

## ИНФЕКЦИИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

## INFECTIONS IN ONCOHEMATOLOGY

## Инвазивный зигомикоз: эпидемиология и клинические особенности (обзор литературы)

**Н.С. Багирова**

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

## Invasive Zygomycosis: Epidemiology and Clinical Features (Review)

**NS Bagirova**

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

## РЕФЕРАТ

Инвазивный зигомикоз стоит на 3-м месте по частоте после инвазивного кандидоза и аспергиллеза. Основные группы риска — онкогематологические больные, пациенты, подвергавшиеся аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, зигомикоз имеет важное значение при сахарном диабете. В обзоре подробно представлены эпидемиология, факторы риска, клинические формы зигомикоза и особенности терапии.

**Ключевые слова:** зигомикоз, инвазивный зигомикоз, *Zygomycetes*.

**Получено:** 9 октября 2015 г.

**Принято в печать:** 1 ноября 2015 г.

*Для переписки:* Наталия Сергеевна Багирова, д-р мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-18-60; e-mail: nbagirova@mail.ru

*Для цитирования:* Багирова Н.С. Инвазивный зигомикоз: эпидемиология и клинические особенности (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2016;9(1):84–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-84-89

## ABSTRACT

The invasive zygomycosis is the third most common mycosis following invasive candidiasis and aspergillosis. Patients with hematological malignancies and patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are two main risk groups for the disease. In addition, zygomycosis is important for patients with diabetes. The review presents detailed description of epidemiology, risk factors, clinical types of zygomycosis, and features of therapy.

**Keywords:** zygomycosis, invasive zygomycosis, *Zygomycetes*.

**Received:** October 9, 2015

**Accepted:** November 1, 2015

*For correspondence:* Nataliya Sergeevna Bagirova, DSci, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-18-60; e-mail: nbagirova@mail.ru

*For citation:* Bagirova NS. Invasive Zygomycosis: Epidemiology and Clinical Features (Review). Clinical oncohematology. 2016;9(1):84–9 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-84-89

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗИГОМИКОЗА

Эпидемиологические данные по этому заболеванию скудные. Кроме того, возможности по определению природы зигомикоза к настоящему времени ограничены. Грибы класса *Zygomycetes* распространены повсеместно. Они обитают в почве, часто встречаются в отходах, подвергающихся гниению, и пищевых продуктах, особенно в хлебе и зерне. Мелкие размеры спор (в среднем 6,6 мкм) способствуют распространению по воздуху на большие расстояния даже при незначительных колебаниях воздушных потоков. Сезонные колебания при зигомикозе, возможно, имеют место. Так, 16 из 19 случаев риноорбитоцеребрального зигомикоза в Израиле зарегистриро-

ваны осенью, в Японии 6 из 7 случаев легочной формы зигомикоза развились в августе — сентябре [1].

Имеются различия между частотой зигомикоза в развитых и развивающихся странах. В развитых странах заболевание остается редким и имеет место главным образом при сахарном диабете, у онкогематологических больных после химиотерапии, а также при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), травме [2]. Напротив, в развивающихся странах, особенно в Индии, регистрируются спорадические случаи зигомикоза, в основном при неконтролируемом диабете и травмах. Следует заметить, что в последние годы случаи зигомикоза в развивающихся странах участились. Определенные факторы лимитируют

возможность точного определения случаев зигомикоза. Количество аутопсий — «золотого стандарта» выявления заболевания — в последние десятилетия значительно сократилось. Зигомикоз по-прежнему остается редким заболеванием даже в группе пациентов высокого риска и составляет 8,3–13 % всех грибковых инфекций, выявляемых при аутопсии. Анализ летальных случаев показал, что зигомикоз регистрируется в 10–50 раз реже, чем кандидоз или аспергиллез, с частотой 1–5 случаев на 10 000 аутопсий [1]. Несмотря на то что зигомикоз встречается редко, он считается 2-м по частоте инвазивным плесневым микозом после аспергиллеза [3].

В США был проведен ретроспективный анализ случаев зигомикоза в стационарных условиях за 2003–2010 гг. [4]. Это исследование подтвердило, что зигомикоз остается редким микозом (< 0,01 % всех госпитализированных больных с риском развития микозов). Показано, что в условиях стационара летальность была в 5 раз выше в группе больных с зигомикозом (22,1 %) в сравнении с пациентами без него, но с теми же факторами риска (4,4 %;  $p < 0,001$ ). Средние общие затраты на пребывание больного в стационаре в этих группах также статистически значимо различались (90 272 vs 25 746 долларов США соответственно;  $p < 0,001$ ). Длительность пребывания больного с зигомикозом в стационаре тоже статистически значимо выше (24,5 vs 8 дней соответственно;  $p < 0,001$ ), составляя дополнительно в среднем 16,5 дня.

Сложности клинической диагностики зигомикоза усугубляются разрозненностью и неоднородностью эпидемиологических данных. Зачастую терапия по поводу зигомикоза назначается эмпирически. Случаи заболевания вполне могут быть пропущены из-за несовершенства гистологических и микробиологических методов.

Литературные данные по зигомикозу немногочисленны. Кроме того, они различаются по периодам охвата, популяциям больных, а также по методологии определения заболевания или установления случая зигомикоза (табл. 1).

Наиболее существенными факторами, предрасполагающими к развитию зигомикоза, по данным различных исследований, являются:

- онкогематологические заболевания ± ТГСК;
- длительная и глубокая нейтропения;
- неконтролируемый сахарный диабет;
- избыток железа в организме;
- обширная травма;

- длительное применение кортикостероидов;
- длительное внутривенное введение препаратов;
- недоношенные новорожденные, низкая масса тела при рождении.

Нозокомиальный зигомикоз обычно связан с проведением строительных работ, когда воздух содержит пыль со спорами грибов в высокой концентрации. Кроме того, очень важно состояние воздушных фильтров в клинике. Фильтры, загрязненные спорами плесневых грибов, способствуют насыщению воздушного бассейна переносимых, процедурных кабинетов и прочих медицинских помещений, контаминации трансдермальных пластырей, внутривенных катетеров и прочих предметов.

#### Онкогематологические заболевания и ТГСК

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) из всех онкогематологических заболеваний являются наиболее частым фоном, предрасполагающим к зигомикозу. При ОМЛ случаи зигомикоза составляют 1–8 %. Реже всего зигомикоз угрожает больным с лимфомой Ходжкина. У пациентов с ауто- или аллоТГСК частота развития зигомикоза в среднем составляет 7,2–8,0 % всех инвазивных грибковых инфекций [5].

#### Трансплантация органов

При трансплантации органов доля зигомикоза невелика, однако наблюдается высокая летальность. Частота случаев зигомикоза варьирует от 0,4 до 16 % в зависимости от типа трансплантации. При трансплантации почки частота зигомикоза составляет 0,2–1,2 %, печени — 0–1,6 %, легкого — 0–1,5 % [1].

#### Сахарный диабет и кетоацидоз

В различных исследованиях сахарный диабет как предрасполагающий фактор составляет 36–88 %. Особенно чувствительны к зигомикозу пациенты с неконтролируемой гипергликемией и кетоацидозом. Зигомикоз может стать первым проявлением сахарного диабета, но такие случаи редки. Факторами риска развития зигомикоза признаны диабет 1-го и 2-го типов, вторичный сахарный диабет. Почти 80 % летальных исходов у больных сахарным диабетом 2-го типа регистрируют в странах с низким и средним уровнем доходов физических лиц. Многие из этих случаев зигомикоза можно было бы предотвратить при осуществлении специальной программы ведения больных сахарным диабетом.

**Таблица 1.** Частота зигомикоза в связи с основным заболеванием (адаптировано из [1])

Автор, год	Страна	Характеристика исследования			Основное заболевание, % случаев							
		Проспективное	Многоцентровое	Период	Число случаев	Онкогематология и/или ТГСК	СД	СО/ТСО	ДФО	ВИЧ	Аи/корт	Травма
M.M. Roden et al., 2005	Объединенные данные	—	—	1985–2004	929	21,0	36,0	7,0	6,0	2,0	1,0	19,0
D. Bitar et al., 2009	Франция	Нет	Да	1997–2006	53	17,3	16,2	7,1	—	4,9	—	54,4
L. Pagano et al., 2009	Италия	Да	Да	2004–2007	60	61,7	18,0	1,7	—	1,7	3,3	40,0
V. Saegeman et al., 2010	Бельгия	Нет	Да	2000–2009	31	77,0	6,4	13,0	—	3,0	—	13,0
M.J. Ruping et al., 2009	Объединенные данные	Да	Да	2006–2009	41	63,4	17,1	9,8	—	—	—	—
A. Skiada et al., 2011	Европа	Да	Да	2005–2007	230	55,0	17,0	9,0	1,0	2,0	7,0	20,0
A. Chakrabarti et al., 2006	Индия	Да	Нет	2006–2007	178	1,1	73,6	0,6	—	—	—	19,1

«—» — нет данных; Аи/корт — аутоиммунные заболевания и/или кортикостероидная терапия; ДФО — терапия дефероксамином; СД — сахарный диабет; СО — солидные опухоли; ТСО — трансплантация при солидных опухолях.

### Терапия кортикостероидами и ревматоидные заболевания

Терапия, включающая кортикостероиды, признается другим важным фактором риска развития зигомикоза, т. к. следствием ее является нарушение функции макрофагов и нейтрофилов и/или стероид-индуцированный диабет [6]. Зигомикоз описан у пациентов с системной красной волчанкой [1]. Инвазивный зигомикоз у таких больных представлен различными клиническими формами. Однако преобладает диссеминированный зигомикоз с высокой летальностью (88 %) [7].

### Избыток железа и терапия с применением хелаторов железа

Терапия с включением дефероксамина (ДФО) используется для лечения больных с избытком железа и/или алюминия в сыворотке при проведении гемодиализе. Перегрузка железом является фактором риска развития ангиоинвазивного зигомикоза. Известно, что 78 % больных с зигомикозом, находившихся на гемодиализе, получали ДФО. Наиболее часто у больных, получающих ДФО, развивается диссеминированный зигомикоз (44 %), характеризующийся высокой летальностью (80 %) [1].

### Длительное применение вориконазола

Существует мнение, что противогрибковые препараты, неактивные против зигомицетов, такие как вориконазол и каспофунгин, также способствуют развитию зигомикоза. Широкое применение препаратов, эффективных против *Aspergillus spp.*, особенно вориконазола, главным образом у онкогематологических больных и реципиентов ТГСК представляет основной риск развития инвазивного зигомикоза. Следует отметить, что последние проспективные рандомизированные исследования профилактического использования вориконазола в сравнении с другими противогрибковыми препаратами (флуконазол, итраконазол) при аллоТГСК не подтвердили это [8, 9]. В своих исследованиях авторы изучали больных с низким риском развития инвазивного плесневого микоза, включая зигомикоз. Таким образом, признание терапии вориконазолом как фактора риска развития зигомикоза остается дискуссионным. Несмотря на отсутствие ясности в этом вопросе, клиницистам следует быть настороженными и помнить о зигомикозе, особенно в ситуациях, когда обсуждаются больные из группы высокого риска развития зигомикоза, которые получают вориконазол, поскольку сочетанные микозы все же встречаются.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗИГОМИКОЗА

Клинические проявления инвазивного зигомикоза, его отличительные особенности обусловлены главным образом некрозом тканей в результате ангиоинвазии и последующего тромбоза. В большинстве случаев инфекция быстро прогрессирует с летальным исходом, который зависит от факторов риска (например, метаболический кетоацидоз), адекватного и своевременного лечения, которое включает противогрибковые препараты в сочетании с хирургическим вмешательством. Классификация клинических форм зигомикоза построена с учетом проявлений болезни и анатомических зон поражения. Различают шесть основных клинических форм зигомикоза:

- 1) легочная;
- 2) риноцеребральная;
- 3) кожная;
- 4) гастроинтестинальная;
- 5) диссеминированная;
- 6) необычные редкие формы (эндокардит, остеомиелит, перитонит, почечная инфекция).

Наиболее часто регистрируется синусит (39 %), поражение легких (24 %) и кожи (19 %) [1]. Диссеминированная форма составляет в среднем 23 %. Общая летальность при инвазивном зигомикозе составляет 44 % при диабете, 35 % у пациентов без какого-либо основного заболевания, 66 % у онкологических больных. Уровень летальности варьирует в зависимости от локализации инфекции и состояния пациента. Летальность составляет 96 % у пациентов с диссеминированной инфекцией, 85 % — при гастроинтестинальной форме, 76 % — при легочной.

У детей зарегистрированы кожная (27 %), гастроинтестинальная (21 %), риноцеребральная (18 %) и легочная (16 %) формы зигомикоза. Следует отметить, что кожная и гастроинтестинальная формы регистрируются у детей чаще в сравнении со взрослыми [10].

### Легочная форма зигомикоза

Данная форма зигомикоза наиболее часто регистрируется у больных с нейтропенией после цитостатической терапии, а также у пациентов после аллоТГСК с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Клинические проявления при легочном зигомикозе неспецифичны, трудно различимы с легочным аспергиллезом. Как правило, у таких больных имеет место лихорадка с подъемом температуры тела до 38 °С и выше, которая не снижается в ответ на терапию антибактериальными препаратами широкого спектра действия. Непродуктивный кашель является основным симптомом, тогда как кровохарканье, боль в плевральной полости и одышка менее распространены. Бронхи или трахея при легочном зигомикозе поражаются редко, особенно при сочетании его с диабетом. Эндобронхиальный зигомикоз может стать причиной непроходимости дыхательных путей, в результате чего возникает угроза коллапса легких, инвазии внутригрудных кровеносных сосудов с последующим массивным кровотечением. При легочном зигомикозе в патологический процесс могут быть вовлечены соседние органы с развитием медиастинаита, перикардита, поражением стенки грудной клетки. Признаки легочного зигомикоза при рентгенологическом исследовании также неспецифичны и неотличимы от легочного аспергиллеза. Следует отметить, что при легочном зигомикозе описаны случаи, когда рентгенологическая картина оставалась неизменной. Симптом воздушного полумесяца может иметь место как при зигомикозе, так и при аспергиллезе. В исследовании G. Chamilo и соавт. у 45 онкогематологических пациентов с легочным зигомикозом или аспергиллезом выявлено, что наличие множественных узлов ( $\geq 10$ ) и плеврального выпота по результатам КТ были независимыми признаками развивающегося легочного зигомикоза [11]. При зигомикозе более часто, чем при других инвазивных легочных микозах, на КТ-снимках присутствует гало-симптом (фокус в виде матового стекла с меньшей интенсивностью по краям, окруженный кольцом консолидации) [12].

### **Риноцеребральная форма зигомикоза**

Риноцеребральный зигомикоз является наиболее распространенной формой этой инфекции у больных сахарным диабетом. Эта форма может также встречаться у пациентов со злокачественными новообразованиями, у реципиентов ТГСК или при трансплантации органов, а также у лиц с другими факторами риска. Инфекция развивается после вдыхания спор и оседания их на слизистых оболочках в придаточных пазухах носа. Инфекция может затем быстро распространиться на соседние ткани. После прорастания в ткани грибы класса *Zygomycetes* могут поражать и верхнее небо, проникать в клиновидные пазухи, кавернозные синусы с вовлечением орбиты, возможно поражение мозговой ткани. Инфекция проникает в череп через орбитальные полости или пластинку решетчатой кости, что в результате чаще всего заканчивается летальным исходом. Иногда инвазия сосудов головного мозга может привести к гематогенной диссеминации инфекции с развитием грибковой аневризмы или без таковой. Первоначальные симптомы риноцеребрального зигомикоза напоминают таковые синусита и инфекции периорбитальной локализации (боль в области лица, онемение лица, затем диплопия). Признаки и симптомы, которые указывают на зигомикоз, могут включать паралич черепно-мозговых нервов, одностороннюю периорбитальную лицевую боль, воспаление в области орбит, отек век, блефароптоз, экзофтальм, острое изменение подвижности глаз, офтальмоплегия, головную боль, острую потерю зрения. **Черный некротический струп является отличительной чертой зигомикоза. Однако отсутствие этого признака не исключает возможность зигомикоза.** Лихорадка может отсутствовать почти в половине случаев. Число лейкоцитов в крови, как правило, повышено.

Предоперационная КТ с контрастированием позволяет уточнить степень распространенности риноцеребрального зигомикоза, наличие отека слизистой оболочки, жидкости, заполняющей решетчатую пазуху, некроза периорбитальной ткани и костей зоны поражения. Хотя КТ синусов костей черепа и считается предпочтительным методом визуализации для оценки признаков инвазии, костные деструкции часто выявляются лишь в конце заболевания. МРТ является весьма полезным методом в определении степени поражения интрадуральных и внутричерепных областей, при выявлении тромбоза кавернозного синуса и тромбоза кавернозной части внутренней сонной артерии. МРТ с введением контрастного вещества также позволяет обнаружить периневральное распространение инфекции. Хотя наличие инфекции мягких тканей орбитальной области можно выявить и при КТ, более чувствительным методом считается МРТ. Тем не менее, как и КТ, сканирование у пациентов с ранним риноцереброорбитальным зигомикозом может не выявить изменений, поэтому лица с высоким риском всегда нуждаются в хирургическом вмешательстве с биопсией подозрительных зон. При наличии неспецифических изменений для установления диагноза риноцеребрального зигомикоза почти всегда дополнительно требуется гистопатологическое подтверждение грибкового поражения тканей. Учитывая быстропрогрессирующий характер течения риноцеребрального зигомикоза, каждый больной сахарным диабетом с головной болью и визуальными изменениями является кандидатом для оперативной оценки

ситуации с использованием рентгенологических методов, эндоскопии верхних дыхательных путей с целью исключить зигомикоз.

### **Кожная форма зигомикоза**

Проникновение спор через кожу может привести к распространению инфекции. Обратный путь (распространение от внутренних органов к коже) встречается очень редко (3 %) [13]. В зависимости от степени распространенности инфекции кожный зигомикоз классифицируется как локализованный, когда в процесс вовлекается только кожа и/или подкожная клетчатка. При глубоком распространении поражаются сухожилия, кости и/или другие несмежные органы. Описаны также менее распространенные формы кожного зигомикоза: поверхностные повреждения с незначительно возвышающейся кольцеобразной или плоскоклеточной границей, напоминающие дерматомироз, с покраснением в виде диска или с почерневшими некротическими центрами у больных с открытыми ранами, с поражением, внешне имеющим сходство с хлопковыми волокнами.

### **Гастроинтестинальная форма зигомикоза**

Желудочно-кишечный зигомикоз встречается редко, но уровень летальности достигает 85 % [13]. Только в 25 % случаев гастроинтестинальная форма зигомикоза регистрируется при жизни. В основном заболевание развивается у недоношенных новорожденных, детей с низкой массой тела при рождении, а также у онкогематологических больных, при сахарном диабете, лечении кортикостероидами. Гастроинтестинальная форма зигомикоза развивается при попадании в организм патогенных микроорганизмов с пищей, например кисломолочными продуктами или сушеными фруктами. Потребление кисломолочных продуктов и алкогольных напитков, полученных из кукурузы, может способствовать развитию зигомикоза желудка. Использование загрязненных спорами травяных и гомеопатических средств также связано с этой формой зигомикоза. Гастроинтестинальная форма зигомикоза может развиваться в любой части пищеварительной системы, но желудок поражается чаще всего, затем следует толстая и подвздошная кишка. Инфекция обычно локализуется в червеобразном отростке, слепой, подвздошной кишке или проявляется перфорацией желудка, возможны массивные желудочно-кишечные кровотечения. У недоношенных новорожденных гастроинтестинальный зигомикоз протекает как некротизирующий энтероколит, в то время как у пациентов с нейтропенией часто выявляются симптомы поражения червеобразного отростка или подвздошной кишки, воспаление слепой кишки. Кроме того, при нейтропении может быть кровь в стуле. Диагностика гастроинтестинальной формы зигомикоза, как правило, затруднена в связи с неспецифичностью симптомов этой инфекции. При этой форме может быть полезным раннее использование эндоскопической биопсии. При гастроинтестинальной форме зигомикоза также возможно вовлечение в патологический процесс печени, селезенки и поджелудочной железы. При инвазии инфекции через стенку кишки и кровеносных сосудов может иметь место перфорация кишечника с развитием перитонита, сепсиса и массивного желудочно-кишечного кровотечения. Перечисленные осложнения являются наиболее частой причиной смерти. При гастроинтестинальной форме зигомикоза обнару-

живаются язвенные поражения до 3–4 см в диаметре с черным некротическим участком в центре.

### Диссеминированная форма зигомикоза

Зигомикоз из одного органа может распространяться гематогенно и в другие внутренние органы. Наиболее часто диссеминация происходит при поражении легких, но также возможно распространение из ЖКТ, при ожогах и обширных кожных поражениях. При риноцеребральной форме зигомикоза возбудитель может распространиться в печень, селезенку, сердце и другие органы. Пациенты с избытком железа в сыворотке (особенно получающие ДФО), с глубокой иммуносупрессией (например, реципиенты аллотКСК с РТПХ) и глубокой нейтропенией, острыми лейкозами — это классические группы риска развития зигомикоза.

Симптомы диссеминированной формы зигомикоза широко варьируют, отражая и состояние организма больного в целом, и локализацию инфекционного процесса, и степень инвазии сосудов. В связи с высокой летальностью диагноз зигомикоза в основном устанавливается по результатам аутопсии. Поражения кожи являются важной отличительной чертой при установлении диагноза. Без соответствующего лечения распространение инфекции всегда заканчивается летальным исходом.

### Необычные формы зигомикоза

Другие, менее распространенные или необычные очаговые формы зигомикоза включают эндокардит, остеомиелит, перитонит и пиелонефрит. В частности, зигомикоз служит редкой причиной инфекции протезов или поражения клапанов при эндокардите. Внутривенное введение наркотиков вне стационарных условий — типичный фактор риска. Эндокардит развивается главным образом при поражении клапана или его протеза и может вызвать тромбоз аорты. Остеомиелит обычно развивается после травмы или хирургического вмешательства. Гематогенный остеомиелит имеет место крайне редко. Перитонит, обусловленный зигомицетами, — как правило, медленно прогрессирующая инфекция, хотя и связанная с высоким уровнем летальности (60 %), особенно у пациентов, получающих несвоевременное и неадекватное лечение. Во всех случаях, связанных с инфицированным зигомицетами катетером, необходимо немедленное его удаление в сочетании с системной противогрибковой терапией в течение нескольких недель.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ЗИГОМИКОЗА

Успехи в лечении зигомикоза обусловлены ранней диагностикой, особым вниманием к факторам риска и комбинированным лечением (**противогрибковые средства + оперативное вмешательство**). Хирургическая резекция (удаление) инфицированных тканей является важной составляющей лечения многих форм зигомикоза. Тип оперативного вмешательства определяется степенью и характером инфекции [3].

**Амфотерицин В** считается препаратом первой линии терапии при зигомикозе. Тем не менее остается много нерешенных вопросов, в т. ч. об оптимальной дозировке препарата и длительности терапии, оптимальных сроках начала лечения с учетом локализации инфекции. Многие клиницисты используют максимально переносимые дозы

липосомальной формы амфотерицина В с риском нефротоксичности. Исследования, проведенные на моделях животных, показали, что для эффективного лечения зигомикоза требуется более высокая концентрация амфотерицина В в тканях в сравнении с аспергиллезом [14–16]. Влияние лечения амфотерицином В на исход заболевания у пациентов с зигомикозом оценивалось в ретроспективном исследовании G. Chamilo и соавт. [17]. Было показано, что неэффективная терапия зигомикоза амфотерицином В связана с увеличением летальности онкогематологических больных при отсроченном лечении по сравнению с ранним (83 vs 49 %). Кроме того, задержка лечения инвазивного зигомикоза оказалась независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода при многофакторном анализе (отношение шансов 8,0; 95%-й доверительный интервал 1,7–38,2;  $p = 0,008$ ).

Примечательно, что *in vitro* эхинокандины практически не демонстрируют эффективности против зигомицетов, но *in vivo* они дают некоторый эффект. Следует отметить, что при более высоких дозах эхинокандинов их эффективность слабее по сравнению с более низкими дозами. Возможно, это объясняется ответной реакцией клеточных стенок грибов (компенсаторное увеличение синтеза хитина клеточной стенкой).

Трудности в терапии зигомикоза обусловлены рядом причин. Разные виды зигомицетов по-разному реагируют на определенные противогрибковые препараты. Например, *Rhizopus oryzae in vitro* чаще резистентен к позаконазолу, а *Mucor circinelloides* демонстрирует более высокую чувствительность к нему. Для *Cunninghamella spp.* минимальная ингибирующая концентрация (МИК) амфотерицина В выше в сравнении с МИК для прочих видов [18]. Кроме того, в отношении некоторых видов отмечается непостоянный эффект от определенных классов антимикотиков. Например, *Rhizopus oryzae* по-разному поддается лечению различными триазолами, включая отсутствие активности вориконазола в сравнении с относительно хорошей активностью позаконазола. *R. oryzae* генетически адаптированы к неблагоприятным воздействиям той среды, в которой им приходится существовать (например, в условиях воздействия антимикробных препаратов). Выяснилось, что для *R. oryzae* требуется МИК вориконазола, итраконазола и, возможно, позаконазола в 4–8 раз выше, чем для *A. fumigatus*. В результате фунгицидный эффект не достигается в диапазоне безопасных концентраций препарата [3].

Часто активация инфекции, обусловленной *R. oryzae*, имеет место у пациентов, получающих вориконазол, что свидетельствует о неэффективности этого противогрибкового средства. Высокие адаптивные способности *R. oryzae* могут привести к формированию более значительного потенциала резистентности при долгосрочной терапии триазолами в сравнении с *Aspergillus fumigatus* [19].

Грибы класса *Zygomycetes* быстро растут в естественных условиях, у них есть «окно возможностей», которое намного короче, чем у аспергилл, когда эффективное лечение должно быть начато до развития обширной ангиоинвазии и начала диссеминации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост частоты зигомикоза у онкогематологических пациентов со сниженным иммунитетом требует внимательного

подхода к данной грибковой инфекции. Продолжаются новые исследования по изучению эпидемиологии, патогенеза, лечения зигомикоза, что уже сегодня позволяет надеяться на снижение летальности при данной патологии.

#### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, et al. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(S1):S23–34. doi: 10.1093/cid/cir866.
- Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. European Confederation of Medical Mycology Working Group on Zygomycosis. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1859–67. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x.
- Katragkou A, Walsh TJ, Roilides E. Why is mucormycosis more difficult to cure than more common mycoses? *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl. 6):74–81. doi: 10.1111/1469-0691.12466.
- Zilberberg MD, Shorr AF, Huang H, et al. Hospital days, hospitalization costs, and inpatient mortality among patients with mucormycosis: a retrospective analysis of US hospital discharge data. *BMC Infect Dis*. 2014;14:310. doi: 10.1186/1471-2334-14-310.
- Blandine R, Lanternier F, Zahar J-R, et al. Healthcare-associated mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(Suppl 1):S44–54. doi: 10.1093/cid/cir867.
- Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:236–301. doi: 10.1128/cmr.13.2.236-301.2000.
- Shenoi S, Emery HM. Successful treatment of invasive gastric mucormycosis in a child with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:646–9. doi: 10.1177/0961203309349117.
- Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116:5111–8. doi: 10.1182/blood-2010-02-268151.
- Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol*. 2011;155:318–27. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08838.x.
- Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:723–7. doi: 10.1097/inf.0b013e318062115c.
- Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, et al. Predictors of pulmonary mucormycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2005;41:60–6. doi: 10.1086/430710.
- Wahba H, Truong MT, Lei X, et al. Reversed halo sign in invasive pulmonary fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1733–7. doi: 10.1086/587991.
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of mucormycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41:634–53. doi: 10.1086/432579.
- Ibrahim AS, Gebremariam T, Husseiny MI, et al. Comparison of lipid amphotericin B preparations in treating murine zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1573–6. doi: 10.1128/aac.01488-07.
- Lewis RE, Liao G, Hou J, et al. Comparative analysis of amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B kinetics of lung accumulation and fungal clearance in a murine model of acute invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1253–8. doi: 10.1128/aac.01449-06.
- Lewis RE, Albert ND, Liao G, et al. Comparative pharmacodynamics of amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B in a murine model of pulmonary mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1298–304. doi: 10.1128/aac.01222-09.
- Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:503–9. doi: 10.1086/590004.
- Walsh TJ, Gamaletsou MN, McGinnis MR, et al. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis*. 2012;54(Suppl 1):S55–60. doi: 10.1093/cid/cir868.
- Lewis RE, Lortholary O, Spellberg B, et al. How does antifungal pharmacology differ for mucormycosis versus aspergillosis? *Clin Infect Dis*. 2012;54(Suppl 1):S67–72. doi: 10.1093/cid/cir884.

