острым лейкозом. Диагноз установлен посмертно. Приведен обзор литературы по этиологии, патогенезу, клиническим особенностям и лечению зигомикоза у онкогематологических больных.

Ключевые слова: зигомикоз, онкогематология, лечение

ZYGOMYCOSIS IN ONCOHEMATOLOGIC PATIENTS: CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

**Kolbin A.S., Ivanovskaya M.B.*,
Boychenko E.G.*, Popov S.D. *, Uskov O.I.*,
Korenev P.B.*, Ilyina N.A.*,
Araviyskiy R.A.***, Klimko N.N.****

State Pediatric Academy, *Pediatric City Hospital №1,
** Kashkin Research Institute of Medical Mycology, SEI
APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia

The case of invasive zygomycosis in a girl with acute leucosis is presented. The disease was diagnosed postmortally. Literature on etiology, pathogenesis, clinical features and treatment of zygomycosis in oncohematological patients is reviewed.

Key words: oncohematology, treatment, zygomycosis

ВВЕДЕНИЕ

У онкогематологических больных проблема инвазивных микозов приобрела особую актуальность после внедрения программ интенсивной химиотерапии и снижения летальности от бактериальных и вирусных инфекций. В последние десятилетия частота тяжелых грибковых инфекций в онкогематологических отделениях достигает 5–20%. До недавнего времени наиболее частыми возбудителями инвазивных микозов у этой категории больных были *Candida* и *Aspergillus* spp. Однако в последние годы отмечено нарастание частоты таких редких в прошлом инфекций, как зигомикоз [1, 2].

Сообщений об инвазивном зигомикозе (ИЗ) у детей с гемобластомами в отечественной литературе нами не обнаружено, что и явилось побудительным мотивом к настоящей публикации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Представлено описание случая ИЗ у ребенка, получавшего лечение по поводу острого лейкоза в отделении химиотерапии лейкозов Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга.

Для постановки диагноза ИЗ использовали клинические и лабораторные критерии, предложенные Интернациональным Консенсусом по диагностике инвазивных микозов [1]. Клиническим критерием ИЗ являлась персистирующая более 96 часов лихорадка, рефрактерная к назначению антибиотиков широкого спектра действия. Клиническими критериями ИЗ нижних дыхательных путей считали признаки инфекции, такие как кашель, хрипы в легких, а также характерные изменения, выявленные при компьютерно-томографическом исследовании (КТ). Критериями ИЗ центральной нервной системы (ЦНС) были характерные изменения, выявленные при компьютерно-томографическом исследовании ЦНС.

ИЗ считали доказанным, если при гистопатологическом исследовании были выявлены специфические признаки инвазивного микоза: присутствие в глубоких тканях широких (10–15 мкм), несептированных тонкостенных гиф.

При составлении обзора литературы были подвергнуты анализу исследования ИЗ у пациентов с гемобластомами. При поиске мы, в основном, опирались на базу данных «MEDLINE» (с 1980 г. по декабрь 2004 г.). При этом использовали следующие ключевые слова: zygomycosis, acute leukemia.

Описание случая.

Александра Б., 9 лет, поступила в стационар 21.08.04 в связи с нарастающей вялостью и слабостью, снижением аппетита с присоединением рвоты, а также изменениями в анализе крови. При поступлении: состояние средней тяжести, кожа и видимые слизистые оболочки бледные, небольшая пастозность голеней. Признаков кожно-геморрагического синдрома не было. Микрополиадения. Печень +8,0 см, селезенка не увеличена. В гемограмме: гемоглобин

— $111 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты — $190 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты — $15,3 \times 10^9/\text{л}$; бласты — 10%; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 39 мм/ч. В миелограмме было выявлено 85% бластов, морфологически соответствовавших варианту M_0 по FAB-классификации. Цитохимические реакции (PAS, пероксидаза, α — нафтилацетат эстераза, хлорацетат эстераза) были отрицательные. Иммунофенотипированием мононуклеаров костного мозга выявили популяцию бластных клеток, экспрессирующих маркеры раннего миелопоэза (суМРО+, CD15+, CD7+). В ходе цитогенетического и молекулярно-генетического исследований был установлен нормальный кариотип (46, XX) без значимых хромосомных aberrаций. По совокупности данных проведенного обследования был установлен диагноз: острый миелобластный лейкоз, M_0 , I активная фаза. На основании результатов ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости, биохимических тестов и пробы Реберга было диагностировано специфическое поражение почек лейкемическим процессом с признаками почечной недостаточности. После предварительной инфузионной подготовки и стабилизации азотемии, была начата химиотерапия по программе AML-BFM 98: циторедуктивная профаза (27.08.04–02.09.04) с последующим проведением индукции AIE (03.09.04–11.09.04). Введение цитостатиков сопровождалось быстрым развитием гипоплазии кроветворения, фебрильной лихорадкой, повторной рвотой, присоединением мукозита (афтозного стоматита и энтеропатии). Вследствие распада опухолевых клеток вновь наросли признаки почечной недостаточности. В связи с глубокой гипоплазией и тяжелым состоянием ребенка полихимиотерапия была модифицирована: вепезид не вводили. В контрольной миелограмме на 15-й день от начала индукции бласты обнаружены не были.

Постцитостатическая гипоплазия кроветворения была осложнена развитием генерализованной бактериальной инфекции (высев из крови *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas cepaciae*) и орофарингеальным кандидозом. Больная получала парентерально антибиотики широкого спектра действия (цефтриаксон, цефепим, нетромицин) и антимикотик (флуконазол), колониестимулирующий фактор гранулоцитопоэза (нейпоген), заместительную и симптоматическую терапию. Несмотря на проводимое лечение, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось: сохранялась гипертермия и явления распространенного мукозита, в дальнейшем (с 20.09.04) присоединились признаки токсического поражения печени с нарастающей гипербилирубинемией (билирубин 365 мкмоль/л за счет прямой фракции), усилился геморрагический синдром, появилась одышка, в лёгких при аускультации выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы справа. На рентгенограмме органов грудной клетки были выявлены инфильтративные изменения в нижней доле правого легкого, снижение пневматизации обоих легких.

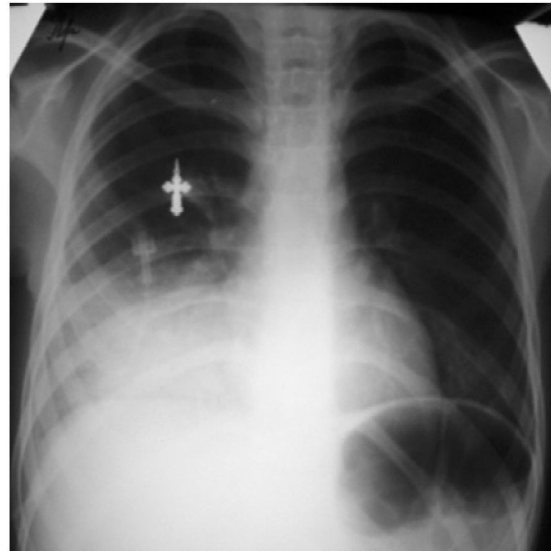


Рис. 1. Рентгенограмма легких

В гемограмме сохранялась панцитопения (лейкоциты = $0,3 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин = 62 г/л, тромбоциты = $10 \times 10^9/\text{л}$). В коагулограмме было отмечено нарастание признаков гипокоагуляции, появление элементов ДВС-синдрома (удлинение времени свертывания крови >30 мин, снижение протромбинового индекса до 50,9%, этаноловый тест +, Д-димер > 0,5). Прогрессирующее течение септического процесса, нарастание признаков печеночной недостаточности и дыхательных расстройств потребовали перевода больной в отделение реанимации и проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с 28.09.04. Продолжали комбинированную антибактериальную (линезолид, ципрофлоксацин, тиенам) и противогрибковую терапию, при этом флуконазол заменили на амфотерицин В в дозе 1,0 мг/кг/сутки. На фоне максимальной гипербилирубинемии (общий билирубин 516 мкмоль/л , прямой 357 мкмоль/л) с целью детоксикации провели 3 сеанса плазмафереза. Многочисленные повторные посевы крови на бактериобиоту и грибы были отрицательными. При иммунологическом исследовании на антигены и антитела к *Candida* и *Aspergillus* — маркеров данных инфекций обнаружено не было. Тем не менее, сохранялась отрицательная динамика состояния ребенка: нарастала пневмоническая инфильтрация в лёгких с обеих сторон, персистировали явления печеночной недостаточности и ДВС-синдрома. На фоне терапии амфотерицином В вновь появились и прогрессировали признаки почечной недостаточности. 01.10.04 в ходе очередного УЗИ органов брюшной полости на границе правой и левой долей печени выявлен очаг пониженной эхогенности, размерами $4,0 \times 4,3 \text{ см}$, с неровными контурами, неоднородной структуры. В селезенке очаговых изменений не обнаружено. 05.10.04 по результатам гемограммы был отмечен выход из состояния гипоплазии кроветворения: лейкоциты = $3,4 \times 10^9/\text{л}$, с выраженным сдвигом влево в формуле (нейтрофилы 82%). В дальнейшем с выраженным сдвигом влево в формуле. 11.10.04 г. в связи с подозрением на инвазивную грибковую инфекцию больной было проведена КТ легких, брюшной полости и головного мозга.

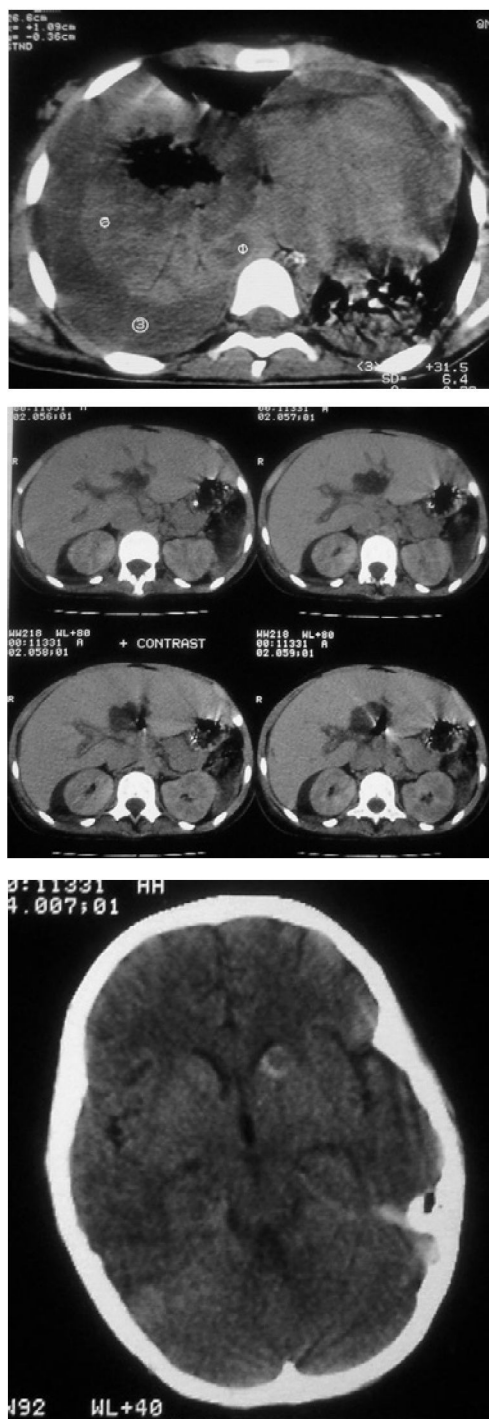


Рис. 2, 3, 4. КТ легких, брюшной полости и головного мозга

При КТ исследовании (Рис. 2, 3, 4) были выявлены признаки полисерозита, жидкость в полости перикарда, в полости плевры справа и в брюшной полости с обеих сторон, гепатоспленомегалия. Диаметр сосудов системы воротной вены увеличен, с паравазальными зонами пониженной плотности. Паравазально на границе правой и левой доли печени и в селезенке выявляли зоны пониженной плотности размерами $3,8 \times 2,6$ см и $5,9 \times 1,8$ см. На фоне неравномерного снижения воздушности нижней доли правого легкого определяли зоны пониженной плотности размерами до $1,1-1,9$ см, на фоне которых просветы бронхов не визуализировались (КТ-признаки острой деструкции в стадии

некроза и гнойного расплавления). В подкорковых ядрах левого полушария головного мозга выявили округлое образование $1,0$ см в диаметре. Заключение: нельзя исключить микотическую этиологию выявленных изменений. Учитывая наличие факторов риска, клиническую картину заболевания и выявленные в ходе обследования изменения, предполагали, что у ребенка развилась генерализованная инфекция смешанной бактериально-грибковой этиологии, в связи с чем больная была консультирована клиническими микологами. Заключение: у больной нельзя было исключить диссеминированный микоз; необходимо продолжить антимикотическую терапию. В связи с развитием полиорганной недостаточности в качестве препарата выбора был рекомендован каспофунгин, применение которого было начато с 19.10.04. Поскольку септическое состояние сопровождалось развитием полисерозитов (правая плевральная полость, брюшная полость), была произведена пункция правой плевральной полости с наложением дренажа. В течение нескольких дней получено более 1 литра геморрагического транссудата, прямая микроскопия и культуральные исследования которого оказались отрицательными. Больная продолжала получать массивную антибактериальную, противогрибковую, заместительную и симптоматическую терапию, парентеральное питание. С целью коррекции ДВС-синдрома получала введения концентрата тромбоцитов, рекомбинантного фактора VII (новосевен), свежезамороженной плазмы.

Несмотря на проводимую комплексную терапию, состояние больной оставалось тяжёлым. Тяжесть состояния была обусловлена прогрессирующим течением септического процесса с признаками полиорганной недостаточности и персистирующим течением ДВС. Дальнейшее ухудшение состояния с утра 22.10.04: признаки гипоксемии, нестабильность центральной гемодинамики, снижение диуреза, нарастание метаболических нарушений и ДВС-синдрома. Рентгенологически в это время в легких была зафиксирована отрицательная динамика — увеличение полостей распада в нижней доле правого лёгкого с формированием одной многокамерной полости, занимающей всю нижнюю долю (рис. 5).



Рис. 5. Рентгенограмма легких

Все это потребовало перевода на жесткие параметры ИВЛ, высокие дозы инотропной поддержки и адреналина. На этом фоне 24.10.04 narosla нестабильность центральной гемодинамики, развилась анурия, брадикардия с пере-

ходом в асистолию. Реанимационные мероприятия были неэффективны, констатирована смерть.

При патологоанатомическом исследовании были выявлены признаки сепсиса, септикопиемической формы, вызванного *Enterobacter cloacae* и *Enterococcus faecium* в сочетании с диссеминированным зигомикозом легких, печени, селезенки и головного мозга. Были обнаружены некрозы, гранулемы и абсцессы в легких, печени, селезенке. Фибринозно-продуктивные правосторонний плеврит и перикардит. Тромбы в сосудах легких, печени, селезенки. Ишемический очаг некроза в левой лобной доли головного мозга. Очаговые кровоизлияния в легкие. Крупноочаговый нефросклероз. Очаговый перипортальный фиброз печени. При микроскопическом исследовании легочной ткани, печени и селезенки были обнаружены множественные очаги некроза с гнойной или гранулематозной реакцией вокруг них (Рис. 6). Некротические массы были пронизаны толстым 8–12 мкм несептированным ветвящимся мицелием (Рис. 7). Стенки гифов мицелия извитые, непараллельные. Грибы слабо базофильны, плохо воспринимали PAS-окраску. Грибы также были выявлены в печеночных капиллярах.

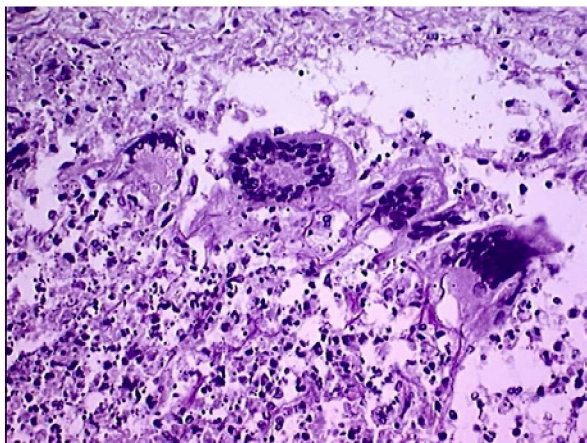
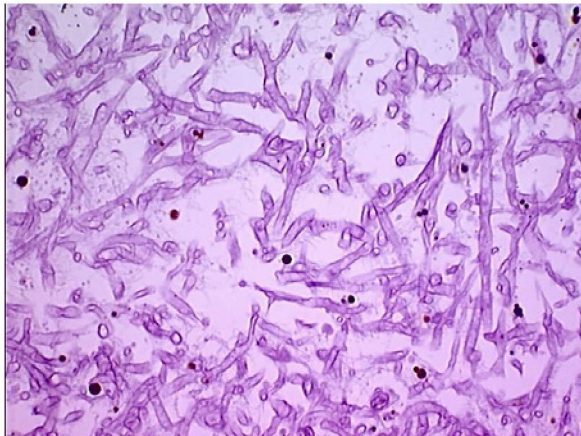


Рис. 6, 7. Микроскопия печени

Особенностью течения заболевания у данного пациента явилось тяжёлое исходное специфическое поражение почек, что существенно затрудняло проведение начального этапа лечения. По завершении терапии индукции ремиссии острого лейкоза, на фоне стремительного развития постцитостатической гипоплазии кроветворения, было отмечено присоединение тяжелого сепсиса смешанной

этиологии с развитием полиорганной недостаточности. Несмотря на восстановление гемопоэза, сепсис характеризовался рефрактерностью к проводимой комплексной терапии. Инвазивный зигомикоз легких имел фульминантное течение со стремительной диссеминацией процесса по жизненно-важным органам (головной мозг, печень и селезенка).

ОБСУЖДЕНИЕ

Инвазивный зигомикоз является чрезвычайно агрессивной, быстро прогрессирующей грибковой инфекцией с высокой летальностью [4, 5]. Описано около 800 видов зигомицетов, однако подавляющее большинство возбудителей инвазивного зигомикоза составляют *Rhizopus oryzae* (arrhizus), *R. microsporus* var. *rhizopodiformis*, *Absidia corymbifera* и *Rhizomucor pusillus*. Реже встречаются заболевания, обусловленные *Cunninghamella*, *Apophysomyces* и *Saksenaea* spp. Основными факторами риска развития ИЗ являются высокодозная цитостатическая и иммуносупрессивная терапия, диабетический кетоацидоз, длительное применение глюкокортикостероидов и десферала, а также обширные термические травмы и первичный иммунодефицит. Наиболее часто ИЗ выявляют у больных гемобластозами, реципиентов трансплантатов костного мозга и пациентов с диабетическим кетоацидозом.

Согласно обзору литературы, всего с 1980 по 2004 гг. было опубликовано 120 описаний ИЗ у онкогематологических и онкологических больных [6]. Наиболее часто инфекция поражает нижние дыхательные пути — от 64 до 81% [7]. Более чем в половине случаев ИЗ развивается гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем. Клинические проявления ИЗ неспецифичны и не отличаются от признаков других инвазивных микозов легких. Вначале отмечают рефрактерную к антибактериальной терапии гипертермию, кашель, одышку, позднее — боли в грудной клетке и кровохарканье. Рентгенологические и КТ проявления ИЗ также неспецифичны и сходны с таковыми при инвазивном аспергиллезе: симптомы «ореола» и «полумесяца», инфильтративные изменения и очаги деструкции. ИЗ характеризуется высокой летальностью в течение первых двух недель заболевания [8, 9]. Вторым по частоте у онкогематологических пациентов (16–24%) вариантом ИЗ является риноцеребральный зигомикоз, который также характеризуется быстро прогрессирующим течением [7]. Риноцеребральный зигомикоз начинается с местного некроза в верхних носовых раковинах и придаточных пазухах носа. Стремительно происходит поражение артерий с распространением процесса на периорбитальные ткани и головной мозг. Наиболее характерными клиническими проявлениями риноцеребрального зигомикоза являются гипертермия, боль в зоне пораженной пазухи, темное или черное отделяемое из носа. Типично вовлечение в процесс твердого неба с образова-

нием черного некротического пятна. Характерным КТ признаком риноцеребрального зигомикоза является деструкция костей придаточных пазух [10–12]. Диссеминированный зигомикоз чаще развивается как осложнение инфекции легких. При этом обычно поражается головной мозг, но характерные некротические повреждения выявляют в печени, селезенке, сердце и других органах [13–15].

Поскольку инвазивный зигомикоз характеризуется очень высокой летальностью, диагностика должна быть незамедлительной, однако этому препятствует неспецифичность клинических и рентгенографических признаков и очень быстрое развитие заболевания. Зигомицеты чаще выявляют при микроскопии исследуемых биосубстратов, чем при посеве. Некоторые факторы (хранение материала в холодильнике, гомогенизация его перед посевом и т.д.) также могут уменьшать вероятность выделения зигомицетов в культуре. Поэтому именно микроскопия материала из очагов поражения с окраской калькофлуором белым является основным методом выявления возбудителя. Однако получение материала из очага поражения у гематологических больных часто затруднено в связи с высокой вероятностью тяжелого кровотечения. Методы серологической диагностики ИЗ не разработаны.

Эффективность лечения ИЗ у больных гемобластомами остается низкой и составляет 10–45%. Применяемые в клинике азолы (флуконазол, итраконазол, вориконазол) и каспофунгин при ИЗ, как правило, неэффективны. В настоящее время для лечения ИЗ рекомендуют амфотерицин В (1,0–1,5 мг/кг/сут), а также высокие дозы (5–15 мг/кг/сут) липидных вариантов амфотерицина В (липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В и коллоидной дисперсией амфотерицина В) [16–18]. Наибольший опыт накоплен по использованию липосомального амфотерицина В [10, 14, 20, 21]. Препарат рекомендуют вводить в дозе не менее 5 мг/кг/сутки [17, 18]. Как правило, лечение легочного или диссеминированного зигомикоза длительное, не менее 4 недель. Есть данные о том, что суммарная доза липосомального амфотерицина В должна быть не менее 12 г [8]. Описаны два эпизода успешного применения липосомального амфотерицина В в дозе 10 и 15 мг/кг/сутки при риноцеребральном зигомикозе у двух пациентов с острым лейкозом [22]. При исследовании эффективности коллоидной дисперсии амфотерицина В в лечении ИЗ 21 онкогематологическому больному вводили препарат в средней дозе 4,8 мг/кг, медиана длительности лечения составила 37 дней. Лечение было эффективным у 60% больных [19].

Важным условием успешного лечения инвазивного зигомикоза, помимо антифунгальной терапии, является хирургическое удаление пораженных тканей. Однако у онкогематологических больных применение хирургических методов лечения может быть затруднено высокой вероятностью угрожающих жизни кровотечений в связи с патологией гемостаза [7].

В последние годы появились публикации об эффективности лечения ИЗ новыми антимикотиками. Например, в 2003 году было опубликовано исследование, в котором авторы описали двух пациентов с гемобластомами, получивших по поводу орбитального зигомикоза эхинокандин FK463. У обоих пациентов терапия была эффективна [23]. При лечении экспериментального ИЗ была показана высокая эффективность нового триазола — позаконазола [16]. При использовании сочетания применения позаконазола и хирургического лечения у 23 больных с рефрактерным с другим антимикотикам ИЗ эффект был достигнут у 16 (70%) [24]. Однако эти препараты еще не зарегистрированы для клинического применения в нашей стране.

Опубликованы результаты изучения прогностически значимых факторов при ИЗ у онкогематологических больных. В одном исследовании авторы при вариационном анализе установили, что благоприятными прогностическими факторами при ИЗ у онкогематологических пациентов являются мужской пол, использование высоких доз липосомального амфотерицина В и быстрое завершение нейтропении. Однако при многофакторном анализе выявили, что достоверным благоприятным прогностическим фактором является только использование высоких доз липосомального амфотерицина В [7]. В другом исследовании были выявлены независимые предикторы летального исхода при ИЗ: позднее (> 6 дней) начало лечения, поражение ЦНС, двухстороннее поражение придаточных пазух и неконтролируемая иммуносупрессия [25].

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных гемобластомами и реципиентов трансплантатов костного мозга, помимо инвазивного кандидоза и аспергиллеза, существует вероятность развития инвазивного зигомикоза.
2. При инвазивном зигомикозе у онкогематологических пациентов ИЗ чаще поражаются легкие с возможной диссеминацией в другие органы и ткани, реже — развивается риноцеребральный вариант инфекции.
3. Инвазивный зигомикоз — агрессивная, быстро, в течение 2–3 недель, прогрессирующая и зачастую фатальная инфекция.
4. При подозрении на инвазивный зигомикоз необходимо быстрое получение материала из очага поражения (бронхоальвеолярный лаваж, мокрота, отделяемое из носа, аспират из придаточных пазух носа и т.п.) для прямой микроскопии с использованием калькофлуора белого и культурального исследования.
5. Важными условиями успешного лечения инвазивного зигомикоза являются раннее назначение липидного амфотерицина В в дозе не менее 5 мг/кг/сутки и хирургическое удаление пораженных тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ascioglu S., Rex J.H., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus // Clin. Infect. Dis. – 2002.- Vol. 34.- P. 7-14. См. также Проблемы мед. микологии. – 2003.- № 1.- С. 3-16.
2. Клясова Г.А. Микотические инфекции у больных гемобластозами // Проблемы гематологии. -1997.- №1.- С. 17-25.
3. Климко Н.Н., Васильева Н.В., Елинов Н.П. и др. Перечень основных методов и критериев диагностики микозов. — СПб., 2001.- 24 с.
4. Gonzalez C.E., Rinaldi M.G., Sugar A.M. Zygomycosis // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2002.- Vol.16, №4.- P.895-914.
5. Ribes J.A., Vanover-Sams C.L., Baker D.J. Zygomycetes in human disease // Clin. Microbiol. Rev. – 2000.- Vol. 13, №2.- P. 236-301.
6. Gleissner B., Schilling A., Anagnostopoulous I., et al. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? //Leuk. Lymphoma. – 2004.- Vol. 45, №7.-P. 1351-60.
7. Pagano L., Offidani M., Fianchi L., et al. Mucormycosis in hematologic patients // Haematologica. – 2004.- Vol.89, №2.- P. 207-14.
8. Nosari A., Oreste P., Montillo M., et al. Mucormycosis in hematologic malignancies: an emerging fungal infection // Haematologica. – 2000.- Vol. 85, №10.- P. 1068-71
9. Mattner F., Weissbrodt H., Strueber M. Two case reports: fatal *Absidia corymbifera* pulmonary tract infection in the first postoperative phase of a lung transplant patient receiving voriconazole prophylaxis, and transient bronchial *Absidia corymbifera* colonization in a lung transplant patient // Scand. J. Infect. Dis. – 2004.- Vol. 36, №4.- P. 312-4.
10. Ryan M., Yeo S., Maguire A., et al. Rhinocerebral zygomycosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia // Eur. J. Pediatr.- 2001.- Vol.160, №4.-P. 235-8.
11. Lerchenmuller C., Goner M., Buchner T., et al. Rhinocerebral zygomycosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia // Ann. Oncol. -2001.- Vol. 12, №3.-P. 415-9.
12. Mohammed S., Sahoo T.P., Jayshree R.S. et al. Sino-oral zygomycosis due to *Absidia corymbifera* in a patient with acute leukemia // Med. Mycol. -2004.- Vol. 42, №5.-P.475-8.
13. Torres L., Fortuno B., Santacruz C., et al. Disseminated zygomycosis by *Absidia corymbifera* in 2 leukemic patients // Enferm. Infect. Microbiol. Clin. – 1996.- Vol.14, №10.-P. 608-10.
14. Eucker J., Sezer O., Lehmann R., et al. Disseminated mucormycosis caused by *Absidia corymbifera* leading to cerebral vasculitis // Infection.- 2000.- Vol. 28, №4.- 246-50.
15. Mori T., Egashira M., Kawamata N., et al. Zygomycosis: two case reports and review of reported cases in the literature in Japan // Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. -2003.- Vol. 44.- P. 163-79.
16. Dannaoui E., Meis J.F., Loebeberg D., et al. Activity of posaconazole in treatment of experimental disseminated zygomycosis // Antimicrob. Agents. Chemother. -2003.- Vol. 47, №11.-P. 3647-50.
17. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL:American Academy of Pediatrics; 2003.- P. 927.
18. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A., et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty — fourth edition). – USA, 2004.- 156 p.
19. Herbrecht R., Letscher-Bru V., Bowden R.A., et al. Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2001.- Vol. 20, №7.-P. 460-6.
20. Leleu X., Sendid B., Fruit J., et al. Combined anti-fungal therapy and surgical resection as treatment of pulmonary zygomycosis in allogeneic bone marrow transplantation // Bone Marrow Transplant. – 1999.-Vol. 24, №4.-P. 417-20.
21. Cagatay A.A., Oncu S.S., 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, №1.-P. 22.
22. Parkyn T., McNinch A.W., Riordan T., et al. Zygomycosis in relapsed acute leukaemia // J. Infect. – 2000.- Vol. 41, №3.-P. 265-8.
23. Jacobs P., Wood L., Du Toit A., et al. Eradication of invasive mucormycosis — effectiveness of the Echinocandin FK463 // Hematology. – 2003.- Vol. 8, №2.-P. 119-23.
24. Greenberg R., Bruno C. Posaconazole therapy for refractory invasive zygomycosis // ICAAC.- 2003.- M 1757.
25. Ribes J., Vanover-Sams C., Baker D. Zygomycetes in human disease // Clin. Microb. Review. -2000.- P. 236-301.

Поступила в редакцию журнала 11.05.05

Рецензент: В.Б. Антонов

