

Содержание

Болезни и возбудители

- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чаплин А.В., Лямин А.В., Кондратенко О.В., Поликарпова С.В., Жилина С.В., Федорова Н.И., Коржанова М., Маянский Н.А., Чеботарь И.В.
- 220** Геномные характеристики штаммов *Achromobacter* spp., выделенных от пациентов с муковисцидозом в России
- Попова М.О., Рогачева Ю.А.
- 226** Мукормикоз: современные возможности диагностики и лечения, существующие проблемы и новые тенденции в терапии
- Овсянников Н.В., Билевич О.А.
- 239** COVID-19-ассоциированный легочный аспергиллез
- Ортенберг Э.А.
- 248** Почти два года с COVID-19: некоторые аспекты использования антибиотиков
- Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Пелих Е.В., Яшина Е.Ю., Родионова О.Н., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Клишко Н.Н.
- 255** Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы

Антимикробные препараты

- Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Шек Е.А., Шайдуллина Э.Р., Авраменко А.А., Виноградова А.Г., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Романов А.В., Микотина А.В., Азизов И.С., Дехнич А.В., Козлов Р.С. от имени участников многоцентрового исследования «Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *P. aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России с помощью диско-диффузионного метода»
- 264** Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий)
- Козлов Р.С., Азизов И.С., Дехнич А.В., Иванчик Н.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Микотина А.В., Сухорукова М.В., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В.
- 280** *In vitro* чувствительность к биопенему и другим карбапенемам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и представителей порядка Enterobacterales, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России

Антибиотикорезистентность

- Ромашов О.М., Ни О.Г., Быков А.О., Круглов А.Н., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н.
- 293** Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара и модернизация схем антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19-инфекции
- Хрульнова С.А., Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Фролова И.Н., Бидерман Б.В.
- 305** Генетическое разнообразие ванкомицинорезистентных *Enterococcus faecium*, выделенных из гемокультур больных опухолями системы крови

Опыт работы

- Сыраева Г.И., Мишинова С.А., Колбин А.С., Еременко Е.О.
- 314** Оценка профиля безопасности лекарственных средств, применяемых для патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): обзор литературы
- Валиева Р.И., Лисовская С.А., Исаева Г.Ш.
- 330** Оценка биопленкообразующей активности грибов *Fusarium solani*, выделенных с кожных покровов пациентов

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: [4812]45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы

Хостелиди С.Н.¹, Зайцев В.А.², Пелих Е.В.², Яшина Е.Ю.², Родионова О.Н.³, Богомолова Т.С.¹, Авдеенко Ю.Л.¹, Клишко Н.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Клиническая больница скорой медицинской помощи №15, Волгоград, Россия

³ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Контактный адрес:
Софья Николаевна Хостелиди
Эл. почта: sofianic@mail.ru

Ключевые слова: мукормикоз, новая коронавирусная инфекция, риноцеребральный мукормикоз, зигомикоз, COVID-19, *Rhizopus* spp., SARS-CoV-2.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Мукормикоз – один из наиболее агрессивно протекающих инвазивных микозов. Летальность больных мукормикозом в зависимости от клинической формы и фонового заболевания варьирует от 30% до 100%. В статье представлено первое в России описание мукормикоза после инфекции, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, а также анализ публикаций о мукормикозе у больных COVID-19 на сентябрь 2021 г.

Review

Mucormycosis following COVID-19: clinical case and literature review

Khostelidi S.N.¹, Zaytsev V.A.², Pelikh E.V.², Yashina E.V.², Rodionova O.N.³, Bogomolova T.S.¹, Avdeenko Yu.L.¹, Klimko N.N.¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Clinical Emergency Care Hospital #15, Volgograd, Russia

³ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Contacts:
Sofya N. Khostelidi
E-mail: sofianic@mail.ru

Key words: mucormycosis, invasive fungal infection, rhino-orbital mucormycosis, zygomycosis, COVID-19, *Rhizopus* spp., SARS-CoV-2.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Mucormycosis is one of the most aggressive invasive mycoses. The mortality rate of patients with mucormycosis, depending on clinical form and background disease, varies from 30% to 100%. This article provides the first description of mucormycosis in Russia after infection caused by SARS-CoV-2, as well as a review of literature reports on mucormycosis in patients with COVID-19 (as of September 2021).

Введение

Инвазивные микозы у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) – это тяжелые осложнения с высокой летальностью. У больных COVID-19 наиболее часто возникают инвазивный аспергиллез и инвазивный кандидоз [1]. В данном обзоре представлено первое в России описание мукормикоза, развившегося после COVID-19. В статье также проведен анализ публикаций о мукормикозе у больных COVID-19 на сентябрь 2021 г.

Материалы и методы

Для постановки диагноза мукормикоза использовали критерии диагностики микозов ECMM/MSGERC 2020 [2]. Диагностику и лечение COVID-19 пневмонии проводили в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10.» [3].

Хостелиди С.Н. и соавт.

Мукормикоз на фоне COVID-19

Микологическое исследование биоматериалов

Прямую микроскопию биоматериалов (аспират из придаточных пазух носа, биопат слизистой оболочки верхнечелюстной придаточной пазухи) проводили методом «влажный мазок», используя в качестве монтирующей жидкости 10% раствор КОН в 10% водном растворе глицерина. Посев биоматериалов проводили на агаризованную среду Сабуро и инкубировали при температурах 28°C и 35° С. Выделенную культуру гриба идентифицировали до вида по морфологическим признакам. При гистологическом исследовании материала из очагов поражения использовали окраску по Грокотту и PAS.

Провели анализ литературы в базах PubMed (сентябрь 2021 г.) и Web of Science (сентябрь 2020 г.). При поиске информации использовали ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, *invasive fungal infection*, *rhino-orbital mucormycosis*, *mucormycosis*.

Описание клинического случая

Пациентка В., 79 лет, поступила в ГУЗ «КБСМП №15» в марте 2021 г. с жалобами на затрудненное носовое дыхание, сухость в левой половине носа, интенсивную постоянную головную боль в области левого виска, иррадирующую в затылок, боли в области левого глаза, неподвижность глазного яблока и обоих век слева, отсутствие зрения слева, нарастающую общую слабость, одышку при физической нагрузке.

Из анамнеза выяснено, что в феврале 2021 г. у больной появились жалобы на повышение температуры тела до 38°C, сухой кашель, першение в горле, выраженную общую слабость. Амбулаторно принимала нестероидные противовоспалительные препараты, ремантадин – без эффекта. Через неделю от начала заболевания с подозрением на внебольничную пневмонию и COVID-19 больную госпитализировали в инфекционную больницу Волгограда. При обследовании методом ПЦР из респираторного образца на SARS-CoV-2 (от 10.02.2021 г.) обнаружили РНК SARS-CoV-2. На КТ легких выявили среднеинтенсивные затемнения в средней и нижней долях обоих легких (больше справа). В клиническом анализе крови при поступлении: эритроциты – $3,44 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 106 г/л, лейкоциты – $2,1 \times 10^9/л$ (нейтрофилы – 69,5%, лимфоциты – 26,5% ($0,56 \times 10^9/л$)), тромбоциты – $126 \times 10^9/л$, СОЭ – 57 мм/ч. В биохимическом анализе крови: глюкоза – 20,9 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 45 МЕ/л, мочевины – 9,3 ммоль/л, креатинин – 134 мкмоль/л, СРБ – 10 мг/л. В общем анализе мочи: глюкоза – 28 ммоль/л, кетоновые тела – 1,5. При посеве мокроты бактерии и грибы обнаружены не были. ПЦР тест на вирусы гриппа – отрицательный.

Пациентке провели терапию согласно Временным рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции [3]. Применяли цефтриаксон, левофлоксацин, эноксапарин, амброксол, парацетамол. Также использовали дексаметазон в дозе 16 мг/сут в течение 14 дней с постепенным снижением дозы и олокизу-

маб (однократно 160 мг). Почти весь период госпитализации больная находилась на респираторной поддержке, в ОРИТ не была, инвазивную и неинвазивную ИВЛ не проводили. Дополнительно для лечения сопутствующих заболеваний применяли верошпирон, омега-3, панкреатин, гипотензивные препараты, инсулин и протофан по схеме. При обследовании в этот период в клиническом анализе крови количество лимфоцитов восстановилось 24.02.2021 г. (эритроциты – $3,78 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 115 г/л, лейкоциты – $12,26 \times 10^9/л$ (гранулоциты – 79,3%, лимфоциты – 15,1% ($1,86 \times 10^9/л$)), тромбоциты – $255 \times 10^9/л$, СОЭ – 22 мм/ч). Уровень глюкозы крови снизился до 8,5 ммоль/л, в то же время повысились уровни креатинина (140 мкмоль/л) и мочевины (16 ммоль/л).

При контрольном исследовании ПЦР респираторного образца на SARS-CoV-2 01.03.2021 г. – отрицательный результат теста. На КТ органов грудной клетки от 03.03.2021 г.: в нижних отделах обоих легких единичные очаги инфильтрации (положительная динамика). Пациентка была выписана из стационара на амбулаторное долечивание.

С конца февраля 2021 г. у пациентки появилась боль в глазнице слева. После выписки из инфекционного стационара стала отмечать распространение боли на область левой половины лица, неподвижность и отек левого верхнего века. Амбулаторно обратилась к неврологу по месту жительства. Была рекомендована консультация офтальмолога и МРТ головы и шеи. С 05.03.2021 г. больная стала отмечать отсутствие чувствительности в области левой щеки, глаза, лба слева и более интенсивный характер боли в этой области. 09.03.2021 г. больная отметила отсутствие зрения левого глаза. 10.03.2021 г. обратилась к офтальмологу, заключение после осмотра: незрелая катаракта, ангиосклероз сетчатки, миопия и подозрение на полисинусит; пациентку направили на консультацию в ГУЗ «КБСМП №15». В приемном отделении была осмотрена неврологом и оториноларингологом. Были выявлены клинические признаки синдрома верхней глазничной щели и назначена КТ головного мозга, придаточных пазух носа и глазницы.

КТ головы от 10.03.2021 г.: признаков остеолитического, неопластического процессов, а также аномалий развития и травматических повреждений не выявлено; отмечается диффузное утолщение слизистой верхнечелюстных пазух и пазух решетчатого лабиринта; КТ признаки смешанной заместительной гидроцефалии, синусопатии.

Осмотр оториноларинголога: в полости носа слева слизистая оболочка во всех отделах сухая, черного цвета. На основании клинической симптоматики и результатов КТ с признаками полисинусита больную госпитализировали в отделение оториноларингологии ГУЗ «КБСМП №15».

Из анамнеза жизни выяснено, что больная более 15 лет страдает сахарным диабетом, принимала Глюкофаж®. Уровень глюкозы крови – 4,8–17,5 ммоль/л. Более 10 лет назад был установлен диагноз «гипертони-

ческая болезнь 3 ст., артериальная гипертензия 3 ст., РССО 4». Также более 10 лет находилась на амбулаторном наблюдении по поводу ишемической болезни сердца; стенокардия напряжения стабильная, II ФК. В 2016 г. больной имплантировали электрокардиостимулятор (ЭКС) по поводу нарушения ритма по типу неполной АВ блокады, брадикардии с частыми желудочковыми extrasystолами.

При осмотре в отделении: общее состояние средней тяжести, температура тела 36,5°C, кожные покровы бледные, нормальной влажности. Форма грудной клетки обычная, дыхание самостоятельное, жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм навязан ЭКС, артериальное давление – 138/90 мм рт. ст., ЧСС – 68/мин. Язык влажный, обложен белым налетом; живот мягкий, безболезненный; край печени на уровне реберной дуги. Стул и диурез в норме. Специфических неврологических симптомов нет.

Status localis: слизистая полости носа отечна, местами имеет темно-серый налет справа, слева сплошь покрыта черным налетом, сухая; носовая перегородка искривлена влево, глотка и миндалины без признаков воспаления.

В клиническом анализе крови: эритроциты – $3,07 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 95 г/л, лейкоциты – $8,5 \times 10^9/л$ (гранулоциты – 82%, лимфоциты – 14% ($1,2 \times 10^9/л$)), СОЭ – 12 мм/ч. В биохимическом анализе крови: глюкоза – 16,5 ммоль/л, билирубин – 8,3 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 24 МЕ/л, альбумин – 38 г/л, мочевины – 20,4 ммоль/л, креатинин – 129 мкмоль/л, K^+ – 4,52 ммоль/л, Na^+ – 135,4 ммоль/л, ПТИ – 70%, АЧТВ – 32 сек. В общем анализе мочи: глюкоза – 56 ммоль/л, кетоновые тела – 0,5.

ЭКГ: ритм навязан ЭКС, ЧСС – 72/мин, признаки гипертрофии левого желудочка. На рентгенографии органов грудной клетки: легочный рисунок усилен (признаки пневмофиброза), корни уплотнены, синусы свободные, тень сердца увеличена за счет левых границ, тень ЭКС слева.

На основании жалоб, анамнеза и результатов обследования у пациентки диагностировали острый гемисинусит слева, обострение (гранулематоз Вегенера?); микотическое поражение слизистой полости носа. Была начата антибактериальная (амоксциллин/клавуланат) и антимикотическая терапия (флуконазол). Дополнительно получала антигипертензивные препараты, а также протофан по схеме и инсулин с коррекцией дозы в зависимости от уровня глюкозы крови.

На следующие сутки после госпитализации интенсивность головных болей нарастала, увеличился отек и зона покраснения в области левой щеки. *Status localis:* некроз слизистой оболочки полости носа слева, единичные участки некроза справа (Рисунок 1).

Был проведен консилиум врачей, по результатам которого установлен диагноз: Постковидное расстройство U09.9. Острый полисинусит. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)? Мукормикоз риноцеребральный? Сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия,



Рисунок 1. Видеоэндоскопическая картина полости носа слева. Риноцеребральный мукормикоз

ХБП С36. А1 диабетическая ретинопатия. Диабетическая дистальная сенсорная нейропатия, стадия выраженных клинических проявлений NSS 5 баллов, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 8,5%. ГБ 3 ст. ИБС ПЭКС в режиме ХСН с сохраненной фракцией выброса IIА стадии. ФК III, риск 4 (очень высокий), целевой уровень АД 130-135/80 мм рт. ст. В связи с подозрением на гранулематоз Вегенера к лечению добавили 8 мг/сут дексаметазона.

12.03.2021 г. выполнена хирургическая санация полости носа с биопсией. Состояние больной ухудшилось: появилась заторможенность, сонливость, на вопросы отвечала с трудом. Было заподозрено острое нарушение мозгового кровообращения. Неврологом было рекомендовано выполнить МРТ головного мозга и спинномозговую пункцию. Консультация окулиста: начальная катаракта, ангиосклероз сетчатки, полная офтальмоплегия, незрелая катаракта левого глаза. В левой щечной области зона покраснения дополнилась цианотичными очагами размером до 1,5–2 см (Рисунок 2).



Рисунок 2. Риноцеребральный мукормикоз

В этом периоде сохранялся высокий уровень глюкозы крови – 8,7–29,5 ммоль/л (дополнительно вводили Актрапид®). В моче продолжала определяться глюкоза и кетоновые тела.

15.03.2021 г. в связи с ухудшением состояния больную перевели в отделение реанимации и интенсивной терапии (сознание – сопор, температура тела – 37,4°C). Была выполнена диагностическая спинномозговая пункция: спинномозговая жидкость бесцветная, прозрачная, белок – 0,15 г/л, цитоз – 49 (нейтрофилы – 45, лимфоциты – 4).

КТ головного мозга: картина мультифокального ишемического инсульта в бассейне ПМА и ЗМА слева, деструктивный процесс стенок решетчатых пазух, медиальной стенки глазницы, носовой перегородки, выпот в сосцевидных отростках, пансинусит. КТ органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

В ОРИТ в клиническом анализе крови: эритроциты – $3,77 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 115 г/л, лейкоциты – $16,5 \times 10^9$ /л (гранулоциты – 88%, лимфоциты – 9% ($1,4 \times 10^9$ /л)), СОЭ – 32 мм/ч. В биохимическом анализе крови: глюкоза – 15,3 ммоль/л, билирубин – 12 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 20,8 МЕ/л, мочевины – 13,6 ммоль/л, креатинин – 137 мкмоль/л, K^+ – 4,27 ммоль/л, Na^+ – 131,9 ммоль/л, ПТИ – 86,5%, АЧТВ – 40 сек. В общем анализе мочи: глюкоза – 56 ммоль/л, кетоновые тела – 0,5. Мониторинг глюкозы крови каждые 3 ч. в течение суток: 15,36 ммоль/л; 8,57 ммоль/л; 11,64 ммоль/л; 15,49 ммоль/л; 7,48 ммоль/л; 19,16 ммоль/л. Прокальцитонин – 0,21 нг/мл. В общем анализе мочи: глюкоза – 56 ммоль/л, кетоновые тела – 1,5, эритроциты – 50 клеток, лейкоциты – 25 клеток.

15.03.2021 г. получен результат гистологического исследования: в слизистой носа визуализируются элементы гриба, сходного с мукормицетами. В связи с этим дексаметазон был отменен и назначен амфотерицин В деоксихолат. Стартовая доза – 8 мг, 2-й день – 20 мг, последующие дни – 50 мг. С целью профилактики бактериальной инфекции получала карбапенемы, проводили инфузионную и симптоматическую терапию.

17.03.2021 г. проведена удаленная консультация пациентки с сотрудниками кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова и специалистами НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

Представленные снимки гистологических препаратов слизистой носа и микроскопия культуры сходны с мукормицетами. Для определения вида возбудителя материалы от пациентки направлены в лабораторию НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

Консультация миколога: на основании наличия у больной факторов риска развития инвазивного микоза (COVID-19, декомпенсированный сахарный диабет 2 типа, инсулинопотребный), клинических признаков («черный струп» – некроз слизистой полости носа и придаточных пазух носа, больше слева), а также результатов проведенного обследования (биопсия слизистой

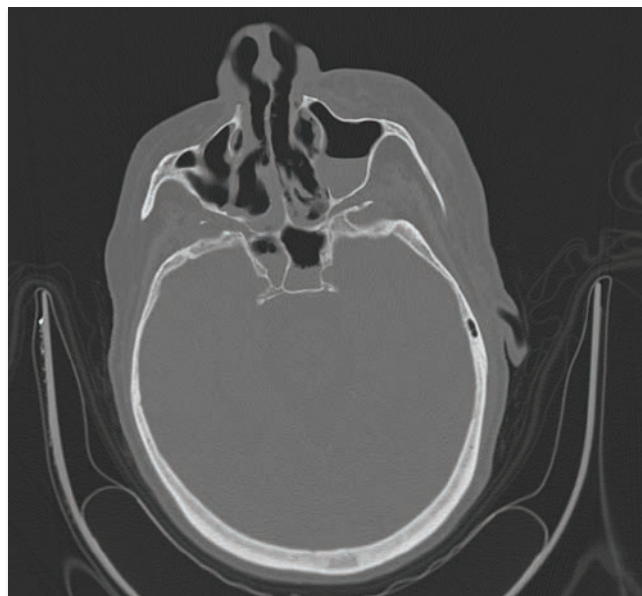


Рисунок 3. КТ придаточных пазух носа от 15.03.2021. Деструкция стенок верхнечелюстной пазухи слева. Риноцеребральный мукормикоз

носа и микроскопия культуры) диагностирован риноцеребральный мукормикоз. Рекомендовано проведение антимикотической терапии (препараты выбора – липосомальный амфотерицин В (5 мг/кг/сут) или липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/сут) под контролем функции почек), коррекция гипергликемии и кетоацидоза, хирургическое удаление некротизированных тканей, выполнение контрольных исследований (посевы отделяемого придаточных пазух носа, гистологическое исследование послеоперационного материала, КТ легких и органов брюшной полости для исключения наличия очагов диссеминации, КТ придаточных пазух носа, глазницы, головы).

18.03.2021 г. повторно проведена хирургическая санация полости носа, решетчатого лабиринта с удалением некротизированных участков и взятием материала для гистологического исследования. Материал отправлен в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки ухудшалось: прогрессировали явления интоксикации, увеличилась зона некроза.

В этот же период в клиническом анализе крови: эритроциты – $3,71 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 117 г/л, лейкоциты – $22,8 \times 10^9$ /л (гранулоциты – 85,9%, лимфоциты – 7,8% ($1,7 \times 10^9$ /л)), СОЭ – 38 мм/ч. В биохимическом анализе крови: глюкоза – 20,09 ммоль/л, билирубин – 10,3 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 20,8 МЕ/л, мочевины – 23,7 ммоль/л, K^+ – 4,27 ммоль/л, Na^+ – 131,9 ммоль/л, ПТИ – 64,5%, АЧТВ – 60 сек. В общем анализе мочи: глюкоза – 56 ммоль/л, кетоновые тела – 0,5. Мониторинг глюкозы крови: от 6,1 до 21,02 ммоль/л. В общем анализе мочи: глюкоза – 56 ммоль/л, кетоновые тела – 1,5; уробилиноген – 35 мкмоль/л; эритроциты – 50 клеток, лейкоциты – 3–5 клеток, относительная плотность – 1030.

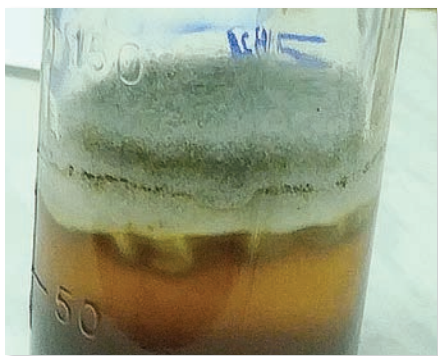


Рисунок 4. А) Флуоресцентная микроскопия с калькофлюором белым (увеличение $\times 400$) Б) Культура *Rhizopus arrhizus* (рост на жидкой среде Сабуро)

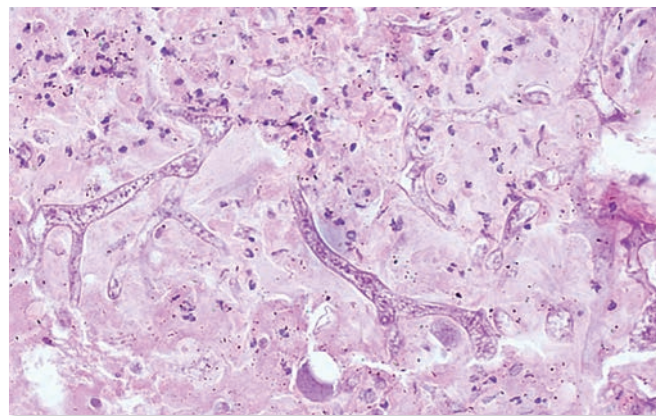


Рисунок 5. Широкие нити несептированного мицелия, ветвящегося под прямым углом, в биоптате слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи (PAS, увеличение $\times 400$)

Прогрессирование заболевания, нарастающая интоксикация и полиорганная недостаточность стали причиной смерти больной на 8-е сутки от начала антимикотической терапии.

При пересмотре культуры аспирата из придаточных пазух носа и биоптата в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина культуру по морфологическим особенностям идентифицировали как *Rhizopus arrhizus* (Рисунок 4).

При прямой микроскопии биоптата слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи выявили широкие нити несептированного мицелия (Рисунок 5).

По результатам аутопсии подтвердили риноцеребральный мукормикоз с поражением кожи носогубного треугольника, слизистых оболочек мягкого и твердого нёба, носовых ходов, пазухи решётчатой кости, склер обоих глазных яблок и базальных отделов лобных долей головного мозга с размягчением ткани и кровоизлияниями в мягкую мозговую оболочку (при микроскопии был выявлен мицелий мукормицет).

Обсуждение

В 2020 г. было установлено, что инвазивный аспергиллез и инвазивный кандидоз – это распространенные осложнения у больных COVID-19 в ОРИТ, характеризующиеся высокой летальностью [1, 4]. Резкое увеличение количества публикаций о мукормикозе у больных COVID-19 в 2021 г. связано с эпидемией этого микоза в Индии [4, 5]. Уже к июлю 2021 г. в Индии было зарегистрировано 45432 подтвержденных случая и 4252 случая смерти от мукормикоза, что в десятки раз превышает общемировую показатель до 2020 г. Чтобы подчеркнуть тяжесть заболевания, 20 мая 2021 г. в Индии мукормикоз был отнесен к опасным инфекциям и подлежит регистрации [5]. В других странах также отмечен рост заболеваемости мукормикозом у больных COVID-19, однако до сих пор это единичные случаи [6–23].

Возбудителей мукормикоза (ранее назывался зигомикозом) относят к порядку Mucorales, тип *Mucormycota*. Тип *Mucormycota* включает 55 родов и более 260 видов грибов, из которых 38 являются патогенами человека. Основные виды возбудителей включают *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp., *Lichtheimia* spp., *Apophysomyces* spp., *Cunninghamella* spp. и *Saksenaee* spp. [4, 5]. Распределение различных видов варьирует в разных географических регионах. Например, *Rhizopus arrhizus* является наиболее распространенным возбудителем мукормикоза в Индии и Франции, а *Cunninghamella* spp. распространены в Испании [24–26]. У наблюдаемой нами больной возбудителем мукормикоза также был *Rhizopus arrhizus*.

Мукормицеты распространены повсеместно, их избыточное количество выявляют в разлагающихся растениях, компосте, экскрементах животных и пр. Кроме того, мукормицеты могут присутствовать в помещениях, в фильтрах кондиционеров и т.д. [27]. В проведенном в Северной Индии исследовании выявили большое количество конидий мукормицетов как в помещениях больниц, так и на открытом воздухе. Среднее количество конидий мукормицетов в пробах на открытом воздухе составляло от 0,73 до 8,60 КОЕ/м³ в разные сезоны. В помещениях больниц среднее количество спор было немного выше в зоне кондиционеров (0,88–1,72 КОЕ/м³) по сравнению с другими зонами (0,68–1,12 КОЕ/м³) [21]. *R. arrhizus* наиболее часто выявляли в пробах воздуха в помещениях и на открытом воздухе [27].

В зависимости от вида размеры конидий мукормицетов варьируют от 3 до 11 мкм. Относительно крупные споры *R. arrhizus* могут фиксироваться на эпителии верхних дыхательных путей, в то время как относительно мелкие споры *Cunninghamella* spp. могут достигать нижних дыхательных путей, приводя к мукормикозу легких [25, 26]. Однако зависимость клинического варианта мукормикоза от вида мукормицетов не выявлена [26, 27].

Анализ фоновых заболеваний у больных COVID-19 и мукормикозом показал, что у 80–97% больных был сахарный диабет [5–22, 28], реже отмечали онкогематологические болезни, бронхиальную астму и требовавшую гемодиализа хроническую почечную недостаточность [28].

Основными факторами риска развития мукормикоза у больных COVID-19 были длительное применение глюкокортикостероидов (87–90%), диабетический кетоацидоз (50–78%), лимфопения (20–70%) [7–22, 24, 28] и использование моноклональных антител (тоцилизумаб и др.) – 2–40% [9, 10, 14, 28]. У нашей больной был сахарный диабет, длительное применение глюкокортикостероидов, использование олокизумаба и лимфопения более 10 дней.

По данным зарубежных исследователей, клинические проявления мукормикоза развивались в среднем на 14 сутки \pm 10 дней после диагностики новой коронавирусной инфекции, при этом симптомы могли обнаруживать как в первые сутки заболевания, так и через 3 месяца (0–90 дней) [29]. У наблюдаемой нами больной первые признаки мукормикоза появились через 3 недели от выявления COVID-19.

У больных COVID-19 основной клинический вариант мукормикоза – риноцеребральный (84–95%) [8, 10, 13, 16, 26, 28]. Мукормикоз легких наблюдали у 5–14% больных, редко – поражение желудочно-кишечного тракта [7, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 28, 29]. Риноцеребральный мукормикоз представлен в описанном нами клиническом случае.

Согласно Международным рекомендациям по диагностике и лечению мукормикоза ECMM-MSGERC [30], для лабораторного подтверждения мукормикоза рекомендуют прямую микроскопию с калькофлюором белым и посев аспирата из придаточных пазух, лаважной жидкости и биоптатов, а также гистологическое исследование материала из очага поражения. При микроскопии и гистологическом исследовании выявляют характерные для мукормицетов широкие нити мицелия, асептированные или редкосептированные [30]. Только у 30% больных мукормикозом на фоне COVID-19 удалось выделить возбудителя в культуре, наиболее часто – *Rhizopus* spp. (60%) [28, 29]. Аналогичные методы исследования применяли для диагностики мукормикоза у наблюдаемой нами больной.

Согласно Международным рекомендациям по диагностике и лечению мукормикоза ECMM-MSGERC, для

успешного лечения мукормикоза необходимы немедленное применение антимикотиков, контроль основного заболевания и хирургическое удаление очагов поражения [30]. Для стартовой терапии рекомендован липосомальный амфотерицин В (АмВ) в дозе 5–10 мг/кг/сут (А-II) или липидный комплекс АмВ (В-II). Позаконазол внутривенно или в таблетках рекомендован при неэффективности стартовой терапии (А-II) или невозможности применения липидных форм АмВ (В-II), а также при переходе с внутривенной на пероральную терапию (В-II). Показания для применения суспензии позаконазола те же, но уровень рекомендаций ниже – С-II, что связано с фармакокинетическими преимуществами таблетированной формы позаконазола по сравнению с суспензией (быстрое достижение целевой концентрации в плазме и др.), возможностью приема таблеток вместе с влияющими на pH желудка препаратами (антациды, ранитидин, эзомепразол, метоклопрамид), а также безопасностью этой формы [31]. Рекомендации по применению изавуконазола аналогичны таковым для позаконазола [30].

У больных COVID-19 для лечения мукормикоза чаще применяли липосомальный или липидный комплекс АмВ, реже – АмВ деоксихолат, позаконазол и изавуконазол [7–21, 28]. Хирургическое лечение проводили у 70–90% больных. В основном проводили хирургическую санацию полости носа и придаточных пазух, удаление содержимого глазницы (23%), реже – резекцию доли легкого (4%) [28, 29]. У наблюдаемой нами больной также применяли АмВ деоксихолат и проводили хирургическое лечение.

Летальность больных COVID-19 при развитии мукормикоза высокая, зависит от состояния фонового заболевания, выраженности иммуносупрессии, распространенности инфекционного процесса и составляет 29–86% [27–29]. При поражении ЦНС летальность повышается до 90%. Средняя продолжительность жизни больных COVID-19 от момента диагностики мукормикоза составляет 10–75 дней [4–21, 28, 29].

Таким образом, у больных с тяжелым течением COVID-19 и неконтролируемым сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, длительным применением глюкокортикостероидов или использованием иммуносупрессивных препаратов необходима настороженность врачей в отношении мукормикоза для его своевременной диагностики и лечения. Лечение мукормикоза у больных COVID-19 следует проводить согласно международным рекомендациям. Важно понимать, что это командная работа врачей разных специальностей: инфекционистов, микологов, микробиологов, ЛОР-врачей, хирургов, челюстно-лицевых хирургов, реаниматологов, офтальмологов, неврологов, рентгенологов и фармакологов.

Литература

1. Zhu X., Ge Y., Wu T., Zhao K., Chen Y., Wuet B., et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 2020;285:198005. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198005
2. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., Steinbach W.J., Baddley J.W., Verweij P.E., et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71:1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008
3. Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 10, 02/08/2021. Available at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru>. Russian. (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10, 08.02.2021. Доступно по адресу: <https://static-0.minzdrav.gov.ru>.)
4. Bhatt K., Agolli A., Patel M.H., Garimella R., Devi M., Garcia E., et al. High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries (Craiova).* 2021;9(1):e126. DOI: 10.15190/d.2021.5
5. INDIA NEWS. India reported over 45,000 black fungus cases so far, says Mandaviya in RS. Available at: www.hindustantimes.com/india-news/india-reported-over-45-000-black-fungus-cases-so-far-says-mandaviya-in-rs-101626781531292.html. Accessed Jul 20, 2021.
6. Kimmig L.M., Wu D., Gold M., Pettit N.N., Pitrak D., Mueller J., et al. IL-6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:583897. DOI: 10.3389/fmed.2020.583897
7. Hanley B., Naresh K.N., Roufousse C., Nicholson A., Weir J., Cookeet G., et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe.* 2020;1(6):e245-e253. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4
8. Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.032
9. Placik D.A., Taylor W.L., Wnuk N.M. Bronchopleural fistula development in the setting of novel therapies for acute respiratory distress syndrome in SARS-CoV-2 pneumonia. *Radiol Case Rep.* 2020;15(11):2378-2381. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.09.026
10. Mehta S., Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus.* 2020;12(9):e10726. DOI: 10.7759/cureus.10726
11. Monte Junior E.S.D., Santos M.E.L.D., Ribeiro I.B., Luz G.O., Baba E.R., Hirsch B.S., et al. Rare and fatal gastrointestinal mucormycosis (Zygomycosis) in a COVID-19 patient: a case report. *Clin Endosc.* 2020;53(6):746-749. DOI: 10.5946/ce.2020.180
12. Pasero D., Sanna S., Liperi C., Piredda D., Branca G.P., Casadio L., et al. Challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection.* 2020;49:1-6. DOI: 10.1007/s15010-020-01561-x
13. Mekonnen Z.K., Ashraf D.C., Jankowski T., Grob S.R., Vagefi M.R., Kersten R.C., et al. Acute invasive rhino-orbital mucormycosis in a patient with COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2021;37(2):e40-e80. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001889
14. Zurl C., Hoenigl M., Schulz E., Hatzl S., Gorkiewicz G., Krause R., et al. Autopsy proven pulmonary mucormycosis due to *Rhizopus microspores* in a critically ill COVID-19 patient with underlying hematological malignancy. *J Fungi (Basel).* 2021;7(2):88. DOI: 10.3390/jof7020088
15. Bellanger A.P., Navellou J.C., Lepiller Q., Brion A., Brunel A.S., Millon L., et al. Mixed mold infection with *Aspergillus fumigatus* and *Rhizopus microspores* in a Severe Acute Respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patient. *Infect Dis Now.* 2021;51(7):633-635. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.01.010
16. Sen M., Lahane S., Lahane T.P., Parekh R., Honavar S.G. Mucor in a viral land: a tale of two pathogens. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(2):244-252. DOI: 10.4103/ijo.IJO_3774_20
17. Garg D., Muthu V., Sehgal I.S., Ramachandran R., Kaur H., Bhalla A., Agarwal R., et al. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): case report and systematic review of literature. *Mycopathologia.* 2021:1-10. DOI: 10.1007/s11046-021-00528-2
18. Waizel-Haiat S., Guerrero-Paz J.A., Sanchez-Hurtado L., Calleja-Alarcon S., Romero-Gutierrez L. A Case of fatal rhino-orbital mucormycosis associated with new onset diabetic ketoacidosis and COVID-19. *Cureus.* 2021;13(2):e13163. DOI: 10.7759/cureus.13163
19. Kanwar A., Jordan A., Olewiler S., Wehberg K., Cortes M., Jackson B.R. A fatal case of *Rhizopus azygosporus* pneumonia following COVID-19. *J Fungi (Basel).* 2021;7(3):174. DOI: 10.3390/jof7030174
20. Moorthy A., Gaikwad R., Krishna S., Hegde R., Tripathi K.K., Kale P.G., et al. SARS-CoV-2, uncontrolled diabetes and corticosteroids – an unholy trinity in invasive fungal infections of the maxillofacial region? A retrospective, multi-centric analysis. *J Maxillofac Oral Surg.* 2021:1-8. DOI: 10.1007/s12663-021-01532-1
21. Karimi-Galougahi M., Arastou S., Haseli S. Fulminant mucormycosis complicating coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(6):1029-1030. DOI: 10.1002/alr.22785
22. Dallalzadeh L.O., Ozzello D.J., Liu C.Y., Kikkawa D.O., Korn B.S. Secondary infection with rhino-orbital cerebral mucormycosis associated with COVID-19. *Orbit.* 2021;1-4. DOI: 10.1080/01676830.2021.1903044
23. Sarkar S., Gokhale T., Choudhury S.S., Deb A.K. COVID-19 and orbital mucormycosis. *Indian J*

- Ophthalmol. 2021;69(4):1002-1004. DOI: 10.4103/ijo.IJO_3763_20
24. Kumar M., Sarma D.K., Shubham S., Kumawat M., Verma V., Singhet B., et al. Mucormycosis in COVID-19 pandemic: risk factors and linkages. *Curr Res Microb Sci.* 2021;2:100057. DOI: 10.1016/j.crmicr.2021.100057
 25. Prakash H., Skiada A., Paul R.A., Chakrabarti A., Rudramurthy S.M. Connecting the dots: interplay of pathogenic mechanisms between COVID-19 disease and mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(8):616. DOI: 10.3390/jof7080616
 26. Rudramurthy S.M., Hoenigl M., Meis J.F., Cornely O.A., Muthu V., Gangneux J.P., et al. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries. *Mycoses*. 2021;64(9):1028-1037. DOI: 10.1111/myc.13335
 27. Prakash H., Singh S., Rudramurthy S.M., Singh P., Mehta N., Shaw D., Ghosh A.K. An aero mycological analysis of Mucormycetes in indoor and outdoor environments of northern India. *Med Mycol.* 2020;58(1):118123. DOI: 10.1093/mmy/myz031
 28. Hoenigl M., Seidel D., Carvalho A., Rudramurthy S.M., Arastehfar A., Gangneux J.P., et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: analysis of cases from 18 countries. *Lancet (preprint)*. DOI: 10.2139/ssrn.3844587
 29. Shrivastava A.K., and members of the Collaborative OPAL-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC) Study Group (2021). Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India – Collaborative OPAL-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(7):1670-1692. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1565_21
 30. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., Chen S.C.A., Dannaoui E., Hochhegger B., et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):e405-e421. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3
 31. Duarte R.F., López-Jiménez J., Cornely O.A., Laverdiere M., Helfgott D., Haider S., et al. Phase 1b study of new posaconazole tablet for prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(10):5758-5765. DOI: 10.1128/AAC.03050-14