



МУКОРМИКОЗ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В РОССИИ: АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРА

С.Н. Хостелиди¹, С.А. Вартамян², А.О. Чарушин³, А.В. Вагин¹, О.П. Козлова¹, Т.С. Богомолова¹, С.М. Игнатьева¹, Ю.Л. Авдеенко¹, Ю.В. Борзова¹, Н.В. Васильева¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, Краснодар, Россия

³Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Mucormycosis in patients with diabetes mellitus in Russia: registry data analysis

S.N. Khostelidi¹, S.A. Vartanyan², A.O. Charushin³, A.V. Vagin¹, O.P. Kozlova¹, T.S. Bogomolova¹, S.M. Ignatyeva¹, Yu.L. Avdeenko¹, Yu.V. Borzova¹, N.V. Vasilyeva¹

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

²Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Krasnodar, Russia

³Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia

Резюме

С 2002 по 2024 г. в регистр больных мукоормикозом проспективно включили 100 пациентов с мукоормикозом. Диагноз был установлен на основании критериев EORTC/MSGERC 2019, 2020. Мукоормикоз развивался на фоне сахарного диабета 2 типа у 10 % пациентов, 1 типа у 7 %, у 83 % после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 и терапии глюкокортикостероидами. Средний уровень гликемии на день постановки диагноза – 17 ммоль/л. Другими факторами риска были кетоацидоз – 48 %, применение стероидов – 85 %, лимфоцитопения – 44 %. Преимущественно диагностировали поражение околоносовых пазух – 93 %, реже – тканей орбиты (70 %), центральной нервной системы (37 %), кожи (25 %), легких (8 %), почек (1 %). Антимикотическую терапию применяли у 96 % больных. Использовали позаконазол (69 %), амфотерицин В дезоксихолат (59 %), липидные формы амфотерицина В (25 %), исавуконазол (17 %). Хирургическое лечение применяли у 97 % пациентов. Общая 12-недельная выживаемость пациентов с мукоормикозом на фоне сахарного диабета составила 80 %.

Ключевые слова: *Rhizopus spp.*, мукоормикоз, микотический синусит, сахарный диабет, рино-орбито-церебральный мукоормикоз.

Введение

Мукоормикоз – тяжелое заболевание с высокой летальностью, вызываемое грибами порядка *Mucorales*, преимущественно у иммунокомпрометированных больных. Заболеваемость мукоормикозом растет во всем мире. Средние показатели в странах Европы соответствовали от 0,06 до 0,3 случаев на 100 000 населения в год в 2006 – 2014 гг. [1].

В последнее десятилетие число случаев заболевания выросло с 0,04 до 0,12 на 100 000 населения в

Abstract

We observed 100 patients with mucormycosis from 2002 to 2024. We used the EORTC/MSGERC 2019, 2020 criteria for diagnosing mucormycosis. Mucormycosis developed against the background of type 2 diabetes mellitus in 10 % of patients, type 1 in 7 %, in 83 % – after coronavirus infection COVID-19 and glucocorticosteroid therapy. The average glycemia level on the day of diagnosis of mucormycosis was 17 mmol / l. Other risk factors were ketoacidosis – 48 %, use of glucocorticosteroids – 85 %, lymphocytopenia 44 %. The main clinical variant was rhino-orbitocerebral mucormycosis – 93 %. Less frequently were mucormycosis of brain (37 %), skin (25 %), lungs (8 %), kidneys (1 %). Antifungal therapy was used in 96 % of patients: posaconazole (69 %), amphotericin B deoxycholate (59 %), lipid forms of amphotericin B (25 %), isavuconazole (17 %). Surgical treatment used 97 %. 12 weeks overall survival was 80 %.

Key words: *Rhizopus spp.*, mucormycosis, mycotic sinusitis, diabetes mellitus, rhino-orbitocerebral mucormycosis.

год. В глобальном исследовании мукоормикоза проведенного в США в 2005 г., было показано, что основным фоновым заболеванием на тот период был сахарный диабет (СД) [2]. Позже в США и странах Европы стало очевидно, что спектр фоновой патологии сместился в сторону онкогематологических заболеваний [3]. В крупнейшем реестре рабочей группы Европейской конфедерации медицинской микологии (ЕСМID) было проанализировано 230 случаев с 2005 по 2007 г., и было обнаружено,

что мукормикоз развился на фоне сахарного диабета у 9% пациентов [4].

Несмотря на то, что мукоромицеты распространены повсеместно, отмечено преобладание мукормикоза в Азии, например, в Индии заболеваемость была 14 случаев на 100 000 населения в год, что примерно в 80 раз выше, чем европейских странах, что было связано в том числе с более частым развитием декомпенсированного диабета. Рост заболеваемости был отмечен во время второй волны пандемии COVID-19. Более чем у 70% больных COVID-ассоциированным мукормикозом также отмечали повышенный уровень гликемии [5–7]. Сахарный диабет был основным фоновым состоянием в Иране, Пакистане, Турции [8–10], а также в Мексике (72%) и других странах Северной и Южной Америки (до 52%) [11, 12]. Диабет также был ведущим заболеванием в исследовании Stemler et al. (2020) в странах Ближнего Востока и Северной Африки [13]. Jeong W. et al. провели мета-анализ всех опубликованных случаев мукормикоза на 2018 г. По данным этого исследования, сахарный диабет остается наиболее частым фоновым заболеванием (40%) [3].

В период пандемии COVID-19 значительно увеличилось число случаев мукормикоза во всем мире. В Индии на фоне новой короновирусной инфекции в июле 2021 г. сообщалось о 2826 случаях за 5 мес. в одном из стационаров [14]. При этом уже осенью появилась информация о 47 000 больных мукормикозом, ассоциированным с COVID-19 (COVID-M) [15]. Чтобы подчеркнуть степень серьезности заболевания, мукормикоз был отнесен к опасным инфекциям, и каждый случай его подлежал регистрации [15]. В других странах также отмечен рост заболеваемости мукормикозом, описаны серии случаев COVID-M в Германии, Франции, Иране и других странах [16–20].

В России распространенность мукормикоза до пандемии COVID-19 составляла 16 человек на 10 000 000 населения в год [21]. В период пандемии новой короновирусной инфекции число случаев заболевания значимо увеличилось (практически в 10 раз) [22]. При этом исследования показали, что у пациентов с COVID-ассоциированным сахарным диабетом, обусловленным воздействием вируса на поджелудочную железу, и стероид-ассоциированным диабетом ятрогенного генеза развитие мукормикоза наблюдали значительно чаще [22].

В настоящее время особенности течения мукормикоза у пациентов с сахарным диабетом в РФ изучены недостаточно. В отечественной литературе представлены отдельные клинические случаи, без систематизации данных, анализа факторов риска и эффективности лечения у данной категории больных [23–31].

Цель исследования – изучение фоновых заболеваний, факторов риска, этиологии, клинических и диагностических особенностей, а также результатов лечения мукормикоза у пациентов с сахарным диабетом.

Материалы и методы исследования

Провели проспективное наблюдательное исследование пациентов с мукормикозом на базе кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Был создан регистр больных мукормикозом [32], в который с 2002 по 2024 г. проспективно включили 210 пациентов, из них 100 пациентов (47%) с мукормикозом, развившимся на фоне сахарного диабета, в возрасте от 14 до 83 лет. Кроме демографических данных, учитывали более 200 показателей, включая данные анамнеза заболевания и жизни пациентов, наличие факторов риска развития инвазивных микозов, результаты обследования и лечения. Для диагностики мукормикоза проводили компьютерную томографию (КТ) околоносовых пазух (ОНП), орбиты, центральной нервной системы (ЦНС), легких, а также магнитную резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости, головного мозга и т.д. Для получения материала для микологического исследования применяли фибробронхоскопию, риноскопию и биопсию тканей из очага поражения.

Лабораторная диагностика включала прямую микроскопию нативных и окрашенных (калькофлуором белым) препаратов, культуральные исследования биообразцов из пораженного органа и гистологические исследования со специфическими окрасками (метод ПАС и метод Гоморри – Грокотта).

Диагностировали мукормикоз и оценивали эффективность антифунгальной терапии на основании критериев, предложенных Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и группой, исследующей микозы (Mycoses Study Group Education and Research Consortium), пересмотренные в 2019 и 2020 гг. [33, 34].

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2016 и Statistica 13.1 (StatSoft, Inc., США).

Результаты исследования

Анализ данных регистра больных мукормикозом показал, что сахарный диабет как основное фоновое заболевание выявили у 100 пациентов. Большую часть больных составили взрослые – 97%, дети – 3%. Медиана возраста пациентов – 59 лет (Q1 – Q3 – 43; 65). Мужчины – 58%, женщины – 42%.

Основными фоновыми заболеваниями были: сахарный диабет 1 типа – 10%, 2 типа – 7%. В 83%

случаев мукормикоз развивался после перенесенной инфекции COVID-19 и стероид-ассоциированного сахарного диабета. Дополнительными фоновыми состояниями были: COVID-19 – 83%, ишемическая болезнь сердца – 66%, избыточная масса тела (ИМТ более 30%) – 37%, онкогематологические заболевания – 3%, предшествующий бактериальный синусит – 3%.

Изучение факторов риска показало, что уровень гликемии у пациентов с мукормикозом составил в среднем 17 ммоль/л (Ме Q1–Q3 – 11; 22) в день постановки диагноза (+/- 3 сут). Уровень гликемии, превышающий 10 ммоль/л, выявили у 77% больных, при этом лабораторно кетоацидоз подтвердили только у 48%. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) отмечали у 85% пациентов. Исследование показало, что средняя доза ГКС в пересчете по преднизолону у больных COVID-ассоциированным мукормикозом и сахарным диабетом составила 140 мг/сутки, а средняя продолжительность использования препаратов составила 25 дней. Таким образом, средняя доза ГКС у 85 пациентов, получавших данную терапию, превышала 1,5 мг/кг/сут. Другим фактором риска развития мукормикоза была лимфоцитопения – 44% у пациентов с COVID-ассоциированным мукормикозом и сахарным диабетом и 15% у пациентов с сахарным диабетом без COVID-19. Медиана продолжительности лимфоцитопении составила 10 сут (Q1Q3 = 5; 32).

Наиболее часто диагностировали поражение околоносовых пазух (93%), ткани орбиты (70%), ЦНС (37%), кожи (25%). Реже диагностировали мукормикоз легких (8%), почки (1%). Распространенный мукормикоз с поражением 2 и более анатомических структур наблюдали у 48% пациентов: ОНП и орбиты; ОНП, орбиты и ЦНС; ОНП и легких.

Основными клиническими признаками мукормикоза были локальный болевой синдром (95%), «черный струп» (рис. 1) кожи и/или слизистых (72%), нарушение зрения (71%), парестезии (65%), повышение температуры тела выше 38,5°C (32%), одышка (25%), кровотечение носовое/легочное (25%) и кашель (8%).

Для уточнения локализации инфекционного процесса использовали различные методы визуализации: КТ ОНП (100%) (рис. 2), КТ легких (30%) (рис. 3), МРТ ЦНС (60%) (рис. 4). У больных с поражением легких (n=8) на начальных этапах заболевания выявляли очагово-инфильтративные изменения, одностороннее поражение – у 67% больных, двустороннее – у 33%. Гидроторакс выявили у 90% больных, симптом «серпа» – у 25%, «обратного ореола» – у 37%.



Рис. 1. Некроз тканей («черный струп») при рино-орбито-церебральном COVID-ассоциированным мукормикозе у пациентки со стероид-ассоциированным сахарным диабетом

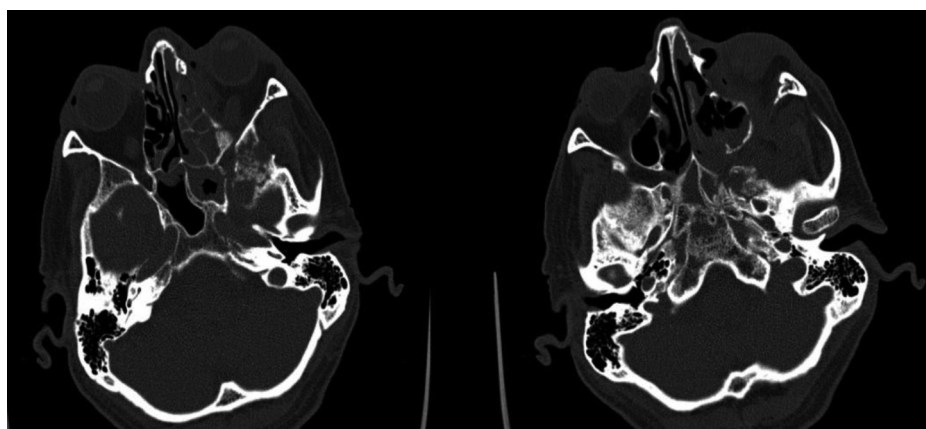


Рис. 2. КТ-признаки поражения ОНП у больного мукормикозом на фоне COVID-19 и стероид-ассоциированного сахарного диабета

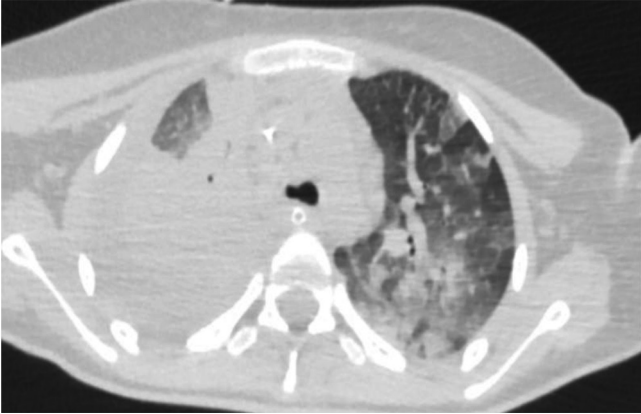


Рис. 3. КТ-признаки поражения органов грудной полости у больного мукормикозом на фоне СД 1 типа



Рис. 4. Очаговые изменения головного мозга у больного СД 2 типа (МРТ)

Признаки поражения ОНП выявили у 93% всех пациентов. Наиболее часто выявляли остеодеструкцию верхней челюсти с поражением слизистых тканей верхнечелюстной пазухи (92%), реже решетчатого лабиринта (64%), лобных пазух (64%), основной пазухи (65%). Тромбоз кавернозного синуса выявляли у 70% пациентов. Деструкции стенок орбиты выявляли у 70% пациентов.

С целью идентификации возбудителя заболевания осуществляли забор материал из очагов поражения для микологического исследования. В тканях из очага поражения выявляли наличие возбудителя у 96% пациентов при выполнении прямой микроскопии с калькофлюором белым и при гистологическом исследовании. Во всех образцах выявляли наличие широких нитей несептированного мицелия, ветвящегося под прямым углом (рис. 5, 6).

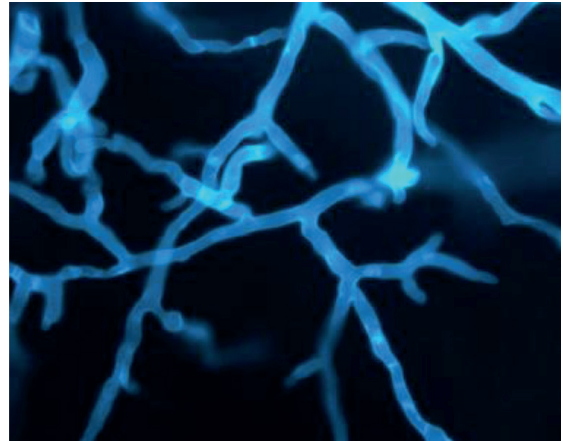


Рис. 5. Широкие нити несептированного мицелия в послеоперационном материале из ОНП у пациентки с рино-орбитоцеребральным мукормикозом на фоне сахарного диабета 1 типа. Микроскопия с калькофлюором белым, ув. $\times 400$

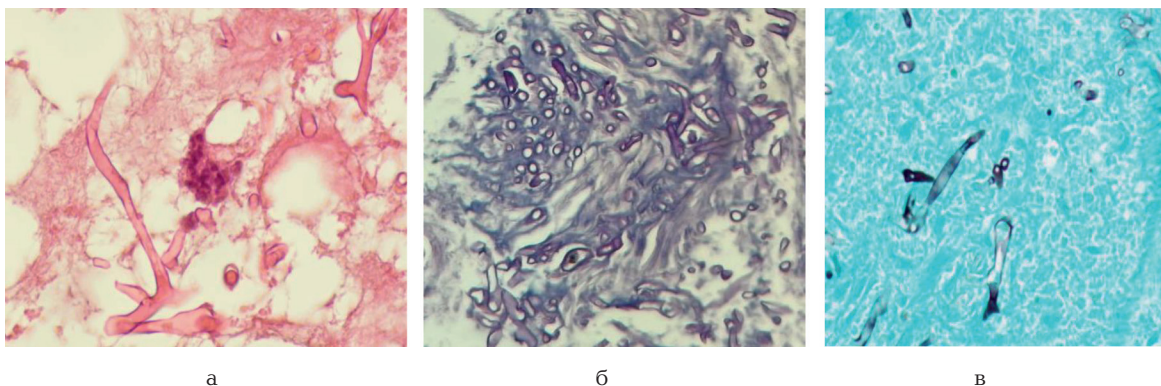


Рис. 6. Широкие нити несептированного мицелия в послеоперационном материале из ОНП у пациентки с рино-орбито-церебральным мукормикозом на фоне COVID-19 и стероид-ассоциированного сахарного диабета. Гистологический препарат: а – окраска гематоксилин-эозином; б – окраска ПАС-методом; в – окраска по Грокоту (серебром), ув. $\times 400$

Высев мукоромицетов из биологического материала пациентов с микроскопически или гистологически подтвержденным мукормикозом был получен только в 25% случаев. Возбудителями мукормикоза у пациентов с сахарным диабетом были: *Rhizopus arrhizus* (32%) (рис. 7), *Lichtheimia corymbifera* (16%), *Mucor spp.* (8%). Не смогли идентифицировать возбудителя в 44% случаев (результаты были зарегистрированы по данным локальных лабораторий). На основе секвенирования ITS рДНК были идентифицированы микромицеты в 14 случаях, наиболее часто выявляли *Rhizopus arrhizus* и *Lichtheimia corymbifera*.

Антимикотическую терапию мукормикоза проводили у 96% пациентов (у 4 больных диагноз был подтвержден по данным аутопсии).

Применяли: позаконазол (800 мг/сут) — 69%, амфотерицина В деозоксихолат (1 мг/кг/сутки) — 59%, липидный комплекс амфотерицина В (3–5 мг/кг/сут) — 18%, изавуконазол (600 мг в первые 2 сут, затем 200 мг/сут) — 17%, липосомальный амфотерицин В (5 мг/кг/сут) — 7%, эхинокандины (каспофунгин, микафунгин) — 4%. Медиана продолжительности антимикотической терапии составила 67 дней (Q1Q3 = 30, 84). Комбинированную терапию получали 7% больных. Использовали следующие комбинации препаратов: эхинокандины и амфотерицина В деозоксихолат, эхинокандины и липидный комплекс амфотерицина В, липидный комплекс амфотерицина В и позаконазол, липосомальный амфотерицина В и изавуконазол. Медиана продолжительности комбинированной антимикотической терапии составила 14 дней (Q1Q3 = 10, 88).

Хирургическое лечение проводили 97% больным. Выполняли синусотомии, лобэктомии, некрэктомию кожи и мягких тканей, нефрэктомия, энуклеацию глазного яблока. Наиболее часто хирургическую санацию проводили на 1–3-й день

от постановки диагноза. В тоже время выполнение радикальных оперативных вмешательств в отдельных случаях откладывали до 64 сут от начала заболевания, ожидая стабилизации состояния пациента. При контрольном обследовании (на 7–14-е сутки от момента постановки диагноза) стабилизацию по КТ и лабораторным признакам или улучшение состояния выявляли у 64% пациентов. Прогрессирование инфекции диагностировали у 20% больных, несмотря на терапию, что мы связываем прежде всего с плохо контролируемым фоновым состоянием (сахарным диабетом), поздней диагностикой, отсроченным хирургическим лечением и использованием противогрибковых препаратов, не относящихся к первой линии терапии.

Общая 12-недельная выживаемость пациентов с сахарным диабетом, осложненным мукормикозом, составляет 80%, в течение года — 75%. Медиана продолжительности жизни составила 6 месяцев (Q1–Q3 = 2, 5, 8) (рис. 8, 9).

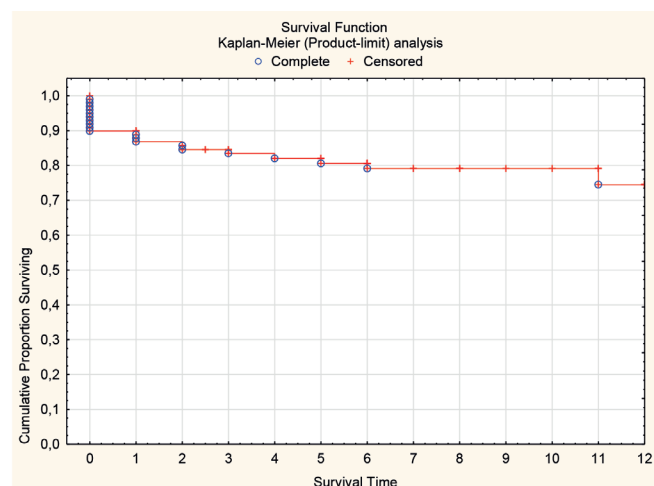


Рис. 8. Общая выживаемость пациентов с сахарным диабетом, осложненным мукормикозом, в течение 12 месяцев

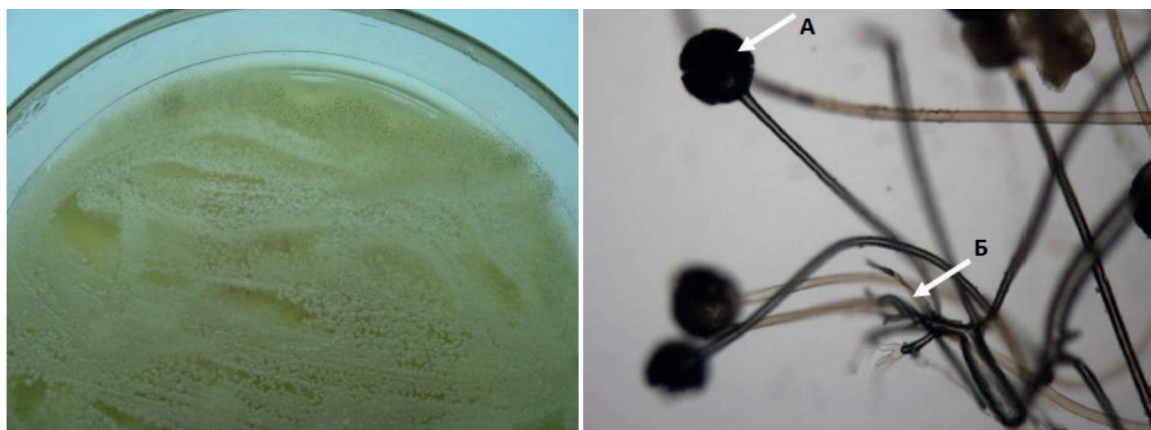


Рис. 7. Рост *Rhizopus arrhizus* на среде Сабуро и прямая микроскопия полученной культуры микромицетов

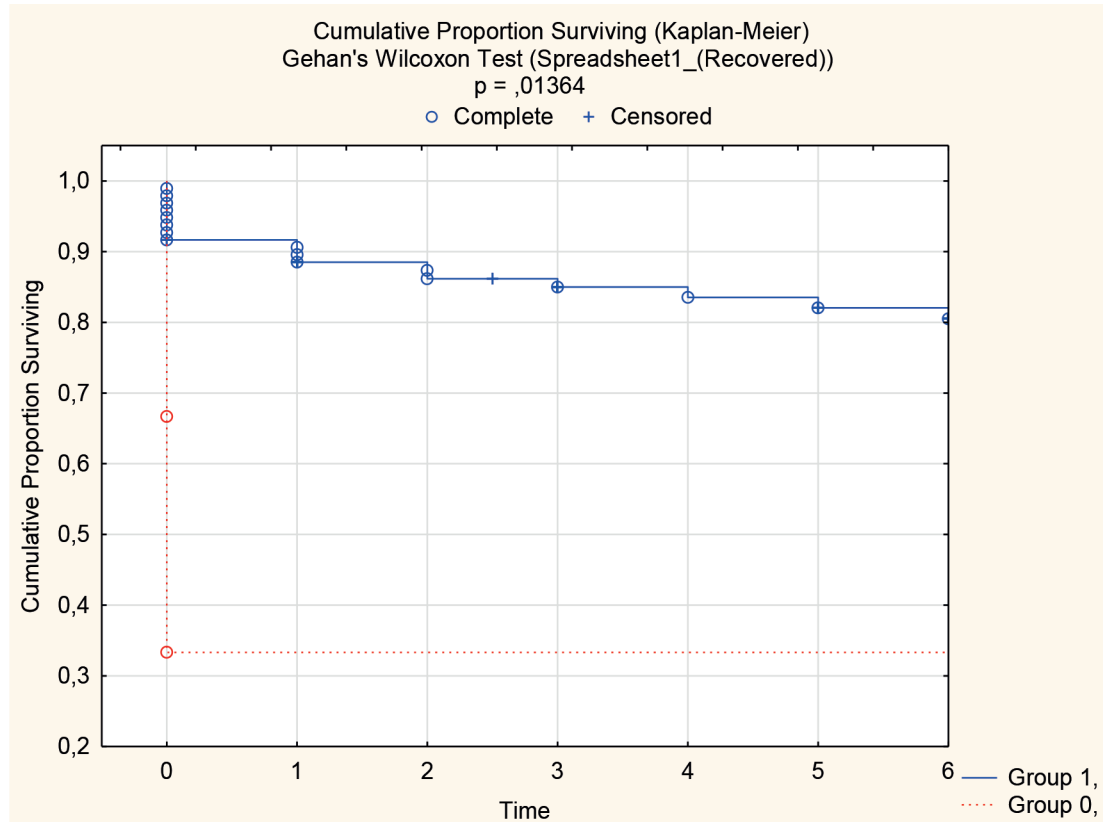


Рис. 9. Выживаемость пациентов с сахарным диабетом, осложненным мукормикозом, при использовании хирургических методов лечения

Анализ выживаемости у пациентов без хирургического лечения показал, что, несмотря на терапию противогрибковыми лекарственными средствами, выживаемость составляет только 33% в течение 12 недель. При последующем наблюдении единственный выживший пациент без хирургического лечения умер вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (аутопсию не проводили).

Обсуждение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 422 млн человек во всем мире живут с сахарным диабетом. Более 1,5 млн пациентов умирают ежегодно от различных осложнений. Считают, что 12% летальных исходов связаны с инфекционными осложнениями диабета [35, 36]. Неконтролируемая гипергликемия приводит к патофизиологическим состояниям, благоприятным для развития микотических инфекций. В ряде исследований было продемонстрировано, что заболеваемость мукормикозом на фоне сахарного диабета во всем мире возросла [37, 38].

Грибы порядка *Mucorales* распространены повсеместно [39], большое количество спор можно обнаружить в разлагающихся растительных остатках, пищевых продуктах, почве. Мукоромикозы

активно используют в производстве литических ферментов, включая амилазы, липазы и протеазы, а также при получении медицинских препаратов, например, стероидов и терпеноидов [40]. В то же время мукоромикозы включены в список «Приоритетных грибковых патогенов» и входят в группу патогенов высокой значимости, преимущественно из-за трудностей диагностики, природной резистентности ко многим противогрибковым препаратам и высокой летальности [41].

Мукормикоз — тяжелая инфекция, развивающаяся в основном у иммунокомпрометированных пациентов. Традиционно основными факторами риска считают: нейтропению 4 степени ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение >10 дней); активное гематологическое заболевание; состояние после алло-ТКСК; состояние после трансплантации солидного органа; длительное применение кортикостероидов в терапевтической дозе кортикостероидов $\geq 0,3$ мг/кг в течение ≥ 3 недель за последние 60 дней; лечение иммунодепрессантами Т-клеток, такими как ингибиторы кальциневрина, блокаторы фактора некроза опухоли-альфа лимфоцитарно-специфические моноклональные антитела, иммуносупрессивные аналоги нуклеозидов за последние 90 дней; лечение В-клеточными иммунодепрессантами, такими как препарат Брутона, ингибиторы тирозинкиназы,

например, ибрутиниб; наследственный тяжелый иммунодефицит (например, хроническая гранулематозная болезнь или тяжелый комбинированный иммунодефицит); острая РТПХ III или IV степени с поражением кишечника, легких или печени, рефрактерная к терапии первой линии стероидами [33, 34].

Сахарный диабет также является одним из наиболее распространенных фоновых заболеваний как в нашем регистре (47%), так и во многих странах мира [7–13, 22]. В тоже время число пациентов с мукормикозом на фоне диабета имеет значительные географические различия. В исследовании Sciada A. et al. (2025) сахарный диабет был зарегистрирован у 74,6% пациентов с мукормикозом из Индии и у 76,6% в Иране [42]. И напротив, было продемонстрировано, что диабет был гораздо менее распространен как фоновое заболевание в европейских странах – 6,9% случаев. Эти данные подтверждают другие национальные европейские исследования [3, 4, 43]. В глобальном систематическом обзоре 851 случаев мукормикоза (с 2000 по 2017 г.) было установлено, что сахарный диабет является основным фоновым заболеванием у 40% пациентов [3], при этом наблюдали аналогичные региональные особенности: чаще диабет-ассоциированный мукормикоз встречается в странах Азии и Африки, чем в странах Европы (46% или 75% vs 36%).

Наше исследование демонстрирует, что при сахарном диабете 1 и 2 типа наиболее часто развивается рино-орбито-церебральный мукормикоз (93%). Эта корреляция также была обнаружена в международных исследованиях, демонстрирующих, что более 70% случаев приходится на данный клинический вариант [42, 43].

Преимущественное поражение ОНП при сахарном диабете можно объяснить особенностями патогенеза заболевания. Споры плесневых мукоромикетов распространены повсеместно и распространяются с потоками воздуха на большие расстояния. Основной путь проникновения спор грибов в организм человека – ингаляционный, через верхние дыхательные пути [22]. Следующим этапом развития мукормикоза является адгезия спор и инвазия гифальной формы в слизистые или кожу [22]. *Mucorales* spp. взаимодействуют с эпителиальными клетками посредством адгезии рецепторов GRP78 и интегрина $\alpha 3\beta 1$ клетки «хозяина» [44]. Рецептор мукоромикетов является регулируемым глюкозой белком 78 (GRP78), а гомолог белка оболочки мукоромикетов 3 (CotH3) является лигандом для GRP78. Таким образом, CotH3 мукоромикетов взаимодействует с GRP78 на назальных эпителиальных клетках, приводя к адгезии и инвазии грибов. Повышенные уровни глюкозы и кетонов вызывают экспрессию вышеуказан-

ных белков, что приводит к инвазии в клетку «хозяина» и ее повреждению. Более крупные споры мукоромикетов рода *Rhizopus* фиксируются в верхних дыхательных путях. Мелкие споры *Lichtheimia* spp. проникают с потоком воздуха в легкие и достигают альвеол, где грибковый CotH7 распознает интегрин $\alpha 3\beta 1$ на альвеолярных клетках. Интегрины высоко экспрессируются на поверхности альвеолоцитов, и сам факт адгезии активизирует эпидермальный фактор роста (EGFR), активирующий процесс инвазии [45].

Другим патогенетическим механизмом, влияющим на процесс инвазии, является состояние кетоацидоза. Измененная рН сыворотки приводит к дисфункции многих сывороточных ферментов. Известно, что трансферрин и гемоглобин при рН 6,88–7,3 теряют способность транспортировать железо ($Fe + 3$), поэтому у пациентов с сахарным диабетом в сыворотке крови имеется большее количество свободного железа, которое усваивается мукоромикетами и активно используется ими для роста [45].

Помимо использования свободного железа ($Fe + 3$), мукоромикеты синтезируют кетонредуктазу, которая позволяет гифам грибов развиваться в кислой среде [46,47]. Изменения ферментативной способности сыворотки крови, связанные с кетоацидозом, обратимы после восстановления ее рН; однако если гипергликемия сохраняется, возможна необратимая дисфункция многих ферментов [48]. По этой причине раннее выявление кетоацидоза особенно важно у пациентов с диабет-ассоциированным мукормикозом. Своевременное лечение, направленное на устранение состояния ацидоза, препятствует инвазии мукоромикетов. С другой стороны, известны исследования о повышенном риске диссеминации мукоромикетов у пациентов, получающих дефероксамин, который является хелатором железа и активно используется для лечения при перегрузке железом [47]. Оказалось, что мукоромикеты могут использовать железо из ферриоксидамина в качестве сидерофора (богатая железом форма дефероксамина) [47].

Также в экспериментах было показано, что интерферон гамма (IFN- γ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) улучшают способность нейтрофилов повреждать гифы *Mucorales* spp. за счет активации кислородного киллинга и высвобождения фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) [44, 49].

Наиболее частыми возбудителями мукормикоза являются *Rhizopus* spp., *Lichtheimia* spp. и *Mucor* spp. Наше исследование продемонстрировало, что в России *Rhizopus* spp. является наиболее распространенным возбудителем (32%), реже *Lichtheimia* spp. Подобный спектр возбудителей описан и в международных исследованиях.

Sciada A. et al. (2025) показали, что *Rhizopus* spp. составили до 48% всех выделенных культур, *Lichtheimia* spp. — до 40% [42]. Gouzien L. в 2024 г. сообщал, что род *Rhizopus* чаще ассоциировали с риноорбито-церебральным мукормикозом и сахарным диабетом во Франции [43]. *L. corymbifera* и *R. microsporus* были преимущественно обнаружены у пациентов гематологического профиля, *L. ramosa* и *M. circinelloides* были основными видами при поражении кожи в результате травм и ожогов [42, 43]. Более редкие мукоромицеты, такие как *Apophysomyces* spp., *Saksenaia* spp. и *Syncephalastrum* spp., были преимущественно обнаружены в Индии и связаны с поражением кожи. Эти виды также чаще выявляли при посттравматическом мукормикозе (при ранениях или стихийных бедствиях) [50, 51].

Диагностика мукормикоза требует многократного исследования лабораторного материала из очагов поражения, что часто трудно выполнимо ввиду тяжести состояния пациентов. При обследовании микроскопические признаки наличия мукормикоза в биосубстратах обнаружили у всех больных. Наиболее часто мукоромицеты идентифицировали при прямой микроскопии, что также согласуется с международными данными (до 77,7%) [42]. Настоящее исследование дополнительно подчеркивает существенную роль этого метода, который является одним из наиболее быстрых (результат должен быть получен в течение нескольких часов). Культуральное исследование было позитивным только у 25% наблюдаемых нами пациентов. Согласно зарубежным данным, выделить мукоромицеты в культуре удавалось до 75–82% [42, 43].

Молекулярная идентификация настоятельно рекомендуется в современных международных клинических рекомендациях [33], но молекулярные методы исследования нативного клинического материала или парафиновых блоков по-прежнему поддерживаются лишь умеренно из-за отсутствия стандартизированных тест-систем. В глобальном национальном исследовании во Франции [43] доля ПЦР-диагностированного мукормикоза увеличилась с 16% в 2012 г. до 91% в 2022 г., при этом в 2022 г. мукормикоз был диагностирован по данным исключительно ПЦР тестов у 50% пациентов. Количественная ПЦР сыворотки (кПЦР) имела решающее значение для диагностики мукормикоза легких у пациентов гематологического профиля, где традиционные методы часто малоэффективны. Широкое использование ПЦР в исследовании во Франции демонстрирует хорошую эффективность специфичных для *Mucorales* ПЦР-реагентов, рекомендуемых на уровне национального здравоохранения [43].

Согласно международным рекомендациям, основными противогрибковыми лекарственными

средствами для лечения мукормикоза являются липосомальный амфотерицин В, изавуконазол и позаконазол [33]. В нашей когорте пациентов чаще использовали позаконазол, липидные формы амфотерицина В, а также изавуконазол. Хотя амфотерицина В дезоксихолат не рекомендуется к применению из-за его значимой токсичности, он может оставаться единственным доступным препаратом в условиях ограниченных ресурсов [42]. Триазол нового поколения — изавуконазол, в настоящее время активно применяется у пациентов с почечной недостаточностью, хорошо распределяется в тканях и имеет меньшее число лекарственных взаимодействий. Наш опыт демонстрирует высокую эффективность препарата в сочетании с хирургическими методами лечения [52].

Следует отметить, что в нашем и ряде зарубежных исследований подчеркивается значимая роль хирургического лечения с достижением чистых краев, а также нормализация уровня гликемии как основного фактора риска [15, 18, 19, 22, 42, 43]. Мы продемонстрировали значимое увеличение выживаемости больных, которым проводили хирургическое лечение. Данный вид лечения рекомендуется проводить в первые 24 ч после постановки диагноза, как и контроль уровня гликемии и купирование кетоацидоза, согласно современным клиническим рекомендациям [22, 33] (рис. 10).

В настоящее время выживаемость пациентов с диабет-ассоциированным мукормикозом в течение 12 недель составляет 80%. Согласно международным данным, выживаемость пациентов с мукормикозом составляет 43,2–82% [22, 42, 43, 53]. Наше исследование демонстрирует, что ранняя диагностика в сочетании с хирургическим лечением и контролем факторов риска значимо улучшает выживаемость пациентов.

Заключение

В заключение следует отметить, что сахарный диабет является одним из наиболее распространенных фоновых заболеваний мукормикоза. Кетоацидоз остается основным фактором риска мукормикоза у данной категории пациентов. Рино-орбито-церебральный мукормикоз — основная клиническая форма заболевания у пациентов с сахарным диабетом. *Rhizopus* spp. является ведущим патогеном в этой когорте больных. Прямая микроскопия с калькофлюором белым является высокочувствительным, специфичным и практичным инструментом для диагностики мукормикоза. ПЦР-методика остается недостаточно используемым методом, несмотря на ее потенциал для ранней диагностики заболевания. Своевременная противогрибковая терапия и хирургическое лечение улучшают показатели выживаемости.

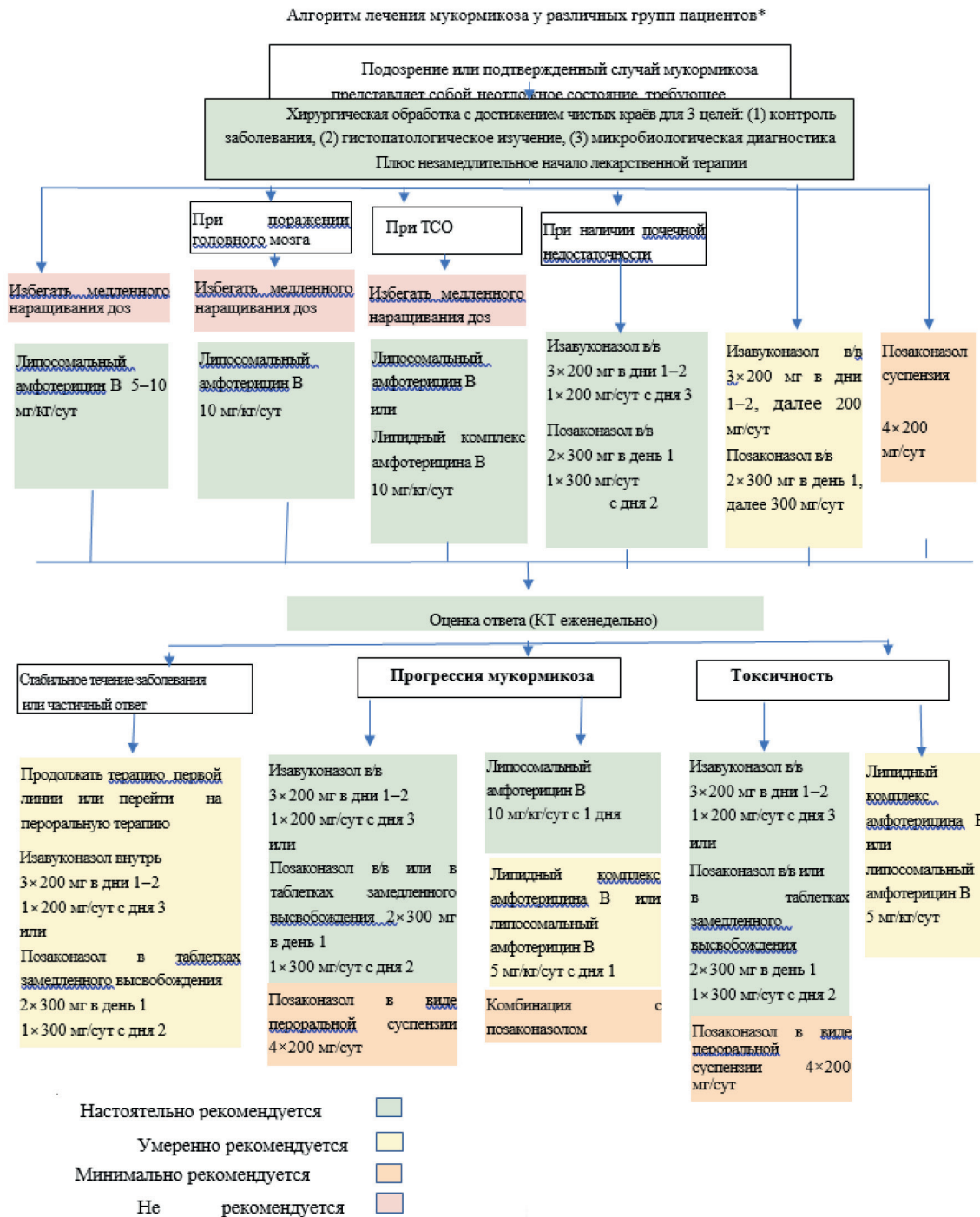


Рис. 10. Алгоритм лечения пациентов с мукормикозом на фоне различных состояний

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiological Trends of Mucormycosis in Europe, Comparison with Other Continents. *Mycopathologia*. 2024;189(6):100. DOI:10.1007/s11046-024-00907-5

2. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634-653. DOI:10.1086/432579.

3. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(1):26-34. DOI:10.1016/j.cmi.2018.07.011

4. Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group

on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1859-1867. DOI:10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x

5. Arora U, Priyadarshi M, Katiyar V, et al. Risk factors for Coronavirus disease-associated mucormycosis. *J Infect.* 2022;84(3):383-390. DOI:10.1016/j.jinf.2021.12.039.

6. All-India Mucormycosis Consortium. Survival and quality-of-life in Mucormycosis: a multicentric ambispective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2025 Jun 12:S1198-743X(25)00286-1. DOI: 10.1016/j.cmi.2025.06.001.

7. Pandey V, Kubre J, Vatsalya T, Ahirwar K, Mehrotra S. A Tragic Tale of Mucormycosis and COVID-19: An Observational Study to Identify Predisposing Risk Factors and Outcomes in a Tertiary Care Centre in Central India. *Cureus.* 2025;17(5):e83479. DOI:10.7759/cureus.83479

8. Dolatabadi S, Ahmadi B, Rezaei-Matehkolaei A, et al. Mucormycosis in Iran: A six-year retrospective experience. *J Mycol Med.* 2018;28(2):269-273. DOI:10.1016/j.mycmed.2018.02.014

9. Zeka AN, Taşbakan M, Pullukçu H, et al. Evaluation of zygomycosis cases by pooled analysis method reported from Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2013;47(4):708-716. DOI:10.5578/mb.5836.

10. Sahin M, Yilmaz M, Mert A, et al. Factors influencing mortality in COVID-19-associated mucormycosis: The international ID-IRI study. *Med Mycol.* 2024;62(7):myae064. DOI:10.1093/mmy/myae064.

11. Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med Mycol.* 2018;56(1):29-43. DOI:10.1093/mmy/myx017

12. Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses.* 2019 Sep;62(9):730-738. DOI: 10.1111/myc.12958.

13. Stemler J, Hamed K, Salmanton-Garc a J, et al. Mucormycosis in the Middle East and North Africa: Analysis of the FungiScope® registry and cases from the literature. *Mycoses.* 2020;63(10):1060-1068. DOI:10.1111/myc.13123.

14. Sen M, Honavar SG, Bansal 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 J Ophthalmol.* 2021;69(7):1670-1692. DOI:10.4103/ijo.IJO_1565_21

15. Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia.* 2021;186(6):739-754. DOI:10.1007/s11046-021-00584-8

16. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe.* 2022;3(7):e543-e552. DOI:10.1016/S2666-5247(21)00237-8

17. 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.* 2022;65(1):103-109. DOI:10.1111/myc.13379

18. Pakdel F, Ahmadi K, Salehi M, et al. Mucormycosis in patients with COVID-19: A cross-sectional descriptive multicentre study from Iran. *Mycoses.* 2021;64(10):1238-1252. DOI:10.1111/myc.13334

19. Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(2):180-190. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00442-2

20. Riad A, Shabaan AA, Issa J, et al. COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): Case-Series and Global Analysis of Mortality Risk Factors. *J Fungi (Basel).* 2021;7(10):837. DOI:10.3390/jof7100837

21. Климко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н. и др. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели LIFE PROGRAM. *Проблемы медицинской микологии.* 2014;6(1):3-8.

22. Хостелиди С.Н. Тяжелые грибковые инфекции, вызванные редкими возбудителями: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург, 2023: 314 с.

23. Нуртдинова Г.М., Сулейманов А.М., Баязитов Я.И. и др. Клинический случай мукомормикоза у больной COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(11):1320 – 1325.

24. Кулагина Л. Ю., Курбанов А. Р. Случаи заболеваний мукомормикозом в республиканской клинической больнице города Казани. *ГЛАВВРАЧ.* 2022;9. 24.

25. Чарушин О.А., Хостелиди С. Н., Боровинский Р. И. и др. Случай успешного лечения риноорбитального мукомормикоза у больной COVID-19 в Пермском крае *Проблемы медицинской микологии.* 2022;24(3):13-19.

26. Макаров А. А., Оразвалиев А. И., Ушаков Р. В., Жабко Е. В. Рино-орбито-церебральный мукомормикоз, ассоциированный с COVID-19 и диабетом *Российская ринология.* 2022;30(3):210-216.

27. Ребятникова М. А., Евтух Г. Н., Рудзевич А. В. и др. Случаи мукомормикоза после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в многопрофильном стационаре. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022;24(S1):30.

28. Бойко Н. В., Колесников В. Н., Ханамиров А. А. и др. COVID-19-ассоциированный синоорбитальный мукомормикоз. *Вестник оториноларингологии.* 2023;88(2):31-37.

29. Хостелиди С. Н., Зайцев В. А., Пелих Е. В. и др. Мукомормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021;23(3):255-262.

30. Смирнов А.В., Ермилов В.В., Сасин А.Н., и др. Летальный случай риноцеребрального мукомормикоза на фоне сахарного диабета 2-го типа. *Архив патологии.* 2024;86(3):52-58.

31. Дунц П.В., Догадова Л.П., Романчук А.Л., Игнатъев С.К., Хостелиди С.Н., Авдеенко Ю.Л., Богомолова Т.С. Первый случай инвазивного мукомормикоза в отделении реанимации и интенсивной терапии в Приморском крае. *Проблемы медицинской микологии.* 2025;27(2):36-45.

32. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Климко Н.Н. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621687 Российская Федерация. «Мукомормикоз у взрослых пациентов» («База данных по результатам консультаций сотрудников кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова на базе НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина»): №2023621379: заявл. 15.05.2023; опубл. 25.05.2023/; заявитель ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. – EDN НКWUCY.

33. Cornely O.A., 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.

34. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (6): 1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008.

35. Zhou C, Byard RW. An analysis of the morbidity and mortality of diabetes mellitus in a forensic context. *J Forensic Sci.* 2018;63:1149–1154. DOI: 10.1111/1556-4029.13674.
36. Yang W, Dall TM, Beronja K, et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41:917–928. DOI: 10.2337/dci18-0007.
37. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2019;5. DOI: 10.3390/jof5010026.
38. Walther, G., Wagner, L. & Kurzai, O. Outbreaks of Mucorales and the Species Involved. *Mycopathologia.* 2020; 185, 765–781. DOI: 10.1007/s11046-019-00403-1.
39. Frac M, Hannula SE, Bełka M, Jędryczka M. Fungal Biodiversity and Their Role in Soil Health. *Front Microbiol.* 2018;9:707. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00707
40. Morin-Sardin S, Nodet P, Coton E., Jany J. L. Mucor: a janus-faced fungal genus with human health impact and industrial applications. *Fungal Biol. Rev.* 2017.31 (1), 12–32. DOI: 10.1016/j.fbr.2016.11.002
41. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. World Health Organization (WHO). Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
42. Skiada A, Drogari-Apiranthitou M, Roilides E, et al. A Global Analysis of Cases of Mucormycosis Recorded in the European Confederation of Medical Mycology / International Society for Human and Animal Mycology (ECMM / ISHAM) Zygomycosis Registry from 2009 to 2022. *Mycopathologia.* 2025;190(4):53. DOI: 10.1007/s11046-025-00954-6
43. Gouzien L, Che D, Cassaing S, et al. Epidemiology and prognostic factors of mucormycosis in France (2012-2022): a cross-sectional study nested in a prospective surveillance programme. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;45:101010. DOI: 10.1016/j.lanep.2024.101010.
44. Alqarhi A, Kontoyiannis DP, Ibrahim AS. Mucormycosis in 2023: an update on pathogenesis and management. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1254919. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1254919.
45. Morales-Franco B, Nava-Villalba M, Medina-Guerrero EO, Sánchez-Nuño YA, Davila-Villa P, Anaya-Ambriz EJ, Charles-Niño CL. Host-Pathogen Molecular Factors Contribute to the Pathogenesis of *Rhizopus* spp. in Diabetes Mellitus. *Curr Trop Med Rep.* 2021;8(1):6-17. DOI: 10.1007/s40475-020-00222-1.
46. Navarro-Mendoza MI, Pérez-Arques C, Murcia L, et al. Components of a new gene family of ferroxidases involved in virulence are functionally specialized in fungal dimorphism. *Sci Rep.* 2018;8:1–13. DOI: 10.1038/s41598-018-26051-x.
47. Andrianaki AM, Kyrnizi I, Thanopoulou K, et al. Iron restriction inside macrophages regulates pulmonary host defense against *Rhizopus* species. *Nat Commun.* 2018;9(1):3333. DOI: 10.1038/s41467-018-05820-2.
48. Salazar-Tamayo G, López-Jácome LE, Resendiz-Sanchez J, Franco-Cendejas R, Rodriguez-Zulueta P, Corzo-León DE. Higher in vitro proliferation rate of *Rhizopus oryzae* in blood of diabetic individuals in chronic glycaemic control compared with non-diabetic individuals. *Mycopathologia.* 2017;182:1005–1014. DOI:10.1007/s11046-017-0174-0.
49. Фролова Екатерина Васильевна, Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Аак О.В., Соловьева Г.И., Тараскина А.Е., and Васильева Н.В.. Особенности взаимодействия клеток иммунной системы с грибами порядка Mucorales. *Проблемы медицинской микологии.* 2020; 22(2):3-11.
50. Roberds A, Bobrov AG, Rautemaa-Richardson R, Walsh TJ. Invasive Fungal Diseases of Combat Wounds: Burden, Epidemiology, and Mycology. *Mycopathologia.* 2024;189(6):102. DOI:10.1007/s11046-024-00908-4.
51. Walsh TJ, Hospenthal DR, Petratis V, and Kontoyiannis DP: Necrotizing mucormycosis of wounds following combat injuries, natural disasters, burns, and other trauma. *J Fungi.* 2019;5: 57. DOI: 10.3390/jof5030057.
52. Хостелиди, С. Н. Опыт применения изавуконозола для лечения мукомикоза: описание клинического случая и анализ данных регистра. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2024;26(4):529-536.
53. Özbek L, Topçu U, Manay M, Esen BH, Bektas SN, Aydın S, Özdemir B, Khostelidi SN, Klimko N, Cornely O, Zakhour J, Kanj SS, Seidel D, Hoenigl M, Ergönül Ö. COVID-19-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(6):722-731. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.03.008.

Литература

- Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiological Trends of Mucormycosis in Europe, Comparison with Other Continents. *Mycopathologia.* 2024;189(6):100. DOI:10.1007/s11046-024-00907-5
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):634-653. DOI:10.1086/432579.
- Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):26-34. DOI:10.1016/j.cmi.2018.07.011
- Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1859-1867. DOI:10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x
- Arora U, Priyadarshi M, Katiyar V, et al. Risk factors for Coronavirus disease-associated mucormycosis. *J Infect.* 2022;84(3):383-390. DOI:10.1016/j.jinf.2021.12.039.
- All-India Mucormycosis Consortium. Survival and quality-of-life in Mucormycosis: a multicentric ambispective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2025 Jun 12:S1198-743X(25)00286-1. DOI: 10.1016/j.cmi.2025.06.001.
- Pandey V, Kubre J, Vatsalya T, Ahirwar K, Mehrotra S. A Tragic Tale of Mucormycosis and COVID-19: An Observational Study to Identify Predisposing Risk Factors and Outcomes in a Tertiary Care Centre in Central India. *Cureus.* 2025;17(5):e83479. DOI:10.7759/cureus.83479
- Dolatabadi S, Ahmadi B, Rezaei-Matehkolaei A, et al. Mucormycosis in Iran: A six-year retrospective experience. *J Mycol Med.* 2018;28(2):269-273. DOI:10.1016/j.mycmed.2018.02.014
- Zeka AN, Taşbakan M, Pullukçu H, et al. Evaluation of zygomycosis cases by pooled analysis method reported from Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2013;47(4):708-716. DOI:10.5578/mb.5836.
- Sahin M, Yilmaz M, Mert A, et al. Factors influencing mortality in COVID-19-associated mucormycosis: The international ID-IRI study. *Med Mycol.* 2024;62(7):myae064. DOI:10.1093/mmy/myae064.
- Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med Mycol.* 2018;56(1):29-43. DOI:10.1093/mmy/myx017
- Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses.* 2019 Sep;62(9):730-738. DOI: 10.1111/myc.12958.
- Stemler J, Hamed K, Salmanton-García J, et al. Mucormycosis in the Middle East and North Africa: Analysis of the FungiScope® registry and cases from the literature. *Mycoses.* 2020;63(10):1060-1068. DOI:10.1111/myc.13123.

14. Sen M, Honavar SG, Bansal 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 J Ophthalmol.* 2021;69(7):1670-1692. DOI:10.4103/ijo.IJO_1565_21
15. Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia.* 2021;186(6):739-754. DOI:10.1007/s11046-021-00584-8
16. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe.* 2022;3(7):e543-e552. DOI:10.1016/S2666-5247(21)00237-8
17. 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.* 2022;65(1):103-109. DOI:10.1111/myc.13379
18. Pakdel F, Ahmadikia K, Salehi M, et al. Mucormycosis in patients with COVID-19: A cross-sectional descriptive multicentre study from Iran. *Mycoses.* 2021;64(10):1238-1252. DOI:10.1111/myc.13334
19. Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(2):180-190. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00442-2
20. Riad A, Shabaan AA, Issa J, et al. COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): Case-Series and Global Analysis of Mortality Risk Factors. *J Fungi (Basel).* 2021;7(10):837. DOI:10.3390/jof7100837
21. Klimko N.N., Kozlova Ya.I., Khostelidi S.N. et al. The prevalence of serious and chronic fungal diseases in Russian Federation on LIFE program model. *Problems in Medical Mycology* 2014;16(1):3-8. (In Russ.).
22. Khostelidi S.N. Severe fungal infections caused by rare pathogens: dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Saint Petersburg, 2023: 314 p. (In Russ.).
23. Nurtdinova G.M., Suleymanov A.M., Bayazitov Ian I. et al. Clinical case of mucormycosis in patient COVID-19. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(11):1320 – 1325 (in Russ.).
24. Kulagina L. Yu., Kurbanov A. R. Cases of mucormycosis in the Republican Clinical Hospital of Kazan. *GLAVVRACH.* 2022;9. (in Russ.).
25. Charushin O.A., Khostelidi S.N., Borovinsky R.I., et al. A case of successful treatment of rhinoorbital mucormycosis in a patient with COVID-19 in the Perm Territory. *Problems of Medical Mycology.* 2022;24(3):13-19. (in Russ.).
26. Makarov A. A., Orazvaliev A. I., Ushakov R. V., Zhabko E. V. Rhino-orbitocerebral mucormycosis associated with COVID-19 and diabetes. *Russian Rhinology.* 2022;30(3):210-216. (in Russ.).
27. Rebyatnikova M. A., Evtukh G. N., Rudzevich A. V., et al. Cases of mucormycosis after new coronavirus infection (COVID-19) in a multidisciplinary hospital. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2022;24(S1):30. (in Russ.).
28. Boyko N.V., Kolesnikov V.N., Khanamirov A.A. et al. COVID-19-associated sinoorbital mucormycosis. *Bulletin of otorhinolaryngology.* 2023;88(2):31-37. (in Russ.).
29. Khostelidi S. N., Zaitsev V. A., Pelikh E. V., et al. Mucormycosis in the context of COVID-19: description of a clinical case and literature review. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2021;23(3):255-262.].
30. Smirnov AV, Ermilov VV, Sasin AN, et al. Fatal case of rhinocerebral mucormycosis on the background of type II diabetes mellitus. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2024;86(3):52-58. (In Russ.).
31. Dunts P.V., Dogadova L.P., Romanchuk A.L., Ignatiev S.K., Khostelidi S.N., Avdeenko Yu.L., Bogomolova T.S. The first case of invasive mucormycosis in the intensive care unit in Primorsky Krai. *Problems of Medical Mycology.* 2025;27(2):36-45. (In Russ.).
32. Khostelidi S.N., Shadrivova O.V., Klimko N.N. Certificate of state registration of the database No. 2023621687 Russian Federation. "Mucormycosis in adult patients" ("Database based on the results of consultations of staff of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology of I.I. Mechnikov NWSMU on the basis of the Kashkin Research Institute of Medical Mycology"): №2023621379: application 05/15/2023: publ. 05/25/2023; applicant NWSMU named after I.I. Mechnikov MH of RF. – EDN HKWUCY. (In Russ).
33. Cornely O.A., 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.
34. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (6): 1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008.
35. Zhou C, Byard RW. An analysis of the morbidity and mortality of diabetes mellitus in a forensic context. *J Forensic Sci.* 2018;63:1149 – 1154. DOI: 10.1111/1556-4029.13674.
36. Yang W, Dall TM, Beronja K, et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41:917 – 928. DOI: 10.2337/dci18-0007.
37. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2019;5. DOI: 10.3390/jof5010026.
38. Walther, G., Wagner, L. & Kurzai, O. Outbreaks of Mucorales and the Species Involved. *Mycopathologia.* 2020; 185, 765 – 781. DOI: 10.1007/s11046-019-00403-1.
39. Frąc M, Hannula SE, Bełka M, Jędrzycka M. Fungal Biodiversity and Their Role in Soil Health. *Front Microbiol.* 2018;9:707. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00707
40. Morin-Sardin S., Nodet P., Coton E., Jany J. L. Mucor: a janus-faced fungal genus with human health impact and industrial applications. *Fungal Biol. Rev.* 2017.31 (1), 12 – 32. DOI: 10.1016/j.fbr.2016.11.002
41. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. World Health Organization (WHO). Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
42. Skiada A, Drogari-Apiranthitou M, Roilides E, et al. A Global Analysis of Cases of Mucormycosis Recorded in the European Confederation of Medical Mycology / International Society for Human and Animal Mycology (ECMM / ISHAM) Zygomycota Registry from 2009 to 2022. *Mycopathologia.* 2025;190(4):53. DOI: 10.1007/s11046-025-00954-6
43. Gouzien L, Che D, Cassaing S, et al. Epidemiology and prognostic factors of mucormycosis in France (2012-2022): a cross-sectional study nested in a prospective surveillance programme. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;45:101010. DOI: 10.1016/j.lanpe.2024.101010.
44. Alqarihi A, Kontoyiannis DP, Ibrahim AS. Mucormycosis in 2023: an update on pathogenesis and management. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1254919. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1254919.
45. Morales-Franco B, Nava-Villalba M, Medina-Guerreiro EO, Sánchez-Nuño YA, Davila-Villa P, Anaya-Ambriz EJ, Charles-Niño CL. Host-Pathogen Molecular Factors Contrib-

ute to the Pathogenesis of *Rhizopus* spp. in Diabetes Mellitus. *Curr Trop Med Rep.* 2021;8(1):6-17. DOI: 10.1007/s40475-020-00222-1.

46. Navarro-Mendoza MI, Pérez-Arques C, Murcia L, et al. Components of a new gene family of ferroxidases involved in virulence are functionally specialized in fungal dimorphism. *Sci Rep.* 2018;8:1 – 13. DOI: 10.1038/s41598-018-26051-x.

47. Andrianaki AM, Kyrmizi I, Thanopoulou K, et al. Iron restriction inside macrophages regulates pulmonary host defense against *Rhizopus* species. *Nat Commun.* 2018;9(1):3333. DOI: 10.1038/s41467-018-05820-2.

48. Salazar-Tamayo G, López-Jácome LE, Resendiz-Sanchez J, Franco-Cendejas R, Rodríguez-Zulueta P, Corzo-León DE. Higher in vitro proliferation rate of *Rhizopus oryzae* in blood of diabetic individuals in chronic glycaemic control compared with non-diabetic individuals. *Mycopathologia.* 2017;182:1005 – 1014. DOI:10.1007/s11046-017-0174-0.

49. Frolova E. V., Filippova L. V., Uchevatkina A. E., Aak O. V., Solovieva G. I., Taraskina A. E., and Vasilyeva N. V.. [Features of the interaction of immune system cells with fungi

of the order Mucorales. *Problems of Medical Mycology.* 2020; 22(2):3-11.

50. Roberds A, Bobrov AG, Rautemaa-Richardson R, Walsh TJ. Invasive Fungal Diseases of Combat Wounds: Burden, Epidemiology, and Mycology. *Mycopathologia.* 2024;189(6):102. DOI:10.1007/s11046-024-00908-4.

51. Walsh TJ, Hospenthal DR, Petraitis V, and Kontoyannis DP: Necrotizing mucormycosis of wounds following combat injuries, natural disasters, burns, and other trauma. *J Fungi.* 2019;5: 57. DOI: 10.3390/jof5030057.

52. Khostelidi, S. N. Experience with isavuconazole for the treatment of mucormycosis: description of a clinical case and analysis of registry data. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2024;26(4):529-536.

53. Özbek L, Topçu U, Manay M, Esen BH, Bektas SN, Aydın S, Özdemir B, Khostelidi SN, Klimko N, Cornely O, Zakhour J, Kanj SS, Seidel D, Hoenigl M, Ergönül Ö. COVID-19-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(6):722-731. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.03.008.

Авторский коллектив:

Хостелиди Софья Николаевна – профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., доцент; e-mail: sofianic@mail.ru

Вартанян Сейран Ашогович – заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии Краевой клинической больницы скорой медицинской помощи, e-mail: seiran.vartanyan@yandex.ru

Чарушин Артем Олегович – доцент кафедры оториноларингологии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, к.м.н. e-mail: art-charushin@yandex.ru

Вагин Александр Викторович – врач-рентгенолог микологической клиники Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; e-mail: alexmycology@mail.ru

Козлова Ольга Петровна – доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н., доцент; e-mail: olgakozlova07@gmail.com

Богомолова Татьяна Сергеевна – доцент кафедры медицинской микробиологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н., доцент; e-mail: tatiyana.bogomolova@szgmu.ru

Игнатьева Светлана Михайловна – ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярно-генетической микробиологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; e-mail: svetlana.ignatieva@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.; e-mail: yurii.avdeenko@szgmu.ru

Борзова Юлия Владимировна – доцент кафедры медицинской микробиологии, заведующий микологической клиникой Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н., доцент; e-mail: yuliya.borzova@szgmu.ru

Васильева Наталья Всеволодовна – директор Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, заведующий кафедрой медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; e-mail: Natalya.Vasleva@szgmu.ru