



# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РИНООРБИТАЛЬНОГО МУКОРМИКОЗА У БОЛЬНОЙ, ПЕРЕНЕСШЕЙ COVID-19: ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

А.Ю. Попова<sup>1</sup>, Ю.В. Демина<sup>1</sup>, Н.Н. Зайцева<sup>2</sup>, Н.С. Кучеренко<sup>3</sup>, А.Н. Денисенко<sup>4</sup>,  
А.Г. Точилина<sup>2</sup>, И.В. Белова<sup>2</sup>, Г.А. Белозеров<sup>4</sup>, А.В. Полянина<sup>2</sup>, Н.А. Садыкова<sup>3</sup>,  
И.В. Соловьева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

<sup>3</sup> Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области, Нижний Новгород, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ НО Городская больница № 35 Советского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия

**Резюме.** Согласно современным данным вирус SARS-CoV-2 обладает способностью вызывать полиорганную патологию, приводя к острым повреждениям различных органов и систем и долгосрочным последствиям, характеризующимся полиморфной симптоматикой. В последнее время среди осложнений COVID-19 отмечается высокая распространенность инвазивных микозов, в частности мукормикоза — COVID-M. Предрасполагающим фактором развития данной патологии являются сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, длительное применение высоких доз глюкокортикостероидов. Мукормикоз отличается тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью, своевременная диагностика данной патологии нередко является сложной проблемой. Целью настоящего исследования стал анализ клинического случая риноорбитального мукормикоза у больной, перенесшей COVID-19. В качестве материала для исследования послужило слизисто-гнойное отделяемое полости носа больной, находившейся ранее на стационарном лечении с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция тяжелого течения». В статье приведена методика, позволяющая выделить и идентифицировать чистую культуру плесневого гриба из биоматериала с использованием методов классической бактериологии и MALDI-ToF масс-спектрометрии. При исследовании отделяемого носовой полости методом прямой микроскопии были обнаружены разветвленные несептированные гифы с характерным углом ветвления, что позволило поставить предварительный диагноз «Инвазивный мукормикоз». При использовании среды Сабуро с теллуридом калия был отмечен рост колонии мицелиального гриба. При микроскопии чистой культуры были обнаружены типичные для мукормицетов ветвистый мицелий без перегородок, широкие, неравномерные по толщине, несептированные гифы и спорангии с типичной колонкой. Анализ полученных масс-спектров позволил установить видовую принадлежность исследуемого микроорганизма: *Lichtheimia corymbifera*. Как известно, лихтеймии, наряду с другими представителями порядка *Mucorales*, являются возбудителями мукормикозов. В результате проводимого лечения противогрибковым препаратом (Амфотерицин В) и своевременного оперативного вмешательства больная была выписана из стационара со значительным улучшением, при дальнейшем амбулаторном наблюдении жалоб не предъявляла. Анализ данного клинического случая показал отсутствие ориентированности некоторых

## Адрес для переписки:

Точилина Анна Георгиевна  
603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71,  
ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.  
Тел.: 8 (831) 432-81-86 (служебн.), 8 910 103-15-66 (моб.).  
Факс: 8 (831) 469-79-20. E-mail: lab-lb@yandex.ru

## Contacts:

Anna G. Tochilina  
603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod,  
Malaya Yamskaya str., 71, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod  
Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology.  
Phone: +7 (831) 432-81-86 (office), +7 910 103-15-66 (mobile).  
Fax: +7 (831) 469-79-20. E-mail: lab-lb@yandex.ru

## Для цитирования:

Попова А.Ю., Демина Ю.В., Зайцева Н.Н., Кучеренко Н.С.,  
Денисенко А.Н., Точилина А.Г., Белова И.В., Белозеров Г.А.,  
Полянина А.В., Садыкова Н.А., Соловьева И.В. Клинический случай  
риноорбитального мукормикоза у больной, перенесшей COVID-19:  
диагностика и тактика лечения // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12,  
№ 4. С. 790–796. doi: 10.15789/2220-7619-CCO-1961

## Citation:

Popova A.Yu., Demina Yu.V., Zaytseva N.N., Kucherenko N.S., Denisenko A.N.,  
Tochilina A.G., Belova I.V., Belozеров G.A., Polyagina A.V., Sadykova N.A.,  
Soloveva I.V. Clinical case of rhino-orbital mucormycosis in a convalescent  
COVID-19 patient: diagnostic and treatment tactics // Russian Journal  
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 4,  
pp. 790–796. doi: 10.15789/2220-7619-CCO-1961

клинико-диагностических лабораторий на обнаружение возбудителей инвазивных микозов. Чтобы избежать ошибок при постановке диагноза, необходимо обращать внимание не только на обнаружение спор грибов в клиническом материале, но и принимать во внимание строение мицелия, что является основным различием между дрожжеподобными грибами, высшими и низшими плесенями. Выделение и идентификация чистой культуры возбудителя позволяет уверенно верифицировать диагноз, своевременно корректировать тактику лечения и осуществлять наблюдение за циркуляцией возбудителей мукормикозов для предотвращения возникновения микозов у особо уязвимых контингентов больных.

**Ключевые слова:** COVID-19, риноорбитальный мукормикоз, *Lichtheimia corymbifera*, морфология грибов, MALDI-ToF масс-спектрометрия, лонг-ковид.

## CLINICAL CASE OF RHINO-ORBITAL MUCORMYCOSIS IN A CONVALESCENT COVID-19 PATIENT: DIAGNOSTIC AND TREATMENT TACTICS

Popova A.Yu.<sup>a</sup>, Demina Yu.V.<sup>a</sup>, Zaytseva N.N.<sup>b</sup>, Kucherenko N.S.<sup>c</sup>, Denisenko A.N.<sup>d</sup>, Tochilina A.G.<sup>b</sup>, Belova I.V.<sup>b</sup>, Belozеров G.A.<sup>d</sup>, Polyamina A.V.<sup>b</sup>, Sadykova N.A.<sup>c</sup>, Soloveva I.V.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Academician I. N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>c</sup> Department of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare in Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>d</sup> City Hospital No. 35 of the Sovetsky District of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Abstract.** According to current data, SARS-CoV-2 virus has the ability to cause multi-organ pathology, leading to acute damage of various organs and systems and long-term consequences characterized by polymorphic symptoms. Recently, a high incidence of invasive mycoses, particularly mucormycosis — COVID-M, has been noted among the COVID-19 complications. The predisposing factor for the development of this pathology is diabetes mellitus, immunodeficiency states, and prolonged use of high doses of glucocorticosteroids. Mucormycosis is characterized by severe clinical manifestations and high lethality, and timely diagnostics of this pathology often represents a difficult problem. The aim of this study was to analyze a clinical case of rhino-orbital mucormycosis in convalescent COVID-19 patient. In the study, there was used mucopurulent nasal discharge from the patient previously hospitalized with a severe novel coronavirus infection. Here, we describe the methodology allowing to isolate and identify a pure mold fungus culture from the biomaterial using methods of routine bacteriology and MALDI-ToF mass spectrometry. Direct microscopy examination of nasal cavity discharge revealed branched non-septic hyphae with a characteristic branching angle, allowing to preliminarily diagnose invasive mucormycosis. Growth of mycelial fungus colony was observed by using Sabouraud's medium with potassium tellurite. Microscopy of the pure culture revealed branching mycelium without septa, broad, with irregular thickness, unsegregated hyphae, and sporangia with a typical column specific to mucormycetes. Analysis of the obtained mass spectra allowed to establish the microbial species identity as *Lichtheimia corymbifera*. The latter along with other members of the order Mucorales, are known to cause mucormycosis. As a result of antifungal treatment (Amphotericin B) and timely surgical intervention, the patient was discharged from the hospital with prominent clinical improvement and no complaints during further outpatient follow-up period. The analysis of this clinical case showed the lack of alertness in some clinical diagnostic laboratories to detect pathogens of invasive mycoses. To avoid errors, while making a diagnosis, attention should be paid not only to detection of fungal spores in clinical material, but also take into account the structure of mycelium underlying major difference between yeast-like fungi, higher and lower molds. The isolation and identification of a pure pathogen culture allows to confidently verify the diagnosis, timely correct the treatment tactics and monitor circulation of mycotic agents to prevent occurrence of mycoses in most vulnerable patients cohorts.

**Key words:** COVID-19, rhino-orbital mucormycosis, *Lichtheimia corymbifera*, fungal morphology, MALDI-ToF mass spectrometry, long-COVID.

## Введение

Согласно имеющимся в настоящее время данным, вирус SARS может поражать в организме любой орган, вызывая острое его повреждение или способствуя развитию патологии спустя некоторое время, причем о наличии возможных отдаленных последствий стало очевидно лишь недавно [2, 10].

В настоящее время выделяют следующие стадии течения COVID-19: острый ковид, при котором остро выражены клинические проявления заболевания (симптомы ОРВИ: ринит, назофарингит, кашель, фебрильная/субфеб-

рильная температура, головная и мышечные боли, бронхиты и пневмониты и пр.), длится 3–4 недели; продолжающийся симптоматический ковид (лонг-ковид) характеризуется длительной персистенцией вируса в организме и менее выраженными клиническими проявлениями до 4–12 недель; постковидный синдром наблюдается у 10–20% пациентов по истечении 12 недель после перенесенной инфекции, характеризуется полиморфной и полиорганной симптоматикой в течение длительного времени.

Долгосрочные последствия COVID-19 включают в себя различные неспецифические сим-

птомы: астения, когнитивные и сенсорные нарушения, расстройство желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, болевой синдром и др. Аналогичная совокупность устойчивых симптомов была описана в предыдущие годы как отдаленные последствия предшествующих эпидемий коронавирусных инфекций, включая атипичную пневмонию (SARS, 2003 г.) и ближневосточный респираторный синдром (MERS, 2012 г.), что позволяет оценить опасность последствий COVID-19 [11, 12].

В последнее время появилось множество сообщений о высокой распространенности инвазивных микозов как осложнений COVID-19. К наиболее часто встречающимся относятся: инвазивный аспергиллез (COVID-ИА), возбудителями которого являются высшие плесневые грибы дейтеромицеты аспергиллы, инвазивный кандидоз (COVID-ИК), обусловленный дрожжеподобными грибами рода *Candida*, и мукормикоз (COVID-М), этиологическим фактором которого являются низшие плесневые грибы зигомицеты порядка *Mucorales*. В связи с тем, что перечисленные заболевания у больных COVID-19 характеризуются высокой летальностью, во Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версии 12–15)» (ВМР) включены разделы, посвященные диагностике и лечению инвазивных микозов [1].

Мукормикоз — оппортунистическая грибковая инфекция, обусловленная различными видами условно-патогенных микроорганизмов из разных семейств порядка *Mucorales*, отдел *Mucormycota* (ранее *Zygomycota*), в частности: *Apophysomyces* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp., *Absidia* spp., *Cunninghamella* spp., *Lichtheimia* spp., *Rhizomucor* spp., *Saksenaia* spp., *Syncephalastrum* spp. Возбудители мукормикоза широко распространены в окружающей среде, в частности в почве. В стационарах медицинских организаций они могут контаминировать воздушную среду, постельное белье, перевязочный материал и прочие объекты внешней среды. В различных географических зонах в качестве основного возбудителя выступают разные виды мукормицетов, при этом они обуславливают развитие схожих клинических симптомов [7, 15].

Предрасполагающим фактором развития грибковой инфекции являются иммунодефицитные состояния. Риск развития данного осложнения повышается при длительном применении высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), использовании биологических супрессоров, а также при наличии в анамнезе гематологических и онкологических заболеваний, сахарного диабета (особенно неконтролируемого) и диабетического кетоацидоза. Появление мукормикоза как сопутствующего заболевания при коронавирусной инфекции обусловлено тем, что вирус SARS-CoV-2 способен повреждать эндотелий сосудов и ткань легких, способствуя

повышению восприимчивости к грибковой инфекции. Кроме того, инфекция COVID-19 крайне негативно влияет на иммунную систему, вызывая воспалительный шторм, увеличение количества нейтрофилов и уменьшение количества лимфоцитов, особенно Т-клеток CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, играющих важную роль в борьбе с мукормикозом посредством активации цитокинов, таких как IL-4, IL-10, IL-17, IFN $\gamma$  [2, 19]. При неконтролируемом сахарном диабете повышенное количество циркулирующей глюкозы обеспечивает благоприятные условия для роста и развития мицелия, связывания его с эндотелием кровеносных сосудов и проникновения в них. Кетоацидоз предотвращает хемотаксис полиморфно-ядерных лейкоцитов, вызывая снижение фагоцитарной активности и уменьшая местную воспалительную реакцию у пациентов, что еще сильнее угнетает иммунный ответ и способствует развитию мукормикоза [14, 16, 17].

Существует пять основных клинических форм мукормикоза: риноцеребральный, легочный, мукормикоз желудочно-кишечного тракта, кожный и диссеминированный. Следует отметить, что риноцеребральная форма встречается значительно чаще других. При тяжелом, часто смертельном, риноцеребральном мукормикозе (летальность 50–80%) гифы гриба поражают стенки сосудов, что приводит к их тромбозу и прогрессирующему некрозу тканей, который может охватить носовую перегородку, небо и кости, окружающие орбиту или синусы. Патологический процесс часто сопровождается повышением температуры, гнойными выделениями из носа, проптозом, офтальмоплегией, флегмоной орбиты, болью, потерей зрения [20].

Согласно ВМР, для постановки диагноза COVID-М проводят компьютерную томографию (КТ) околоносовых пазух, легких и брюшной полости. Для обнаружения мукормицетов осуществляют микроскопию аспиратов и биоптатов, посев и гистологическое исследование материала из очага поражения. При выделении возбудителя в культуре его идентифицируют до рода [1]. В случае выявления характерных клинических симптомов мукормикоза, не дожидаясь результатов лабораторного диагноза, назначают Амфотерицин В, предпочтительней липосомальный Амфотерицин В или липидный комплекс Амфотерицин В. Начинать лечение рекомендуется с пробной дозы: 1 мг препарата вводят внутривенно в течение 1 ч. При отсутствии побочных эффектов дозу поэтапно увеличивают до 5, 10, 20 и 40 мг (4–6-часовые инфузии, повторяющиеся через 6 часов). По достижении эффекта проводят поддерживающую терапию: 1 мг на 1 кг массы тела в сутки. Следует отметить, что при нарушении функции почек используют минимальную дозу Амфотерицина В. В случае возникновения аллергических реакций после назначения пробной дозы препарата допускается повторное на-

значение минимальной дозы в условиях интенсивного наблюдения. При невозможности или неэффективности применения Амфотерицина В назначают Изавуконазол или Позаконазол. Лечение фунгицидными средствами сочетают с хирургическим удалением пораженных тканей и компенсацией сахарного диабета. Повышает шансы на выздоровление также использование гипербарической оксигенации, направленной на устранение тканевой гипоксии и ацидоза. В качестве симптоматического лечения применяют антигистаминные препараты [1, 3].

Цель исследования: анализ клинического случая риноорбитального мукормикоза у больной, перенесшей COVID-19.

## Материалы и методы

Пациентка Т.В.Н., 1952 г. рожд., находилась на стационарном лечении в ГБУЗ НО «Городская больница № 35» с 03.02.2022 г. по 18.02.2022 г. с клинической картиной двухстороннего синусита, с жалобами на слизисто-гнойные выделения из носа (больше справа), гнойный запах в носу (больше справа), головные боли. В анамнезе: с 23.12.2021 г. по 25.01.2022 г. находилась на стационарном лечении в инфекционном отделении ЦРБ одного из районов Нижегородской области с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция подтвержденная, тяжелое течение, системный кандидоз, двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, КТ2 (умеренная пневмония с поражением 25–50% легких), ДН-2 (дыхательная недостаточность второй степени с появлением одышки при обычной нагрузке)» и сопутствующей патологией: «Ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение II степени, анемия легкой степени, сахарный диабет (СД) 2 типа, диабетическая полинейропатия нижних конечностей, непролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз». В качестве патогенетической терапии в комплексе лечебных мероприятий использовали дексаметазон в течение 24 дней в максимальной дозе — 20 мг/сутки при внутривенном введении в начале лечения, с постепенным снижением дозы до 4 мг/сутки внутримышечно. Антибактериальная терапия включала левофлоксацин по 500 мг два раза в день в течение 9 дней. На 18-й день пребывания в стационаре после обнаружения в назальном мазке клеток грибов был назначен флуконазол перорально по 150 мг 1 раз в день и внутривенно по 100 мл 2 раза в день курсом 6 дней. Уровень сахара крови во время пребывания пациента в стационаре колебался от 11,4 до 21,0 Мм/л. По окончании стационарного лечения больная была направлена в Нижний Новгород на консультацию оториноларинголога. Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух (МСКТ ОНП), проведенная 02.02.2022 г., показала наличие признаков двустороннего верхнечелюстного синусита,

справа — с нарушением целостности стенок обеих пазух, признаки нерезко выраженного фронтита справа, выраженного этмоидита справа, умеренно выраженного сфеноидита. Больная была госпитализирована в оториноларингологическое отделение ГБУЗ НО ГБ № 35.

Забор, транспортировка и прямая микроскопия слизисто-гнойных выделений и биоптата ткани осуществлялись в соответствии со стандартными методиками [5, 6].

Микробиологическую диагностику осуществляли во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора следующим образом: посев биоматериала производили на пластинчатую питательную среду Сабуро с теллуридом калия. Питательную среду № 2 ГРМ (Сабуро) (ТУ 9398-002-78095326-2006, ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора, г. Оболенск) готовили в соответствии с инструкцией производителя. После стерилизации *ex tempore* добавляли 2% раствор теллурида калия (ТУ 9398-019-78095326-2006, ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора, г. Оболенск) из расчета 0,5 мл раствора на 100 мл готовой среды. Посев инкубировали при 37°C в течение 48 ч.

Микроскопию культуры, подготовленной по методу «раздавленной капли» с использованием 40% КОН, проводили на микроскопе Micros MC 50 (Австрия) при увеличении  $\times 200$ .

Видовую идентификацию осуществляли методом MALDI-ToF масс-спектрометрии с использованием масс-спектрометра Autoflex speed LRF и программно-аппаратного комплекса BioTyper (Bruker Daltonics, Германия).

Пробоподготовку культуры мицелиального гриба проводили согласно стандартному операционному протоколу «Экстракция муравьиной кислотой» [9].

Все измерения производили в линейном режиме, детектируя положительные ионы. Для накопления масс-спектров мощность лазерного излучения устанавливали на уровне минимального порогового значения, достаточного для десорбции-ионизации образца. Параметры масс-спектрометра оптимизировали для диапазона  $m/z$  от 2000 до 20 000. Для получения пригодных для идентификации масс-спектров в настройках прибора устанавливали следующие параметры: суммирование 10 серий спектров по 50 импульсов лазера. Внешнюю калибровку проводили с использованием бактериального тест-стандарта (Bruker Daltonics, Германия), в качестве матрицы использовали  $\alpha$ -циано-4-гидрокси-коричную кислоту ( $\alpha$ -CHCA). Идентификацию, запись, обработку и анализ масс-спектров осуществляли с помощью программы BioTyper RTC. О достоверности идентификации судили по значению коэффициента совпадения (Score values) — 2,000–3,000 — идентификация до вида, 1,999–1,700 — идентификация до рода, 1,699–0 — идентификация не прошла) и значе-

нию категорий: А — достоверная идентификация до вида, В — достоверная идентификация до рода, С — недостоверный результат.

## Результаты и обсуждение

ЛОР-статус пациентки при поступлении в оториноларингологическое отделение ГБУЗ НО ГБ № 35: наружный нос правильной формы; слизистая оболочка гиперемирована, не отечна, в области среднего носового хода с двух сторон грязно-серые корочки; гнилостный запах с обеих сторон; носовая перегородка по средней линии; подчелюстные, глубокие шейные лимфатические узлы не увеличены; носовое дыхание затруднено. Пациентке была назначена антибактериальная терапия: цефтриаксон (1,0 г/сутки), метронидазол (100 мл/сутки). Отделяемое из носа было направлено на бактериоскопическое исследование.

При исследовании слизисто-гнояного отделяемого методом прямой микроскопии были обнаружены разветвленные несептированные гифы, угол ветвления 45–90° (рис. 1, III обложка).

Типичное расположение гифов позволило поставить предварительный диагноз «Инвазивный мукормикоз» и назначить пациенту антимикотическую терапию Амфотерицином В, постепенно увеличивая дозу с 1 мг в первые сутки до 35 мг на пятые сутки.

Через 3-е суток от начала лечения антимикотиком отделяемое полости носа (корочки и слизь) были направлены на культуральное исследование во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

При использовании культурального метода на первом этапе оценивали характер роста культуры на среде Сабуро с теллуридом калия. По окончании инкубации (48 ч) на поверхности питательной среды был отмечен рост колонии мицелиального гриба: колония круглая, диаметром 50 мм с ровным краем, коричневого цвета, высокая, состоящая из двух ярусов, поверхность густопушистая, беловато-серая (рис. 2, III обложка).

При микроскопии были обнаружены типичные для мукормицетов морфологические признаки [4]: широкие, неравномерные по толщине, несептированные гифы и спорангии с типичной колонкой. Мицелий ветвистый, без перегородок, диаметром 15–18 мкм, со столонами разной степени искривления, разветвляющийся под углом 45–90° на гиалиновые нити. Спорангии 30–40 мкм, грушевидные, располагаются группами по 2–5, хламидоспоры концевые, на ножках (рис. 3, III обложка).

При анализе полученных масс-спектров была установлена видовая принадлежность исследуемого микроорганизма: *Lichtheimia corymbifera* со Score 2,00.

Род *Lichtheimia* принадлежит семейству *Lichtheimiaceae*, порядок *Mucorales*. Род *Lichtheimia*

в настоящее время содержит шесть признанных видов: *L. lakesleeana*, *L. brasiliensis*, *L. corymbifera*, *L. ornata*, *L. ramosa* и *L. sphaerocystis*, из которых *L. corymbifera* и *L. ramosa* признаны клинически важными видами [18], обуславливающими развитие COVID-М, характеризующегося высокой летальностью [1].

Согласно современным научным данным, *Lichtheimia corymbifera* является одним из основных видов мукормицетов, вызывающих мукормикоз у людей, перенесших COVID-19 на фоне коморбидной патологии, в частности неконтролируемого сахарного диабета 2 типа и длительной массивной терапии глюкокортикостероидами [8, 13].

После 7-дневного лечения противогрибковым препаратом проведено оперативное вмешательство — эндоскопическая правосторонняя полисинусотомия с некрэктомией структур полости носа. На I этапе под внутривенной анальгезией и местной анальгезией раствором 2% лидокаина (6,0 мл) торцевым эндоскопом осмотрена полость носа слева. Визуализированы и удалены корки в общем носовом ходе, полость носа слева промыта раствором Хлоргексидина; слизистая оболочка не изменена, все структуры сохранены. На II этапе торцевым эндоскопом осмотрена полость носа справа. Визуализирована и удалена щипцами Блэксли некротически измененная средняя носовая раковина. Резецирован обратным выкусывателем крючковидный отросток справа. Расширено естественное соустье правой верхнечелюстной пазухи. Из пазухи удалены гнойно-некротические массы со слоистыми тяжами. Последовательно вскрыты передние и частично задние клетки решетчатого лабиринта справа, все полипозно-некротические массы удалены. На III этапе удалены щипцами некротические массы в задних отделах перегородки носа справа. Остановлено обильное кровотечение. Наложены гемостатические губки. Выполнена передняя тампонада полости носа. Полученный в ходе операции патологический материал отправлен на гистологическое исследование, результаты которого также подтвердили диагноз риноорбитального мукормикоза.

На третий день после операции больная была выписана из стационара со значительным улучшением: нормализацией носового дыхания, отсутствием некрозов и корочек в полости носа, отсутствием гнилостного запаха и отделяемого из носа. При дальнейшем амбулаторном наблюдении пациентка жалоб не предъявляла; при осмотре: носовое дыхание свободное, отделяемого из носа нет.

## Заключение

Рассмотренный случай постковидного риноорбитального мукормикоза показал, что грамотно поставленный по данным клинического ос-

мотра предварительный диагноз, подтвержденный бактериоскопически и бактериологически, своевременно назначенное и проведенное комплексное хирургическое и терапевтическое лечение позволили достичь стойкого излечения пациентки от заболевания, характеризующегося высокой летальностью. В то же время анамнез данной больной является показательным примером того, что районные клинико-диагностические лаборатории до сих пор при бактериоскопии проб клинического материала в большей степени ориентированы на обнаружение дрожжеподобных, чем плесневых грибов — возбудителей инвазивных микозов. При этом лабораторное заключение выдается при обнаружении спор грибов, в то время как основным различием между высшими, низшими плесенями и дрож-

жеподобными грибами является разное строение мицелия. И именно эта характеристика служит основанием для постановки предварительного лабораторного диагноза, позволяющего своевременно назначить адекватное лечение. В то же время выделение и идентификация чистой культуры возбудителя обеспечивает не только подтверждение правильного диагноза и коррекцию назначаемой терапии, но и позволяет осуществлять мониторинг циркуляции штаммов возбудителей микозов, способных контаминировать объекты окружающей среды и вызывать групповые заболевания в медицинских организациях у особо уязвимых контингентов больных с иммунодефицитными состояниями различного генеза, в том числе обусловленными новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

## Список литературы/References

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 от 22.02.2022. М., 2022. 233 с. [Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 dated 22.02.2022. Moscow, 2022. 233 p. (In Russ.)]
2. Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Рыков М.Ю., Чичановская Л.В. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы // Сеченовский вестник. 2021. Т. 12, № 3. С. 56–67. [Dolgopolov I.S., Mentkevich G.L., Rykov M.Yu., Chichanovskaya L.V. Neurological disorders in patients with long COVID syndrome and cell therapy methods for their correction: a literature review. *Sechenovskii vestnik = Sechenov Medical Journal*, 2021, vol. 12, no. 3, pp. 56–67. (In Russ.)] doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67
3. Древал А.В., Губкина В.А., Камынина Т.С., Лосева В.А., Мельникова Е.В., Зенгер В.Г., Ашуров З.М., Исаев В.М., Слоева А.И., Макаренко М.Ф., Рябцева А.А., Лучков М.Ю., Крючкова Г.С. Три случая мукормикоза у больных сахарным диабетом (Московская область) // Проблемы эндокринологии. 2004. Т. 50, № 5. С. 39–44. [Dreval A.V., Gubkina V.A., Kamynina T.S., Loseva V.A., Mel'nikova E.V., Zenger V.G., Ashurov Z.M., Isaev V.M., Sloeva A.I., Makarenko M.F., Ryabtseva A.A., Luchkov M.Yu., Kryuchkova G.S. Three cases of mucormycosis in patients with diabetes mellitus (Moscow Region). *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2004, vol. 50, no. 5, pp. 39–44. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl11524
4. Кашкин П.Н., Хохряков М.К., Кашкин А.П. Определитель патогенных, токсигенных и вредных для человека грибов. Л.: Медицина, 1979. 272 с. [Kashkin P.N., Khokhryakov M.K., Kashkin A.P. Identifier of pathogenic, toxigenic and harmful fungi for humans. *Leningrad: Medicine*, 1979. 272p. (In Russ.)]
5. Клиническая микробиология: руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 480 с. [Clinical microbiology: a guide for clinical laboratory diagnostics specialists. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 480 p. (In Russ.)]
6. Лебедева М.Н. Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии. М.: Медицина, 1973. 312 с. [Lebedeva M.N. Handbook for practical training in medical microbiology. Moscow: Medicine, 1973. 312 p. (In Russ.)]
7. Тараскина А.Е., Пчелин И.М., Игнатъева С.М., Спиридонова В.А., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Фролова Е.В., Васильева Н.В. Молекулярно-генетические методы определения и видовой идентификации грибов порядка Mucorales в соответствии с глобальными рекомендациями по диагностике и терапии мукоромикоза (обзор литературы) // Проблемы медицинской микологии. 2020. Т. 22, № 1. С. 3–14. [Taraskina A.E., Pchelin I.M., Ignat'eva S.M., Spiridonova V.A., Uchevatkina A.E., Filipova L.V., Frolova E.V., Vasil'eva N.V. Molecular genetic methods for detection and species identification of fungal order Mucorales in accordance with the global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis (literature review). *Problemy meditsinskoj mikologii = Problems in Medical Mycology*, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 3–14. (In Russ.)] doi: 10.24412/1999-6780-2020-1-3-14
8. Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Пелих Е.В., Яшина Е.Ю., Родионова О.Н., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Клишко Н.Н. Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. Т. 23, № 3. С. 255–262. [Khostelidi S.N., Zaytsev V.A., Pelikh E.V., Yashina E.V., Rodionova O.N., Bogomolova T.S., Avdeenko Yu.L., Klimko N.N. Mucormycosis following COVID-19: clinical case and literature review. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2021, vol. 23, no. 3, pp. 255–262. (In Russ.)] doi: 10.36488/cmasc.2021.3.255-262
9. Чеботарь И.В., Поликарпова С.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Использование времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-ToF MS) для идентификации бактериальных и грибковых возбудителей III–IV групп патогенности // Лабораторная служба. 2018. Т. 7, № 2. С. 78–86. [Chebotar I.V., Polikarpova S.V., Bocharova Yu.A., Mayansky N.A. Use of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-ToF MS) for identification of bacteria and fungi of the pathogenicity group III and IV. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service*, 2018, vol. 7, no. 2, pp. 78–86. (In Russ.)] doi: 10.17116/labs20187278-86
10. Шелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 3. С. 421–445. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev V.V. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 421–445. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473

11. Bhatt K., Agolli A., Patel M.H., Garimella R., Devi M., Garcia E., Amin H., Dominique C., Del Castillo R.G., Sanchez-Gonzalez M. High mortality co-infection of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries*, 2021, vol. 9, no. 1: e126. doi: 10.15190/d.2021.5
12. Burton C., Fink P., Henningsen P., Löwe B., Rief W., EURONET-SOMA Group. Functional somatic disorders: discussion paper for a new common classification for research and clinical use. *BMC Medicine*, 2020, vol. 18, no. 1: e34. doi: 10.1186/s12916-020-1505-4
13. Fernández-García O., Guerrero-Torres L., Roman-Montes C.M., Rangel-Cordero A., Martínez-Gamboa A., Ponce-de-Leon A., Gonzalez-Lara M.F. Isolation of *Rhizopus microsporus* and *Lichtheimia corymbifera* from tracheal aspirates of two immunocompetent critically ill patients with COVID-19. *Med. Mycol. Case Rep.*, 2021, vol. 33, pp. 32–37. doi: 10.1016/j.mmcr.2021.07.001
14. Hernández J.L., Buckley C.J. Mucormycosis: StatPearls Publishing; Last update: april 30, 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544364> (23.05.2022)
15. Ibrahim A.S., Spellberg B., Walsh T.J., Kontoyannis D.P. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 54, suppl. 1 (suppl. 1), pp. S16–S22. doi: 10.1093/cid/cir865. doi: 10.1093/cid/cir865
16. Katragkou A., Walsh T.J., Roilides E. Why is mucormycosis more difficult to cure than more common mycoses? *Clin. Microbiol. Infect.*, 2014, vol. 20, suppl. 6, pp. 74–81. doi: 10.1111/1469-0691.12466
17. Lin E., Moua T., Limper A.H. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes. *Infection*, 2017, vol. 45, no. 4, pp. 443–448. doi: 10.1007/s15010-017-0991-6
18. Pan J., Tsui C., Li M., Xiao K., de Hoog G.S., Verweij P.E., Cao Y., Lu H., Jiang Y. First case of rhinocerebral mucormycosis caused by *Lichtheimia ornata*, with a review of *Lichtheimia* infections. *Mycopathologia*, 2020, vol. 185, no. 3, pp. 555–567.
19. Pasero D., Sanna S., Liperi C., Piredda D., Branca G.P., Casadio L., Simeo R., Buselli A., Rizzo D., Bussu F., Rubino S., Terragni P. A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection*, 2021, vol. 49, no. 5, pp. 1055–1060. doi: 10.1007/s15010-020-01561-x
20. Reid G., Lynch J.P., Fishbein M., Clark N.M. Mucormycosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 41, no. 1, pp. 99–114. doi: 10.1055/s-0039-340192

**Авторы:**

**Попова А.Ю.**, д.м.н., профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия;

**Демина Ю.В.**, д.м.н., профессор, начальник управления эпидемиологического надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия;

**Зайцева Н.Н.**, д.м.н., директор ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия;

**Кучеренко Н.С.**, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области, Нижний Новгород, Россия;

**Денисенко А.Н.**, к.м.н., главный врач ГБУЗ НО Городская больница № 35 Советского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия;

**Точилина А.Г.**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории микробиома человека и средств его коррекции ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия;

**Белова И.В.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробиома человека и средств его коррекции ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия;

**Белозеров Г.А.**, зав. оториноларингологическим отделением ГБУЗ НО Городская больница № 35 Советского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия;

**Полянина А.В.**, к.м.н., зам. директора ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия;

**Садькова Н.А.**, зам. руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области, Нижний Новгород, Россия;

**Соловьева И.В.**, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией микробиома человека и средств его коррекции ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия.

**Authors:**

**Popova A.Yu.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russian Federation;

**Demina Yu.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Epidemiological Surveillance of Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russian Federation;

**Zaytseva N.N.**, PhD, MD (Medicine), Director of Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Kucherenko N.S.**, Head of the Department of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare in Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Denisenko A.N.**, PhD (Medicine), Head of the City Hospital No. 35 of the Sovetsky District of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Tochilina A.G.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of a Human's Microbiome and Means of its Correction, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Belova I.V.**, PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of a Human's Microbiome and Means of its Correction, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Belozеров G.A.**, Head of the Otorhinolaryngological Department, City Hospital No. 35 of the Sovetsky District of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

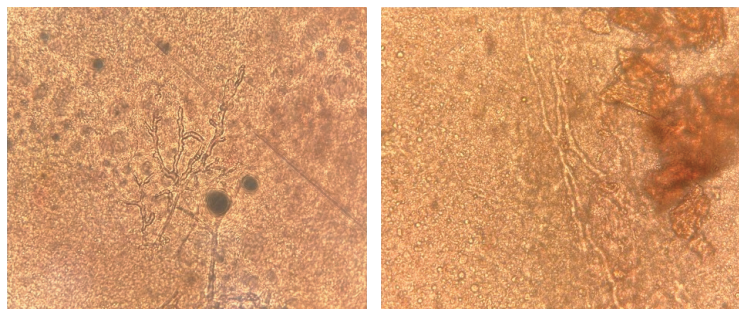
**Polyanina A.V.**, PhD (Medicine), Deputy Director, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Sadykova N.A.**, Deputy Head of the Department of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare in Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Soloveva I.V.**, PhD, BD (Biology), Associate Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of the Human Microbiome and Means of its Correction, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

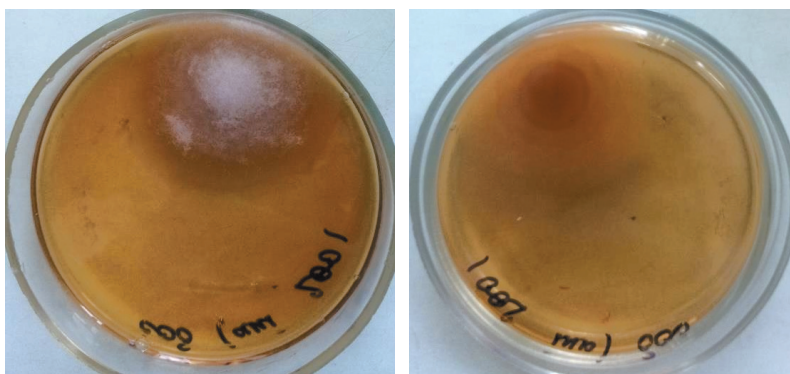
**Иллюстрации к статье «Клинический случай риноорбитального мукормикоза у больной, перенесшей COVID-19: диагностика и тактика лечения» (авторы: А.Ю. Попова, Ю.В. Демина, Н.Н. Зайцева, Н.С. Кучеренко, А.Н. Денисенко, А.Г. Точилина, И.В. Белова, Г.А. Белозеров, А.В. Полянина, Н.А. Садыкова, И.В. Соловьева) (с. 790–796)**

Illustrations for the article “Clinical case of rhino-orbital mucormycosis in a convalescent COVID-19 patient: diagnostic and treatment tactics” (authors: Popova A.Yu., Demina Yu.V., Zaytseva N.N., Kucherenko N.S., Denisenko A.N., Tochilina A.G., Belova I.V., Belozеров G.A., Polyamina A.V., Sadykova N.A., Soloveva I.V.) (pp. 790–796)



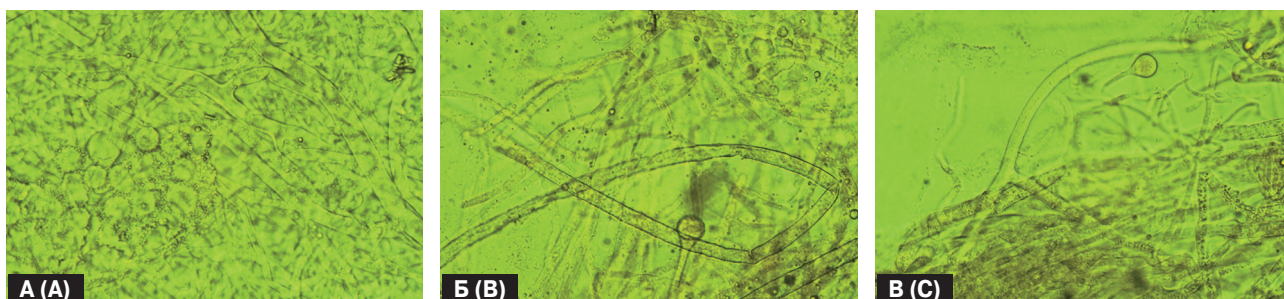
**Рисунок 1. Прямая микроскопия биоптата ткани (увеличение  $\times 200$ )**

Figure 1. Direct microscopy of a tissue biopsy (magnification  $\times 200$ )



**Рисунок 2. Колония мицелиального гриба на поверхности питательной среды Сабуро с теллуридом калия после 48 часов инкубации**

Figure 2. Mycelial fungus colony on the surface of Sabouraud agar with potassium tellurite after 48 hours of incubation



**Рисунок 3. Микроскопия мицелиального гриба**

Figure 3. Microscopy of mycelial fungus

**Примечание.** А — группа спорангиев; Б, В — несептированные гифы с характерным ветвлением. Увеличение  $\times 200$ .

Note. A — group of sporangia; B, C — unseptated hyphae with characteristic branching pattern. Magnification  $\times 200$ .