

## МУКОРМИКОЗ У ДЕТЕЙ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Н.Н. Клишко<sup>1</sup>, С.Н. Хостелиди<sup>1</sup>, Э.Г. Бойченко<sup>2</sup>, А.С. Колбин<sup>2</sup>, А.Г. Волкова<sup>3</sup>, М.О. Попова<sup>3</sup>, Т.С. Богомоллова<sup>1</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>3</sup>, М.Б. Белогурова<sup>4</sup>, Н.В. Медведева<sup>4</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Городская больница № 31, Санкт-Петербург, Россия

### Mucormycosis in children with hematological and oncological diseases in saint-petersburg

N.N. Klimko<sup>1</sup>, S.N. Khostelidi<sup>1</sup>, E.G. Boychenko<sup>2</sup>, A.S. Kolbin<sup>2</sup>, A.G. Volkova<sup>3</sup>, M.O. Popova<sup>3</sup>, T.S. Bogomolova<sup>1</sup>, L.S. Zuborovskaya<sup>3</sup>, M.B. Belogurova<sup>4</sup>, N.V. Medvedeva<sup>4</sup>, B.V. Afanasyev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Metchnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pediatric City Hospital № 1, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>City Hospital № 31, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

В проспективное многоцентровое исследование включили 20 детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями, осложнившимися мукоормикозом. Возраст — от 3 до 17 лет (медиана — 11 лет), девочки — 60 %. Диагноз мукоормикоза был установлен согласно критериям EORTC/MSG, 2008 (post mortem — 25 %). Установлено, что мукоормикоз развивается преимущественно у больных острым лейкозом (70 %), на фоне длительного агранулоцитоза (медиана — 31 день) и лимфоцитопении (медиана — 33 дня) после интенсивной цитостатической и/или иммуносупрессивной терапии, а также трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Возбудители: *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizopus spp.* и *Rhizomucor spp.* Заболевание начинается с поражения легких (65 %) и придаточных пазух носа (30 %), диссеминацию выявили у 45 % пациентов. Антимикотическую терапию (липидный комплекс амфотерицина В, позаконазол, каспофунгин, амфотерицин В) проводили 75 % больных, хирургическое лечение — 30 %. Общая летальность в течение 12 недель составила 70 %.

**Ключевые слова:** мукоормикоз, острый лейкоз, *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, липидный комплекс амфотерицина В, позаконазол.

### Введение

Мукоормикоз — тяжелое осложнение, которое развивается преимущественно у иммуносупрессивных больных, наиболее часто — в отделениях гематологии и трансплантации [1]. Количество публикаций о мукоормикозе у детей в отечественной и зарубежной литературе невелико. Мы представляем описание случая успешного лечения мукоормикоза легких у ребенка с апластической

### Abstract

In prospective multicenter study were included 20 pediatric oncohematologic patients with mucormycosis. Age: 3–17 yy (median — 11), females — 60 %. The diagnosis was made according to EORTC/MSG 2008 criteria (post mortem — 25 %). The main underlying disease was acute leukemia (70 %), risk factors — prolong severe neutropenia (median — 31 d) and lymphocytopenia (median — 33 d) after cytostatic chemotherapy or hematopoietic stem cells transplantation. Etiology agents were *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizopus spp.* and *Rhizomucor spp.* Main sites of infection were lungs (65 %) and paranasal sinuses (30 %), dissemination — 45 %. Antifungal therapy (amphotericin B lipid complex, posaconazole, caspofungin, amphotericin B) was used in 75 % patients, surgery — 30 %. Overall mortality in 12 weeks was 70 %.

**Key words:** mucormycosis, acute leukemia, *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, amphotericin B lipid complex, posaconazole.

анемией, а также результаты проспективного многоцентрового исследования мукоормикоза у детей с гематологическими заболеваниями в Санкт-Петербурге (2004 — 2015 гг.).

### Описание клинического случая

Пациент 11 лет поступил в отделение гематологии, онкологии и химиотерапии Детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга 01.09.2011 г.

с жалобами на бледность кожных покровов, кожный геморрагический синдром, рецидивирующие лакунарные ангины (2 эпизода за предшествующие 3 месяца). При поступлении в анализе крови – панцитопения, агранулоцитоз. На основании клинико-гематологических данных был установлен диагноз сверхтяжелой формы апластической анемии. Через неделю у ребенка на фоне агранулоцитоза развились фебрильная лихорадка и тяжелая некротическая ангина, потребовавшая массивной антибактериальной терапии (меропенем, амикацин, ванкомицин). После стабилизации инфекционного процесса был начат курс иммуносупрессивной терапии (ИСТ) антитимоцитарным иммуноглобулином (АТГАМ), циклоспорином и глюкокортикостероидами. С учетом высокого риска развития инвазивного микоза (агранулоцитоз более 14 дней, применение иммуносупрессоров и

глюкокортикостероидов) проводили первичную профилактику вориконазолом в дозе 400 мг/сут.

Через 2 недели от начала ИСТ развился сухой малопродуктивный кашель, лихорадка, периодические боли в правой половине грудной клетки. Признаков дыхательной недостаточности и кровохарканья не было. При аускультации – ослабление дыхания и влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах правого легкого. На КТ грудной клетки – тотальная инфильтрация правого легкого смешанного характера (интерстициальная с элементами альвеолярной), симптом «булыжной мостовой», участок уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» на фоне выраженного усиления и отека междолькового интерстиция, а также выраженная прикорневая инфильтрация и увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов (рис. 1).

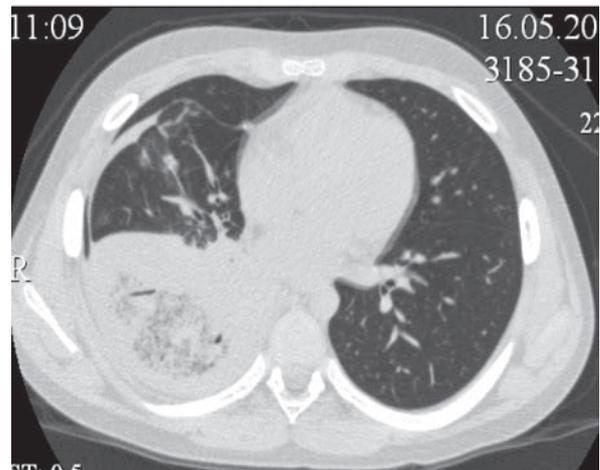
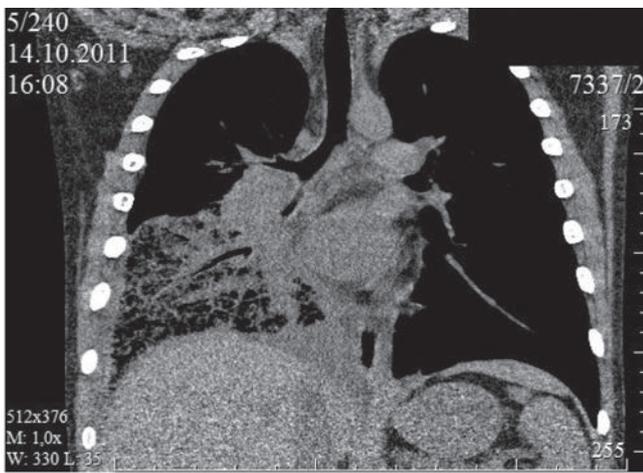


Рис. 1. КТ грудной клетки. Тотальная инфильтрация правого легкого смешанного характера

Выполнили фибробронхоскопию и чрезбронхиальную биопсию. При микроскопии биоптата ткани легкого и при посеве БАЛ был обнаружен обильный несептированный мицелий, ветвящийся под прямым углом (рис. 2). При посеве бронхоальвеолярного лаважа получили рост *Lichtheimia corymbifera*.

Был установлен диагноз «мукомикоз легких», в связи с чем прекратили иммуносупрессивную терапию и начали лечение липидным комплексом амфотерицина В (ЛКАмВ, 5 мг/кг/сут), которое продолжали, несмотря на умеренно выраженные изменения лабораторных показателей функции почек (гипокалиемия  $K = 2,7 - 3,2$  ммоль/л, мочевины до 88,8 мг%, креатинин до 1,1 мг%).

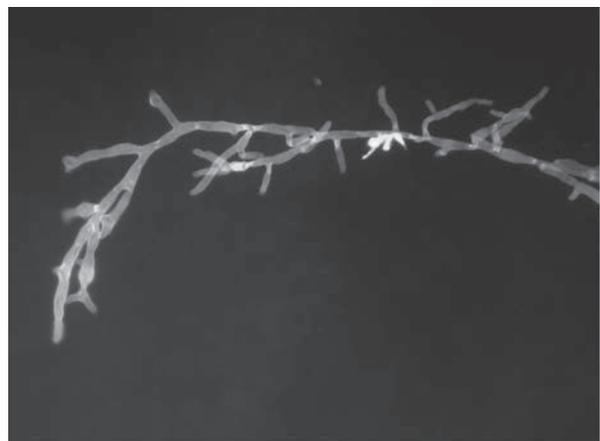


Рис. 2. Микроскопия БАЛ. Ув.  $\times 400$

Наряду с этим, проводили стимуляцию милопоэза колоние-стимулирующим фактором (G-CSF), и через 3 недели после начала курса ИСТ уровень гранулоцитов достиг 500 кл/мкл.

В связи с сохранением фебрильной лихорадки на 15-й день применения ЛКАмВ было принято решение о начале комбинированной антифунгальной терапии (добавили позаконазол по 800 мг/сут). Состояние больного постепенно улучшалось, уменьшилась выраженность инфекционного и легочного синдромов. При повторной фибробронхоскопии через месяц от начала антимикотической терапии была выявлена язва диаметром 2,0×1,0 см в устье промежуточного бронха справа, без признаков кровотечения. При посеве и микроскопии БАЛ грибов не выявили.

Через 2 месяца после начала антимикотической терапии на КТ (рис. 3) определяли субтотальные деструктивные изменения в нижней и средней долях правого легкого с максимальными изменениями в S6 по типу абсцедирования. Умеренное количество плеврального выпота справа с признаками организации. В левом легком очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

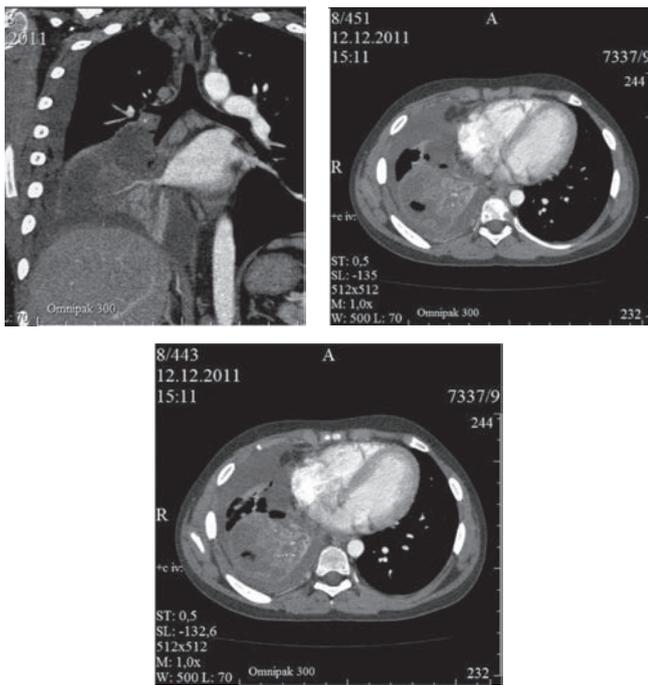


Рис. 3. МСКТ легких в режиме ангиографии через 2 месяца после постановки диагноза ИМ

Клинически состояние пациента оставалось достаточно стабильным, температура тела не повышалась, кашель не нарастал, кровохарканья не было.

С учетом формирования деструкции правого легкого в непосредственной близости к крупным сосудам, у ребенка имелся высокий риск развития угрожающего жизни кровотечения. В связи с этим

повторно обсуждали необходимость оперативного вмешательства, от которого родители пациента неизменно отказывались.

С 20.12.2011 г. по 30.12.2011 г. ребенка наблюдали в отделении торакальной хирургии университетской клиники Гейдельберга (Германия), где было принято решение отказаться от проведения хирургического вмешательства и рекомендовано продолжить антимикотическую терапию в прежнем объеме по месту жительства.

С 31.12.2011 г. продолжали антимикотическую терапию (ЛКАмВ и позаконазол) в ДГБ № 1 Санкт-Петербурга. На фоне проведенного лечения достигли частичной ремиссии апластической анемии и стабилизации мукормикоза. Самочувствие пациента было хорошим, состояние удовлетворительным, кровохарканья и признаков дыхательной недостаточности не было. По данным функциональных дыхательных проб пневматизация правого легкого улучшилась, что было обусловлено восстановлением проходимости промежуточного и среднедолевого бронхов.

На КТ от 17.01.2012 г. (рис. 4) отметили восстановление пневматизации верхней и средней долей правого легкого, с сохранением инфильтрации нижней доли. По данным фибробронхоскопии, язва в устье промежуточного бронха справа в стадии рубцевания, просвет промежуточного бронха был частично обтурирован грануляциями слизистой, но проходимость его восстановилась. При микроскопии БАЛ выявляли гифы мукормицета.

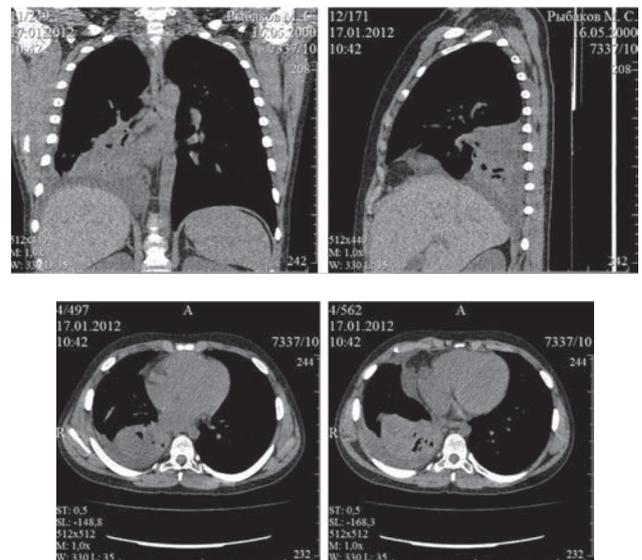


Рис. 4. МСКТ грудной клетки через 4 месяца от начала антифунгальной терапии

С учетом положительной динамики состояния пациента и высоким риском нефротоксичности на фоне планируемого возобновления применения циклоспорина, снизили дозу ЛКАмВ с 5 мг/кг

до 2,5 мг/кг/сут. Возобновили применение циклоспорина в дозе 2,5 мг/кг (50% от расчетной). Через 1,5 месяца комбинированную антимикотическую терапию (АМТ) завершили, продолжили применение позаконазола.

Через 8 месяцев антимикотической терапии функция внешнего дыхания восстановилась полностью. Клинически наблюдали положительную динамику. На КТ от 25.05.2012 г. отметили уменьшение размеров зоны инфильтративных изменений в виде полной регрессии фокуса уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в средней доле правого легкого, сохранялась картина тотального ателектаза нижней доли на фоне перераздутой верхней доли правого легкого (рис. 5). При бронхоскопии было выявлено уменьшение в объеме грануляций в промежуточной бронхе. При микроскопии и посеве БАЛ мукормицеты не обнаружены.

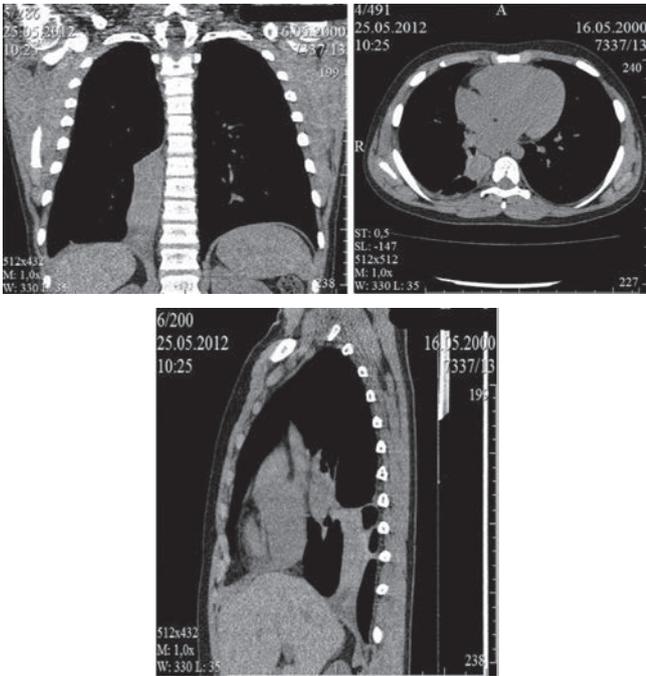


Рис. 5. МСКТ грудной клетки через 8 месяцев от начала заболевания

Общая продолжительность антимикотической терапии составила 243 дня, выраженных нежелательных явлений не было. Пациент получал ЛКАмВ в дозе 5 мг/кг/сут в течение 3 месяцев, еще 1,5 месяца — в дозе 2,5 мг/кг/сут, суммарная доза препарата составила 23 г. Терапию позаконазолом проводили непрерывно в течение 6 месяцев. Продолжительность комбинированной АМТ составила 137 дней. Выраженных побочных эффектов применения противогрибковых ЛС не было. В настоящее время у ребенка сохраняется

ремиссия основного заболевания и мукормикоза легких.

### Материалы и методы

Настоящее исследование явилось проспективным, динамическим и обсервационным. Учитывали более 150 показателей, включающих данные об анамнезе основного заболевания, наличие факторов риска развития инвазивных микозов, результаты лабораторного и инструментального обследования, результаты лечения. Диагноз инвазивного мукормикоза был установлен на основании критериев Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) и группы по изучению микозов (MSG) Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) США [2, 3].

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10.1). Также авторы провели анализ данных научной литературы за последние 10 лет в базах PubMed (январь 2016 г.), Scopus (январь 2016 г.) и Web of Science (январь 2016 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: aplastic anemia, mucormycosis, acute leukemia, children, pediatric patients.

### Результаты и обсуждение

В период с 2004 по 2015 г. мы включили в исследование 20 детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями из 3 стационаров Санкт-Петербурга. Возраст — от 3 до 17 лет (медиана — 11 лет), девочек — 60%, мальчиков — 40%. У всех больных мукормикоз развился после длительного нахождения в стационаре (медиана —  $40 \pm 15$  дней).

Установлено, что мукормикоз наиболее часто возникал у больных острым лейкозом — 70% (табл. 1).

Таблица 1

#### Фоновые заболевания

Нозология МКБ-10	n = 20	%
Острый лимфобластный лейкоз	7	35
Острый миелобластный лейкоз	7	35
Нейробластома	2	10
Миелодиспластический синдром	1	5
Миелоидная саркома	1	5
Анемия Фанкони	1	5
Апластическая анемия	1	5

Следует отметить, что на фоне первичной атаки и рецидива фонового заболевания мукормикоз развился у 80% больных, в периоде ремиссии — 20%.

Изучение факторов риска показало, что мукормикоз развивается на фоне выраженной ятрогенной иммуносупрессии. Все больные получали цитостатическую или иммуносупрессивную терапию, в среднем — 4 курса. Трансплантацию стволовых кроветворных клеток (ТКСК) проводили у 45% пациентов, которые длительно получали такролимус, сиролимус, алемтузумаб и другие иммуносупрессивные препараты для профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Глюкокортикостероиды в высоких дозах (1 мг/кг/сут) более 21 дня получали 40% больных. Длительный агранулоцитоз (медиана — 31 день) и лимфоцитопению (медиана — 33 дня) наблюдали у 90% пациентов.

Таблица 2

**Факторы риска и фоновые состояния**

Факторы риска и фоновые состояния	n = 20	
	Абс.	%
Цитостатическая или иммуносупрессивная терапия	20	100
Число курсов терапии	Медиана — 4 дня	
Агранулоцитоз	18	90
Длительность агранулоцитоза	Медиана — 31 день	
Лимфоцитопения	18	90
Длительность лимфоцитопении	Медиана — 33 дня	
Глюкокортикостероиды	8	40
Длительность приема глюкокортикостероидов	Медиана — 61 день	
Алло-ТКСК	9	45
РТПХ	9	45

Первичный очаг поражения наиболее часто локализовался в легких (65%) и придаточных пазухах носа (30%) (табл. 3).

Таблица 3

**Клинические варианты мукормикоза**

Клинические варианты	n = 20	
	Абс.	%
Поражение легких	13	65
Поражение придаточных пазух носа	6	30
Поражение кишечника	1	5

Дальнейшее распространение мукормикоза и вовлечение других органов и систем наблюдали у 45% больных.

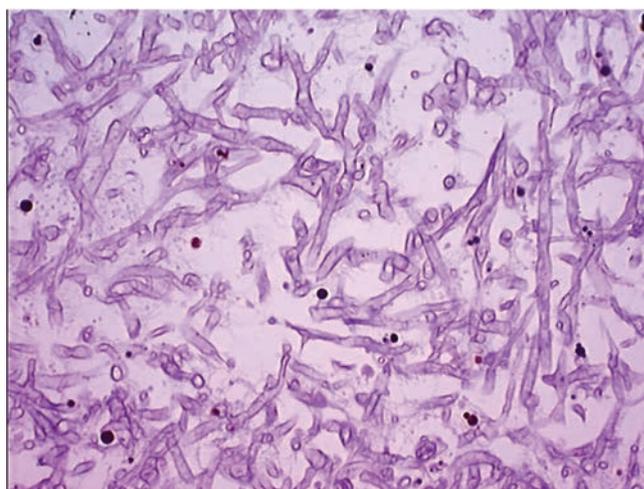
Основными клиническими проявлениями были повышение температуры тела выше 38,5°C — 100%, кашель — 85%, локальный болевой синдром — 60%, а также кровохарканье — 35%.

Всем больным проводили инструментальные исследования: компьютерную томографию легких (КТ) и околоносовых придаточных пазух, по показаниям — магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ультразвуковые исследования.

При мукормикозе легких очагово-инфильтративные изменения при КТ выявляли у 100% пациентов, двусторонние изменения — у 62%, признаки плеврита — у 31%. После выявления первичных изменений в легких прогрессию деструкции ткани легких наблюдали у 46% больных детей (симптом «ореола» у 23%, «обратного ореола» у 23%). КТ придаточных пазух носа выполнили 45% больных. Признаки синусита определяли у половины обследованных пациентов.

С целью идентификации возбудителя проводили забор патологического материала из очагов поражения. Исследовали следующие биосубстраты — промывную жидкость из бронхов, плевральную жидкость, спинномозговую жидкость, промывные воды придаточных пазух носа (ППН), кровь, биоптаты.

Наличие несептированного мицелия, ветвящегося под прямым углом, отмечали у 100% больных (рис. 6). У 60% больных получен рост микромицетов. Возбудителями мукормикоза были *Lichtheimia corymbifera* (42%), *Rhizopus spp.* (33%) и *Rhizomucor spp.* (25%).



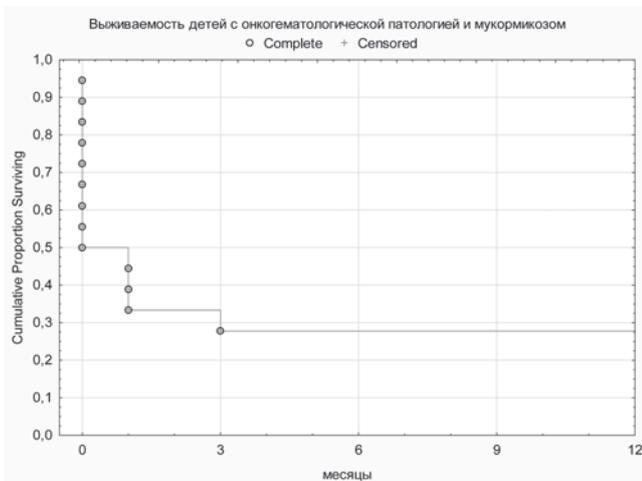
**Рис. 6.** Гистологическое исследование ткани легкого. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. ×400

Антимикотическую терапию проводили 75% больных (у 25% больных диагноз был установлен посмертно). Липидный комплекс амфотерицина В (3–5 мг/кг/сут) применяли у 80% больных, позаконазол (600–800 мг/сут) — у 60%, каспофунгин — у 47%, амфотерицин В (1–1,5 мг/кг/сутки) — у 13%, липосомальный АмВ — у 7%. У 27% больных развились признаки почечной недостаточности, что потребовало коррекции дозы амфотерицина В (АмВ). Комбинированную терапию получали

80% больных (каспофунгин и АмВ, каспофунгин и липидный комплекс АмВ, каспофунгин и позаконазол). Продолжительность лечения составила от 3 до 230 дней (медиана – 85), а комбинированной антимикотической терапии – 3 – 137 дней (медиана – 20 дней).

У 30% пациентов применение антимикотиков сочетали с хирургическим лечением. Проводили синусотомию, лобэктомии, резекцию ребер, резекцию кишечника, а также некрэктомию кожи и мягких тканей.

Общая выживаемость больных мукоормикозом в течение 3 месяцев составила 30%, в течение 12 месяцев – 25% (рис. 7). Средняя продолжительность жизни больных мукоормикозом составила 9 месяцев.



**Рис. 7.** Выживаемость онкогематологических больных с мукоормикозом в течение 12 месяцев

Мукоормикоз является одной из наиболее агрессивных и быстро прогрессирующих грибковых инфекцией с высокой атрибутивной летальностью [2, 4]. При этом количество публикаций о мукоормикозе у детей ограничено.

Анализ опубликованной литературы по ключевым словам (aplastic anemia, mucormycosis, acute leukemia, children, pediatric patients) показал, что основное число посвященных мукоормикозу у детей публикаций представляют собой описание клинических случаев. Из 106 найденных публикаций только в единичных статьях описаны когорты больных мукоормикозом детей, преимущественно по 10 – 12 пациентов. Только в посвященном мукоормикозу у детей обзоре общее количество включенных пациентов составило 157 (медиана возраста – 5 лет).

По данным литературы, мукоормикоз у детей развивается преимущественно на фоне онкогематологических заболеваний [5]. В европейских исследованиях основным фоновым заболеванием был острый миелоидный лейкоз (45% всех больных),

в аналогичном исследовании, проведенном в США, около 70% – это больные острым лейкозом [6, 7]. В группе наблюдаемых нами детей с мукоормикозом острые лейкозы также были основными фоновыми заболеваниями (ОМЛ – 35%, ОЛЛ – 35%).

Основными факторами риска развития мукоормикоза у детей являются длительный агранулоцитоз, иммуносупрессивная и высокодозная цитостатическая терапия, длительное применение ГКС [6, 7]. В нашем исследовании основными факторами риска были агранулоцитоз, лимфоцитопения и применение ГКС, а также ТКСК.

Известно, что клинические проявления мукоормикоза во всех возрастных категориях неспецифичны и во многом зависят от локализации инфекционного процесса. У детей с онкогематологической патологией наиболее часто выявляли поражение легких [5 – 8]. При этом отмечали лихорадку, кашель, одышку, локальные боли и кровохарканье [9, 10]. Мы выявили поражение легких с пульмональными симптомами у 65% больных, придаточных пазух носа – у 30%, а дальнейшую диссеминацию процесса – у 45%.

Выявление возбудителя требует многократного исследования лабораторного материала из очагов поражения, что часто трудно выполнимо ввиду тяжести состояния пациентов. Посмертно мы диагностировали мукоормикоз у 25% больных. Микроскопические признаки наличия микромицетов в биосубстратах обнаружили у всех больных. Результаты посевов были позитивными у 60% пациентов.

Согласно зарубежным данным, основными возбудителями мукоормикоза у детей с онкогематологической патологией являются *Lichtheimia corymbifera* (40 – 50%) и *Mucor sp.* (30%), реже – *Rhizomucor spp* и *Rhizopus spp* [5 – 7]. В нашей когорте больных возбудителями мукоормикоза были *Lichtheimia corymbifera* (42%), *Rhizopus spp.* (33%) и *Rhizomucor spp.* (25%).

Согласно современным рекомендациям, лечение мукоормикоза у детей должно включать раннюю антимикотическую терапию, хирургическое удаление очагов поражения и снижение уровня иммуносупрессии [11]. Возбудители мукоормикоза полирезистентны, поэтому перечень противогрибковых препаратов для лечения этого заболевания крайне ограничен. Основными ЛС для стартовой терапии являются липидные варианты амфотерицина В, из которых в нашей стране доступен липидный комплекс амфотерицина В (АII), сочетание липидного комплекса амфотерицина В с каспофунгином (СIII), а также позаконазол (СIII). Применение обычного амфотерицина В деоксихолата не рекомендовано (D III). При неэффективности стартовой терапии показано использование позаконазола (АII), а также комбинации липидно-

го комплекса амфотерицина В с каспофунгином (СIII) или позаконазолом (СIII) [11].

Согласно опубликованным данным, липидный амфотерицин В получают 90–100% больных мукомикозом детей [5–10]. До 25% больных получают комбинации липидного амфотерицина В с каспофунгином [5–7]. При этом продолжительность антимикотической терапии в среднем составляла 10–11 месяцев [7, 8].

Наши пациенты также в основном получали липидный комплекс АмВ и позаконазол. В качестве комбинированной терапии также наиболее часто (80%) мы применяли сочетание с каспофунгином с липидным комплексом амфотерицина В, позаконазолом и амфотерицином В. Ранее мы показали, что применение комбинированной терапии является положительным прогностическим фактором [2]. Средняя продолжительность антимикотической терапии у наших больных составила 3 месяца.

Согласно опубликованным данным, хирургическое лечение получали до 75% больных мукомикозом детей. В нашей когорте очаги поражения были удалены только у 30% больных.

Опубликованные данные и наш опыт свидетельствуют, что у детей с гематологическими заболеваниями мукомикоз отличается очень высокой летальностью. По данным обзора, летальность в группе детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет составила 56% [10]. В других исследованиях (группы по 11–12 пациентов) летальность при мукомикозе среди детей с онкогематологической патологией составила 35–50% [6, 7]. У наблюдаемых нами больных, несмотря на интенсивную антимикотическую терапию, летальность в течение 12 недель составила 70%. Столь неутешительные результаты говорят о необходимости разработки методов ранней диагностики, оптимизации терапии и хирургического лечения мукомикоза.

## Выводы

1. Мукомикоз у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями развивается на фоне длительного агранулоцитоза (медиана – 31 день) и лимфоцитопении (медиана – 33 дня) после интенсивной цитостатической и/или иммуносупрессивной терапии, а также трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

2. Возбудители мукомикоза у детей – *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizopus* spp. и *Rhizomucor* spp.

3. Заболевание начинается с поражения легких (65%) и придаточных пазух носа (30%), дальнейшее вовлечение других органов и систем выявили у 45% пациентов.

4. Препарат выбора для стартовой терапии – липидный комплекс амфотерицина В в сочетании с каспофунгином, продолжения лечения – позаконазол.

5. Необходимо разработать эффективные методы ранней диагностики мукомикоза.

## Литература

1. Kontoyiannis D.P., Marr K.A., Park B.J., et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* – 2010. – V.50(8), P.1091-100.
2. Klimko N., Khostelidi S., Volkova A. et al. Mucormycosis in haematological patients: case report and results of prospective study in Saint Petersburg, Russia. *Mycoses*, 2014, 57, 91–96.
3. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* – 2008. – V.46 (12), P.1813-21.
4. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* – 2005. – V.41, P.634-53.
5. Prasad P., Vaughan A. and Zaoutis T. Trends in zygomycosis in children. *Mycoses.* – 2012. – V.55, P.352–356.
6. Dabritz J., Attarbaschi A., Tintelnot K., et al. Mucormycosis in paediatric patients: demographics, risk factors and outcome of 12 contemporary cases *Mycoses.* – 2011.- V. 54, e785–e788
7. Phulpin-Weibel A., Rivier A., Leblanc T., et al. Focus on invasive mucormycosis in paediatric haematology oncology patients: a series of 11 cases *Mycoses.* – 2013.- V. 56, P.236–240
8. Petrikkos G., Skiada A., Lortholary O., Roilides E., Walsh T.J., Kontoyiannis D.P. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* – 2012. – V.54 Suppl 1:S23-34.
9. Garner D., Machin K. Investigation and management of an outbreak of mucormycosis in a paediatric oncology unit. *Journal of Hospital Infection.* – 2008. – V.70, P.53e-59.
10. Roilides E., Zaoutis T.E. and Walsh T.J. Invasive zygomycosis in neonates and children. *Clinical Microbiology and Infection.* – 2009. – V.15, P.50–54.
11. Cornely O., Arikian-Akdagli S., Dannaoui E., et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* – 2014. – V.20 Suppl 3, P.5-26.

*Авторский коллектив:*

*Климко Николай Николаевич* – заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n\_klimko@mail.ru

*Хостелиди Софья Николаевна* — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: Sofianic@mail.ru

*Бойченко Эльмира Госмановна* — заведующая онкологическим отделением Детской городской больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(812)735-49-81, e-mail: boychenko\_elmira@dgb.spb.ru

*Колбин Алексей Сергеевич* — профессор онкологического отделения Детской городской больницы №1, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)417-21-21, e-mail: alex.kolbin1971@gmail.com

*Волкова Алиса Георгиевна* — пульмонолог Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-62-39, e-mail: alisa-md@inbox.ru

*Попова Марина Олеговна* — гематолог Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-62-39, e-mail: marina.popova.spb@gmail.com

*Богомолова Татьяна Сергеевна* — заведующая НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н., доцент; тел.: 8(812)510-62-69, e-mail: tatiyana.bogomolova@szgmu.ru

*Зубаровская Людмила Степановна* — заместитель директора Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)233-83-07, e-mail: bmt-meduniversity@peterlink.ru

*Белогурова Маргарита Борисовна* — заведующая отделением детской онкологии и гематологии Городской больницы № 31, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 925-47-61, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru

*Медведева Надежда Вадимовна* — заместитель главного врача по медицинской части Городской больницы № 31, к.м.н.; тел.: 8(812)235-11-04, e-mail: b31@zdrav.spb.ru

*Афанасьев Борис Владимирович* — директор Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)233-83-07, e-mail: bvafan@icloud.com