

Мукормикоз у онкогематологических больных в Санкт-Петербурге

С. Н. ХОСТЕЛИДИ¹, А. Г. ВОЛКОВА², М. О. ПОПОВА², Т. С. БОГОМОЛОВА¹, А. С. КОЛБИН³,
Э. Г. БОЙЧЕНКО³, Э. И. ПОДОЛЬЦЕВА⁴, А. В. КЛИМОВИЧ⁴, М. Б. БЕЛОГУРОВА⁴, Н. В. МЕДВЕДЕВА⁴,
И. С. ЗЮЗГИН⁵, Л. С. ЗУБАРОВСКАЯ², Н. В. ВАСИЛЬЕВА¹, Н. Н. КЛИМКО¹

¹ ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

³ Городская больница № 31, Санкт-Петербург

⁴ Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

⁵ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург

Invasive Mucormycosis In Patients with Hemoblastosis in St.-Petersburg

S. N. KHOSTELIDI, A. G. VOLKOVA, M. O. POPOVA, T. S. BOGOMOLOVA, A. S. KOLBIN,
E. G. BOYCHENKO, E. I. PODOLTSEVA, A. V. KLIMOVICH, M. B. BELOGUROVA,
N. V. MEDVEDEVA, I. S. ZUZGIN, L. S. ZUBAROVSKAYA, N. V. VASILYEVA, N. N. KLIMKO

¹ I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

² I.P.Pavlov St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg

³ Pediatric Hospital No.1, St. Petersburg

⁴ Municipal Hospital No. 31, St. Petersburg

⁵ Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg

Обследовано 36 больных мукормикозом в 10 стационарах Санкт-Петербурга с 2004 по 2013 гг. Наиболее частыми фоновыми заболеваниями мукормикоза были острые лейкозы (64%). Почти в 100% случаев у таких больных инвазивный мукормикоз развивается как внутрибольничная инфекция. Проанализированы факторы риска, этиологию, основные клинические признаки, особенности тактики лечения мукормикоза у гематологических больных в Санкт-Петербурге.

Ключевые слова: гемабластозы, мукормикоз, антифунгальная терапия.

Thirty four patients with mucormycosis in 10 hospitals of St. Petersburg were observed in 2004—2013. The most frequent underlying diseases of mucormycosis were acute leukoses (64%). In 100% of the patients mucormycosis developed as a nosocomial infection. The risk factors, etiology, basic clinical signs and strategy in the treatment of mucormycosis were analyzed.

Key words: hemoblastosis, mucormycosis, antifungal therapy.

Введение

Мукормикоз (зигомикоз) — тяжёлая оппортунистическая инфекция. В настоящее время во всем мире отмечен рост частоты заболеваемости мукормикозом, особенно у онкогематологических больных. Это связано не только с совершенствованием методов диагностики микозов, но и с более «агрессивными» схемами цитостатической терапии, широким использованием трансплантации кроветворных стволовых клеток как «терапии спасения» [1].

Следует отметить, что меняется и спектр фоновых заболеваний мукормикоза. В 1980—1990-х гг. мукормикоз развивался преимущественно у больных декомпенсированным сахарным диабетом [2,

3]. В последние годы мукормикоз наиболее часто развивается у онкогематологических больных.

В статье представлены результаты сравнительного анализа клинических случаев, наблюдаемых нами гематологических больных мукормикозом в клиниках Санкт-Петербурга (2002—2013 гг.).

Материал и методы

Настоящее исследование являлось проспективным, динамическим и обсервационным. В ходе совместной научно-исследовательской работы создан регистр больных мукормикозом. Под наблюдением находились 57 больных мукормикозом в 10 стационарах Санкт-Петербурга в течение 9 лет (2002—2013 гг.). Учитывали более 150 показателей, включавших данные об анамнезе заболевания и жизни пациентов, наличие факторов риска развития инвазивных микозов, а также результаты обследования и лечения.

Лабораторная диагностика включала микроскопическое и культуральное исследование. Из образцов биосубстратов (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж — БАЛ, отделяемое из околоносовых придаточных пазух и др.) готовили препараты в просветляющей жидкости (10% раствор КОН в 10% водном растворе глицерина) и с просветляющей

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 4. СЗГМУ им. И. И. Мечникова

Таблица 1. Основные фоновые заболевания онкогематологических больных мукомикозом в Санкт-Петербурге

Нозологическая форма (МКБ-10)	Число больных, <i>n</i> =36	
	абс.	%
Острый миелобластный лейкоз	13	36
Острый лимфобластный лейкоз	10	28
Нейробластома	2	6
Лимфогранулематоз	2	6
Неходжкинская лимфома	1	3
Апластическая анемия	1	3
Анемия Фанкони	1	3
Миелодиспластический синдром	1	3
Миелоидная саркома	1	3
Хронический лимфолейкоз	1	3
Хронический миелолейкоз	1	3
Миеломная болезнь	1	3

маркёра (калькофлуор белый). Окрашенный препарат просматривали в люминисцентном микроскопе, отмечали наличие нитей несептированного мицелия, ветвящихся под углом 90°.

Биопсийный, операционный или секционный материал после фиксации формалином подвергали обезжизнению и заливали в парафиновые блоки, из которых изготавливали срезы толщиной 4 мкм. В дальнейшем срезы окрашивали гематоксилином-эозином, проводили PAS-реакцию и окраску по методу Гомори—Грокотта для выявления элементов гриба в тканях.

Для диагностики мукомикоза проводили компьютерную томографию лёгких и придаточных пазух носа (ППН) в режиме высокого разрешения, магнитную резонансную томографию, фибробронхоскопию, плевральные и люмбальные пункции, пункции придаточных пазух носа, а также биопсию тканей и патоморфологические исследования.

Диагностировали мукомикоз и оценивали эффективность антифунгальной терапии на основании критериев, предложенных Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и группой, исследующей микозы (MSG), Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) США [4, 5]. Внутрибольничный мукомикоз диагностировали, исходя из критериев Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 1979 г.), а также дополнений, предложенных в 1993 г. Внутрибольничным мукомикоз считали, если инфекция развилась через 48 часов и более после поступления в лечебное учреждение, а также в случае повторного поступления пациента в стационар с инфекцией, явившейся следствием предыдущей госпитализации [ВОЗ, 1993].

Результаты исследований

В период с 2002 по 2013 гг. мы наблюдали 57 больных мукомикозом в 10 стационарах Санкт-Петербурга. Среди них — 36 больных с онкологической и гематологической патологией в 9 стационарах, в возрасте от 5 до 74 лет (медиана возраста 23 ± 12 лет). Среди них детей было 14 (38%, медиана возраста 11 ± 3 лет), взрослых — 22 (62%, медиана возраста 28 ± 14 лет), мужчин — 18 (53%), женщин — 16 (45%).

Почти у всех пациентов с онкогематологической патологией (97%) мукомикоз развился после длительного нахождения в условиях стационара. Следует отметить, что мукомикоз развивался в среднем на 36-й день госпитализации (медиана 36 ± 7). У одного больного мукомикоз

развился в период амбулаторного наблюдения после перенесённой аллогенной трансплантации кроветворных стволовых гемопоэтических клеток (ТКСК).

Анализ фоновых заболеваний у больных с гематологической и онкологической патологией продемонстрировал, что наиболее часто мукомикоз развивался у пациентов с острыми лейкозами — острым миелобластным и острым лимфобластным лейкозом (64%). Реже фоновыми заболеваниями были нейробластома, лимфогранулематоз, неходжкинская лимфома, апластическая анемия, анемия Фанкони, миелодиспластический синдром, миелоидная саркома и миеломная болезнь. Основные фоновые заболевания представлены в табл. 1.

Изучение факторов риска показало, что мукомикоз развивался сразу после или во время проведения цитостатической полихимиотерапии (ПХТ), причём преимущественно после 4—5-го курса ПХТ. Длительный агранулоцитоз был выявлен у 92% больных, средняя продолжительность агранулоцитоза — 30 дней (медиана). Лимфоцитопению определяли реже — у 86% больных, средняя продолжительность — 25 дней (медиана) (табл. 2).

Две трети больных получали глюкокортикостероиды (ГКС), причём 77% из них получали ГКС длительно в составе иммуносупрессивной терапии, применяемой по поводу острой и/или хронической реакции трансплантат против хозяина (РТПХ). Средняя продолжительность применения ГКС была 48 дней. После аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток (ТКСК) мукомикоз развивался у 18 больных. Причём преимущественно в позднем посттрансплантационном периоде (медиана дней после трансплантации, до диагностирования мукомикоза — 110).

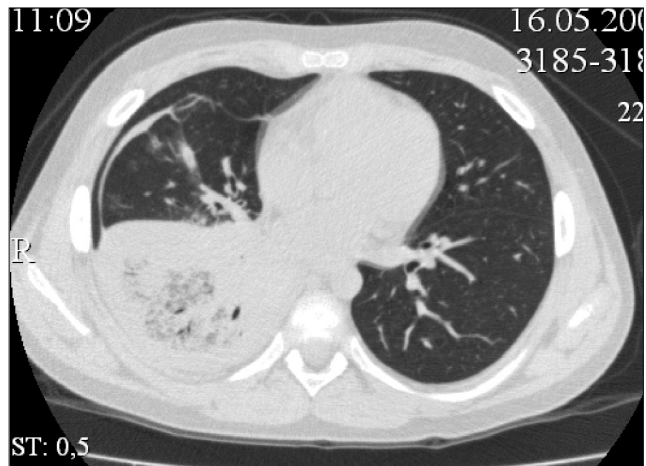
Проанализировав, как часто мукомикоз развивается в сочетании с другими микозами, мы обнаружили, что у 50% больных мукомикоз диа-

Таблица 2. Факторы риска и фоновые состояния у больных мукормикозом, на фоне онкогематологической патологии

Факторы риска и фоновые состояния	Число больных, <i>n</i> =36	
	абс.	%
Полихимиотерапия	36	100
число курсов ПХТ	медиана — 4	
Агранулоцитоз	33	92
длительность агранулоцитоза	медиана — 30	
Лимфоцитопения	31	86
длительность лимфоцитопении	медиана — 25	
Глюкокортикостероиды	24	67
длительность приёма ГКС	медиана — 48	
Алло-ТКСК	18	50

Таблица 3. Клинические варианты мукормикоза у онкогематологических больных

Клинические варианты мукормикоза	Число больных, <i>n</i> =36	
	абс.	%
Поражение лёгких	23	64
Поражение придаточных пазух носа	8	22
Поражение кишечника	3	8
Поражение кожи и мягких тканей	1	3
Поражение костной ткани	1	3

**Рис. 1. Некроз тканей («черный струп») при поражении придаточных пазух носа у больной с хроническим лимфобластным лейкозом и мукормикозом.****Рис. 2. КТ органов грудной полости больного мукормикозом на фоне апластической анемии.**

гностировали через 1—65 дней после диагностики инвазивного аспергиллёза.

Исследование показало, что первичный очаг поражения наиболее часто локализовался в легких (64%) и придаточных пазухах носа (22%). В единичных случаях в костной ткани, кишечнике, коже и мягких тканях (табл. 3). Дальнейшее распространение процесса и вовлечение других органов и систем развивалось у 50% больных.

Клинические исследования включали сбор субъективных (жалобы) и объективных (осмотр) данных. Наиболее часто пациенты отмечали повышение температуры тела (выше 38,5°C), кашель, кровотечение и локальный болевой синдром. Лихорадку выше 38,5°C отмечали у всех больных (100%). При первичном поражении лёг-

ких сухой кашель, периодами со скудной мокротой наблюдали у 96% (*n*=22), у 50% из них кашель сопровождался кровохарканьем и локальным болевым синдромом. При первичном поражении придаточных пазух носа всех больных беспокоили локальные боли, признаки кровотечения наблюдали у 63% (*n*=5) больных. Некроз тканей и характерный черный струп (рис. 1) также наблюдали у двух третей больных с поражением придаточных пазух носа. У пациентов с первичным поражением кишечника основными клиническими признаками были симптомы «острого живота», интенсивность которых постепенно нарастала.

Для выявления поражения различных органов и систем больным проводили инструментальные исследования — компьютерную томографию лёг-



Рис. 3. Микроскопия биоптата слизистой ППН больной хроническим лимфобластным лейкозом и мукормикозом (окраска калькофлуором белым, $\times 200$).

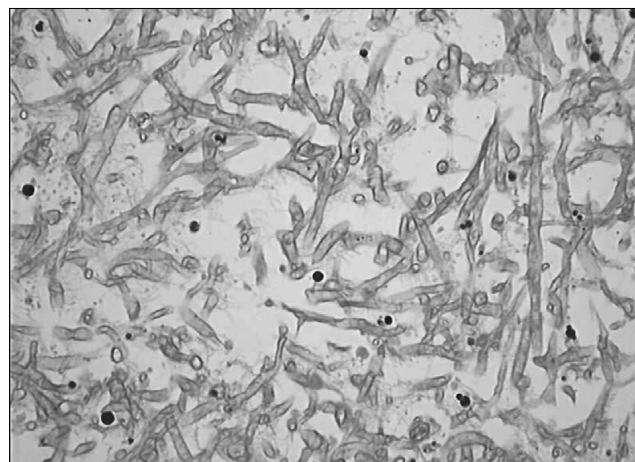


Рис. 4. Гистологический препарат ткани легкого (аутопсия) больной острым миелоидным лейкозом и мукормикозом (PAS-реакция, $\times 400$).

Таблица 4. Антифунгальная терапия мукормикоза у онкогематологических больных

Антифунгальная терапия	Число больных, $n=27$	
	абс.	%
Позаконазол	16	59
Амфотерицин В	15	55
Липидный комплекс АмВ	13	48
Каспофунгин	9	33
Вориконазол	2	7
Липосомальный АмВ	1	4
Микафунгин	1	4
Два и более антимикотиков	20	74
Комбинированная терапия	14	52

ких (КТ) и околоносовых придаточных пазух, магнитно-резонансную томографию (МРТ), ультразвуковое исследование.

КТ лёгких проводили всем больным (рис. 2). У всех больных на начальных стадиях заболевания выявляли очагово-инфильтративные изменения в лёгких. В 89% случаев поражение было односторонним, с последующим распространением у 50% больных. Также у половины больных отмечали наличие гидроторакса.

КТ придаточных пазух носа было выполнено у 40% больных. Признаки синусита определялись у 28% всех больных.

МРТ головного мозга было проведено у 44% больных. У трёх пациентов выявили очаговые поражения.

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

Наличие несептированного мицелия, ветвящегося под прямым углом при прямой микроско-

пии (рис. 3) и/или гистологическом исследовании, отмечали у 100% больных (рис. 4). Выявляли наличие в биосубстратах нитей широкого несептированного мицелия, ветвящиеся, преимущественно под углом 90° .

У 64% больных получен рост культуры микромицетов, с последующей идентификацией до вида. Возбудителями мукормикоза были: *Lichtheimia corymbifera* (17%, $n=4$), *Rhizomucor pusillus* (17%, $n=4$), *Rhizopus microsporus* (9%, $n=2$), *Rhizopus oryzae* (9%, $n=2$), *Rhizopus* spp. (30%, $n=7$), *Rhizomucor* spp. (13%, $n=3$), *Mucor* sp. (3%, $n=1$). Более чем у трети больных возбудителя в культуре выделить не удалось. Гистологическое исследование проводили у 56% больных, у всех из них диагноз был подтверждён.

Следует отметить, что эмпирическую антимикотическую терапию получали только 33% больных (амфотерицин В, вориконазол, эхинокандины). Другая треть пациентов получала этиотропную антимикотическую терапию по поводу инвазивного аспергиллёза (вориконазол, эхинокандины).

Антимикотическую терапию мукормикоза получали 75% больных (у 25% больных диагноз был установлен посмертно). Для лечения мукормикоза применяли позаконазол (59%), амфотерицин В

(55%), липидный комплекс амфотерицина В (48%), каспофунгин (33%), вориконазол (7%), липосомальный амфотерицин В (4%) и микафунгин (4%) (табл. 4). У 44% больных, получавших амфотерицин, в последующем развились признаки почечной недостаточности, что потребовало коррекции дозы амфотерицина В или его отмены.

Продолжительность лечения составляла от 1 до 231 дня (медиана — 57).

Следует отметить, что эхинокандины и вориконазол использовали в сочетании с липидным амфотерицином В, амфотерицином В или позаконазолом. Комбинированную терапию получали 52% больных. Также у 52% больных применение антимикотиков сочетали с хирургическим лечением. Проводили: синусотомию, лобэктомию, резекцию ребер, резекцию кишечника, некрэктомию кожи и мягких тканей.

Основным критерием оценки эффективности антимикотической терапии считали выживаемость больных мукормикозом. Общая выживаемость в течение 3 месяцев больных мукормикозом, получавших антимикотическую терапию, составила 50%, общая выживаемость в течение 6 месяцев — 44%. Общая выживаемость в течение 12 месяцев — 37% (рис. 5). Средняя продолжительность жизни больных мукормикозом составляет 7 месяцев.

Обсуждение

Мукормикоз — тяжёлая инфекция, характеризующаяся высокой летальностью. В последнее время неоднократно проводились попытки систематизации имеющихся данных об этом заболевании [1—3]. В одном из ретроспективных исследований, проведённом в США, были рассмотрены 929 случаев мукормикоза в США, в период с 1940 по 2000 гг. При исследовании выявлено, что частота мукормикоза составляет 1,7 случаев на 1 000 000 человек в год, т. е. приблизительно 500 случаев в год [3]. Новые исследования продемонстрировали, что число случаев мукормикоза прогрессивно растёт. Так, в международном регистре Европы только за 3 года было зарегистрировано 237 случаев этого заболевания [6].

Меняется и спектр фоновых заболеваний. Если ранее считали, что основным фоновым заболеванием для мукормикоза является декомпенсированный сахарный диабет [3], то на сегодняшний день данное «преимущество» отведено онкогематологическим заболеваниям. В ряде европейских исследований продемонстрировано, что мукормикоз развивается преимущественно у гематологических больных — в 58% [4] и 60% случаев [6, 7]. Мы также наблюдали, что онкогематологические заболевания являются основными фоновыми нозологиями — у 64% наблюдаемых больных.

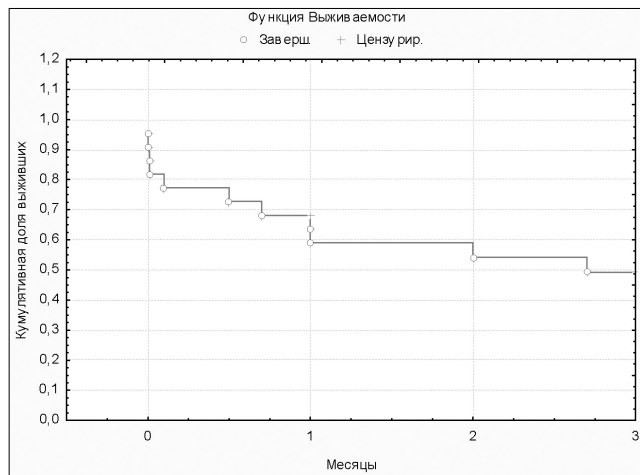


Рис. 5. Выживаемость онкогематологических больных с мукормикозом в течение 3 месяцев.

В соответствии с критериями EORTC/ MSG (2008), к основным факторам риска инвазивных микозов относят: длительную нейтропению (количество нейтрофилов в периферической крови менее 500 в 1 мкл, продолжительностью 10 дней и более), длительный приём глюкокортикостероидов (в пересчёте на преднизолон более 0,3 мг/кг/сут), продолжительность применения 21 день и более; приём иммуносупрессантов (циклоsporин, такролимус), недавний или текущий; реакция «трансплантат против хозяина» у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых кроветворных клеток; СПИД; первичные иммунодефициты (хроническая гранулематозная болезнь, тяжёлый комбинированный иммунодефицит [6]. Наше исследование подтвердило, что мукормикоз чаще развивался у больных во время или непосредственно после полихимиотерапии, на фоне длительного агранулоцитоза (более 30 дней) и лимфоцитопении (более 25 дней).

Анализ результатов проведённого нами исследования, а также данные литературы позволяют говорить о том, что наиболее частой клинической формой мукормикоза у онкогематологических больных является поражение лёгких (50—61%) [4, 7, 8].

Диагностика мукормикоза требует многократного лабораторного исследования материала из очагов поражения, что часто трудно выполнимо, ввиду тяжести состояния пациентов. Мы диагностировали мукормикоз посмертно у 25% больных. Следует отметить, что в начале прошлого десятилетия L. Pagano и соавт. в 2004 г. сообщали, что более 54% случаев мукормикоза диагностированы на аутопсии [9—12]. По данным общеевропейского исследования [6], идентифицирован патоген после смерти был у 4% больных.

Диагностику мукормикоза проводили согласно критериям EORTC/MSG 2008 г. [6]. Микроскопические признаки наличия мукормикоза

в биосубстратах обнаружили у всех больных. Культуральное исследование было позитивным у 64% онкогематологических больных инвазивным микозом. В то же время по данным Skiada A. и соавт. 2011 г. в Европе мукормицеты высевали у 75% всех больных [6].

В результате микологического обследования нами выявлен широкий спектр возбудителей мукормикоза у онкогематологических больных. Возбудителями были *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus*, *Rhizopus microsporus*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* sp.. Интересно, что в общеевропейском исследовании также преимущественно выделяли грибы рода *Rhizopus*, однако вторыми по частоте возбудителями были *Mucor* sp. [4], которые были выявлены в Санкт-Петербурге только у одного больного.

Наблюдения A. Skiada и соавт. [6] продемонстрировали, что у 40% больных использовали хирургическое лечение. В Санкт-Петербурге оперативным вмешательствам были подвергнуты 52% больных.

Согласно общеевропейскому исследованию, основным антимикотиком, используемым для лечения, был амфотерицин В и его производные (39%), причём две трети из них использовали липидный комплекс амфотерицина В. В Санкт-Петербурге наиболее часто использовали позаконазол, реже амфотерицин В и его липидные комплексы. При этом более половины больных получали комбинированную терапию. В основном для комбинированной терапии использовали вориконазол, каспофунгин и микофунгин.

В 2012 году мы впервые использовали микафунгин в комбинации с позаконазолом для лечения мукормикоза. Микафунгин является препаратом, получаемым при химической переработке продуктов жизнедеятельности гриба *Coleophoma empedri*. Он обладает широким спектром активности *in vitro*, который включает *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, в том числе штаммы, резистентные к азолам и амфотерицину В. Как и все эхинокандины, микафунгин не активен против мукормицетов [1]. В то же время в экспериментальных моделях на животных была установлена активность препарата при комбинированном лечении мукормикоза [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей 2-е издание. М.: 2008; 335.
2. Хостеллиди С. Н. Главное о зигомикозе (обзор). Проблем мед микол 2006; 8: 4: 8—18.
3. Roden M. M., Zaoutis T. E., Buchanan W. L. et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005; 41: 634—653.
4. 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; 46: 12: 1813—1821.

Позже появились публикации об успешном использовании комбинации микафунгина с другими препаратами при лечении мукормикоза [14, 15]. Наш опыт, первый в России, также показал эффективность данной методики. Через 3 месяца после диагностирования мукормикоза лёгких у больного анемией Фанкони, после перенесённой алло-ТКСК, была зафиксирована ремиссия инфекционного процесса. В настоящее время он продолжает получать вторичную антимикотическую профилактику.

Несмотря на применение новых антимикотических препаратов, выживаемость больных мукормикозом с онкогематологической патологией остается низкой. Так, по данным A. Skiada с соавт. [5], выживаемость больных мукормикозом после перенесённой трансплантации кроветворных стволовых клеток составила 24% [4]. По данным L. Pagano и соавт. в 2004 г. выживаемость у онкогематологических больных мукормикозом была — 13% [9]. По данным нашего регистра в 2011 году выживаемость онкогематологических больных в течение 3 месяцев составляла 27%, в 2012 г. — 37%, в 2013 г. — 50%.

Выводы

1. Основными фоновыми заболеваниями у онкогематологических больных с мукормикозом являются острый миелобластный и острый лимфобластный лейкоз (64%);
2. У онкогематологических больных основным клиническим вариантом мукормикоза является поражение лёгких (64%);
3. Основными возбудителями мукормикоза у онкогематологических больных являются грибы рода *Rhizopus* (48%);
4. Выживаемость онкогематологических больных с мукормикозом в течение 12 недель составила 50%.

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

5. Segal B. H., Herbrecht R., Stevens D. A. et al. Defining Responses to Therapy and Study Outcomes in Clinical Trials of Invasive Fungal Diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria. CID 2008; 47: 674—683.
6. 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: 12: 1859—1867.
7. Pagano L., Valentini C. G., Posteraro B. et al. Zygomycosis in Italy: a survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana di Micopatologia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology). Chemotherapy 2009; 3: 322—329.

8. Petrikos G., Skiada A., Lortholary O., Roilides E., Walsh T. J., Kontoyannis D. P. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1: 23–34.
9. Pagano L., Fianchi L., Leone G. Fungal pneumonia due to molds in patients with hematological malignancies. *Chemotherapy* 2006; 18: 4: 339–352.
10. Pagano L., Offidani M., Fianchi L. et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004; 89: 2: 207–214.
11. Lanternier F., Dannaoui E., Morizot G., Elie C., Garcia-Hermoso D., Huerre M., Bitar D., Dromer F., Lortholary O., French Mycosis Study Group. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005–2007). *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1: 35–43.
12. Gleissner B., Schilling A., Anagnostopoulou I., Siehl I., Thiel E. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 7: 1351–1360.
13. Javier Pastor F., Guarro J. Micafungin: experimental therapy of fungal infections in animal models. *Rev Iberoam Micol* 2009; 26: 1: 42–48.
14. Ogawa T., Takezawa K., Tojima I., Shibayama M., Kouzaki H., Ishida M., Okabe H., Shimizu T. Successful treatment of rhino-orbital mucormycosis by a new combination therapy with liposomal amphotericin B and micafungin. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39: 2: 224–228.
15. Van Sickels N., Hoffman J., Stuke L., Kempe K. Survival of a patient with trauma-induced mucormycosis using an aggressive surgical and medical approach. *J Trauma* 2011; 70: 2: 507–509.
16. Khostelidi S. N., Klimko N. N., Bogomolova T. S. et al. Mucormycosis in Saint Petersburg, Russia. *Mycoses: Diagn, Ther Prophyl of Fungal Dis* 2011; 54: 2: 99.
17. Khostelidi S. N., Klimko N. N., Bogomolova T. S. et al. Mucormycosis in patients with haematological and oncological diseases in Saint-Petersburg, Russia. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Book of abstracts. London, United Kingdom. 2012; 162.