

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

Попова А.Ю.¹,

Демина Ю.В.¹,

Зайцева Н.Н.²,

Кучеренко Н.С.³,

Денисенко А.Н.⁴,

Точилина А.Г.²,

Белова И.В.²,

Белозеров Г.А.⁴,

Полянина А.В.²,

Садыкова Н.А.³,

Соловьева И.В.²

¹Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

²ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора

³Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области

⁴ГБУЗ НО «Городская больница №35 Советского района г. Нижнего Новгорода»

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

Popova A.Yu.^a,

Demina Yu.V.^a,

Zaytseva N.N.^b,

Kucherenko N.S.^c,

Denisenko A.N.^d,

Tochilina A.G.^b,

Belova I.V.^b,

Belozarov G.A.^d,

Polyanina A.V.^b,

Sadykova N.A.^c,

Soloveva I.V.^b

^a Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare

^bAcademician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology

^cDepartment of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare in Nizhny Novgorod region,

^dCity Hospital No. 35 of the Sovetsky District of Nizhny Novgorod

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-М. 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 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

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

1 **Введение.**

2 Согласно имеющимся в настоящее время данным, вирус SARS-CoV-2
3 может поражать в организме каждый орган, приводя к острым повреждениям
4 и долгосрочным последствиям, причем последние эффекты стали очевидны
5 только недавно [2,10].

6 В настоящее время выделяют следующие стадии течения COVID-19:
7 острый ковид, при котором остро выражены клинические проявления
8 заболевания (симптомы ОРВИ: ринит, назофарингит, кашель,
9 фебрильная/субфебрильная температура, головная и мышечные боли,
10 бронхиты и пневмониты и пр.), длится 3-4 недели; продолжающийся
11 симптоматический ковид (лонг-ковид) — характеризуется длительной
12 персистенцией вируса в организме и менее выраженными клиническими
13 проявлениями до 4-12 недель; постковидный синдром наблюдается у 10-20%
14 пациентов по истечении 12 недель после перенесенной инфекции,
15 характеризуется полиморфной и полиорганной симптоматикой в течение
16 длительного времени.

17 Долгосрочные последствия COVID-19 включают в себя различные
18 неспецифические симптомы: астения, когнитивные и сенсорные нарушения,
19 расстройство желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы,
20 болевой синдром и др. Аналогичная совокупность устойчивых симптомов
21 была описана в предыдущие годы, как отдаленные последствия
22 предшествующих эпидемий коронавирусных инфекций, включая атипичную
23 пневмонию (SARS, 2003 г.) и ближневосточный респираторный синдром
24 (MERS, 2012 г.), что позволяет оценить опасность последствий COVID-19
25 [11,12].

26 В последнее время появилось множество сообщений о высокой
27 распространенности инвазивных микозов, как осложнений COVID-19. К
28 наиболее часто встречающимся относятся инвазивный аспергиллез (COVID-
29 ИА), возбудителями которых являются высшие плесневые грибы

30 дейтеромицеты аспергиллы, инвазивный кандидоз (COVID-ИК),
31 обусловленный дрожжеподобными грибами рода *Candida*, и мукормикоз
32 (COVID-М), этиологическим фактором которого являются низшие плесневые
33 грибы зигомицеты порядка *Mucorales*. В связи с тем, что перечисленные
34 заболевания у больных COVID-19 характеризуются высокой летальностью,
35 во Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и
36 лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версии 12-15)» (ВМР)
37 включены разделы, посвященные диагностике и лечению инвазивных
38 микозов [1].

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

51 Предрасполагающим фактором развития грибковой инфекции
52 являются иммунодефицитные состояния. Риск развития данного осложнения
53 повышается при длительном применении высоких доз
54 глюкокортикостероидов (ГКС), использовании биологических супрессоров, а
55 также при наличии в анамнезе гематологических и онкологических
56 заболеваний, сахарного диабета (особенно неконтролируемого) и
57 диабетического кетоацидоза. Появление мукормикоза как сопутствующего
58 заболевания при коронавирусной инфекции обусловлено тем, что вирус

59 SARS-CoV-2 способен повреждать эндотелий сосудов и ткань легких,
60 способствуя повышению восприимчивости к грибковой инфекции. Кроме
61 того, инфекция COVID-19 крайне негативно влияет на иммунную систему,
62 вызывая воспалительный шторм, увеличение количества нейтрофилов и
63 уменьшение количества лимфоцитов, особенно Т-клеток CD4+ и CD8+,
64 играющих важную роль в борьбе с мукоормикозом посредством активации
65 цитокинов, таких как IL-4, IL-10, IL-17, INF- γ . [2,19]. При неконтролируемом
66 сахарном диабете повышенное количество циркулирующей глюкозы
67 обеспечивает благоприятные условия для роста и развития мицелия,
68 связывания его с эндотелием кровеносных сосудов и проникновения в них.
69 Кетоацидоз предотвращает хемотаксис полиморфно-ядерных лейкоцитов,
70 вызывая снижение фагоцитарной активности и уменьшая местную
71 воспалительную реакцию у пациентов, что еще сильнее угнетает иммунный
72 ответ и способствует развитию мукоормикоза [14,16,17].

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

84 Согласно ВМР, для постановки диагноза COVID-М проводят
85 компьютерную томографию (КТ) околоносовых пазух, легких и брюшной
86 полости. Для обнаружения мукоормицетов осуществляют микроскопию
87 аспиратов и биоптатов, посев и гистологическое исследование материала из

88 очага поражения. При выделении возбудителя в культуре, его
89 идентифицируют до рода. [1]. В случае выявления характерных клинических
90 симптомов мукормикоза, не дожидаясь результатов лабораторного диагноза,
91 назначают Амфотерицин В, предпочтительней липосомальный
92 Амфотерицин В или липидный комплекс Амфотерицин В. Начинать лечение
93 рекомендуется с пробной дозы: 1 мг препарата вводят внутривенно в течение
94 1 ч. При отсутствии побочных эффектов дозу поэтапно увеличивают до 5, 10,
95 20 и 40 мг (4-6 часовые инфузии, повторяющиеся через 6 часов). По
96 достижению эффекта проводят поддерживающую терапию: 1 мг на 1 кг массы
97 тела в сутки. Следует отметить, что при нарушении функции почек
98 используют минимальную дозу Амфотерицина В. В случае возникновения
99 аллергических реакций после назначения пробной дозы препарата
100 допускается повторное назначение минимальной дозы в условиях
101 интенсивного наблюдения. При невозможности или неэффективности
102 применения Амфотерицина В назначают Изавуконазол или Позаконазол.
103 Лечение фунгицидными средствами сочетают с хирургическим удалением
104 пораженных тканей и компенсацией сахарного диабета. Повышает шансы на
105 выздоровление также использование гипербарической оксигенации,
106 направленной на устранение тканевой гипоксии и ацидоза. В качестве
107 симптоматического лечения применяют антигистаминные препараты. [1,3].

108 **Цель исследования:** Анализ клинического случая риноорбитального
109 мукормикоза у больной, перенесшей COVID-19.

110 **Материалы и методы.** Пациентка, Т.В.Н., 1952 г.р., находилась на
111 стационарном лечении в ГБУЗ НО «Городская больница №35» с 03.02.2022 г.
112 по 18.02.2022 г. с клинической картиной двухстороннего синусита, с
113 жалобами на слизисто-гнойные выделения из носа (больше справа), гнойный
114 запах в носу (больше справа), головные боли. В анамнезе: с 23.12.2021 г. по
115 25.01.2022 г. находилась на стационарном лечении в инфекционном
116 отделении ЦРБ одного из районов Нижегородской области с диагнозом новая

117 коронавирусная инфекция подтвержденная, тяжелого течения, системный
118 кандидоз, двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония,
119 КТ-2 (умеренная пневмония с поражением 25-50% легких), ДН-2
120 (дыхательная недостаточность второй степени с появлением одышки при
121 обычной нагрузке) и сопутствующей патологией: ишемическая болезнь
122 сердца (ИБС), ожирение II степени, анемия легкой степени, сахарный диабет
123 (СД) 2 типа, диабетическая полинейропатия нижних конечностей,
124 непролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. В качестве
125 патогенетической терапии в комплексе лечебных мероприятий использовали
126 дексаметазон в течение 24 дней в максимальной дозе – 20 мг/сутки при
127 внутривенном введении в начале лечения, с постепенным снижением дозы до
128 4 мг/сутки внутримышечно. Антибактериальная терапия включала
129 левофлоксацин по 500 мг два раза в день в течение 9 дней. На 18 – й день
130 пребывания в стационаре после обнаружения в назальном мазке клеток
131 грибов был назначен флуконазол перорально по 150 мг 1 раз в день и
132 внутривенно по 100 мг 2 раза в день, курсом 6 дней. Уровень сахара крови
133 во время пребывания пациента в стационаре колебался от 11,4 до 21,0 Мм/л.
134 По окончании стационарного лечения больная была направлена в
135 Нижний Новгород на консультацию оториноларинголога.
136 Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух (МСКТ
137 ОНП), проведенная 02.02.2022 г., показала наличие признаков
138 двустороннего верхнечелюстного синусита, справа - с нарушением
139 целостности стенок обеих пазух, признаки нерезко выраженного фронтита
140 справа, выраженного этмоидита справа, умеренно выраженного сфеноидита.
141 Больная была госпитализирована в оториноларингологическое отделение
142 ГБУЗ НО ГБ №35.
143 Забор, транспортировка и прямая микроскопия слизисто-гнойных
144 выделений и биоптата ткани осуществлялись в соответствии со
145 стандартными методиками [5,6].

146 Микробиологическую диагностику осуществляли во ФБУН ННИИЭМ
147 им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора следующим образом: посев
148 биоматериала производили на пластинчатую питательную среду Сабуро с
149 теллуридом калия. Питательную среду №2 ГРМ (Сабуро) (ТУ 9398-002-
150 78095326-2006, ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора, г. Оболенск) готовили в
151 соответствии с инструкцией производителя. После стерилизации *ex tempore*
152 добавляли 2% раствор теллурита калия (ТУ 9398-019-78095326-2006, ФБУН
153 ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора, г. Оболенск) из расчета 0,5 мл раствора на 100
154 мл готовой среды. Посев инкубировали при 37⁰С в течение 48 ч.

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

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

161 Пробоподготовку культуры мицелиального гриба проводили согласно
162 стандартному операционному протоколу «Экстракция муравьиной кислотой»
163 [9].

164 Все измерения производили в линейном режиме, детектируя
165 положительные ионы. Для накопления масс-спектров мощность лазерного
166 излучения устанавливали на уровне минимального порогового значения,
167 достаточного для десорбции-ионизации образца. Параметры масс-
168 спектрометра оптимизировали для диапазона m/z от 2000 до 20000. Для
169 получения пригодных для идентификации масс-спектров в настройках
170 прибора устанавливали следующие параметры: суммирование 10 серий
171 спектров по 50 импульсов лазера. Внешнюю калибровку проводили с
172 использованием бактериального тест-стандарта (Bruker Daltonics, Германия),
173 в качестве матрицы использовали α -циано-4-гидрокси-коричную кислоту (α -
174 СНСА). Идентификацию, запись, обработку и анализ масс-спектров

175 осуществляли с помощью программы BioTyper RTC. О достоверности
176 идентификации судили по значению коэффициента совпадения (Score values)
177 - 2,000 – 3,000 – идентификация до вида, 1,999-1,700 – идентификация до
178 рода, 1,699 – 0 – идентификация не прошла) и значению категорий: А –
179 достоверная идентификация до вида, В – достоверная идентификация до
180 рода, С – недостоверный результат.

181 **Результаты и обсуждение.** ЛОР – статус пациентки при поступлении в
182 оториноларингологическое отделение ГБУЗ НО ГБ №35: наружный нос
183 правильной формы. Слизистая оболочка гиперемирована, не отечна, в
184 области среднего носового хода с двух сторон грязно-серые корочки.
185 Гнилостный запах с обеих сторон. Носовая перегородка по средней линии.
186 Лимфатические узлы подчелюстные, глубокие шейные не увеличены.
187 Носовое дыхание затруднено. Пациентке была назначена антибактериальная
188 терапия: цефтриаксон (1,0г/сутки), метронидазол (100 мл/сутки).
189 Отделяемое из носа было направлено на бактериоскопическое исследование.

190 При исследовании слизисто-гнойного отделяемого методом прямой
191 микроскопии были обнаружены разветвленные несептированные гифы, угол
192 ветвления 45-90⁰ (рис. 1).

193

194 **Рисунок 1**

195

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

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

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

209

210 Рисунок 2

211

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

219

220 Рисунок 3

221

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

225 Род *Lichtheimia* принадлежит семейству *Lichtheimiaceae*, порядок
226 *Mucorales*. Род *Lichtheimia* в настоящее время содержит шесть признанных
227 видов: *L. lakesleeana*, *L. brasiliensis*, *L. corymbifera*, *L. ornata*, *L. ramosa* и *L.*
228 *sphaerocystis*, из которых *L. corymbifera* и *L. ramosa* признаны клинически
229 важными видами [18], обуславливающими развитие COVID-М,
230 характеризующегося высокой летальностью [1].

231 Согласно современным научным данным, *Lichtheimia corymbifera*
232 является одним из основных видов мукормицетов, обуславливающих
233 развитие мукормикозов у людей, перенесших COVID-19 на фоне
234 коморбидной патологии, в частности неконтролируемого сахарного диабета
235 2 типа и длительной массивной терапии глюкокортикостероидами [8,13].

236 После 7 дневного лечения противогрибковым препаратом проведено
237 оперативное вмешательство – эндоскопическая правосторонняя
238 полисинусотомия с некрэктомией структур полости носа. На 1 этапе: под
239 внутривенной анальгезией и местной анальгезией раствором 2% лидокаина
240 (6,0 мл) полость носа слева осмотрена торцевым эндоскопом.
241 Визуализированы и удалены корки в общем носовом ходе, полость носа
242 слева промыта раствором Хлоргексидина, слизистая оболочка не изменена,
243 все структуры сохранены. На 2 этапе осмотрена торцевым эндоскопом
244 полость носа справа. Визуализирована и удалена щипцами Блэксли
245 некротически измененная средняя носовая раковина. Резецирован обратным
246 выкусывателем крючковидный отросток справа. Расширено естественное
247 соустье правой верхнечелюстной пазухи. Из пазухи удалены гнойно-
248 некротические массы со слоистыми тяжами. Последовательно вскрыты
249 передние и частично задние клетки решетчатого лабиринта справа, все
250 полипозно-некротические массы удалены. На 3-м этапе удалены щипцами
251 некротические массы в задних отделах перегородки носа справа.
252 Остановлено обильное кровотечение. Наложены гемостатические губки.
253 Выполнена передняя тампонада полости носа. Полученный в ходе операции
254 патологический материал отправлен на гистологическое исследование,
255 результаты которого также подтвердили диагноз риноорбитальный
256 мукормикоз.

257 На третий день после операции больная была выписана из стационара
258 со значительным улучшением: нормализацией носового дыхания,
259 отсутствием некрозов и корочек в полости носа, отсутствием гнилостного

260 запаха и отделяемого из носа. При дальнейшем амбулаторном наблюдении
261 пациентка жалоб не предъявляла, при осмотре: носовое дыхание свободное,
262 отделяемого из носа нет.

263 **Заключение.** Рассмотренный случай постковидного риноорбитального
264 мукоормикоза показал, что грамотно поставленный по данным клинического
265 осмотра предварительный диагноз, подтвержденный бактериоскопически и
266 бактериологически, своевременно назначенное и проведенное комплексное
267 хирургическое и терапевтическое лечение позволили достичь стойкого
268 излечения пациентки от заболевания, характеризующегося высокой
269 летальностью. В то же время, анамнез данной больной является
270 показательным примером того, что районные клиничко-диагностические
271 лаборатории до сих пор при бактериоскопии проб клинического материала в
272 большей степени ориентированы на обнаружение дрожжеподобных, чем
273 плесневых грибов - возбудителей инвазивных микозов. При этом
274 лабораторное заключение выдается при обнаружении спор грибов, в то время
275 как основным различием между высшими, низшими плесенями и
276 дрожжеподобными грибами является разное строение мицелия. И именно
277 эта характеристика служит основанием для постановки предварительного
278 лабораторного диагноза, позволяющего своевременно назначить адекватное
279 лечение. В то же время, выделение и идентификация чистой культуры
280 возбудителя обеспечивает не только подтверждение правильного диагноза и
281 коррекцию назначаемой терапии, но и позволяет осуществлять мониторинг
282 циркуляции штаммов возбудителей микозов, способных контаминировать
283 объекты окружающей среды и вызвать групповые заболевания в
284 медицинских организациях у особо уязвимых контингентов больных с
285 иммунодефицитными состояниями различного генеза, в том числе
286 обусловленными новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Прямая микроскопия биоптата ткани, увеличение $\times 200$.

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

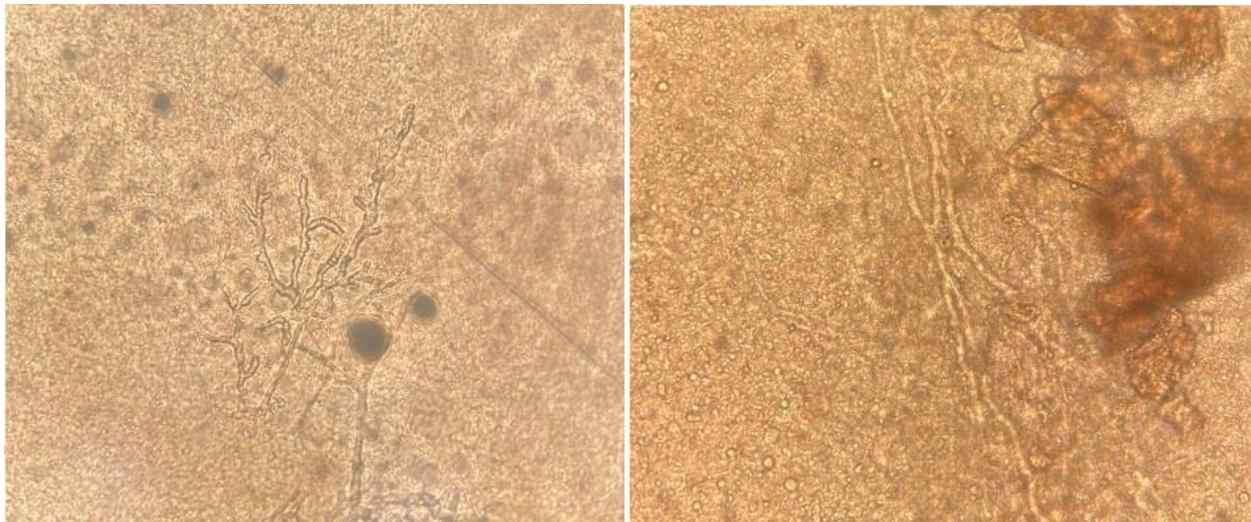


Рисунок 2. Колония мицелиального гриба на поверхности питательной среды Сабуро с теллуридом калия после 48 часов инкубации.

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

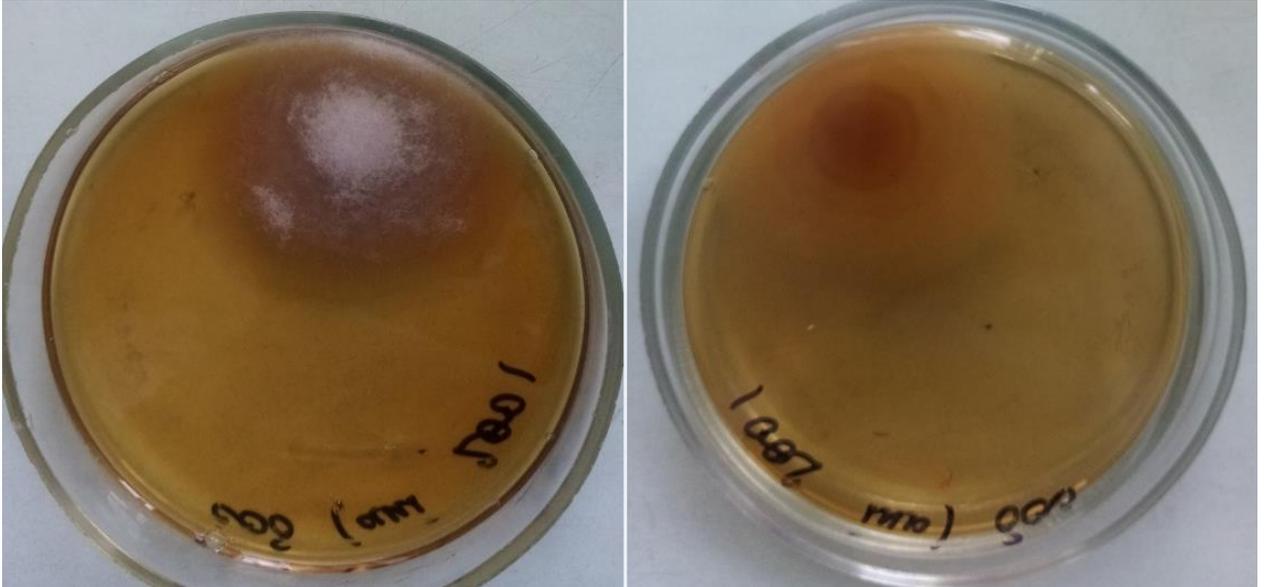
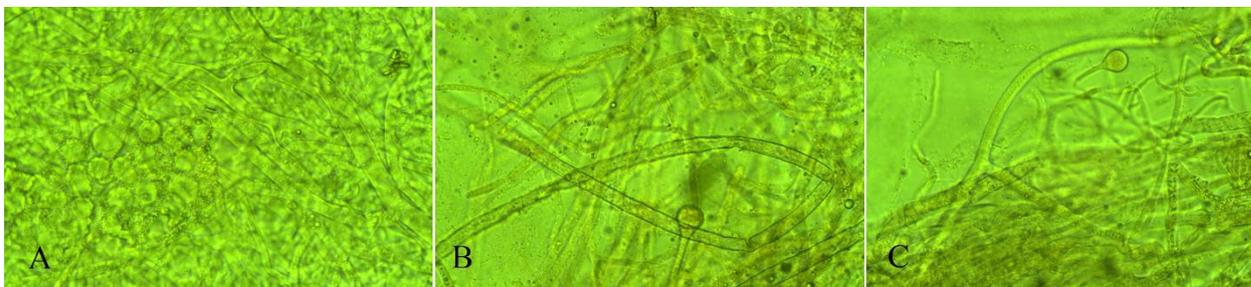


Рисунок 3. Микроскопия мицелиального гриба, увеличение $\times 200$. А – группа спорангиев; В, С – несептированные гифы с характерным ветвлением.

Figure 3. Microscopy of mycelial fungus, magnification $\times 200$. A, group of sporangia; B, C, unseparated hyphae with characteristic branching pattern



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

1) Автор, ответственный за переписку:

Точилина Анна Георгиевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиома человека и средств его коррекции

Tochilina Anna Georgievna - Ph.D. (Biology), Senior Researcher of Laboratory of a Human's Microbiome and Means of its Correction

2) **Место работы:** Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (полное); ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (сокращенное)

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology

3) **Почтовый адрес:** 603950, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, д.71

603950, Nizhny Novgorod, Malaya Yamskaya Street, 71, тел. (831)432-81-86, +7(910)103-15-66, **факс:** (831)469-79-20, **e-mail:** lab-lb@yandex.ru 5)

Сведения об авторах:

1. **Попова Анна Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Popova Anna Yurevna – Ph.D., MD (Medicine), Professor, Head of Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare

2. **Демина Юлия Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, начальник управления эпидемиологического надзора

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Demina Yulia Viktorovna - Ph.D., MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Epidemiological Surveillance of Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare

3. **Зайцева Наталья Николаевна** – доктор медицинских наук, директор ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора

Zaytseva Natalya Nikolaevna - Ph.D., MD (Medicine), director of Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology

4. **Кучеренко Наталья Сергеевна** – руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области

Kucherenko Natalya Sergeevna - Head of the Department of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare in Nizhny Novgorod region

5. **Денисенко Аркадий Николаевич** – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ НО «Городская больница №35 Советского района г. Нижнего Новгорода»

Denisenko Arkady Nikolaevich - Ph.D. (Medicine), Head of the City Hospital No. 35 of the Sovetsky District of Nizhny Novgorod

6. **Белова Ирина Викторовна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиома человека и средств его коррекции ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора

Belova Irina Viktorovna - Ph.D. (Medicine), Leading Researcher of Laboratory of a Human's Microbiome and Means of its Correction of

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology

7. **Белозеров Григорий Андреевич** – заведующий оториноларингологическим отделением ГБУЗ НО «Городская больница №35 Советского района г. Нижнего Новгорода»

Belozerov Grigory Andreevich – Head of the otorhinolaryngological department of the City Hospital No. 35 of the Sovetsky District of Nizhny Novgorod

8. **Полянина Анастасия Викторовна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора

Polyanina Anastasia Viktorovna – Ph.D. (Medicine), Deputy Director Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology

9. **Садыкова Наталья Александровна** - заместитель руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области

Sadykova Natalia Alexandrovna - Deputy Head of the Department of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare in Nizhny Novgorod region

10. **Соловьева Ирина Владленовна** – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник - заведующий лабораторией микробиома человека и средств его коррекции ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора

Soloveva Irina Vladlenovna – Ph.D., BD (Biology), Associate Professor, Leading researcher - Head of the Laboratory of the Human Microbiome and Means of its Correction of Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology

б) Полное название статьи: Клинический случай риноорбитального мукоормикоза у больной, перенесшей COVID-19: диагностика и тактика лечения.

Сокращенное название статьи:

МУКОРМИКОЗ ПОСЛЕ COVID-19

MUCORMYCOSIS AFTER COVID-19

7) Количество страниц текста – 10 стр., титульный лист – 2 стр., резюме – 2 стр., количество рисунков - 3, количество таблиц 0.

8) Раздел журнала: оригинальная статья

9) Дата отправления работы: 26.05.2022.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет адрес (URL) цитируемой статьи и/или
1	Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 от 22.02.2022. Москва, 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.	https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (дата обращения 23.05.2022)
2	<u>Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Рыков М.Ю., Чичановская Л.В.</u> <u>Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы // Сеченовский</u>	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	https://www.sechenovmedj.com/jour/article/view/396/189 [doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67]

	<u>вестник. 2021. Т.12, №3. С.56–67.</u>	literature review. Sechenov medical journal, 2021, vol.12, no3, pp.56-67.	
3	Древаль 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 мукоормикоза 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 mucoromycosis in patients with diabetes mellitus (Moscow region). Problems of Endocrinology, 2004, vol. 50, no. 5, pp. 39-44.	https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/11524/8714 [doi.org/10.14341/probl11524]
4	Кашкин П.Н., Хохряков М.К., Кашкин А.П. Определитель	Kashkin, P.N., Khokhryakov, M.K., Kashkin, A.P. Identifier	

	патогенных, токсигенных и вредных для человека грибов. Ленинград: Медицина, 1979. 272 с.	of pathogenic, toxigenic and harmful fungi for humans. Leningrad: Medicine, 1979. 272p.	
5	Клиническая микробиология: Руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики. Москва: ГЭОТАР-медиа, 2011. 480с.	Clinical Microbiology: A Guide for Clinical Laboratory Diagnostics Specialists. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 480p.	
6	Лебедева М.Н. Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии. Москва: Медицина, 1973. 312с.	Lebedeva M.N. Handbook for Practical Training in Medical Microbiology. Moscow: Medicine, 1973. 312p.	
7	Тараскина А.Е., Васильева Н.В., Пчелин И.М. и др. Молекулярно-генетические методы определения и видовой идентификации грибов порядка <i>Mucorales</i> в соответствии с	Taraskina A.E., Vasilyeva N.V., Pchelin I.M., Ignatieva S.M., Spiridonova V.A., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Frolova E.V., Molecular	https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskie-metody-opredeleniya-i-vidovoy-identifikatsii-gribov-poryadka-mucorales-v-sootvetstvii-s-globalnymi [doi: 10.24412/1999-6780-2020-1-3-14]

	<p>глобальными рекомендациями по диагностике и терапии мукоромикоза (обзор литературы) // Проблемы медицинской микологии. 2020. Т.22, №1. С.3-14.</p>	<p>genetic methods for detection and species identification of fungal order Mucorales in accordance with the global guideline for the diagnosis and management of mucoromycosis (literature review). Problems in medical mycology, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 3-14.</p>	
8	<p>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.</p>	<p>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. Clinical Microbiology and</p>	<p>https://cmac-journal.ru/publication/2021/3/cmhc-2021-t23-n3-p255/cmhc-2021-t23-n3-p255.pdf [doi: 10.36488/cmhc.2021.3.255-262]</p>

	Т.23, №3. С.255-262.	Antimicrobial Chemotherapy, 2021, vol. 23, no. 3, pp. 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. Laboratory Service, 2018, vol. 7, no. 2, pp. 78-86.	https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2018/2/downloads/ru/1230521982018021078 [doi: 10.17116/labs20187278-86].
10	Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология,	Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev	https://iimmun.ru/iimm/article/view/1473/1075 [doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473]

	клиника, лечение// Инфекция и иммунитет. 2020. Т.10, №3. С.421-445.	V.V. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment // Russian Journal of Infection and Immunity, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 421–445.	
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.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137279/ [doi: 10.15190/d.2021.5]
12	Burton C., Fink P., Henningsen P., Löwe B., Rief W. and on behalf of the EURONET-SOMA Group. Functional somatic disorders: discussion paper for	—	https://bmcmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-020-1505-4.pdf [doi:10.1186/s12916-020-1505-4]

	a new common classification for research and clinical use. BMC Medicine. 2020, vol. 18, no. 1, e34.		
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 <i>Rhizopus microsporus</i> and <i>Lichtheimia corymbifera</i> from tracheal aspirates of two immunocompetent critically ill patients with COVID-19. Medical mycology case reports. 2021, vol. 33, pp. 32-37.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268675/pdf/main.pdf [doi:10.1016/j.mmcr.2021.07.001]
14	Hernández J.L., Buckley C.J. Mucormycosis: StatPearls Publishing; Last update: april 30, 2022.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544364/ (дата обращения 23.05.2022).

15	Ibrahim A.S., Spellberg B., Walsh T.J., Kontoyiannis D.P. Pathogenesis of mucormycosis. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 2012, vol. 54, Issue suppl_1, pp. S16-S22.	—	https://academic.oup.com/cid/article/54/suppl_1/S16/284344 [doi:10.1093/cid/cir865]
16	Katragkou A., Walsh T.J., Roilides E. Why is mucormycosis more difficult to cure than more common mycoses? <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 2014, vol. 20, Suppl. 6, pp. 74-81.	—	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1469-0691.12466 [doi: 10.1111/1469-0691.12466]
17	Lin E., Moua T., Limper A.H. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes. <i>Infection</i> , 2017, vol. 45, no. 4, pp. 443-448.	—	https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-017-0991-6 [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 <i>Lichtheimia ornata</i> , with a Review of <i>Lichtheimia</i> infections. Mycopathologia, 2020, vol. 185, no. 3, pp. 555-567.	—	https://www.researchgate.net/publication/341295115 First Case of Rhinocerebral Mucormycosis Caused by Lichtheimia ornata with a Review of Lichtheimia Infections [doi:10.1007/s11046-020-00451-y]
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.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7745708/pdf/15010_2020_Article_1561.pdf [doi: 10.1007/s15010-020-01561-x]
20	Reid G., Lynch J.P., Fishbein M., Clark N.M. Mucormycosis. Seminars	—	https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.10

in respiratory and critical care medicine, 2020, vol. 41, no. 1, pp. 99- 114.		<u>55/s-0039-3401992</u> [doi:10.1055/s-0039-3401992]
---	--	--