

## МУКОРМИКОЗ У БОЛЬНЫХ COVID-19 В РОССИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

С.Н. Хостелиди<sup>1</sup>, В.А. Зайцев<sup>2</sup>, С.А. Вартанян<sup>3</sup>, Н.А. Никитин<sup>4</sup>, Г.Н. Евтух<sup>5</sup>, М.Н. Гилялов<sup>6</sup>, Г.В. Портнов<sup>7</sup>, А.А. Зубарева<sup>7</sup>, И.Б. Баранова<sup>7</sup>, Т.С. Богомолова<sup>1</sup>, Ю.Л. Авдеенко<sup>1</sup>, О.В. Шадривова<sup>1</sup>, Е.А. Десятик<sup>1</sup>, Е.В. Шагдильева<sup>1</sup>, Ю.В. Борзова<sup>1</sup>, Ю.А. Криволапов<sup>1</sup>, Н.В. Васильева<sup>1</sup>, Н.Н. Клишко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15, Волгоград, Россия

<sup>3</sup> Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, Краснодар, Россия

<sup>4</sup> Курская областная многопрофильная клиническая больница, Курск, Россия

<sup>5</sup> Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия

<sup>6</sup> Республиканская клиническая больница, Казань, Татарстан

<sup>7</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### Mucormycosis in patients with COVID-19 in Russia: the results of a prospective multi-center study

S.N. Khostelidi<sup>1</sup>, V.A. Zaytsev<sup>2</sup>, S.A. Vartanyan<sup>3</sup>, N.A. Nikitin<sup>4</sup>, G.N. Evtukh<sup>5</sup>, M.N. Gilalov<sup>6</sup>, G.V. Portnov<sup>7</sup>, A.A. Zubareva<sup>7</sup>, I.B. Baranova<sup>7</sup>, T.S. Bogomolova<sup>1</sup>, Yu.L. Avdeenko<sup>1</sup>, O.V. Shadrivova<sup>1</sup>, E.A. Desyatik<sup>1</sup>, E.V. Shaghdileeva<sup>1</sup>, Yu.V. Borzova<sup>1</sup>, Yu.A. Krivolapov<sup>1</sup>, N.V. Vasilyeva<sup>1</sup>, N.N. Klimko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Clinical Hospital Of Emergency Medical Care № 15, Volgograd, Russia

<sup>3</sup> Regional Clinical Hospital Of Emergency Medical Care, Krasnodar, Russia

<sup>4</sup> Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russia

<sup>5</sup> Regional Hospital № 2, Tyumen, Russia

<sup>6</sup> Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

<sup>7</sup> First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Представлены результаты проспективного многоцентрового исследования факторов риска, этиологии, клинических особенностей и результатов лечения мукоормикоза у больных COVID-19 (COVID-M) в Российской Федерации.

В исследование включили 60 взрослых пациентов с COVID-M. Для изучения факторов риска COVID-M было проведено исследование по типу случай – контроль, в контрольную группу включили 60 взрослых больных COVID-19 без мукоормикоза. Для анализа клинических проявлений COVID-M создали контрольную группу из гематологических больных мукоормикозом, обследованных в 2011–2020 гг.

У больных COVID-19 риск развития мукоормикоза был достоверно повышен при сахарном диабете (OR=4,9) и избыточной массе тела (OR=4,75), а также при использовании высоких ( $\geq 100$  мг в сутки по преднизолону) доз глюкокортикостероидов (OR=4,762), особенно  $\geq 10$  суток (OR=25,4). Основной локализацией мукоормикоза у больных COVID-19 были околоносовые пазухи (95 %) и орбита (68 %). Поражение  $\geq 2$  органов выявили у 70 % пациентов. Основными возбудителями мукоормикоза были *Rhizopus arrhizus* (43 %) и неидентифицированные мукоормицеты (36 %). При развитии мукоормикоза общая выживаемость больных COVID-19 в течение

### Abstract

We present the results of a prospective multicenter study of risk factors, etiology, clinical features, and treatment outcomes for mucormycosis in patients with COVID-19 (COVID-M) in the Russian Federation.

The study included 60 adult patients with COVID-M. To analyze risk factors for COVID-M, we conducted a case-control study. The control group included 60 adult patients with COVID-19 without mucormycosis. To analyze the clinical manifestations of COVID-M, we created a control group of hematological patients with mucormycosis examined in 2011–2020.

In patients with COVID-19, the risk of developing mucormycosis was significantly increased with diabetes mellitus (OR=4,9) and overweight (OR=4,75), as well as with the use of high ( $\geq 100$  mg per day for prednisolone) doses of glucocorticosteroids (OR=4,762), especially  $\geq 10$  days (OR=25,4). The main localization of mucormycosis in patients with COVID-19 was the paranasal sinuses (95 %) and the orbit (68 %). Involvement of  $\geq 2$  organs was identified in 70 % of patients. The main causative agents of mucormycosis were *Rhizopus arrhizus* (43 %) and unidentified mucormycetes (36 %).

90-days overall survival of patients with mucormycosis and COVID-19 – 71 %. The stay in the ICU ( $p=0,01$ ), the use of mechanical ventilation ( $p=0,0481$ ), the presence of CVC ( $p=0,049$ ), CNS damage ( $p=0,016$ ) and  $\geq 2$  organs ( $p=0,048$ )

90 дней составила 71 %. Достоверно ухудшали прогноз заболевания пребывание в ОРИТ ( $p=0,01$ ), использование ИВЛ ( $p=0,0481$ ), наличие ЦВК ( $p=0,049$ ), поражение ЦНС ( $p=0,016$ ) и  $\geq 2$  органов ( $p=0,048$ ). Прогностически благоприятным было применение антимикотической терапии ( $p=0,03875$ ) и хирургического лечения ( $p=0,046$ ).

**Ключевые слова:** мукормикоз, риноцеребральный мукормикоз, COVID-19, COVID-19-ассоциированный мукормикоз, *Rhizopus spp.*, SARS-CoV-2.

## Введение

Обусловленная SARS-CoV-2 новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и применение глюкокортикостероидов (ГКС) и иммуносупрессоров для ее лечения приводят к высокой частоте микотических осложнений [1]. В начале пандемии появились описания случаев аспергиллеза у больных COVID-19 [2, 3]. Мукормикоз у больных COVID-19 (COVID-M) привлек массовое внимание в мае 2021 г., когда появились публикации о многочисленных случаях COVID-M в Индии [4–6].

До пандемии COVID-19 мукормикоз в России и Европе относили к редким инфекциям, так как заболеваемость составляла менее 1 случая (в среднем 0,2 случая) на 100 000 человек в год [7, 8]. Наибольшая распространенность мукормикоза наблюдали в Индии — 14 случаев на 100 000 населения [9, 10]. В 2021 г. на фоне пандемии COVID-19 в Индии было зарегистрировано более 47 000 случаев COVID-M [10].

Многочисленные публикации свидетельствуют об увеличении числа случаев COVID-M в Германии, Чехии, Франции, Италии, Нидерландах, Великобритании и других странах [11–23].

Мы провели первое проспективное многоцентровое исследование COVID-M в Российской Федерации.

## Материалы и методы

На базе кафедры клинической микологии, алергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова был создан регистр больных мукормикозом. С 2002 по 2021 г. в регистр проспективно включили более 200 больных «доказанным» и «вероятным» мукормикозом (EORTC/MSGERC 2020) в возрасте от 0 до 80 лет (медиана возраста 43 года). Кроме демографических данных, учитывали более 200 показателей, включающих данные об анамнезе заболевания пациентов, наличие факторов риска развития инвазивных микозов, клинические проявления, результаты обследования и лечения. Обследование больных включало сбор субъективных и объективных данных (сбор жалоб, объективный осмотр), общеклинические и инструментальные, а также микологические методы обследования.

*significantly worsened the prognosis of the disease. The best prognosis was in patients who received antifungal therapy ( $p=0,03875$ ) and surgical treatment ( $p=0,046$ ).*

**Key words:** COVID-19, COVID-19 associated mucormycosis, mucormycosis, rhino-orbital mucormycosis, *Rhizopus spp.*

Для диагностики мукормикоза проводили компьютерную томографию легких и придаточных пазух носа в режиме высокого разрешения, магнитную резонансную томографию, фибробронхоскопию, плевральные и люмбальные пункции, пункции придаточных пазух носа, а также биопсию тканей и патоморфологические исследования.

Лабораторная диагностика включала микроскопические, культуральные и гистологические исследования. Прямую микроскопию биоматериалов (аспират из придаточных пазух носа, биоптат слизистой оболочки верхнечелюстной придаточной пазухи, операционный материал) проводили методом «Влажный мазок», используя в качестве фиксирующей жидкости 10% раствор КОН в 10% водном растворе глицерина с добавлением раствора калькофлюора белого. Препараты просматривали во флуоресцентном микроскопе Leica DM LB2 при увеличениях  $\times 100$ ,  $\times 200$  и  $\times 400$ . Посев биоматериалов проводили на агаризованную среду Сабуро и инкубировали при температурах 28 и 35°C. Выделенную культуру гриба идентифицировали по морфологическим особенностям, а также методом ДНК-секвенирования. Гистологические образцы (послеоперационный и биопсийный материал) окрашивали гематоксилин-эозином, методом Гомори — Грокотт и PAS. Препараты просматривали при увеличениях  $\times 100$ ,  $\times 200$  и  $\times 400$ .

Для постановки диагноза мукормикоза использовали критерии диагностики микозов EMM/MSG ERC 2020 (Европейской организации по изучению и лечению рака / группы, исследующей микозы, Национального института алергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) США) [24]. Диагноз коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, подтверждали на основании Национальных рекомендаций [25].

Массу тела считали избыточной, когда индекс массы тела (ИМТ) был равен или больше 25,0 кг/м<sup>2</sup>.

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 12 (StatSoft, Inc., США).

## Результаты исследования

В период с января 2021 г. по декабрь 2021 г. в регистр проспективно включили 60 взрослых боль-

ных COVID-M, что составило 29% от общего числа больных муковрикозом. Медиана возраста пациентов — 60 лет (22–80), мужчин — 60%.

Для анализа факторов риска в контрольную группу 1 включили 60 взрослых пациентов с COVID-19 без муковрикоза. Медиана возраста пациентов — 63 года (25–81), мужчин — 65%. Для определения особенностей клинических проявлений COVID-M в контрольную группу 2 включили 60 гематологических больных муковрикозом, которых мы наблюдали с 2011 по 2020 г. Медиана возраста пациентов — 44 года (20–74), мужчин — 58%.

У больных COVID-M основным фоновым заболеванием был сахарный диабет (82%), у 41% больных выявляли ИБС и артериальную гипертензию, у 25% — ожирение 2–3 степени, 5% больных имели фоновое гематологическое состояние до COVID-19 и 3% хронический полисинусит (табл. 1). При подсчете соотношения шансов оказалось, что риск развития муковрикоза у больных COVID-19 на фоне сахарного диабета увеличивается в 49 раз, а у па-

циентов с избыточной массой тела и COVID-19 — почти в 5 раз (у этих больных на этапе лечения глюкокортикостероидами отмечали эпизод нарушения толерантности к глюкозе или диагностировали впервые выявленный сахарный диабет).

Исследование показало, что основным фактором риска развития инфекции было применение ГКС. У больных, которым назначали ГКС в дозе  $\geq 100$  мг в сутки (расчет дозы по преднизолону), риск развития муковрикоза увеличивался почти в 5 раз ( $OR = 4,762$ ). Если такую дозу применяли  $\geq 10$  суток, риск развития муковрикоза увеличивался в 25 раз ( $OR = 25,4$ ).

Диабетический кетоацидоз и агранулоцитоз наблюдали только в группе COVID-M. Факторы риска развития COVID-M представлены в таблице 2.

Клинические проявления муковрикоза мы сравнивали между больными COVID-M и гематологическими пациентами с муковрикозом.

Исследование показало, что первичный очаг у больных COVID-M наиболее часто локализовался

Таблица 1

## Фоновые заболевания больных муковрикозом

Нозология (МКБ-10)	COVID-M * n = 60		COVID-19 n = 60		p-value	OR
	абс.	%	абс.	%		
Сахарный диабет	49	82	5	8	0,000000	49
Избыточная масса тела	15	25	3	5	0,432647	4.75
Гематологические заболевания	4	7	5	8	0,876952	<1
Солідные опухоли (ремиссия)	1	2	5	8	0,434629	<1
ХОБЛ	1	2	3	5	0,162588	<1
Хронический синусит	2	3	0			

COVID-M — муковрикоз у больных COVID-19; OR — отношение шансов; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2

## Факторы риска развития муковрикоза

Факторы риска и фоновые состояния	COVID-M (n = 60)		COVID-19 (n = 60)		p-value	OR
	абс.	%	абс.	%		
Применение ГКС	59	98	54	90	0,432647	<1
Доза ГКС $\geq 100$ мг/с	50	85	27	50	0,000048	4.762
Применение ГКС $\geq 100$ мг/с $\geq 10$ суток	51	86	11	20	0,000000	25.4
Лимфоцитопения	21	38	46	77	0,008189	<1
Длительность лимфоцитопении	Медиана — 14 с		Медиана — 9 с		0,017290	<1
ИСТ (ингибиторы ИЛ6 и т.д.)	9	15	8	13	0,061091	<1
Кетоацидоз	10	17	0			
ОРИТ	10	17	40	66	0,000002	<1
ИВЛ	5	8	9	16	0,445289	<1
Агранулоцитоз	2	3	0			

COVID-M — муковрикоз у больных COVID-19; OR — отношение шансов; ГКС — глюкокортикостероиды, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

в ОНП (95%), часто процесс прогрессировал, развивался остеомиелит костных стенок с вовлечением в воспалительный процесс мягких тканей и кожи лица (27%), тканей орбиты (81%) и ЦНС (27%). У онкогематологических больных чаще диагностировали мукормикоз легких (75%), реже — поражение ОНП (20%), ЦНС (12%), ЖКТ (13%), а также кожи и мягких тканей (табл. 3). У больных COVID-М в 2 раза чаще выявили поражение  $\geq 2$  органов (70% vs 32%).

Соответственно тому, что преобладали разные клинические варианты, мы наблюдали и разную клиническую симптоматику в обеих группах. Наиболее частыми клиническими признаками COVID-М были локальный болевой синдром (96% vs 46%), парестезии (81%) и нарушения зрения (27%), а также некроз тканей и характерный «черный струп» (88% vs 7%) (рис. 1). Реже наблюдали повышение температуры тела  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  (7%) и локальные кровотечения (7%). Повышение температуры тела  $\geq 37,0^{\circ}\text{C}$  отмечали почти все обследуемые в дебюте заболевания, но медиана не превышала  $37,4^{\circ}\text{C}$ .

У гематологических больных мукормикозом часто отмечали повышение температуры тела  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  (81%), кашель (60%), локальный болевой синдром (46%) и кровохарканье (18%). При первичном поражении придаточных пазух носа больных также беспокоили локальные боли (46%) и некроз тканей (7%). У всех пациентов с первичным поражением ЖКТ основными клиническими признаками были симптомы «острого живота», интенсивность которых постепенно нарастала (табл. 4).

Всем больным COVID-М проводили КТ придаточных пазух носа, КТ легких проводили 70% больных, МРТ — 68% больных. При рино-орбито-церебральном COVID-М выявляли поражение верхнечелюстных пазух (100%), поражение пазух решетчатого лабиринта (84%), основных (72%) и лобных пазух (55%), а также ЦНС (25%) (рис. 2, 3).

КТ легких проводили всем гематологическим больным мукормикозом. У больных с поражением легких ( $n = 45$ ) на начальных этапах заболевания выявляли очагово-инфильтративные изменения (61%) или изменения по типу «матового стекла»

Таблица 3

#### Клинические варианты мукормикоза у взрослых на фоне COVID-19 и гематологической патологии

Клинические варианты мукормикоза, локализация	COVID-М (n = 60)		Гематологические больные (n = 60)		p-value
	абс.	%	абс.	%	
Рино-орбито-церебральный ОНП	57	95	12	20	0,000000
Ткани орбиты	40	68	0		0,000000
Кожа и мягкие ткани	16	27	4	7	0,003466
ЦНС	16	27	7	12	0,027680
Легкие	3	5	45	75	0,000000
ЖКТ	0		8	13	0,003621
Лимфатические узлы	1	2	0		
$\geq 2$ органов	42	70	19	32	0,027680

ОНП — околоносовые придаточные пазухи, ЦНС — центральная нервная система, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.



Рис. 1. Некроз тканей («черный струп») при поражении придаточных пазух носа у пациентки с COVID-М



Таблица 4

## Симптомы мукормикоза у больных COVID-19 и гематологических пациентов

Клинические проявления	Больные COVID-19 (n = 60)		Гематологические пациенты (n = 60)		Р -уровень значимости различий
	абс.	%	абс.	%	
Локальные боли	57	96	27	46	0,00007
Парестезии	55	93	3	5	0,000000
Нарушение зрения	46	78	0		0,000000
Некроз тканей (черный струп)	53	88	4	7	0,000000
Температура тела выше 38,5°C	4	7	48	81	0,000001
Кашель	2	3	35	60	0,000000
Кровотечение	4	7	11	18	0,256839

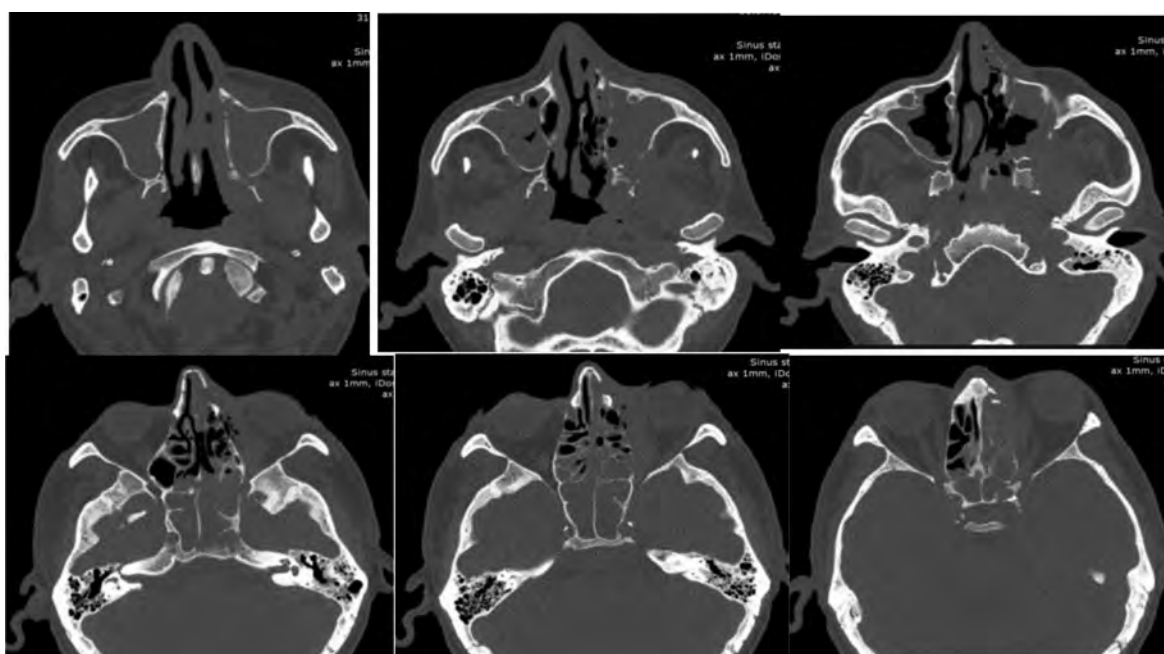


Рис. 2. КТ придаточных пазух носа у больного COVID-М. Признаки полисинусита, с деструкцией стенок верхнечелюстных пазух, пазух решетчатого лабиринта, стенки правой орбиты

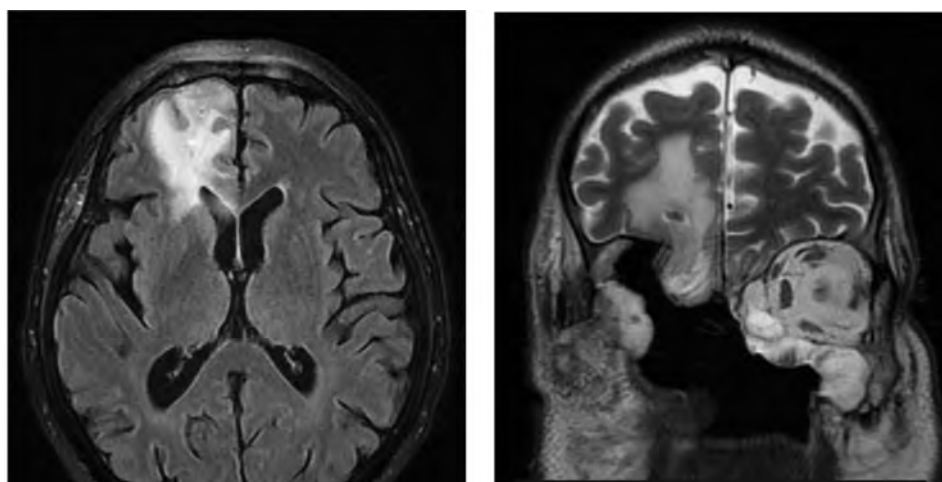


Рис. 3. МРТ головного мозга. Поражение лобных долей головного мозга, наиболее выражено справа (после проведения оперативного лечения мукормикоза — гайморотомия, резекция верхней челюсти и энуклеация глазного яблока справа)

(39%). Одностороннее поражение было у 59% больных, двустороннее — у 41%. Симптом «обратного ореола» выявляли у 33%, гидроторакс выявили у 32% больных, симптом «серпа» — 25%. КТ придаточных пазух носа выполнили 58% больных. Признаки поражения околоносовых придаточных пазух выявляли у 20% пациентов. МРТ головного мозга проводили у 14% больных, очаговые поражения выявили у 12%.

Для микологического исследования проводили забор материала из очагов поражения. Проводили прямую микроскопию тканей (биопсия и послеоперационный материал), гистологические исследования, а также посев полученных тканей и/или других биосубстратов (промывная жидкость из бронхов, плевральная жидкость, промывные воды

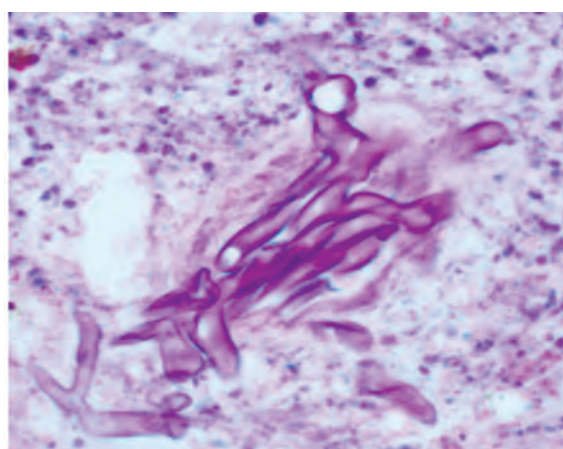
придаточных пазух носа). При прямой микроскопии наличие несептированного мицелия, ветвящегося под прямым углом, отмечали у 100% больных в обеих группах. При посеве биосубстратов выделить возбудителя в культуре удалось только у 23% (n=14) больных, тогда как у гематологических больных — у 53% (n=32). Возбудителями мукормикоза были представители родов *Rhizopus* spp., *Lichtheimia* spp, *Mucor* spp. и *Rhizomucor* spp. У 36% больных идентифицировать вид и род возбудителя не удалось (табл. 5).

Гистологическое исследование проводили 98% больных COVID-М и 60% гематологических пациентов. Визуализировали широкие нити несептированного мицелия, ветвящегося под углом 45–90° (рис. 4).

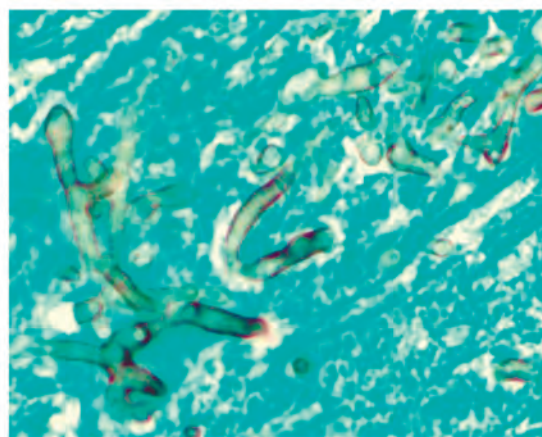
Таблица 5

#### Этиология мукормикоза у взрослых больных на фоне COVID-19 и гематологической патологии

Возбудители	COVID-М (n = 14)		Гематологические больные (n = 32)		p-value
	абс.	%	абс.	%	0,000254
<i>Rhizopus arrhizus</i>	6	43	2	6	0,000007
Неидентифицированные мукормицеты	5	36	3	9	0,000000
<i>Rhizopus microsporus</i>	1	7	2	6	0,000000
<i>Rhizopus stolonifer</i>	0	0	1	3	0,039275
<i>Rhizopus</i> spp.	0	0	12	38	0,000000
<i>Lichtheimia ramosa</i>	1	7	0	0	0,039275
<i>Lichtheimia corymbifera</i>	0	0	5	16	0,000000
<i>Lichtheimia ornata</i>	0	0	1	3	0,000000
<i>Mucor circinelloides</i>	1	7	0	0	0,000036
<i>Mucor</i> spp.	0	0	2	6	0,000036
<i>Rhizomucor pusillus</i>	0	0	3	9	0,000001
<i>Rhizomucor</i> sp.	0	0	1	3	0,000254



А



Б

**Рис. 4.** Гистологический препарат послеоперационного материала (гайморотомия с резекцией части скуловой кости). Окраска PAS (А) и Гомори-Грокотту (Б), ув. ×400

Антимикотическую терапию проводили 95% (n=57) больным COVID-М и 87% (n=52) гематологическим больным мукормикозом. В качестве антимикотической терапии использовали: позаконазол, амфотерицин В деоксихолат, липидный комплекс амфотерицина В, липосомальный амфотерицин В, изавуконазол, эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулофунгин). Частота использования антимикотических препаратов в группах сравнения представлена в таблице 6.

Медиана продолжительности антимикотической терапии у больных COVID-М составила 30 дней, гематологических пациентов — 85 дней (p=0,002014).

Комбинированную терапию получали 5% и 44% больных (p=0,000105). Применяли эхинокандины и АмВ, эхинокандины и липидный комплекс АмВ, липидный комплекс АмВ и позаконазол. Медиана продолжительности комбинированной антимикотической терапии составила 5 дней и 24 дня соответственно (p=0,0001).

Больные COVID-М чаще получали хирургическое лечение (97% vs 48%, p = 0,000013).

Проводили как хирургическую санацию, некрэктомию, так и более обширные оперативные вмешательства: гайморозэтомидотомии, резекцию сосцевидного отростка, резекцию верхней челюсти с пластикой, дренирование параорбитальной зоны и энуклеацию, дренирование абсцессов лобных и височных отделов головного мозга.

Общая выживаемость в течение 90 дней больных COVID-М составила 71% (n=43), гематологических пациентов (n=31) — 51% (рис. 5).

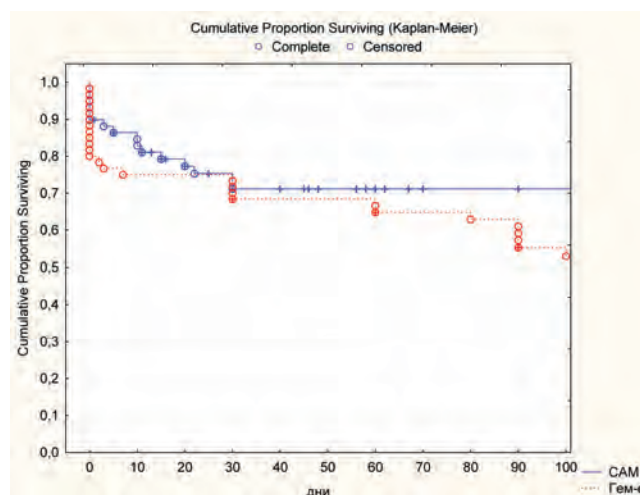


Рис. 5. Общая выживаемость взрослых больных мукормикозом в течение 90 дней

Медиана продолжительности жизни больных COVID-М составила 47 дней (треть больных продолжает лечение), гематологических пациентов — 90 дней (p=0,002342).

При анализе влияния различных факторов на 90-дневную выживаемость больных COVID-М (рис. 6) установлено, что достоверно ухудшали прогноз пребывание в ОРИТ (p=0,01), использование ИВЛ (p=0,04810), наличие ЦВК (p=0,049), поражение ЦНС (p=0,016) и ≥2 органов (p=0,0480). Прогностически благоприятным было применение антимикотической терапии (p=0,03875) и хирургического лечения (p=0,046).

Таблица 6

#### Антимикотическая терапия у взрослых больных мукормикозом на фоне COVID-19 и гематологической патологии

Антимикотические препараты	COVID-М (n=57)		Гематологические больные (n=52)		p-value
	абс.	%	абс.	%	
Амфотерицин В деоксихолат	40	70	17	33	0,001265
Позаконазол	27	47	35	67	0,016273
Липидный комплекс амфотерицина В	10	17	33	63	0,000013
Эхинокандины	2	3	35	67	0,001251
Липосомальный амфотерицин В	0		2	4	0,696675
Изавуконазол	1	2	0		0,996249
Комбинированная терапия	3	5	23	44	0,000105
Медиана продолжительности антимикотической терапии	30 дней		85 дней		0,002014

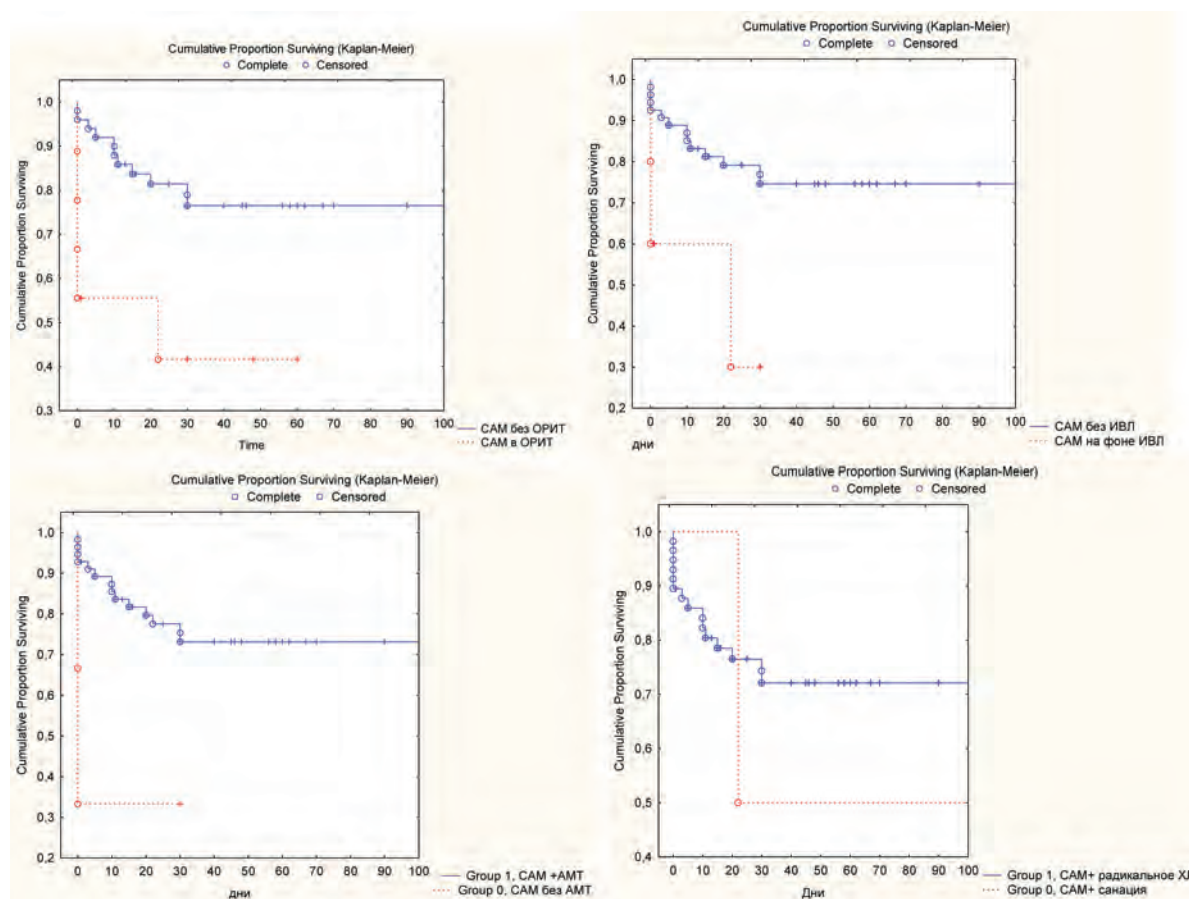


Рис. 6. Прогноз выживаемости больных COVID-М под влиянием различных факторов

## Обсуждение

Наше исследование показало, что у больных COVID-19 риск развития мукормикоза был достоверно повышен при сахарном диабете ( $OR=49$ ) и избыточной массе тела ( $OR=4,75$ ). По данным зарубежных исследователей, сахарный диабет отмечали в анамнезе более чем у 80% больных COVID-М [12–22, 29, 30]. В единичных случаях фоновыми заболеваниями были: острый миелоидный лейкоз, фолликулярная лимфома, бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (без уточнения нозологии), требовавшая гемодиализной терапии. В остальных случаях фоновой патологии, кроме COVID-19, выявлено не было [28].

При анализе факторов риска развития COVID-М установлено, что принципиальное значение имели доза и длительность применения ГКС. COVID-М возникал достоверно чаще при использовании высоких ( $\geq 100$  мг в сутки по преднизолону) доз глюкокортикостероидов ( $OR=4,762$ ), особенно  $\geq 10$  суток ( $OR=25,4$ ). Использование ГКС в высоких дозах у 87–90% больных COVID-М отмечали и другие исследователи [29–32].

Для оценки клинических симптомов и течения мукормикоза мы сравнили течение COVID-М и мукормикоза у гематологических больных. Согласно данным зарубежных исследователей, клинические проявления мукормикоза развивались в среднем на 14-е сутки  $\pm 10$  дней после диагностики COVID-19, при этом симптомы могли обнаруживать как в первые сутки заболевания, так и через 3 месяца (0–90 days) [30]. У наблюдаемых нами больных первые признаки мукормикоза также появились на 2–3-й неделе госпитализации, при этом диагноз устанавливали в среднем на 30-е сутки после выписки. У гематологических больных мукормикоз диагностировали в среднем на 7–14-е сутки от начала клинической симптоматики.

Наше исследование показало, что по локализации и клиническим проявлениям COVID-М значительно отличался от мукормикоза у гематологических пациентов. Основным клиническим вариантом COVID-М был рино-орбито-церебральный мукормикоз. Поражение ОНП наблюдали у 95% больных, поражение тканей орбиты и глазного яблока – у 68%, поражение ЦНС – у 27%. S. Sarkar и другие исследователи также сообщают, что до



84–90% COVID-М – это риноорбитальная/риноцеребральная форма [9, 10, 18, 21, 29].

В отличие от гематологических пациентов, поражение легких редко развивалось у больных COVID-М (5%). Такая же тенденция была отмечена и в зарубежных публикациях (5–14% больных) [29–32]. В единичных случаях COVID-М диагностировали поражение ЖКТ и диссеминацию процесса [4, 19]. Среди наших пациентов мы наблюдали один случай диссеминированного COVID-М. В то же время поражение 2 и более органов (ОНП и орбита, ОНП и ЦНС, ОНП и легкие) мы наблюдали достоверно чаще у данной когорты больных (70%).

Для постановки диагноза COVID-М мы применяли прямую микроскопию, посев и гистологическое исследование материала из очагов поражения. У всех больных мы обнаруживали мукормицеты при прямой микроскопии и гистологическом исследовании препаратов. Выделить возбудителя в культуре удалось только у 23 больных COVID-М. Основным возбудителем COVID-М был *R. arrhizus* (43%), не установили вид 36% возбудителей. Согласно опубликованным данным, у 30% больных COVID-М выделяли возбудителя в культуре, более 60% из них были представителями рода *Rhizopus* [4, 9, 22].

Основные принципы лечения COVID-М такие же, как и у больных с другой фоновой патологией [24, 32]. Для лечения COVID-М в России преимущественно использовали АмВ деоксихолат (70%) и позаконазол (47%), реже липидный комплекс АмВ (17%), эхинокандины (3%) и изавуконазол (2%). Комбинированную антимикотическую терапию у больных COVID-М применяли редко (5%). Средняя продолжительность лечения составила 30 дней. Согласно зарубежным публикациям, до 73% больных получали липидные формы амфотерицина В, а амфотерицина В деоксихолат – менее чем четверть пациентов (22%), в единичных случаях применяли позаконазол и изавуконазол [4, 12, 26].

У наблюдаемых нами больных хирургическое лечение применяли достоверно чаще у больных COVID-М (97% vs 48% ( $p=0,000013$ )). На первых этапах ограничивались некрэктомией, позже стали применять более радикальные оперативные вмешательства: гайморозэтомидотомии, резекцию сосцевидного отростка, резекцию верхней челюсти с пластикой, дренирование параорбитальной зоны и энуклеацию, дренирование абсцессов лобных и височных отделов головного мозга. Согласно публикациям, хирургическое лечение применяли более чем у 90% больных. В основном, проводили хирургическую санацию полости носа и придаточных пазух, реже резекцию доли легкого (4%) и удаление содержимого орбиты (23%) [12–22].

Общая выживаемость больных COVID-М в течение 90 суток составила 71%. Согласно публика-

циям, выживаемость больных COVID-М составляет 14–71% в зависимости от клинического варианта и распространенности инфекционного процесса [4, 12–22, 26, 27]. Летальность возрастает до 90% при поражении ЦНС. Средняя продолжительность жизни больных от момента диагностики COVID-М варьирует от 10 до 75 дней [4, 12–21, 29, 31].

Наш анализ показал, что негативно влияли на прогноз COVID-М пребывание в ОРИТ, использование ИВЛ, наличие ЦВК, поражение ЦНС и  $\geq 2$  органов. Прогностически благоприятным было применение антимикотической терапии и хирургического лечения.

### Выводы

1. У больных COVID-19 риск развития мукормикоза был достоверно повышен при сахарном диабете ( $OR=49$ ) и избыточной массе тела ( $OR=4,75$ ), а также при использовании высоких ( $\geq 100$  мг в сутки по преднизолону) доз глюкокортикостероидов ( $OR=4,762$ ), особенно  $\geq 10$  суток ( $OR=25,4$ ).

2. Основной локализацией мукормикоза у больных COVID-19 были околоносовые пазухи (95%) и орбита (68%). Поражение  $\geq 2$  органов выявили у 70% пациентов.

3. Основными возбудителями мукормикоза были *Rhizopus arrhizus* (43%) и неидентифицированные мукормицеты (36%).

4. При развитии мукормикоза общая выживаемость больных COVID-19 в течение 90 дней составила 71%.

5. Достоверно ухудшали прогноз заболевания пребывание в ОРИТ ( $p=0,01$ ), использование ИВЛ ( $p=0,0481$ ), наличие ЦВК ( $p=0,049$ ), поражение ЦНС ( $p=0,016$ ) и  $\geq 2$  органов ( $p=0,048$ ).

6. Прогностически благоприятным было применение антимикотической терапии ( $p=0,03875$ ) и хирургического лечения ( $p=0,046$ ).

### Литература

1. Frias-De-Leon MG, Pinto-Almazan R, Hernandez-Castro R, et al. Epidemiology of systemic mycoses in the COVID-19 pandemic. J Fungi (Basel). 2021;7(7):556.
2. Salmanton-Garcia J, Sprute R, Stemler J, et al. COVID-19-associated pulmonary Aspergillosis, March-August 2020. Emerg Infect Dis. 2021;27(4):1077-1086.
3. Koehler P, Cornely OA, Bottiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. Mycoses. 2020;63(6):528-534.
4. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: Analysis of cases from 18 countries. The Lancet. 2021;Preprint: 33.
5. Rocha ICN, Hasan MM, Goyal S, et al. COVID-19 and mucormycosis syndemic: double health threat to a collapsing healthcare system in India. Trop Med Int Health. 2021;26(9):1016-1018.
6. Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF, 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

7. Salmanton-García J, Koehler P, Kindo A, Falces-Romero I, García-Rodríguez J, Ráčil Z, Chen SC, Klimko N, et al. Needles in a haystack: Extremely rare invasive fungal infections reported in FungiScope®-Global Registry for Emerging Fungal Infections. *J Infect.* 2020 Nov;81(5):802-815. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.015. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798532.
8. Klimko N, Kozlova Y, Khostelidi S, Shadrivova O, Borzova Y, Burygina E, Vasilieva N, Denning DW. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses.* 2015 Oct;58 Suppl 5:58-62. doi: 10.1111/myc.12388. PMID: 26449508.
9. Sen, M., Honavar, S. G., Bansal, R., Sengupta, S., Rao, R., et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India – Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian journal of ophthalmology*, 69(7), 1670 – 1692. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_1565\\_21](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1565_21)
10. Prakash H, Chakrabarti A. Epidemiology of Mucormycosis in India. *Microorganisms.* 2021;9(3):523. Published 2021 Mar 4. doi:10.3390/microorganisms9030523
11. Bellanger AP, Navellou JC, Lepiller Q, et al. Mixed mold infection with *Aspergillus fumigatus* and *Rhizopus microsporus* in a severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patient. *Infect Dis now.* 2021;51(7):633-635.
12. Seidel D, Simon M, Sprute R, et al. Results from a national survey on COVID-19-associated mucormycosis in Germany: 13 patients from six tertiary hospitals. *Mycoses.* 2021;00:1 – 7. <https://doi.org/10.1111/myc.1337>
13. Buil JB, van Zanten ARH, Bentvelsen RG, et al. Case series of four secondary mucormycosis infections in COVID-19 patients, the Netherlands. *Euro Surveill.* 2021;26(23):2100510.
14. Evert K, Dienemann T, Brochhausen C, et al. Autopsy findings after long-term treatment of COVID-19 patients with microbiological correlation. *Virchows Arch.* 2021;479(1):97-108.
15. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a postmortem study. *Lancet Microbe.* 2020;1(6):e245-e253.
16. Zurl C, Hoenigl M, Schulz E, et al. Autopsy proven pulmonary Mucormycosis due to *Rhizopus microsporus* in a critically ill COVID-19 patient with underlying hematological malignancy. *J Fungi (Basel).* 2021;7(2):88. 17. Pasero D, Sanna S, Liperi C, et al. A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection.* 2020;49(5):1055-1060
17. Placik DA, Taylor WL, Wnuk NM. 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. [PMC free article] [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar]
18. Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus.* 2020;12(9):e10726. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Monte Junior ESD, Santos M, Ribeiro IB 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. [PMC free article] [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar]
20. Pasero D, Sanna S, Liperi C, et al. challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection.* 2020 Dec 17:1 – 6. doi: 10.1007/s15010-020-01561-x. Epub ahead of print. PMID: 33331988; PMCID: PMC7745708.
21. Mekonnen ZK, Ashraf DC, Jankowski T, et al. Acute Invasive Rhino-Orbital Mucormycosis in a Patient With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020. 10.1097/IOP.0000000000001889. [PMC free article] [PubMed]
22. Zurl C, Hoenigl M, Schulz E, Hatzl S, Gorkiewicz G, Krause R, et al. Autopsy Proven Pulmonary Mucormycosis Due to *Rhizopus microsporus* in a Critically Ill COVID-19 Patient with Underlying Hematological Malignancy. *J Fungi (Basel).* 2021 Jan 27;7(2):88. doi: 10.3390/jof7020088. PMID: 33513875; PMCID: PMC7912223.
23. Хостелиди, С.Н. Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы / С.Н. Хостелиди [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2021. — Т. 23, № 3. — С. 255 – 262.
24. Donnelly J.P., Chen SC, Kauffman CA. 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. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 6, 15 September 2020, p.1367 – 1376, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
25. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10, 08.02.2021. <https://static0.minzdrav.gov.ru>
26. Prakash H, Skiada A, Paul RA, Chakrabarti A, Rudramurthy SM. Connecting the Dots: Interplay of Pathogenic Mechanisms between COVID-19 Disease and Mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2021;7(8):616. Published 2021 Jul 29. doi:10.3390/jof7080616
27. Prakash H, Singh S, Rudramurthy S, Singh P, Mehta N, Shaw D, et al. An aero mycological analysis of mucormycetes in indoor and outdoor environments of Northern India. *Med Mycol.* 2020;58(1):118 – 23. <https://doi.org/10.1093/Mmy/Myz031>
28. Хостелиди, С.Н. Клинико-лабораторные особенности мукормикоза у взрослых / С.Н. Хостелиди [и др.] // Проблемы медицинской микологии. — 2020. — Т. 22, № 2. — С. 22 – 28.
29. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, Hegde R, Tripathi KK, Kale PG, Rao PS, Haldirpur D, Bonanthaya K. 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 Mar 6:1-8. doi: 10.1007/s12663-021-01532-1. Epub ahead of print. PMID: 33716414; PMCID: PMC7936599.
30. Sarkar S, Gokhale T, Choudhury SS, Deb AK. COVID-19 and orbital mucormycosis. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Apr;69(4):1002-1004. doi: 10.4103/ijo.IJO\_3763\_20. PMID: 33727483; PMCID: PMC8012924.
31. Kumar M, Sarma DK, Shubham S, 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.
32. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, 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.

## References

1. Frias-De-Leon MG, Pinto-Almazan R, Hernandez-Castro R, et al. Epidemiology of systemic mycoses in the COVID-19 pandemic. *J Fungi (Basel).* 2021;7(7):556.
2. Salmanton-Garcia J, Sprute R, Stemler J, et al. COVID-19-associated pulmonary Aspergillosis, March-August 2020. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(4):1077-1086.
3. Koehler P, Cornely OA, Bottiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2020;63(6):528-534.

4. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: Analysis of cases from 18 countries. *The Lancet*. 2021;Preprint: 33.
5. Rocha ICN, Hasan MM, Goyal S, et al. COVID-19 and mucormycosis syndemic: double health threat to a collapsing healthcare system in India. *Trop Med Int Health*. 2021;26(9):1016-1018.
6. Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF, 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.
7. Salmanton-García J, Koehler P, Kindo A, Falces-Romero I, García-Rodríguez J, Ráčil Z, Chen SC, Klimko N, et al. Needles in a haystack: Extremely rare invasive fungal infections reported in FungiScope®-Global Registry for Emerging Fungal Infections. *J Infect*. 2020 Nov;81(5):802-815. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.015. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798532.
8. Klimko N, Kozlova Y, Khostelidi S, Shadrivova O, Borzova Y, Burygina E, Vasilieva N, Denning DW. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses*. 2015 Oct;58 Suppl 5:58-62. doi: 10.1111/myc.12388. PMID: 26449508.
9. Sen, M., Honavar, S. G., Bansal, R., Sengupta, S., Rao, R., et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India - Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian journal of ophthalmology*, 69(7), 1670 – 1692. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_1565\\_21](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1565_21)
10. Prakash H, Chakrabarti A. Epidemiology of Mucormycosis in India. *Microorganisms*. 2021;9(3):523. Published 2021 Mar 4. doi:10.3390/microorganisms9030523
11. Bellanger AP, Navellou JC, Lepiller Q, et al. Mixed mold infection with *Aspergillus fumigatus* and *Rhizopus microsporus* in a severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patient. *Infect Dis now*. 2021;51(7):633-635.
12. Seidel D, Simon M, Sprute R, et al. Results from a national survey on COVID-19-associated mucormycosis in Germany: 13 patients from six tertiary hospitals. *Mycoses*. 2021;00:1 – 7. <https://doi.org/10.1111/myc.1337>
13. Buil JB, van Zanten ARH, Bentvelsen RG, et al. Case series of four secondary mucormycosis infections in COVID-19 patients, the Netherlands. *Euro Surveill*. 2021;26(23):2100510.
14. Evert K, Dienemann T, Brochhausen C, et al. Autopsy findings after long-term treatment of COVID-19 patients with microbiological correlation. *Virchows Arch*. 2021;479(1):97-108.
15. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a postmortem study. *Lancet Microbe*. 2020;1(6):e245-e253.
16. Zurl C, Hoenigl M, Schulz E, et al. Autopsy proven pulmonary Mucormycosis due to *Rhizopus microsporus* in a critically ill COVID-19 patient with underlying hematological malignancy. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(2):88.
17. Pasero D, Sanna S, Liperi C, et al. A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection*. 2020;49(5):1055-1060
17. Placik DA, Taylor WL, Wnuk NM. 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. [PMC free article] [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar]
18. Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus*. 2020;12(9):e10726. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Monte Junior ESD, Santos M, Ribeiro IB 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. [PMC free article] [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar]
20. Pasero D, Sanna S, Liperi C, et al. Challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection*. 2020 Dec 17:1 – 6. doi: 10.1007/s15010-020-01561-x. Epub ahead of print. PMID: 33331988; PMCID: PMC7745708.
21. Mekonnen ZK, Ashraf DC, Jankowski T, et al. Acute Invasive Rhino-Orbital Mucormycosis in a Patient With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020. 10.1097/IOP.0000000000001889. [PMC free article] [PubMed]
22. Zurl C, Hoenigl M, Schulz E, Hatzl S, Gorkiewicz G, Krause R, et al. Autopsy Proven Pulmonary Mucormycosis Due to *Rhizopus microsporus* in a Critically Ill COVID-19 Patient with Underlying Hematological Malignancy. *J Fungi (Basel)*. 2021 Jan 27;7(2):88. doi: 10.3390/jof7020088. PMID: 33513875; PMCID: PMC7912223.
23. Khostelidi S.N., Zajcev V.A., Pelih E.V., Yashina E.YU., Rodionova O.N., Bogomolova T.S. Mukormikoz na fone COVID-19: opisanie klinicheskogo sluchaya i obzor literatury. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. – 2021. T.23, №3. — C.255-262.
24. Donnelly J.P., Chen SC, Kauffman CA. 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. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 6, 15 September 2020, p.1367 – 1376, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
25. Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)». Versiya 10, 08.02.2021. <https://static-0.minzdrav.gov.ru>
26. Prakash H, Skiada A, Paul RA, Chakrabarti A, Rudramurthy SM. Connecting the Dots: Interplay of Pathogenic Mechanisms between COVID-19 Disease and Mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(8):616. Published 2021 Jul 29. doi:10.3390/jof7080616
27. Prakash H, Singh S, Rudramurthy S, Singh P, Mehta N, Shaw D, et al. An aero mycological analysis of mucormycetes in indoor and outdoor environments of Northern India. *Med Mycol*. 2020;58(1):118 – 23. <https://doi.org/10.1093/Mmy/Myz031>
28. Khostelidi S.N., Shadrivova O.V., Borzova YU.V., Desyatik E.A., Nikolaeva N.G., Bogomolova T.S. i drugie. Kliniko-laboratornye osobennosti mukormikoza u vzroslykh. *Problemy medicinskoj mikologii*. – 2020. — T.22, №2. — C.22-28.
29. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, Hegde R, Tripathi KK, Kale PG, Rao PS, Haldipur D, Bonanthaya K. 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 Mar 6:1-8. doi: 10.1007/s12663-021-01532-1. Epub ahead of print. PMID: 33716414; PMCID: PMC7936599.
30. Sarkar S, Gokhale T, Choudhury SS, Deb AK. COVID-19 and orbital mucormycosis. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Apr;69(4):1002-1004. doi: 10.4103/ijo.IJO\_3763\_20. PMID: 33727483; PMCID: PMC8012924.
31. Kumar M, Sarma DK, Shubham S, 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.
32. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, 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.



---

**Авторский коллектив:**

*Хостелиди Софья Николаевна* — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: sofianic@mail.ru

*Зайцев Вагим Александрович* — заведующий отделением отоларингологии Клинической больницы скорой медицинской помощи № 15; тел.: 8(8442)67-11-53, e-mail: ent-volgograd@yandex.ru

*Вартанян Сейран Ашотович* — заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии Краевой клинической больницы скорой медицинской помощи; тел.: 8(861)252-16-79, e-mail: seiran.vartanyan@yandex.ru

*Никитин Никита Александрович* — заведующий отделением отоларингологии Курской областной многопрофильной клинической больницы; тел.: 8(4712)35-96-11, e-mail: nikitin\_n\_a@mail.ru

*Евтух Григорий Николаевич* — заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии Областной клинической больницы № 2; тел.: 8(3452)56-22-02, e-mail: evtux.grig@yandex.ru

*Гилялов Марат Наильевич* — заведующий отделением отоларингологии Республиканской клинической больницы; тел.: 8(843)231-20-90; e-mail: gilyalov\_m@mail.ru

*Портнов Глеб Валерьевич* — доцент кафедры отоларингологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-71-76, e-mail: gleb\_portnov@mail.ru

*Зубарева Анна Анатольевна* — профессор кафедры отоларингологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)338-71-76, e-mail: zubareva@bk.ru

*Баранова Ирина Бембиевна* — врач-хирург отделения челюстно-лицевой хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-71-78, e-mail: opmu@spb-gmu.ru

*Богомолова Татьяна Сергеевна* — заведующая научно-исследовательской лабораторией микологического мониторинга и биологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(812)510-62-69, e-mail: tatiyana.bogomolova@szgmu.ru

*Авдеенко Юрий Леонидович* — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии и цитологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)5106269, e-mail: Yurii.Avdeenko@szgmu.ru

*Шагдривова Ольга Витальевна* — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: olshadr@mail.ru

*Десятик Екатерина Александровна* — врач-аллерголог-иммунолог микологической клиники Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8(812)303-51-41, e-mail: Ekaterina.desiyatik@szgmu.ru

*Шагдильева Елена Владимировна* — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: Elena.Shagdileeva@szgmu.ru

*Борзова Юлия Владимировна* — заведующая микологической клиникой Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: (812)510-62-40, e-mail: yuliya.borzova@szgmu.ru

*Криволапов Юрий Александрович* — заведующий патолого-анатомическим отделением клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-50-39, e-mail: info.pathology@szgmu.ru

*Васильева Наталья Всеволодовна* — директор Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-50-00, e-mail: natalya.vasileva@szgmu.ru

*Климко Николай Николаевич* — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n\_klimko@mail.ru