

УДК 616.155.194.7-053.2:616-002.828-06:[616.24+616.26+616.411]-07-08

**О.І. Дорош¹, Л.С. Хім'як¹, О.В. Кушарська¹,
І.Л. Василів^{1,2}, І.П. Мелько^{1,3}, А.М. Мих^{1,4}**

Інвазивний мукомікоз: проблеми діагностики і лікування

¹КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

²Медичний центр «ОМЕГА», м. Київ, Україна

³Центр медичних інновацій NOVO, м. Львів, Україна

⁴Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.8(96):70-86; doi 10.15574/SP.2018.96.70

Наведено клінічний випадок інвазивного мукомікозу у 7-річного пацієнта з набутою важкою апластичною анемією, резистентною до імуносупресивної терапії, підтверджений результатами мікробіологічних досліджень, з ураженням паренхіми обох легень, селезінки та перфоративними дефектами діафрагми. Показано клінічні, мікробіологічні та радіологічні особливості перебігу інфекції. Розглянуто також інші інфекційні ускладнення, різноманіття спектра їхніх збудників і локалізації, які спостерігалися у пацієнта впродовж 4-місячного застосування імуносупресивної терапії. Подано короткий огляд літератури.

Ключові слова: діти, набута важка апластична анемія, імуносупресивна терапія, інвазивний мукомікоз, ускладнення.

Invasive Mucormycosis: Problems of Diagnosis and Treatment

O.I. Dorosh¹, L.S. Khimyak¹, O.V. Kusharska¹, I.L. Vasylyv^{1,2}, I.P. Melko^{1,3}, A.M. Mykh^{1,4}

¹Communal noncommercial enterprise of Lviv regional council «Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre» Lviv, Ukraine

²Medical center «OMEGA», Kyiv, Ukraine

³Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

⁴Medical Center of St. Paraskeva, Lviv, Ukraine

The publication describes a clinical case of invasive mucormycosis microbiologically confirmed, with lesions of the parenchyma of both lungs, spleen and perforation defects of the diaphragm, its clinical, microbiological and radiological features in a 7-year-old patient with acquired severe aplastic anemia resistant to immunosuppressive therapy. Other infectious complications are also presented in this paper, with a variety of pathogens and localizations that were observed in the patient during a 4-month treatment of immunosuppressive therapy, with a literature review.

Key words: children, acquired severe aplastic anemia, immunosuppressive therapy, invasive mucormycosis, complications.

Инвазивный мукомикоз: проблемы диагностики и лечения

О.И. Дорош¹, Л.С. Химьяк¹, А.В. Кушарська¹, И.Л. Васылив^{1,2}, И.П. Мелько^{1,3}, А.М. Мих^{1,4}

¹КНП ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

²Медицинский центр «ОМЕГА», г. Киев, Украина

³Центр медицинских инноваций NOVO, г. Львов, Украина

⁴Медицинский центр Святой Параскевы, г. Львов, Украина

Приведен клинический случай инвазивного мукомикоза у 7-летнего пациента с приобретенной тяжелой апластической анемией, резистентной к иммуносупрессивной терапии, подтвержденный результатами микробиологических исследований, с поражением паренхимы обеих легких, селезенки и перфоративными дефектами диафрагмы. Показаны клинические, микробиологические и радиологические особенности течения инфекции. Также описаны другие инфекционные осложнения, с многообразным спектром возбудителей и локализации, которые наблюдались у пациента в течение 4-месячного применения иммуносупрессивной терапии. Подан краткий обзор литературы.

Ключевые слова: дети, приобретенная тяжелая апластическая анемия, иммуносупрессивная терапия, инвазивный мукомикоз, осложнения.

Вступ

Апластична анемія (АА) — захворювання, що характеризується панцитопенією внаслідок пригнічення кістково-мозкового кровотворення. Поряд із геморагічним та анемічним синдромами клінічну картину хвороби визначають різні інфекційні ускладнення. При АА, незалежно від форми (набута чи спадкова) та важкості захворювання, спостерігається затяжний період нейтропенії. Відомо, що при зниженні кількості нейтрофільних гранулоцитів менше $0,5 \times 10^9$ /л суттєво зростає ризик інфікування, важкість перебігу якого визначається тривалістю гранулоцитопенії. Впродовж декількох місяців, навіть максимально ефек-

тивної терапії АА, у пацієнтів спостерігається стан глибокої імуносупресії, зумовлений як аплазією кістково-мозкового кровотворення, так і специфічною терапією. Довготривале застосування імуносупресивних препаратів, які використовуються у терапії АА, також сприяє розвитку загрозливих інфекційних бактеріальних та грибкових ускладнень. Упродовж останніх 20-ти років застосовуються нові терапевтичні підходи до лікування АА, включаючи трансплантацію кісткового мозку (ТКМ) та імуносупресивну терапію (ІСТ), завдяки яким 5-річна виживаність хворих на АА збільшилася до 70,0–80,0%. Проте основною причиною смертності у цій популяції хворих залишають-

ся інфекційні ускладнення [94]. На тлі комбінованої антибактеріальної терапії причиною інфекційних процесів все частіше є патогенні мікроорганізми, зростає роль грибів як причини інфікування. Зокрема у пацієнтів із АА реєструється рідкісна інвазивна грибкова інфекція з високим рівнем смертності — мукормікоз (ММ) [6,8,9,10,14,31,36,42,52,53,56,58,59,61,63,68,71,76,85,89,93–95,103,104].

На нашу думку, повідомлення про ряд важких інфекційних ускладнень, які виникали упродовж 4-х місяців перебування пацієнта, хворого на важку набуту АА, у нашому центрі з демонстрацією типів патогенних мікроорганізмів, зокрема діагностований мікробіологічно інвазивний ММ з ураженням паренхіми обох легень, селезінки й діафрагми, аналіз ряду досліджень особливостей інфекцій, які супроводжують пацієнтів із цією нозологією, є цікавим і корисним для лікарів різних спеціальностей.

Мета дослідження — представити характер ускладнень, включаючи інвазивний мікоз, які супроводжують хворого на АА в умовах сучасної програмної терапії.

Опис клінічного випадку

Хлопчик 7-и років захворів у січні 2018 р., коли з'явилися біль у животі, пожовтіння шкіри. Лікувався у відділенні педіатрії у січні та лютому 2018 р. з приводу гепатиту нез'ясованої етіології, оскільки маркери вірусних гепатитів А, В, С були негативними. Отримувалася упродовж місяця, з огляду на гіпербілірубінемію та гіпертрансфераземію, солумедрол в дозі 1 мг/кг. У квітні 2018 р. спостерігалися наростаюча загальна слабкість, блідість шкірних покривів з геморагічним висипом, виявлено панцитопенію. Діагностовано набуту важку АА, асоційовану із парвовірусом В19 (Parvovirus B19) та вірусним гепатитом А. У сироватці крові виявлено парвовірус В19 IgG 2,33 од/мл IgM 0,39 од/мл (норма <0,8), ПЛР 0,63x10⁵, DNA 1,81x10⁵ копій вірусних; вірус гепатиту А IgM 0,343 од/мл, HAV IgG 20,52 од/мл (норма <20,0). Серологічні маркери HBV, HCV, CMV, EBV — негативні. Діагноз АА верифікований двома незалежними гістологічними лабораторіями. У референс-лабораторії НДСКЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ) проведено молекулярно-генетичне та фенотипове дослідження, виключено мієлодиспластичний синдром та пароксизмальну нічну гемоглобінурію.

24.04.2018 р. розпочато ICT EWOG-SAA 2010 (антитимоцитарний глобулін конячий (АТГАМ) (24.04.18–1.05.2018), циклоспорин (CSA), солумедрол, яку завершено 22.05.18 р. Упродовж ICT проводилася профілактична терапія пневмоцистної пневмонії — бісептол тричі на тиждень, мікозу — ітраконазол (орунгал), селективна деконтамінація кишечника — ніфуроксазид. ICT ускладнювалася транзиторним зниженням темпу діурезу на ґрунті підвищеного рівня CSA у сироватці крові, вторинною артеріальною гіпертензією, гіперпластичним гінгвітом, гіпертрихозом.

Відразу після завершення 28-денного курсу солумедролу у хлопчика з'явилися незначний параорбітальний набряк та біль у ділянці виходу 1-ї гілки трійничного нерва зліва. Виключався синусит. На рентгенографії (РТГ) додаткових пазух носа патології не виявлено. Консультований неврологом та оториноларингологом. Призначено місцеву терапію з позитивним ефектом: полідекса, протаргол 2%, дефлю-синус мазь у ніс, нурофен. Упродовж перших 1,5 міс. проведення ICT були короткочасні епізоди гіпертермії, зумовлені у квітні бактеріємією *E. coli* та у травні *St. haemolyticus*, афтозний стоматит (*Str. viridans*, *Enterococcus spp.*, *C. pseudodiphtheriae*), які успішно подолані внаслідок застосування антибактерійних засобів. У загальному аналізі крові (ЗАК) утримувалася глибока трипаросткова цитопенія, впродовж усього періоду госпіталізації спостерігалася лейкопенія у межах 0,01–0,41 Г/л, агранулоцитоз. У зв'язку з гемотрансфузійною залежністю розвинувся вторинний посттрансфузійний гемосидероз (у сироватці крові Fe 33,0–56,4 мкмоль/л, феритин 1269,0–4150,0 нг/мл), що вимагало постійної десфералотерапії (застосовувався препарат дефероксаміну ексіджад).

З початку червня 2018 р. зафіксовано гіпертермію, яка важко та короткочасно коригувалася антипіретиками. У посіві крові на гемокультуру — *St. haemolyticus*, у бакпосіві сечі — *E. coli*, калу — *Klebsiella pn*, з ротової порожнини та зіва — *Str. viridans*, *Enterococcus spp.*, *C. pseudodiphtheriae*, *Enterobacter aerogenes*. Прокальцитонін у крові — 0,107–0,148 нг/мл (у межах норми до 0,046). Первинно при ультразвуковому дослідженні (УЗД) змін не було. Незважаючи на інтенсивну антибактеріальну, згідно із бакпосівами та чутливістю до антибіотиків, та протигрибкову терапію (орунгал емпірично було замінено на каспофунгін (кансідаз), стан дитини не покращувався. На 5-у добу гіпер-

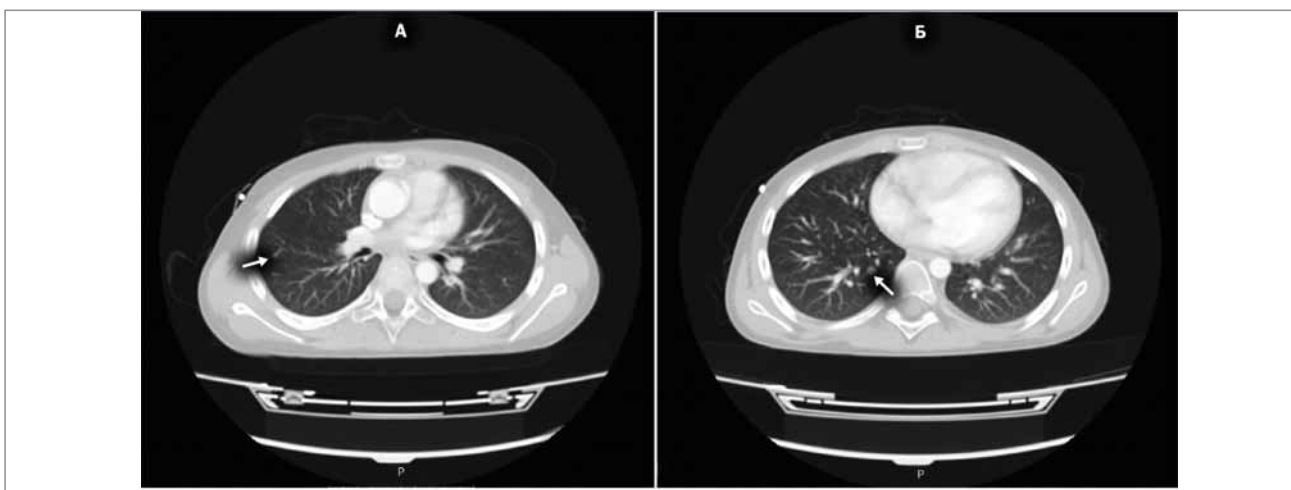


Рис. 1. Мікотичне ураження паренхіми легень, КТ №1 від 11.06.2018 р.

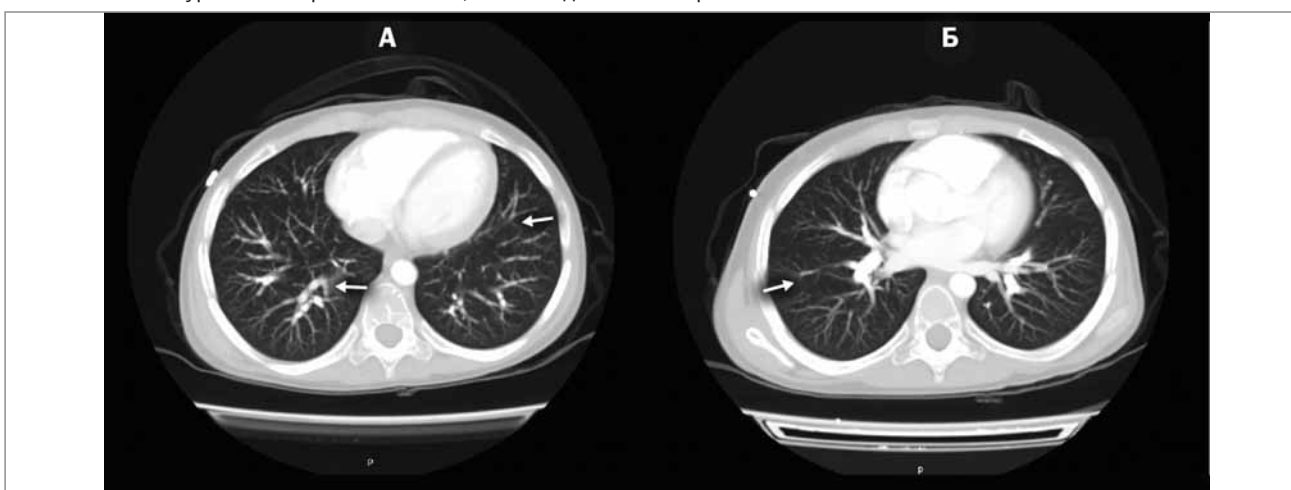


Рис. 2. Мікотичне ураження паренхіми легень у динаміці, КТ №2 від 03.07.2018 р.



Рис. 3. Динаміка мікотичного ураження у паренхімі селезінки: а — КТ від 11.06.2018 р.; б — КТ від 03.07.2018 р.; в — КТ від 20.08.2018 р.

термічного синдрому виконано комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки та черевної порожнини з метою виключення системного мікозу. На КТ (11.06.18) виявлено у S6 правої легені два поодинокі дрібні вогнища $d = 2-4$ мм, у S5 аналогічне вогнище до 3-х мм. Селезінка містила два кистоподібні утворення розмірами до 7 мм, одне з яких було субкапсульним. Печінка без структурних змін (рис. 1 а, б; 3 а). Запідозрено системний мікоз, відмінено ICT —

CSA. Тест крові на *Aspergillus* antigen (EIA) двічі негативний (у червні 2018 р. — 0,31 та у липні 2018 р. — 0,10 ($p < 0,5$)). Відмінено ICT CSA. Терапію протигрибковими препаратами застосовували емпірично, оскільки при мікробіологічному дослідженні не виявляли грибків.

Стан пацієнта не покращувався. Продовжувалася лихоманка, наростали ознаки загальної інтоксикації, з'явилися діастолічні розлади

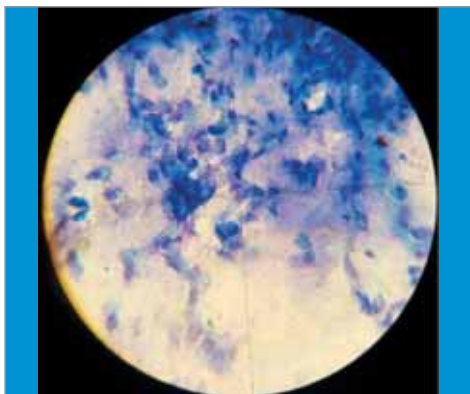


Рис. 4. У нативному мазку з бронхолегеневого лаважу (змиву) короткі широкі гіфи *Mucorales*

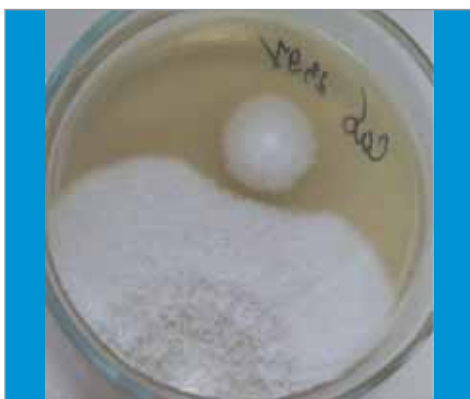


Рис. 5. Колонії *Mucorales* на середовищі Сабуро (пухнасті, нагадують войлок)

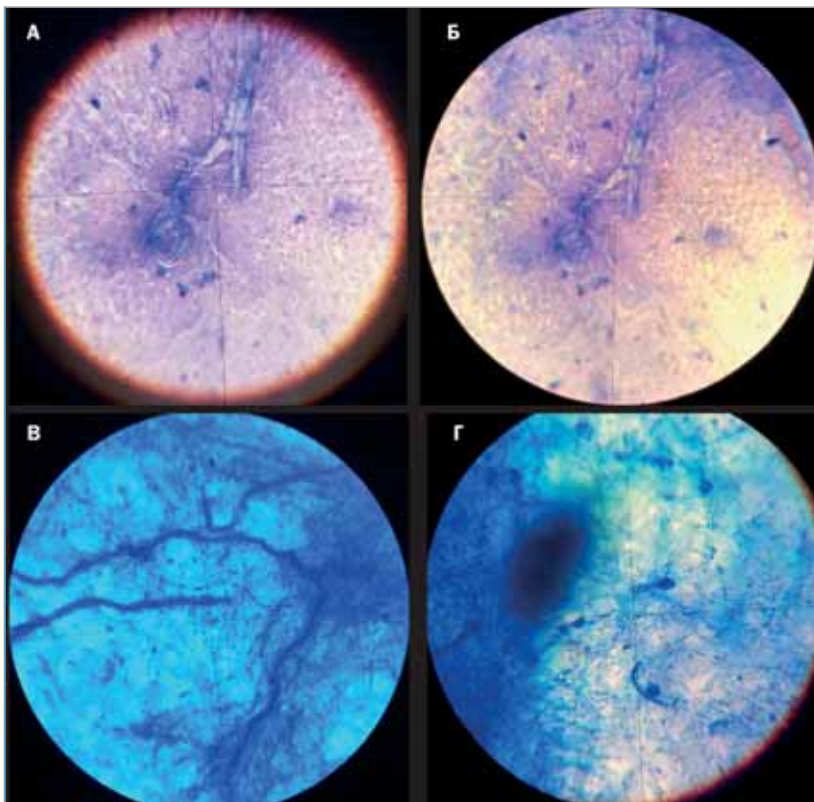


Рис. 6. Мікроморфологія *Mucorales*: привертає увагу форма спорангіїв — мішкоподібні із спорангіоспорами всередині (рис. а, б), розгалуження ниток, які їх несуть (в), дрібні розміри спорангіїв (г). Забарвлення — метиленовий синій, збільшення x 800



Рис. 7. Міцелій зігоміцетів *Mucorales* (несеатований або нерівномірно і рідко септований) Забарвлення — метиленовим синім, збільшення x 800

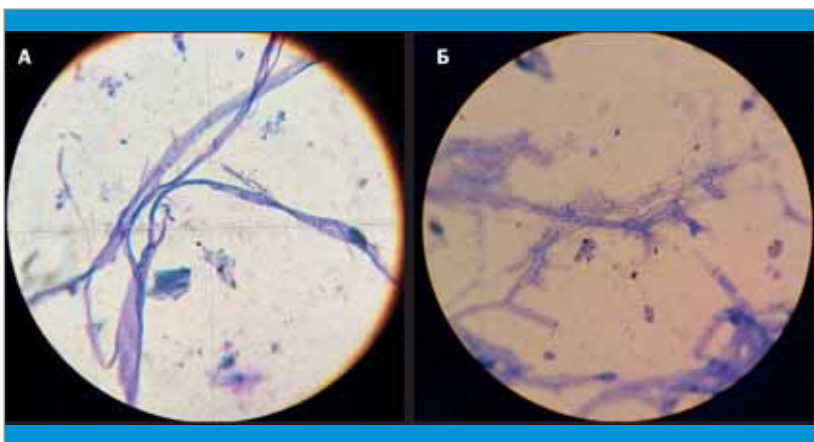


Рис. 8. Гіфи і ризоїди *Mucorales*. Забарвлення — метиленовий синій, збільшення x800

за результатами ехокардіографії (Ехо-КТ). У посіві крові на стерильність виявлено *E. coli*, яку було подолано. Згодом каспофунгін було замінено на амфоліп (ліпідасоційована форма амфотерицину В: містить протигрибкову сполуку амфотерицину В у комплексі з фосfolіпідами), застосування якого супроводжувалося важкою піретичною реакцією з порушенням гемодинаміки, колапсом. Препарат

відмінено на 3-ю добу. Наступними протигрибковими засобами були позаконазол (ноксафіл), мікофунгін (мікамін), повторно каспофунгін (кансідаз).

Призначене лікування не давало бажаного ефекту, у хлопчика не припинялася лихоманка до високофебрильних цифр. У повторному посіві крові на гемокультуру — *St. haemolyticus*. Через чотири тижні повторно виконано КТ, яка

виявила наростання розмірів та кількості вогнищ у паренхімі легень та селезінки, помірну гепатоспленомегалію (рис. 2 а, б; 3 б).

Від діагностично-санаційної бронхоскопії (БС) батьки відмовлялися тривалий час. Аускультативно в нижніх відділах лівої легені виявлено ослаблене дихання. РТГ та УЗД зафіксували випіт у лівому плевральному синусі, наростання гепато- (+10,0 см) та спленомегалії (+9 см з-під краю реберної дуги).

Згоди на БС отримано лише на 10-у добу після другого обстеження КТ. Макроскопічно змін не було. Мікробіологічне дослідження промивних вод бронхів виявило значний спектр мікроорганізмів: *St. haemolyticus*, *E. coli*, *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Corynebact. pseudod.*, *Mucorales spp.* (рис. 4, 5, 6 а-г; 7; 8 а, б), з підросту *Enterobacter aerogenes*. Водночас із зівів висівався *Mucorales spp.* (рис. 9), *Str. viridans*, *Enterobacter aerogenes*.

У пацієнта виключався туберкульоз: квантіфероновий тест мав негативний результат, тестом Xpert MTB-RIF Assay G4 у промивних водах бронхів мікобактерій туберкульозу не виявлено.

Згідно з рекомендаціями EGIL [84,93] щодо терапії ведення системних мікозів грибами типу мукоалес відмінено дефероксамін, який застосовувався з приводу перевантаження залізом на фоні гемотрансфузійної залежності. Відповідно до чутливості мікроорганізмів за результатами посівів застосовувалася антибактерійна комбінована терапія, яка включала: кубіцин, метронідазол, ауротаз, амікацин, ципрофлоксацин, меропенем, цебопім, авелокс, зівокс, коломіцин, фосфоміцин, ванкоміцин, інванз. Інтенсивна терапія включала також довенний людський імуноглобулін (біовен-моно 5%, октагам 10%), гранулоцитарні фактори росту, парентеральне живлення.

Протигрибкові ліки призначено згідно із чутливістю у комбінації амфоліп + воріконазол (рис. 10). Застосування амфоліпу в комбінації з воріконазолом супроводжувалося гіпокаліємією (максимальне зниження K^+ до 2,2 ммоль/л), токсичною гепатопатією (з максимальним підвищенням загального білірубину до 52,2 мкмоль/л). Другий курс амфоліпу тривав 13 днів. Після його відміни в нормувалися показники функції печінки, скореговано гіпокаліємію.

Згодом пацієнта почали турбувати біль та дискомфорт у періанальній ділянці, викликані тріщиною анального отвору. Через два тижні з'явилися ознаки періанального дерматиту,

з формуванням запального інфільтрату у періанальній ділянці та правій сідниці, який через тиждень саморозкрився з утворенням норицевого ходу (рис. 11). У бакпосіві зі шкіри у періанальній ділянці та норицевого ходу запально-го інфільтрату — *Enterobacter aerogenes*.

На фоні призначеної терапії утримувалися гіпертермія, артеріальна гіпертензія, наростала загальна інтоксикація. Хворого турбували виснажливі нудота та блювання, періодично біль у лівому підребер'ї. Розглядалася можливість поширення мікотичного ураження на шлунково-кишковий тракт (ШКТ), центральну нервову систему (ЦНС) та токсична дія медикаментів. На МРТ голови виявлено ознаки лікворної дисциркуляції, вогнищевих змін та грибового ураження не знайдено. Виконано діагностичну люмбальну пункцію, ліквор витікав повільними краплями. Аналіз ліквору: ліквор безбарвний, прозорий, цитоз — 3×10^6 /л, білок — 0,165 г/л, у цитоспіні клітин не виявлено. Посів ліквору не дав росту. На езофіброгастродуоденоскопії (ЕФГДС) ознаки еритематозної гастропатії, дуодено-гастрального та гастро-езофагального рефлюксу. Встановлено назо-гастро-дуоденальний зонд. У бакпосіві шлунково-дуоденального вмісту виявлено *Enterobacter aerogenes*. Однак блювання утримувалося поза зондом. Харчування пацієнта забезпечувалося збалансованими сумішами через зонд та цілодобовим парентеральним живленням.

У середині серпня, незважаючи на застосоване лікування, відбулося різке погіршення загального стану: наростання серцево-судинної недостатності I–II А ст., дихальної недостатності I–II ст. Констатовано анасарку з периферичними набряками. На Ехо-КГ легенева гіпертензія I ст., гідроперикард. Гідроторакс на РТГ (рис. 12). За важкістю стану хворий переведений у відділення інтенсивної терапії та реанімації, де перебував дві доби.

За час госпіталізації стан дитини залишався важким за рахунок септико-токсичних ускладнень комбінованого бактерійно-грибового генезу, системного мікозу (*Mucorales*) з негативною динамікою, відзначеною на КТ у серпні 2018 р. (ураження паренхіми обох легень, нижньочасткова деструктивна пневмонія з формуванням абсцесу в S10 лівої легені, локальне розплавлення діафрагми, абсцеси селезінки, сплено-пульмональна фістула, гепатоспленомегалія (рис. 3 в; 13 а-г). Консиліарно прийнято рішення продовжити консервативне



Рис. 9. Сполонги (гіфи повітряного міцелію) *Mucorales* на тампони з рідкого агару Сабуро (мазок із зівя)



Рис. 10. Ріст грибів *Mucorales* на середовищі Сабуро з антимікотиками. Чутливість до воріконазолу та амфотеріцину В



Рис. 11. Запальний інфільтрат у періанальній ділянці, викликаний *Enterobacter aerogenes*, у стадії розкриття та утворення норицевого ходу

багатокомпонентне лікування, оскільки хірургічне втручання має високий ризик для життя пацієнта.

У динаміці: запальний інфільтрат з ураженням періанальної ділянки та правої сідниці регресував, норицевий хід загоївся, зменшились розміри печінки до +3,5 см, селезінки +0,5 см з-під реберної дуги, електролітні порушення (гіпокаліємія) скориговані, блювання утримувалося, артеріальний тиск контрольований, гіпертермія до двох разів на добу, максимально утримувалося аускультативно ослаблене дихання в нижніх відділах лівої легені, рефрактерна форма важкої набутої АА до протокольної ІСТ, гемотрансфузійна залежність (за період з 3.04.2018 р. до 28.08.2018 р. госпіталізації у нашому центрі пацієнт отримав 70 доз тромбоконтрату та 31 дозу еритроконцентрату). У стабільному транспортно-абельному стані покинув наш Центр на вимогу

батьків та продовжив лікування за кордоном. Після подолання інфекційного процесу готується до аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Обговорення

Інфекції, особливо — інвазивні мікози, залишаються основною причиною смертності у пацієнтів з АА. Одним із найважливіших ризиків інфікування у хворих на важку АА є лейкопенія із нейтропенією і/або агранулоцитозом [31,42,58,59,63,94]. Захворювання та важкість інфекції обернено пропорційні абсолютному гранулоцитарному значенню [22]. Тривалість гранулоцитопенії також має важливий вплив на розвиток інфекційних ускладнень у цих хворих. Для пацієнтів з АА характерні періоди нейтропенії, які можуть тривати місяці або навіть роки [59,92]. У нашому повідомленні пацієнт з часу початку ІСТ перебував у аграну-

лоцитозі із середньою тривалістю нейтропенії понад чотири місяці.

У терапевтичному підході для хворих на АА, яким не проводиться ТКМ, застосовується протокольна ІСТ, до складу якої входять різні імуносупресивні препарати, включаючи кортикостероїдні гормони, циклоспорин А (CSA), антитимоцитарний глобулін (АТГ) та антилімфоцитарний глобулін (АЛГ) [31,42,58,59,92]. Представлений пацієнт отримував ІСТ із комбінацією саме цих ліків. Доведено, що таке лікування є ефективним для більшості хворих на АА [31]. Тим не менше, ці медикаменти поглиблюють імунодефіцит, викликаний основним захворюванням. АТГ є потужним імунодепресивним агентом, який призводить до швидкого та глибокого виснаження лімфоцитів периферичної крові, що сприяє його загальному імунодепресивному впливу [30]. Комбінація АТГ та CSA є особливо шкідливою для функції Т-клітин, однак, на думку P. Ljung-

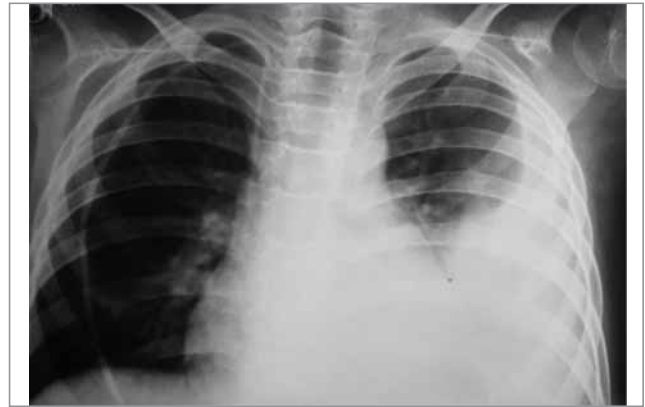


Рис. 12. Рентгенографія органів грудної клітки від 13.08.18 р.

man і співавт. (2000), поєднання цих медикаментів не означає, що збільшується ризик інфікування. Усім хворим на АА застосовується інтенсивна багатокомпонентна супровідна терапія [42]. Обов'язково такі особи (наш хворий — не виняток) отримують профілактично протигрибкові медикаменти, селективну

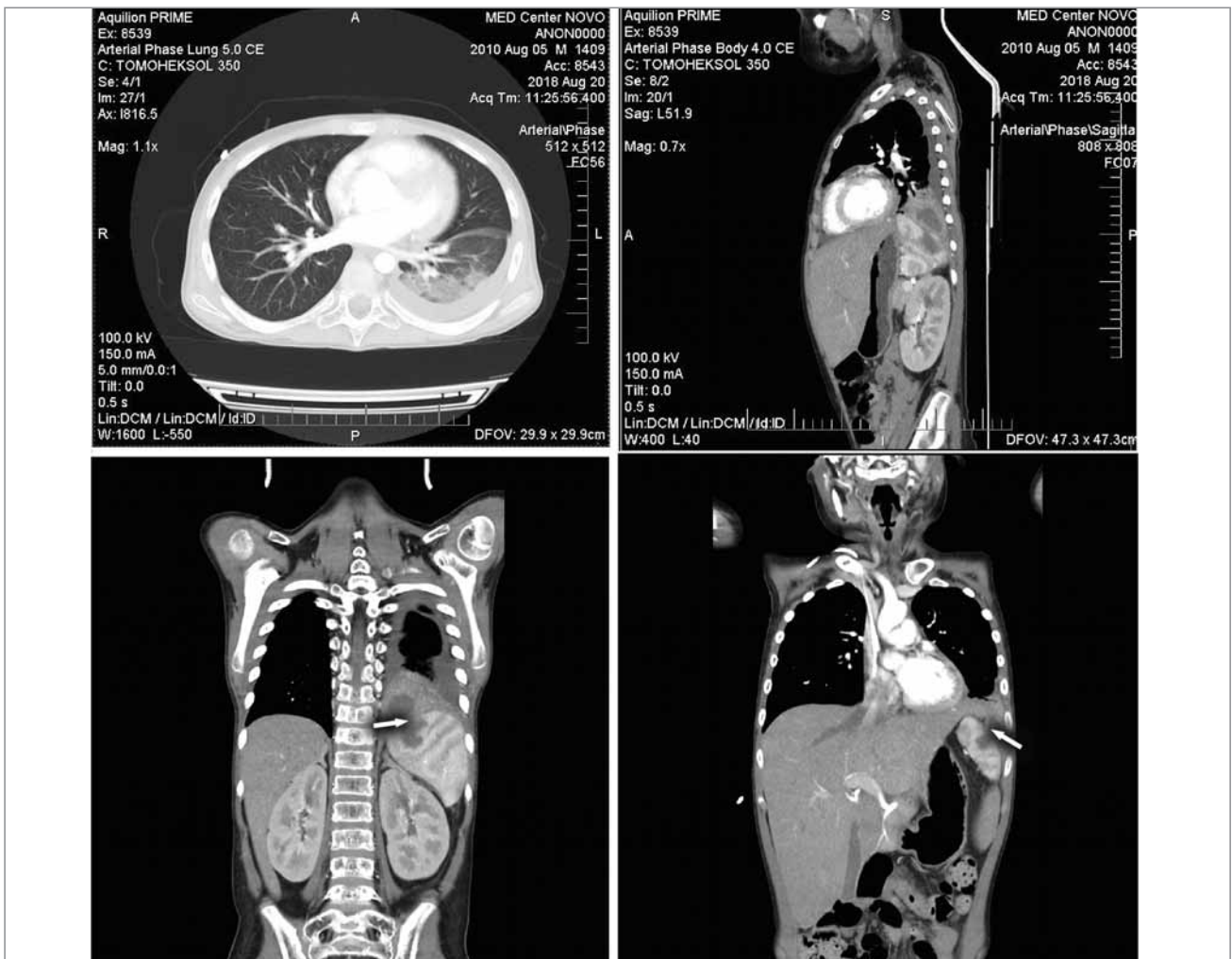


Рис. 13. КТ №3 від 20.08.2018 р. Розрішення некротичного вузла S10 правої легені (зазначено стрілками)

деконтамінацію кишечника, бісептол як засіб проти пневмоцистної пневмонії, гранулоцитарні фактори росту, гемокомпонентну, інфузійну терапію тощо. Від адекватного призначення антибактеріальних, протигрибкових та зазначених засобів залежить своєчасність проведення етапів програмного лікування АА, а отже, і прогноз захворювання. Призначення в дебюті захворювання стероїдних гормонів неминуче призводить до виникнення інфекційних ускладнень [58,59]. Наш пацієнт з приводу гепатиту нез'ясованої етіології до діагностики АА отримував глюкокортикостероїди, що теж вплинуло в подальшому на його інфекційний статус.

Характер інфекційних процесів і спектр їхніх збудників змінюються з перебігом хвороби. На тлі поєднаної антибактеріальної терапії все більшого значення набувають умовно-патогенні мікроорганізми, зростає роль грибків як причини інфекції [9,10,22,23,31,42,58,59,63,94]. Упродовж перебування у стаціонарі нами зафіксовано, як змінювався спектр збудників у мікробіологічних дослідженнях. Виявлено бактеріємію грамнегативними (Г-) та грампозитивними (Г+) мікроорганізмами (*E.coli*, *St. haemolyticus*). Але на фоні призначеного лікування згодом відбувалася зміна Г+ на Г-бактеріємію. Привертає увагу видове розмаїття виявлених мікробів: Г- із кишкової групи у бакпосівах сечі — *E. coli*, калу — *Klebsiella pn*; а також спектр патогенів з ротової порожнини та зівя *Str. viridans*, *Enterococcus spp.*, *C. pseudodiphtheriae*, *Enterobacter aerogenes*. Слід зазначити, що діапазон виявлених мікроорганізмів зі слизової оболонки ротової порожнини, як до початку ІСТ, так і на її тлі, залишався практично незмінним: *Str. viridans*, *Enterobacter aerogenes*. Окрім бактеріємії згодом нами верифіковано інвазивний мікоз, викликаний надзвичайно агресивними грибками роду *Mucorales*. Такий мікоз є третьою найбільш поширеною інвазивною грибковою інфекцією після аспергільозу та кандидозу і становить 8,3–13,0% усіх грибкових інфекцій, зафіксованих при аутопсії пацієнтів із гематологічними хворобами [62]. Мікробіологічне дослідження промивних вод бронхів виявило значний мікробіологічний спектр: *St. haemolyticus*, *E. coli*, *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Corynebact. pseudod.*, *Mucorales spp.* (рис. 4–9), з підросту *Enterobacter aerogenes*. Водночас із зівя висівався *Mucorales spp.* (рис. 10), *Str. viridans*, *Enterobacter aerogenes*.

Першим ММ описав А. Paltauf у 1885 році [55]. Він частіше діагностується у осіб чолові-

чої статі у співвідношенні 2:1 [86]. Вчені вважають, що такі гендерні переваги можуть бути пов'язані із захисною роллю естрогену [67], звичками та іншими відмінностями між чоловіком та жінкою [86]. Захворювання викликається сапрофітними грибами: *Rhizopus spp.* (*R. oryzae*, *R. microspores*, *R. stolonifera*), *Mucor spp.* (*M. circinelloides*, *M. huemalis*, *M. indicus*, *M. racemosus*, *M. ramosissimus*), *Cunninghamella spp.* (*C. bertholletiae*), *Apophysamyces spp.*, *Absidia spp.*, (*A. Corymbifera*, *A. coerulea*), *RhizoMucor spp.* (*R. pussilus*), *Cokeromyces spp.*, *Sacsenaespp.* Найчастіше виявляється *Rhizopus oryzae* [40]. Друга назва ММ — зигомікоз. Мукормікоз є загальним терміном, який позначає інфекцію, викликану різними видами грибків класу *Zygomycetes*. Ще один термін, використовуваний у медичних і популярних виданнях, що означає те саме захворювання, — фікомікоз.

Гриби роду *Mucorales* (головчата цвіль) належать до класу зигоміцети. Велика частина з них сапрофіти, розвиваються в ґрунті й, особливо, у гної трав'янистих тварин. Деякі мукоровані гриби продукують антибіотики (раміцині), органічні кислоти. Їх використовують для ферментативного виробництва харчових продуктів з бобових і злаків, а також для отримання спирту із злаків. Морфологічними елементами у грибів роду *Mucorales* є несептований широкий міцелій білого кольору, сідії, хламідоспори. Від міцелію відходять плодоносні гіфи (спорангієносці) зі спорангієм кулястої форми, всередині якого є ендоспори — спорангієспори. Схожу мікробіологічну картину виявлено у представленого пацієнта (рис. 4–8). При статевому розмноженні спостерігається утворення зигоспори, яка після періоду спокою проростає в спорангій. Існує тісна гістопатологічна схожість між ММ та аспергільозом. Мікроскопічно аспергільоз має розгалуження септи, що можна відрізнити від мукорних гіф за меншою шириною та виразними гострими кутами розщеплених гіф [45]. Міцелій гриба аспергіль (лійчаста цвіль) дещо відрізняється: септорований, широкий; колір ниток спочатку білий, згодом, залежно від виду, — зеленаво-жовтий, жовтий і чорний. Конідієносці несептовані, на кінцях мають різної форми здуття. На поверхні останніх розташовуються стеригмами, зібрані в розетку, на яких розташовуються ланцюжки кулястих конідій — екзоспори. Діагностика цих мікозів ґрунтується на мікробіологічному та гістологічному дослідженнях [13,35,37,38,85]. Для

діагностики *Mucorales* не існує жодних тестів на виявлення циркулюючого антигена (подібного до виявлення галактоманна для інвазивного аспергільозу). Тест на 1,3 beta-D-glucan є негативним при інфекціях *Mucorales* та допомагає виключити інвазивний аспергільоз. Проте часто може бути комбіноване інфікування *Aspergillus* та *Mucorales* [76,93]. Дотепер не існує стандартизованого тесту полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) у крові на ММ [84]. Тому обов'язковим для діагностики є аналіз біологічних зразків із клінічно залучених ділянок. У хворих з ГХ через глибоку тромбоцитопенію не завжди вдається отримати біопсійний матеріал з уражених тканин для проведення гістопатологічного дослідження та виявлення культури. Наприклад, у випадку синуситу рекомендується біопсія синуса, при ураженні легеневої тканини, якщо аналіз мазка мокротиння є негативним, — бронхо-альвеолярний лаваж або біопсія легені (ендоскопічно) [37,38]. Отриманий з біопсії матеріал повинен бути забраний делікатно, оскільки зігоміцети є крихкими, і культура може пошкодитись, а отже, існує ризик отримання негативного результату. Культивують *Mucorales* на глюкозному агарі Сабуро [10]. Нами верифіковано інвазивний ММ шляхом виділення патогену із змиву з бронхів та посів із зіва. За повідомленням А. Skiada та співавт. (2018), культура крові, досліджена на зігомікоз, майже завжди негативна [85]. Аналогічно ці грибки рідко присутні в цереброспінальній рідині навіть під час інфікування центральної нервової системи [85]. У представленого хворого у жодному посіві крові на гемокультуру та мікробіологічному посіві спинномозкової рідини не виявлялися грибки, зокрема роду *Mucorales*.

Мукормікоз — це рідкісна інфекція, яку важко верифікувати [6,8,9,11,40,68,76,84,85,93]. Кумулятивний показник захворюваності 1 року на ММ оцінюється в ~ 4 випадках на 1000 трансплантацій стовбурових клітин та 0,6 випадку на 1000 трансплантатів органів, що становить 7% та 2% усіх грибкових інфекцій у цих групах відповідно. Справжня частота захворювання невідома. У 1992–1993 рр. в Сан-Франциско, штат Каліфорнія, річна частота ММ становила 1,7 випадку на 1 мільйон осіб, що дорівнює 500 випадкам на рік [61]. Вважається, що захворюваність зростає. Цей висновок був підкріплений у публікації V. Saegeman та співавт. (2010), які повідомили

про збільшення числа випадків захворювання на ММ у зростаючій популяції імунodefіцитів [71]. У нещодавніх результатах дослідження у Франції щорічний показник захворюваності ММ у пацієнтів із гематологічними хворобами (ГХ) з 1997 р. до 2006 р. збільшився з 0,7 до 1,2 випадку/млн осіб (+24% на рік) [6]. Перед цим ММ часто діагностували лише при автопсії, а його частота в таких дослідженнях становила 0,4% — 0,9% у хворих з патологією крові [9]. За результатами автопсій у багато-профільних клініках розвинутих країн ММ виявляють у 1–5 випадках на 10000 розтинів [6]. Ріст захворюваності на ММ за останні 20 років також має зв'язок зі збільшенням частки пацієнтів, яким застосовуються імундепресивні препарати [69]. Найчастіше цей мікоз розвивається в перші 6 місяців після трансплантації через глибоку імуносупресію. Частота ММ коливається від 0,4% до 16% залежно від типу трансплантації. Зокрема у реципієнтів донорського серця вона становить 0,6% [61]. У пацієнтів із ГХ та після ТКМ ММ зустрічається у 22% випадків (відповідно у 17% та 5%) [69]. Аналогічно Т.Е. Zaoutis (2007) реєстрували у 14% та 4% інфікувань ММ у дітей із хворобами крові та після ТКМ відповідно [103]. Серед пацієнтів, які проходять традиційну протокольну терапію, хворі на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) мають найвищий ризик — від 1% до 1,9% [36]. На відміну від цього, ММ зустрічається нечасто в інших гострих або хронічних ГХ, коли рівень захворюваності не перевищує 0,1% [53]. Частота випадків ММ у осіб після ТКМ також нижча порівняно із хворими на ГМЛ (від 0,1% до 0,6%). Але найвищий рівень захворюваності на ММ спостерігався у популяції реципієнтів стовбурових клітин у випадку розвитку хвороби «трансплантат проти господаря» (graft versus-host disease (GVHD) [33].

Хвороботворні гриби мають схильність до вторгнення в кровоносну систему людини, у результаті чого відбувається емболізація з наступним некрозом навколишніх тканин [2,12,13,16,17,41]. При отриманні множинних травм і проникаючих ран, а також при вживанні води із забруднених джерел або контакті з ґрунтом посилюється можливість інфікування зігомікозом. Найчастіше зараження відбувається при контакті із забрудненими частинками пилу або повітря від кондиціонерів, колонізуючись у придаткових пазухах носа [25]. Цей гриб може зустрічатися на фруктах

та овочах. Інфікування ним також неминуче зростає під час природних катаклізмів, наприклад, внаслідок ураганів, торнадо, цунамі або піщаної бурі. Постраждали від природних лих люди входять до групи ризику за багатьма видами захворювань, у тому числі грибковими. Здорові люди нечасто інфікуються такими грибами. Але хвороба може розвинути під впливом різних факторів ризику: опіки, білково недоїдання, пневмонія або локальні дефекти слизової оболонки, такі як екстракція зубів, операції на періодонті [21,25].

Мукормікоз — це один з найагресивніших та смертельних інвазивних мікозів зі швидкою ангіоінвазією [12], яка зазвичай спостерігається у пацієнтів з імунodefіцитом [57], АА [30,31,42,59,58,94], гематологічними злоякісними новоутвореннями [8,9,12,22,28,40,45,48,52,53], після трансплантації органів та ТКМ [18,33,46,60,69], глибокою нейтропенією, нирковою недостатністю, цирозом печінки [31,72], у станах із перевантаженням заліза [7,39], опіковими травмами, у випадках неконтрольованого діабету [4,11,69]. Унікальним фактором ризику розвитку зигомікозу є тривале застосування дефероксаміну — препарат для лікування перенавантаження організму залізом при повторних гемотрансфузіях або алюмінієм при гемодіалізі. Дефероксамін зв'язується із залізом в організмі у пацієнта і стає сидерофором для зигоміцетів [7]. С. Reed та співавт. (2006) стверджують, що дефероксамін, постачаючи залізо грибкам, посилює їхню вірулентність [66]. Наш пацієнт мав саме наступні сприятливі умови для розвитку інвазивного мікозу: постійний агранулоцитоз, комбінована ІСТ, перевантаження залізом організму через гемотрансфузійну залежність, застосування хелаторної терапії дефероксаміном (ексджад), проблем із рівнем глікемії у нього не було.

Зареєстровано три основні способи передачі ММ у реципієнтів трансплантатів: інгаляційно приблизно у 70% випадках, через споживання інфікованої їжі у 2% хворих та черезшкірне введення у 13% осіб [83]. Джерелом інфекції може бути рана у будь-якій ділянці ротової порожнини [25]. Мукормікоз ротової порожнини зазвичай спостерігається після тридцяти років життя [5]. Існують повідомлення про розвиток ММ після стоматологічних маніпуляцій у педіатричного пацієнта без імунodefіциту [25]. Наприклад, ММ верхньої щелепи швидко поширюється на придаткові пазухи

носа, що призводить до некрозу патологічно ураженої кістки та перфорації [17,21,25,41,51,65,98,99]. Ороназальна інфекція у дітей може бути небезпечною для життя. Харчування або рідини можуть затікати в пазухи або легені, призводити до розвитку синуситу, інфекції середнього вуха, пневмонії та, в кінцевому підсумку, смерті. Таким пацієнтам, як правило, проводяться хірургічні втручання із закриттям дефектів. Нерідко використовується тимчасовий протез для запобігання відриву носа, що попереджає ороназальний рефлюкс та аспірації їжею чи рідиною. Протезування допомагає при жуванні, ковтанні, мовленні та має естетичне значення [79].

У імунологічно скомпрометованих осіб ця грибкова інфекція може локалізуватися у різних місцях. Основним захистом проти її розповсюдження є достатнє число нейтрофілів [92]. Найбільш поширеною клінічною формою ММ є риноцеребральна, яка діагностується у 33–49% пацієнтів [20,28,32,49,50,60,62,64,72,78,81,87,98,102,103]. Гриб після інгаляційного проникнення через ніс осідає в носових ходах та пазухах, а з етмоїдальних пазух організму може поширюватися на орбіту, екстраокулярні м'язи, офтальмологічні судини та зорові нерви з подальшою дисемінацією у головний мозок [50]. Така форма інфікування діагностується у понад 60% хворих на цукровий діабет [11], оскільки гриб швидко поширюється в середовищі підвищеної глюкози та кетоацидозу [4].

У пацієнтів із ММ носоглотки часто виникають неспецифічні симптоми, такі як головний біль, лихоманка, нездужання. Класичний синдром складається зі швидко прогресуючого синуситу, періорбітального набряку та целюліту, офтальмоплегії та односторонньої втрати зору [47]. У представленого хворого при появі парорбітального набряку та больових відчуттів у ділянці 1-ої гілки трійничного нерва нами в першу чергу виключався синусит. Хлопець оглядався отоларингологом. На РТГ додаткових пазух носа змін не виявлено, посів з носових пазух росту не дав.

Упродовж лікування у дитини діагностовано бактеріємію *St. haemolyticus*, *E. coli*, відзначався стоматит *Str. viridans*, *Enterobacter aerogenes*, відмінний спектр патогенів з різних фізіологічних середовищ. Під час перших інфекційних епізодів при мікробіологічних дослідженнях гриби не виявлялися. Враховуючи тривалість гіпертермії, відсутність ефекту від призначеного лікування, запідозрено

інвазивний мікоз. Діагностика останнього ґрунтується на підтвердженні клінічної підозри, виявленні грибкових елементів мікроскопічно, із посівів вогнищ ураження, виділень із придаткових пазух, харкотиння, бронхолегеневого лаважу при мікробіологічному та гістопатологічному дослідженнях [35,37,38]. На ранніх стадіях інфікування під час клінічного огляду видима інфікована тканина може видаватися нормальною. Розповсюдження гриба прогресує через еритематозну фазу, з набряком або без нього, згодом до розвитку чорної некротизованої тканини, коли кровоносні судини тромбуються, і виникає інфаркт тканин [61,62]. Передуючі біль і набряки внаслідок ураження трансформуються у некроз тканин, який може призвести до патологічної перфорації [16,26,90,73]. Методи візуалізації, такі як КТ та МРТ, відіграють важливу роль в оцінці ступеня інвазії. Наш пацієнт певний час скаржився на інтенсивний біль у лівому підребер'ї, причиною якого була саме спленодіафрагмально-пульмональна фістула, зумовлена прогресуванням інвазивного ММ. Ми верифікували ММ за допомогою виявлення грибкової інфекції *Mucorales* у нативному мазку змиву з бронхів (рис. 4) та мікробіологічному дослідженні посіву із зіву (рис. 9). КТ-скрин у динаміці підтвердив прогресування високоагресивного мікотичного ураження в паренхімі легень, селезінки з утворенням локальних перфоративних дефектів діафрагми (рис. 1 а, б; 2 а, б; 3 а-в; 13 а-г). Саме така локалізація та зона ураження *Mucorales* є унікальною. Схожий клінічний випадок описано P.D. Kalogerakos та співавт. (2018) у дорослого пацієнта з лейкемією із поширенням грибка у грудній клітці й черевній порожнині. Щодо нього успішно застосовано комбіновану антимікотичну терапію та надзвичайно агресивну резекцію зони ураження — лівої латеральної торакоабдомінальної стінки, двох ребер, діафрагми зліва та селезінки [26].

Мукормікоз із ураженням легеневої тканини є небезпечним для життя захворюванням [75,101]. Пульмонологічна форма ММ реєструється за даними різних досліджень у 10–14,4% [62,98] та у понад 25% хворих [86]. Хоча легенева інфікування мукором зазвичай розглядається як інвазивна паренхіматозна консолідація або кавітація, але часом може з'явитись як ендобронхіальна маса [75]. Виконана нами БС не виявила макроскопічних змін. Ізольоване ураження селезінки [80] та нирок є рідкісним

проявом ММ [86]. Мукормікоз шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у середньому виявляється у 2–11% [62,86,98], причому у 1,1% хворих можливе ураження очеревини [86]. Зустрічається ізольований зігомікоз тонкого та товстого кишечника [34] та дуже рідкісна форма ММ шлунка з розвитком перфоративної виразки [16,34,73,90], яка може ускладнюватися ангіоінвазією, тромбозом та інфарктом селезінки [16,80]. Ранній діагностиці ММ із ураженням ШКТ сприяє виконання ендоскопічної діагностики із біопсією, мікробіологічне дослідження (МБД) вмісту із виявленням грибкової культури та КТ [83,90]. Оскільки згаданого пацієнта турбували виснажливі нудота, блювання та згодом біль у лівому підребер'ї, нами проводилася ЕФГДС з МБД шлункового вмісту з метою виключення мікотичного ураження верхніх відділів ШКТ. Аналіз ідентифікував Г⁻-збудник *Enterobacter aerogenes*. Цей самий патоген був причиною виникнення запального інфільтрату в періанальній ділянці (рис. 11). Ураження шкіри, викликане *Mucorales*, діагностується, за різними даними, у 7,5% осіб [98] та у 10–16% випадків [82,86,88]. Дисемінований ММ діагностується у від 6–11,6% [62,98] до 14,4% випадків [86]. Основним фактором ризику дисемінованого ММ вважають тривалу нейтропенію, у хворих з підвищеним навантаженням залізом (при застосуванні дефероксаміну) [7,39,66] і реципієнтів трансплантатів стовбурових кровотворних клітин [33,52,53]. Клінічні прояви при дисемінованому ММ на початковому етапі пов'язані з вогнищем первинної локалізації інфекції. Надалі, як правило, розвивається функціональна недостатність того органу, де формуються вторинні вогнища. Вогнища при дисемінованому ММ частіше локалізуються в головному мозку і легеневої тканині, значно рідше — у селезінці, серці, шкірі та інших органах. Ураження головного мозку в результаті гематогенного і/або лімфогенного поширення інфекції відрізняється від риноцеребрального ММ. У пацієнтів із дисемінованим ММ з ураженням ЦНС виникає наростаюча центральна неврологічна симптоматика і/або розвивається кома центрального генезу [4].

Незважаючи на раннє лікування, смертність пацієнтів з ММ є дуже високою — від 16% до 100%. За даними A. Verma та співавт. (2013), ізольований ММ з ураженням шкіри спричиняє смертність у 17% хворих, риноцеребральна, легенева та шлунково-кишкова форма інвазії —

у 67%, 83% та 100% осіб відповідно. Проте раннє медикаментозне та радикальне хірургічне втручання обмежують поширення грибкової інфекції у життєво важливі органи та сприяють виживанню пацієнта на 80% [99]. У дослідженні H.S. Yamin зі співавт. (2017) при ураженні легень мукором загальне виживання становило 52,1%, майже третина (31,2%) пацієнтів – при застосуванні лише медикаментозної терапії, 100% залишилися живими після проведення комбінованого медикаментозного та хірургічного лікування. Є повідомлення про суттєво вищу смертністю у трансплантованих хворих: при ММ із легеневою інфекцією у 42,2% реципієнтів, у 76% із дисемінованим ураженням та 55,6% хворих з нирковою інфекцією. Найнижчим відзначено виживання (42,85%) з-поміж хворих на злоякісні новоутворення [101].

Діагностувати ММ є складним завданням, і лікування слід розпочати якнайшвидше, щоб зменшити ризик смерті. Згідно з рекомендаціями ESCIL [93], для терапії ММ рекомендується поєднання антимікотичної терапії та хірургічного видалення осередку ураження, а також контроль фонових станів (категорія доказовості рекомендацій (КДР) – АІІ). Так, при неконтрольованому діабеті необхідно провести швидко корекцію метаболічних змін. Рекомендується за можливості припинити або зменшити дози кортикостероїдів, імуносупресантів, дефероксаміну. Препаратом вибору у лікуванні ММ є амфотерицин В (AmB). Дезоксихолат амфотерицину В (d-AmB) має значну токсичність і замінений ліпідними формами AmB, які включають ліпосомальний AmB (L-AmB), ліпідний комплекс AmB (ABLC) та колоїдну дисперсію AmB (ABCD). Ліпідні форми AmB менш нефротоксичні, ніж d-AmB, що дозволяє тривале введення та більші добові дози із меншою нефротоксичністю. Відповідно до сучасних рекомендацій, препаратами першої лінії для лікування ММ є ABLC та L-AmB (КДР – ВІІ) [84,93]. Дуже важливо розпочати терапію якнайшвидше. G. Chamilos та співавт. (2006) стверджують, що ініціалісне лікування у перші п'ять днів після діагностики ММ поліпшує виживання порівняно з початком полієнової терапії через 6 і більше днів після верифікації процесу (83% проти 49% відповідно) [9]. Після досягнення клінічного ефекту, як елемент другої лінії лікування, продовжують давати позаконазол 800 мг/добу (КДР – ВІІ). За неефективності стартової терапії можливе застосування комбінації ліпідних препаратів

амфотерицину В і ехінокандинів. Монотерапія позаконазолом (ноксофіл) не рекомендується як первинна терапія ММ (КДР – СІІІ). Проте клінічні дані демонструють, що позаконазол можна застосовувати для пацієнтів із резистентними формами ММ або із непереносимістю AmB та тим пацієнтам, які потребують тривалої підтримуючої терапії (КДР – ВІІ) [19,93,97]. При прийомі позаконазолу найпоширенішими побічними ефектами є нудота, блювання, запор, головний біль, сухість у роті, сонливість, запаморочення, також він може бути причиною первинної недостатності надниркових залоз [48].

Ітраконазол має змінну активність *in vitro* з відмінностями між родами та всередині роду, найкраща активність якої повідомляється до *Lichtheimia spp.* [3,15]. У експериментальній моделі ітраконазол знижує смертність імунокомпетентних мишей, інфікованих *Lichtheimia corymbifera* та *Apophysomyces elegans*, але не у тварин, інфікованих мікроспорами *Rhizopus* [15]. Незважаючи на повідомлення про рідкісні випадки, даних рандомізованих досліджень недостатньо для підтримки його використання як монотерапії при ММ у клінічній практиці у людей. Такі препарати, як каспифунгін, анідулафунгін і мікафунгін, не діють у випадку інфікування *Mucorales* [3]. Не знайдено також активності проти агентів ММ флуцитозином [3]. Клінічних даних стосовно монотерапії тербінафіну в пацієнтів з ММ не існує [15].

Тривалість протигрибкового лікування повинна визначатися індивідуально, але терапія зазвичай триває щонайменше 6–8 тижнів.

Флуконазол і воріконазол не мають суттєвої активності проти грибів роду *Mucorales in vitro* та в експериментальних моделях [3]. Деякі клінічні дані свідчать, що застосування воріконазолу для профілактики або емпіричної терапії спричиняє збільшення частоти ММ [46,96]. Чи справді воріконазол суттєво впливає на захворюваність на ММ або інші опортуністичні патогени, чутливі до воріконазолу, продовжуючи виживання пацієнтів, залишається контроверсійним питанням. У нашого пацієнта виявлена максимальна чутливість *Mucorales* не лише до амфотерицину В, але й до воріконазолу (рис. 10). Тому вважаємо за доцільне повідомити про цей факт із власного спостереження. Можливо, є якась відмінність серед роду *Mucorales* у чутливості до даного препарату. Дитина отримувала інтенсивне протигрибкове лікування – ітраконазол (орунгал), мікафунгін (міка-

мін), каспофунгін (кансідаз), AmB (амфоліп — ліпідасоційовану форму амфотерицину В, містить протигрибкову сполуку амфотерицин В у комплексі з фосфоліпідами) самостійно та в комбінації із позаноказолом, воріконазолом, у поєднанні з антибіотиками широкого спектра дії, довшим людським імуноглобуліном, гранулоцитарними факторами росту. Останнім протигрибковим препаратом був воріконазол у дозі 7 мг/кг двічі на добу. Призначена терапія була частково ефективною, після виявлених змін на останніх РТГ та КТ, оскільки зменшились епізоди блювання, гіпертермії до 2-х разів на добу та висота гарячки, гідроторакс, гепатолієнальний синдром, ознаки загальної інтоксикації. У динаміці: запальний інфільтрат з ураженням періанальної ділянки та правої сідниці регресував, норицевий хід загоївся. Утримувалася рефрактерна форма важкої набутої АА до протокольної ІСТ, гемотрансфузійна залежність. Пацієнт у компенсованому та транспортабельному стані залишив наш стаціонар та продовжив лікування за кордоном.

Враховуючи особливість ангіоінвазивності ММ, що призводить до утворення поширеного тромбозу, інфаркту та некрозу тканин, які можуть погіршити проникнення протигрибкових медикаментів до місця інфікування, з метою зменшення маси заражених тканин і запобігання розширенню ММ на сусідні тканини, є доцільним своєчасне висічення, якщо це можливо, усієї девіталізованої тканини. Хірургічне видалення вогнищ ураження відіграє дуже важливу роль в одужанні та виживанні хворих (КДР — АІІ). Щодо нашого хворого розглядалося питання хірургічного лікування, яке мало б полягати щонайменше у лобектомії лівої легені, з висіченням діафрагми та спленктомії. Консиліарно прийнято рішення продовжити консервативне багатоконпонентне лікування, оскільки таке інвазивно-радикальне хірургічне втручання має високий ризик для життя пацієнта.

Існують повідомлення про ряд додаткових методів лікування, які покращують прогноз перебігу ММ. Як потенційну стратегію лікування для покращення надходження ліків до інфікованих та ішемічних тканин запропоновано зрошування AmB [102]. Автори вважають, що на ранніх стадіях інфікування цей метод може зменшити необхідність хірургічних втручань [102]. S.R. Seiff та співавт. повідомляють, що лише один із семи пацієнтів, які отримували стандартну терапію та місцевий

AmB, потребував орбітальної екстензіації [77]. Через недостатню кількість подібних наукових досліджень не можна остаточно стверджувати, що зрошування AmB мають вплив на захворюваність та смертність від ММ. Розглядається допоміжна терапія гамма-інтерфероном, гранулоцитарними факторами росту при резистентному інвазивному ММ, хоча дані обмежені [1,70]. На думку V.V. John зі співавт. (2005), гіпербарична оксигенація може бути корисною, оскільки обмежує вторгнення грибкових тканин за рахунок зниження гіпоксії та ацидозу в ішемічних тканинах, що є результатом ангіоінвазивної хвороби [24]. Однак існують обмежені дослідження для підтвердження її ефективності та зменшення летальності. Із зазначених допоміжних елементів лікування ми застосовували гранулоцитарні фактори росту. Інші вищезгадані додаткові терапевтичні методики нами не застосовувалися.

Таким чином, описаний клінічний випадок демонструє, що інфекційні ускладнення розвиваються як на початку, так і в процесі ІСТ. Ризик-факторами ранніх інфекційних епізодів у представленого хворого було застосування глюкокортикоїдних гормонів на ранніх етапах лікування до клінічних проявів АА, а також тривалий агранулоцитоз. Для розвитку інвазивного ММ мали вплив комбінована ІСТ, стан перевантаження залізом організму через гемотрансфузійну залежність, застосування хелаторної терапії дефероксаміном. Вкрай важливим є активне проведення діагностичних заходів, спрямованих на пошук вогнища інфекції та ідентифікацію збудників. Патогенетична терапія дає змогу не лише успішно вилікувати інфекційний процес, а й своєчасно проводити всі етапи комплексної ІСТ, що дозволяє значно підвищити виживання хворих на АА.

Висновки

Інфекційні ускладнення у хворих на АА є однією з найсерйозніших проблем на різних етапах перебігу хвороби. Етіологія інфекцій у даної категорії хворих досить різноманітна, при цьому відзначається збільшення частки ускладнень, викликаних різними збудниками — грамнегативними, грампозитивними й іншими патогенами, що рідко зустрічаються, зокрема грибами, для лікування яких необхідна прецизійна діагностика та терапія. У зв'язку з цим вивчення частоти і характеру інфекційних ускладнень, а також аналіз мікрофлори, що викликає ці ускладнення в умовах сучасної

програмної ІСТ, є актуальним. Мінливий спектр патогенів та зростання їхньої антибіотикорезистентності вимагають розробки чітких рекомендацій, необхідних для ефективної реалізації сучасних протоколів комбінованої ІСТ. Наш випадок вимагав широкого міждисциплінарного підходу із залученням медичних працівників різних спеціальностей. Мукормікоз — це рідкісна, агресивна, швидко прогресуюча та небезпечна для життя грибкова інфекція, яка потребує чітких та оптимальних дій. Є багато невирішених питань щодо епідеміології, діагностики та терапії ММ. Незважаючи на важливі досягнення, все ще існує

потреба в кращих діагностичних тестах для верифікації ММ та якнайшвидшого початку відповідного лікування хворих. На основі існуючих даних ЕСІЛ виробила рекомендації для допомоги клініцистам. Проте існують певні прогалини в знаннях щодо керування цим інфекційним процесом, включаючи комбіновану терапію, застосування додаткових методів лікування та оцінку відповіді. Існує необхідність у створенні в Україні медичної студії рандомізованих контрольованих досліджень із вивчення інвазивних мікозів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abzug MJ, Walsh TJ. (2004). Interferon- γ and colony-stimulating factors as adjuvant therapy for refractory fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 23:769–773.
2. Al-Jabri S, Al-Abri M, Al-Hinai A, Al-Azri F. (2013). Bilateral Ocular Ischemic Syndrome-Rare Complication of Rhinocerebral Mucormycosis in an Omani Patient: Case report and literature review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 13(1):137–142.
3. Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Kusne S. (2007). In vitro susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 51(7):2587–2590.
4. Anand VK, Alemar G, Griswold JA Jr. (1992). Intracranial complications of mucormycosis: An experimental model and clinical review. *Laryngoscope*. 102:656–662.
5. Aras MH, Kara MI, Erkilic S, Ay S. (2012). Mandibular mucormycosis in immunocompromised patients: report of 2 cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 70:1362–1368.
6. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F. (2009). Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997–2006. *Emerg Infect Dis*. 15:1395–1401.
7. Boelaert R, de Locht M, Van Cutsem J, Kerrels V, Cantinieaux B, Verdonck A. (1993). Mucormycosis during deferroxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest*. 91(5):1979–1986.
8. Bonifaz A, Tirado-Sanchez A, Calderon L, Romero-Cabello R, Kassack J, Ponce RM, Mena C, Stchigel A, Cano J, Guarro J. (2014). Mucormycosis in children: a study of 22 cases in a Mexican hospital. *Mycoses*. 57(3):79–84.
9. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ et al. (2006). Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003). *Haematologica*. 91(7):986–989.
10. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. (2006). Zygomycosis: The re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 25:215–229.
11. Chow V, Khan S, Balogun A, Mitchell D, Muhlschlegel FA. (2014). Invasive rhino-orbito-cerebral mucormycosis in a diabetic patient — the need for prompt treatment. *Med Mycol Case Rep*. 8:5–9.
12. Cofre F, Villarreal M, Castellon L, Santolaya ME. (2015). Successful treatment of a persistent rhino-cerebral mucormycosis in a pediatric patient with a debut of acute lymphoblastic leukemia. *Rev Chilena Infectol*. 32(4):458–463.
13. Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakraborti A, Lanternier F, Pagano L, Skiada A et al. (2014). ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 20(3):5–26.
14. Dai Y, Walker JW, Halloush RA, Khasawneh FA. (2013). Mucormycosis in two community hospitals and the role of infectious disease consultation: a case series. *Int J Gen Med*. 6:833–838.
15. Dannaoui E, Mouton JW, Meis JF, Verweij PE. (2002). Efficacy of antifungal therapy in a non-neutropenic murine model of zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 46(6):1953–1959.
16. Enani MA, Alharthi BN, Dewanjee N, Bhat NA, Fagih M. (2014). Spontaneous Gastric Ulcer Perforation and Acute Spleen Infarction Caused by Invasive Gastric and Splenic Mucormycosis. *J Glob Infect Dis*. 6(3):122–124.
17. Garg R, Gupta VV, Ashok L. (2011). Rhinomaxillary mucormycosis: A palatal ulcer. *Contemp Clin Dent*. 2(2):119–123.
18. Geramizadeh B, Kazemi K, Shamsaifar AR, Bahraini A, Nikeghbalian S, Malekhosseini SA. (2012). Isolated renal mucormycosis after liver transplantation: an unusual case report. *Iran Red Crescent Med J*. 14(7):447–450.
19. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, Raad I, Abzug MJ, Anstead G et al. (2006). Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 50(1):126–133.
20. Gutierrez-Delgado EM, Trevino-Gonzalez JL, Montemayor-Alatorre A, Cecenas-Falcon LA, Ruiz-Holguin E, Andrade-Vazquez CJ, Lara-Medrano R, Ramos-Jimenez J. (2016). Chronic rhino-orbito-cerebral mucormycosis: A case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond)*. 6:87–91.
21. Huang JS, Kok SH, Lee JJ, Hsu WY, Chiang CP, Kuo YS. (2005). Extensive maxillary sequestration resulting from mucormycosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 43:532–534.
22. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. (2002). guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 34:730–751.
23. Inglesfield S, Jasiulewicz A, Hopwood M, Tyrrell J, Youlden G, Mazon-Moya M, Millington OR, Mostowy S, Jabbari S, Voelz K. (2018). Robust phagocyte recruitment controls the opportunistic fungal pathogen mucor circinelloides in innate granulomas in vivo. *MBio*. 9(2):e02010–17.
24. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. (2005). Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect*. 11:515–517.
25. Kalaskar RR, Kalaskar AR, Ganvir S. (2016). Oral mucormycosis in an 18-month-old child: a rare case report with a literature review. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 42(2):105–110.
26. Kalogerakos PD, Kiparakis M, Pavlaki K, Pontikoglou C, Lazopoulos G, Chalkiadakis G. (2018). Thoracoabdominal resection

- of mucormycosis lesions in a leukemic patient. *Ann Thorac Surg.* 106(5):e239—e241.
27. Kaneko Y, Oinuma KI, Terachi T, Arimura Y, Niki M, Yamada K, Kakeya H, Mizutani T. (2018). Successful treatment of intestinal mycosis caused by a simultaneous infection with *Lichtheimia ramosa* and *Aspergillus calidoustus*. *Intern Med.* 57(16):2421—2424.
 28. Keklik M, Yildirim A, Ozturk F, Ileri I, Akyol G, Cetin M, Eser B. (2015). Rhinocerebral mucormycosis in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Turk J Haematol.* 32(1):96—97.
 29. Kermani W, Bouttay R, Belcadhi M, Zaghouni H, Ben Ali M, Abdelkefi M. (2016). ENT mucormycosis. Report of 4 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 133(2):83—86.
 30. Killick SB, Marsh JC. (2000). Aplastic anaemia: management. *Blood Rev.* 14:157—171.
 31. Kojima S, Nakao S, Young N, Bacigalupo A, Gerard G, Hirano N, Maciejewski J, Deeg J, Marsh J, Zhang FK, Lee JW, Ozawa K. (2011). The Third Consensus Conference on the treatment of aplastic anemia. *Int J Hematol.* 93(6):832—837.
 32. Kolekar JS. (2015). Rhinocerebral mucormycosis: a retrospective study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 67(1):93—96.
 33. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ et al. (2010). 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.* 50(8):1091—1100.
 34. Kulkarni RV, Thakur SS. (2015). Invasive Gastric Mucormycosis — a Case Report. *Indian J Surg.* 77(1):87—89.
 35. Lackner M, Caramalho R, Lass-Flörl C. (2014). Laboratory diagnosis of mucormycosis: current status and future perspectives. *Future Microbiol.* 9(5):683—695.
 36. Lantermier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, et al. (2012). A global analysis of mucormycosis in France: the Retro-Zygo study (2005—2007). *Clin Infect Dis.* 54(1):35—43.
 37. Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, Mayr A, Gastl G, Auberger J et al. (2007). The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 45(7):e101—104.
 38. Lass-Flörl C. (2009). Zygomycosis: conventional laboratory diagnosis. *Clin Microbiol Infect.* 15(5):60—65.
 39. Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, Ganser A, Hsu HC, Habr D et al. (2010, Oct. 7). Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood.* 116(14):2448—54.
 40. Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS, Edwards JE, Segal GP, Winston DJ. (1980). Mucormycosis. *Ann Intern Med.* 93:93—108.
 41. Leitner C, Hoffmann J, Zerfowski M, Reinert S. (2003). Mucormycosis: Necrotizing soft tissue lesion of the face. *J Oral Maxillofac Surg.* 61:1354—1358.
 42. Ljungman P. (2000). Supportive treatment of patient with severe aplastic anemia. In: Schrezenmeier H, Bacigalupo A, editors. *Aplastic anemia: pathophysiology and treatment.* Cambridge, UK: Cambridge University Press:137.
 43. Mahmud A, Lee R, Munfus-McCray D, Kwiatkowski N, Subramanian A, Neofytos D, Carroll K, Zhang SX. (2012). *Actinomyces elegans* as an emerging cause of Mucormycosis. *J Clin Microbiol.* 50(3):1092—1095.
 44. Mahomed S, Basanth S, Mlisana K. (2015). The successful use of amphotericin B followed by oral posaconazole in a rare case of invasive fungal sinusitis caused by co-infection with mucormycosis and *Aspergillus*. *IDCases.* 2(4):116—117.
 45. Manjunatha BS, Das N, Sutariya RV, Ahmed T. (2012). Mucormycosis of the hard palate masquerading as carcinoma. *Clin Pract.* 2:e28.
 46. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. (2004). Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med.* 350(9):950—952.
 47. Merkler AE, Duggal I, Kaunzner U, Maciel CB, Miller AM, Scognamiglio T, Dinkin MJ. (2016). Rapidly progressive bilateral optic nerve and retinal infarctions due to rhinocerebral mucormycosis and pseudoephedrine use. *Neurol Clin Pract.* 6(6):549—552.
 48. Miller A, Brooks LK, Poola-Kella S, Malek R. (2018). Posaconazole-Induced Adrenal Insufficiency in a Case of Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Case Reports in Endocrinology.* 2018. Article ID 2170484:5.
 49. Mohammadi R, Nazeri M, Sayedayn SM, Ehteram H. (2014). A successful treatment of rhinocerebral mucormycosis due to *Rhizopus oryzae*. *J Res Med Sci.* 19(1):72—74.
 50. Mulki R, Masab M, Eiger G, Perloff S. (2016). Lethargy and vision loss: successful management of rhinocerebral mucormycosis. *BMJ Case Rep.* 2016.
 51. Nilesh K, Vande AV. (2018). Mucormycosis of maxilla following tooth extraction in immunocompetent patients: Reports and review. *J Clin Exp Dent.* 10(3):e300—e305.
 52. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Franchi L, Martino B et al. (2006). The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica.* 91(8):1068—1075.
 53. Pagano L, Girmenia C, Mele L, Ricci P, Tosti ME, Nosari A, Buelli M, Picardi M, Allione B, Corvatta L, D'Antonio D, Montillo M, Melillo L, Chierichini A, Cenacchi A, Tonso A, Cudillo L, Candoni A, Savignano C, Bonini A, Martino P, Del Favero A; GIMEMA Infection Program; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. (2001). Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program. *Haematologica.* 86(8):862—870.
 54. Palejwala SK, Zangeneh TT, Goldstein SA, Lemole GM. (2016). An aggressive multidisciplinary approach reduces mortality in rhinocerebral mucormycosis. *Surg Neurol Int.* 7:61.
 55. Paltauf A. (1885). Mycosis mucorina. *Virchows Arch Pathol Anat.* 102:543—564.
 56. Pana ZD, Seidel D, Skiada A, Groll AH, Petrikos G, Cornely OA, Roilides E; Collaborators of Zygomycosis.net and/or FungiScope™ Registries*. (2016). Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis.* 16(1):667.
 57. Patel A, Bishburg E, Nagarakanti S. (2014). Mucormycosis in an HIV-infected renal transplant patient: A case report and review of the literature. *Am J Case Rep.* 15:74—78.
 58. Pawelec K, Salamonowicz M, Panasiuk A, Matysiak M, Demkow U. (2013). Respiratory and systemic infections in children with severe aplastic anemia on immunosuppressive therapy. *Adv Exp Med Biol.* 788:417—425.
 59. Pawelec K, Salamonowicz M, Plichta P, Matysiak M. (2010). Powiklania leczenia immunoablacyjnego u pacjentki z anemią aplastyczną. *Nowa Pediatria.* 14(4):140—144.
 60. Pedemonte-Sarrias G, Gras-Cabrerizo JR, Rodriguez-Alvarez F, Montserrat-Gili JR. (2015). Rhinocerebral mucormycosis in a 5-month heart transplant recipient. *J Oral Maxillofac Pathol.* 19(3):375—378.
 61. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. (2012). Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 54(1):S23—S34.
 62. Prabhu RM, Patel R. (2004). Mucormycosis and entomophthoromycosis: A review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 10(1):31—47.
 63. Quarello P, Saracco P, Giacchino M, Caselli D, Caviglia I, Longoni D, Varotto S, Rana I, Amendola A, Misuraca A, Licciardello M, Paolucci P,

- Ladogana S, Rivetti E, Dufour C, Castagnola E. (2012). Epidemiology of infections in children with acquired aplastic anaemia: a retrospective multicenter study in Italy. *Eur J Haematol.* 88(6):526—534.
64. Rahman A, Akter K, Hossain S, Rashid HU. (2013). Rhino-orbital mucormycosis in a non-immunocompromised patient. *BMJ Case Rep.* 2013 (1):1—4.
65. Rai S, Misra D, Misra A, Jain A, Jain P, Dhawan A. (2018). Palatal Mucormycosis Masquerading as Bacterial and Fungal Osteomyelitis: A Rare Case Report. *Contemp Clin Dent.* 9(2):309—313.
66. Reed C, Ibrahim A, Edwards JE Jr. (2006). Deferasirox, an iron-chelating agent, as salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 50(11):3968—3969.
67. Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover EP, Feldman D, Stevens DA. (1984). Estrogens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. *Infect Immun.* 46(2):346—353.
68. Riley TT, Muzny CA, Swiatlo E, Legendre DP. (2016). Breaking the Mold: A Review of Mucormycosis and Current Pharmacological Treatment Options. *Ann Pharmacother.* 50(9):747—457.
69. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL et al. (2005). Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 41: 634—653.
70. Roilides E, Farmaki E. (2001). Granulocyte colony-stimulating factor and other cytokines in antifungal therapy. *Clin Microbiol Infect.* 7:62—67.
71. Saegeman V, Maertens J, Meersseman W, Spriet I, Verbeken E, Lagrou K. (2010). Increasing incidence of mucormycosis in University Hospital, Belgium. *Emerg Infect Dis.* 16(9):1456—1458.
72. Sahota R, Gambhir R, Anand S, Dixit A. (2017). Rhinocerebral Mucormycosis: Report of a Rare Case. *Ethiop J Health Sci.* 27(1): 85—90.
73. Sanchez Velazquez P, Pera M, Gimeno J, Zapatero A, Nolla J, Pera M. (2017). Mucormycosis: an unusual cause of gastric perforation and severe bleeding in immunocompetent patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 109(3):223—225.
74. Sasannejad P, Ghabeli-Juibary A, Aminzadeh S, Olfati N. (2015). Cerebellar infarction and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: An unusual presentation and rare complications of rhinocerebral mucormycosis. *Iran J Neurol.* 14(4):222—224.
75. Sayan M, Arpag H, Tokur M, Bahar AY. (2018). Pulmonary mucormycosis mimicking an endobronchial mass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 26(3):242—244.
76. Seidel D, Duran Graeff LA, Vehreschild MJGT, Wisplinghoff H, Ziegler M, Vehreschild JJ, Liss B, Hamprecht A, Kohler P, Racil Z, Klimko N, Shepard DC, Herbrecht R, Chowdhary A, Cornely OA, FungiScope Group. FungiScope™. (2017). Global Emerging Fungal Infection Registry. *Mycoses.* 60(8):508—516.
77. Seiff SR, Choo PH, Carter SR. (1999). Role of local amphotericin B therapy for sino-orbital fungal infections. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 15:28—31.
78. Sellami M, Mnejja M. (2017). Rhinocerebral mucormycosis: a rare infection. *Pan Afr Med J.* 26:143.
79. Shah RJ, Katyayan MK, Katyayan PA, Chauhan V. (2014). Prosthetic rehabilitation of acquired maxillary defects secondary to mucormycosis: clinical cases. *J Contemp Dent Pract.* 15:242—249.
80. Sharma SK, Balasubramanian P, Radotra B, Singhal M. (2018). Isolated splenic mucormycosis in a case of aplastic anaemia; *BMJ Case Rep.* 2018.
81. Shi GG, Shi L, Zhang ZY, Wan YZ, Li B, Yu L, Zhang EP, Ju HS, He MQ, Ji HZ. (2016). Clinical analyses of the diagnosis and treatment of invasive fungal rhinosinusitis: report of 14 cases. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 51(8):561—567.
82. Shukla A, Shrivastava N, Singh CA, Nayak B. (2016). Percutaneous Management of Systemic Fungal Infection Presenting As Bilateral Renal Fungal Ball. *J Endourol Case Rep.* 2(1):152—154.
83. Singh N, Gayowski T, Singh J, Yu VL. (1995). Invasive gastrointestinal zygomycosis in a liver transplant recipient: Case report and review of zygomycosis in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 20:617—620.
84. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, Pagano L, Zimmerli S, Herbrecht R, Lortholary O, Petrikos GL; European Conference on Infections in Leukemia. (2013). Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica.* 98(4):492—504.
85. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikos G. (2018). Challenges in the diagnosis and treatment of mucor mycosis. *Med Mycol.* 56(11):93—101.
86. Song Y, Qiao J, Giovanni G, Liu G, Yang H, Wu J, Chen J. (2017). Mucormycosis in renal transplant recipients: review of 174 reported cases. *BMC Infect Dis.* 17(1):283.
87. Sravani T, Uppin SG, Uppin MS, Sundaram C. (2014). Rhinocerebral mucormycosis: Pathology revisited with emphasis on perineural spread. *Neurol India.* 62(4):383—386.
88. Stein MK, Karri S, Reynolds J, Owsley J, Wise A, Martin MG, Zare F. (2018). Cutaneous Mucormycosis Following a Bullous Pemphigoid Flare in a Chronic Lymphocytic Leukemia Patient on Ibrutinib. *World J Oncol.* 9(2):62—65.
89. Tacke D, Koehler P, Markiefka B, Cornely OA. (2014). Our 2014 approach to mucormycosis. *Mycoses.* 57(9):519—524.
90. Termos S, Othman F, Alali M, Al Bader BMS, Alkhadher T, Hassanaiah WF, Taqi A, Sapkal A. (2018). Total Gastric Necrosis Due to Mucormycosis: A Rare Case of Gastric Perforation. *Am J Case Rep.* 19:527—533.
91. Thomas S, Singh VD, Vaithilingam Y, Thayil SC, Kothari R. (2012). Rhinocerebral mucormycosis — a case report. *Oral Maxillofac Surg.* 16(2):233—236.
92. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, Marsh J, Bacigalupo A, Daehrsen U et al. (2009). Use of G-CSF in patients with severe aplastic anemia treatment with ATG and cyclosporine increases neutrophils and decreases infection rates and hospital days but dose not improve long-term outcome: Results of a prospective randomizes clinical trial of the EBMT. *Blood.* 114:205a.
93. Tissot F, Agrawal S, Pagano L et al. (2017). ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 102(3):433—444.
94. Torres HA, Bodey GP, Rolston KV, Kantarjian HM, Raad II, Kontoyiannis DP. (2003). Infections in patients with aplastic anemia. *Cancer.* 98:86—93.
95. Torres HA, Bodey GP, Rolston KV, Kantarjian HM, Raad II, Kontoyiannis DP. (2003). Infections in patients with aplastic anemia: experience at a tertiary care cancer center. *Cancer.* 98(1):86—93.
96. Trifilio S, Singhal S, Williams S, Frankfurt O, Gordon L, Evens A et al. (2007). Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant.* 40(5):451—456.
97. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. (2006). Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis.* 42(7):e61-e65.
98. Venkatesh D, Dandagi S, Chandrappa PR, Hema KN. (2018). Mucormycosis in immunocompetent patient resulting in extensive maxillary sequestration. *J Oral Maxillofac Pathol.* 22(1):S112—S116.

99. Verma A, Singh V, Jindal N, Yadav S. (2013). Necrosis of maxilla, nasal, and frontal bone secondary to extensive rhino-cerebral mucormycosis. *Natl J Maxillofac Surg.* 4:249–251.
100. Wang Y, Zhu M, Bao Y, Li L, Zhu L, Li F, Xu J, Liang J. (2018). Cutaneous mucormycosis caused by *Rhizopus microsporus* in an immunocompetent patient: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 97(25):e11141.
101. Yamin HS, Alastal AY, Bakri I. (2017). Pulmonary Mucormycosis Over 130 Years: A Case Report and Literature Review. *Turk Thorac J.* 18(1):1–5.
102. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA et al. (1994). Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol.* 39:3–22.
103. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA et al. (2007). Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J.* 26(8):723–727.
104. Zeka AN, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B. (2013). Evaluation of zygomycosis cases by pooled analysis method reported from Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 47(4):708–716.

Сведения об авторах:

Дорош Ольга Игоревна — к. мед. н., врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники Коммунального некоммерческого предприятия Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Химьяк Лариса Степановна — врач-бактериолог, зав. баклабораторией Коммунального некоммерческого предприятия Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Кушарская Ольга Владимировна — врач-бактериолог бактериологической лаборатории Коммунального некоммерческого предприятия Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Василив Ирина Любомировна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Коммунального некоммерческого предприятия Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», врач-рентгенолог отделения радиологии Медицинского центра «ОМЕГА».

Адрес: г. Киев, ул. Максимовича, 10

Мелько Ирина Петровна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Коммунального некоммерческого предприятия Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр»; Центр медицинских инноваций NOVO. Адрес: г. Львов, ул. Пыльпа Орлика, 4.

Мих Алла Николаевна — врач-цитолог клинической лаборатории Коммунального некоммерческого предприятия Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр»; Медицинский центр Святой Параскевы. Адрес: г. Львов, ул. Заводская, 7.

Статья поступила в редакцию 15.09.2018, принята к печати 04.12.2018.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.