

**Федеральное медико-биологическое агентство Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Медико-биологический университет
Инноваций и непрерывного образования**

УТВЕРЖДАЮ
Проректор
Медико-биологического
университета инноваций и
непрерывного образования
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА
России
Олесова В.Н.

ОДОБРЕНО
Ученым советом
Медико-биологического
университета инноваций и
непрерывного образования
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна
ФМБА России

Курышева Н.И., Ким В.Ю., Плиева Х.М.

МУКОРМИКОЗ И ЕГО ГЛАЗНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

**Методическое пособие для практикующих врачей,
медицинского персонала и ординаторов**

УДК 616-002.8:617.7-002
ББК 56.7
К93

Мукормикоз и его глазные проявления / Курышева Н.И., Ким В.Ю., Плиева Х.М.
М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2022. 22 с.

Пособие разработано сотрудниками кафедры глазных болезней Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России:

Курышевой Н.И., доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой глазных болезней;

Ким В.Ю., врачом-офтальмологом, ассистентом кафедры глазных болезней ;

Плиевой Х.М., врачом-офтальмологом, ассистентом кафедры глазных болезней;

Ким В.Е., ординатором 2-го года обучения кафедры глазных болезней;

Некрасовой Е.Ю., ординатором 2-го года обучения кафедры глазных болезней

В пособии представлены данные о мукормикозе в эпоху новой коронавирусной инфекции и не только. Рассмотрены его этиология, патогенез, диагностика и лечение, приведены современные клинические исследования и статьи. Пособие снабжено качественным иллюстративным материалом. Используются данные отечественных и зарубежных специалистов в сочетании с результатами оригинальных исследований авторов.

Пособие предназначено для офтальмологов, медицинского персонала офтальмологических отделений и клинических ординаторов

ISBN 978-5-93064-216-2

**© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, 2022**

Содержание

Содержание	3
Этиология	4
Патогенез и механизм повреждения тканей глаза.....	5
Клиника.....	6
Диагностика.....	12
Лечение	15
Прогноз и перспективы	16
Тесты	18
Литература.....	18

Пандемия, вызванная тяжелым острым респираторным синдромом, коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), привела к последствиям для здоровья беспрецедентного масштаба. Инфекция может проявляться по-разному – от легкого бессимптомного течения до угрожающих жизни нарушений дыхания и поражать практически любой орган. Офтальмологи по всему миру сообщают о различных глазных проявлениях COVID-19 как в острую фазу заболевания, так и в отдаленном периоде. Особого внимания заслуживают осложнения данного заболевания, нередко маскирующиеся под различную патологию, на первый взгляд, не имеющей непосредственной связи с SARS-CoV-2. В последние месяцы участились случаи различных орбитальных проявлений, связанных с указанными осложнениями. Важно, что интервал между условным выздоровлением от COVID-19 и поражением орбиты порой достигает 2–3 недель [Курышева Н.И.].

В литературе описано не так много подобных осложнений, но ожидается, что их частота будет расти, учитывая взаимосвязь сопутствующих заболеваний и их лечения наряду с самой инфекцией. Между тем, поставка правильного диагноза и раннее начало терапии может спасти жизнь пациента.

Этиология

Мукормикоз относится к спектру заболеваний, вызываемых отрядом грибов *mucorales* (мукоровые) (рис. 1). Заболевание впервые было описано Мейером в 1815 г. Это острая оппортунистическая инфекция, вызываемая группой грибов типа *Glomeromycota* (сапрофитные грибы, встречающиеся в почве и воздухе, класс *Phygomycetes* или *Zygomycetes*). Раньше к ним относились как к непатогенным грибам, а в микробиологической лаборатории – как к грибковым контаминантам, но в настоящее время тенденция меняется, и теперь их рассматривают как патогенные грибы, что приводит к разрушительным последствиям, особенно для организма с ослабленным иммунитетом на фоне существующих хронических заболеваний. К таким заболеваниям относят сахарный диабет, гематологические злокачественные новообразования (обычно у пациентов с переливанием крови), хронические заболевания почек, в случаях трансплантации органов, а также у ВИЧ-инфицированных, получающих пролонгированное лечение антибиотиками широкого спектра действия и иммуносупрессивное лечение, особенно стероидами [Rawson et al.].

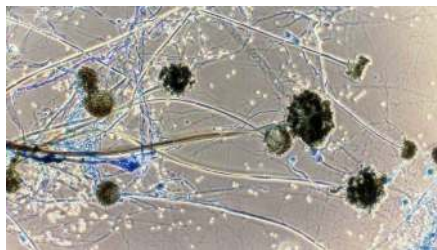


Рис. 1. Грибы отряда *mucorales*.

Патогенез и механизм повреждения тканей глаза

Механизм патогенеза риноцеребрального мукормикоза (РОСМ) заключается в колонизации возбудителя на слизистой оболочке носа и его придаточных пазух с последующим распространением на соседние структуры, например орбиту (экстраокулярные мышцы и верхушку орбиты), а в дальнейшем приводит к эрозии костей и, реже, распространяясь внутрь черепа.

Орбитальные и внутриглазные проявления при орбитальном мукормикозе возникают также в результате сосудистой инвазии и внутриартериального распространения грибка, приводящего к ишемическому некрозу зрительных нервов и образованию тромбов в кровеносных сосудах. Отек диска зрительного нерва может быть, кроме того, результатом компрессионной невропатии, вторичной по отношению к образованию орбитального абсцесса. Закупорка центральной артерии сетчатки является результатом ангиоинвазии и образования тромбов в сосудах сетчатки. Обструкция сосудов хориоидеи некротическим грибковым материалом может спровоцировать ее воспаление, приводящее к серозной отслойке сетчатки (СОС). Другой возможный вариант – некротический грибковый материал может вызвать склерит и последующую экссудативную СОС [Kim]. Sandip et al. также описали редкую клиническую картину мукормикоза с тотальной экссудативной СОС, которая тем не менее, требует экстренных мер, включая экзентерацию орбиты [Sarkar].

Важной особенностью ангиоинвазивной формы мукормикоза является распространение инфекции именно по сосудам, без вовлечения в процесс (или более позднее вовлечение) костей орбиты, а слизистая может не выглядеть отечной вследствие некроза [Horger, Safder]. Полный тромбоз внутренней сонной артерии встречается при мукормикозе весьма редко и носит ретроградный характер, так как ранее поражается глазная артерия [Bae]. Следует отметить, что эти события развиваются молниеносно, приводя к гибели больных.

Клиника

По клиническим проявлениям выделяют несколько типов Мукоромикоза:

Тип мукоромикоза	Некоторые общие симптомы
Риноцеребральный (носовой и мозговой)	<ul style="list-style-type: none">• Односторонний отек лица• Головная боль• Заложенность носа или синуса• Черные поражения на переносице или в верхней части рта, которые быстро становятся более серьезными• Высокая температура• Вялость, судороги, невнятная речь, частичный паралич
Легочный	<ul style="list-style-type: none">• Высокая температура• Кашель• Грудная боль• Одышка• Кровохарканье
Кожный	Поражение кожи, напоминающее волдыри или язвы. Зараженная область может стать черной. Другие симптомы включают боль, повышение температуры тела, чрезмерное покраснение или припухлость вокруг раны.
Желудочно-кишечный	<ul style="list-style-type: none">• Боль в животе• Тошнота и рвота• Желудочно-кишечные кровотечения
Диссеминированный	Обычно возникает у людей, которые уже больны другими заболеваниями, что затрудняет определение того, какие симптомы связаны с мукоромикозом. У пациентов с диссеминированной инфекцией в головном мозге могут развиваться изменения психического статуса или кома.

Следует отметить, что у пациентов с сахарным диабетом при кетоацидозе обычно развивается риноцеребральная форма заболевания, и гораздо реже развивается легочное или диссеминированное заболевание. Отличительной чертой мукоромикозных инфекций является практически равномерное наличие обширной ангиоинвазии с последующим тромбозом сосудов и некрозом тканей. Эта ангиоинвазия связана со способностью организма к гематогенной диссеминации из исходного очага инфекции в другие органы-мишени. Следовательно, повреждение и проникновение через эндотелиальные клетки, выстилающие кровеносные сосуды, вероятно, является критическим шагом в патогенетической стратегии организма.

Наиболее частыми клиническими признаками при первом обращении пациентов были заложенность носа, боль в глазах или отек век. Реже зафиксированы внезапная потеря зрения, причем двустороннее поражение глаз – только у 16,7% случаев.

Почти 53,7% случаев РОСМ были связаны со значительной потерей зрения [Bhattacharyya et al., 2021]. В 61,68% встречалась офтальмоплегия, в 60% – отек век и проптоз (рис. 2, 3), в 34% – отек лица, проптоз зафиксирован у 72,7% пациентов, а нарушение зрачковой реакции – у 58,1% пациентов. Среди редких, но угрожающих зрению проявлений данного осложнения, а именно панопталь-

Ферди Палати и др. 2021 [13] / Прич германские опическое исследование	52 года (диагноз 14-71)	Пациенты с коронавирусом COVID-19, подтвержденные биопсий, n = 15	ROM = 47% спирометрический (SOM) = 33% ингаляционное поражение орбиты = 13% плевритоз = 100% интратрахеальное распространение = 67% поражение кавернозного синуса = 46%	DM = 13 (46%) HTN = 7 (46%) Гематологические показатели лейкоцитозы = 2 (13%), эритроц. 2 (13%), сервико-сосудистые абномалии = 2 (15%), широко левини 1 (6%), гипотиреоид 1 (6%), миопатрия 2 (13%), нейтропения 3 (20%), анемия 1 (6%)	Улучшение выживаемости при допоринировании. Внутриглазно АмрБ все случаи Парентеральный плевритоз: четыре (27%) комбинированная ретробульбарная терапия: 6 (40%) Внутриглазно АмрБ (5 мг в день в течение 4-6 недель) интратрахеальный орбиты = лечение, 46,7% летальность.
Дюши и др. 2021 [22] / Ишия ретробульбарное исследование	55,2 ± 13 лет ROM: N = 25	COVID-19 и плевральные случаи	Поражение носовых пазух: вероятность (100%), этмоид, лобная и клиновидная = 12% костная эрозия ГИНС ВИЧ = 2 (89%) пневмоцист (44%), припадк черной короквой ганглии (32%), поражение кавернозной пазухи (36%)	DM = 22 Некорририруемый DM = 13 ВИЧ = 2 получено MV = 2 кортикалостероиды = 2 (прозрачность, 10-14 дней)	Альфонсине В = все Хирургическая обработка = 10 Экзентерация орбиты = 10 с
Байра и др. 2021 [16] / Турция / Простатическое наблюдательное исследование	-	Связанные с COVID-19 случаи ROM у пациентов с тяжелой формой COVID-19: N = 11 Мужск = 11	Поражение сино-орбиты = поражение всего головного мозга = 3 носорога- орбиты = 7 Поражение пазух: - риносинит (90,9%), вертебралостения, клиновидная (54,5%), лобная (36,4%) панмуритит (90,9%) синдром вертущих орбиты (63,6%)	COVID-19, связанные с ОРДС = 11 Использование кортикалостероидов = 11 DM = 8 (72,7%) СРБ = 3 АФБ = 2 Гематологические показатели лейкоцитоз (90,9%), лобная (36,4%) панмуритит (90,9%) синдром вертущих орбиты (63,6%)	Улучшение: 81,8% Неэффективность лечения / летальность: 18,2%
Амр и др. 2021 [12] / Египет Сага series	-	постграде COVID-19 AFNS: N = 7	ОРДС = 1 Двухсторонний орбитальный панфауллит = 2 Внутреннее поражение = 6	DM = 6 HTN = 2 терминальный статус повышенной кислотности = 2 гиперпигментации = 2 HED = 1 Post CVA = 1 СН = 10 Гематологическая лабораторная отклоня = 2 ХБП = 3 ИБС = 1 (33,3%)	Улучшение: 57,1% Неэффективность лечения / летальность: 42,9%
Фонд и др. 2021 [18] / Египет Ретробульбарное обследование исследование с 25 марта 2020 г. по 25 сентября	51,2 (16,7) года	Пациенты с ROCM N = 12 COVID-19 носоглоточных результатов = 6 исследования с 25 марта 2020 г. по 25 сентября результатов = 1	Орбитальная инфекция = 100% Церебральная инфекция = 8 Двустороннее поражение = 2 (16,7%) Идентификация кавернозного синуса = 4 (33,3%)	АмрБ все случаи Исходы лечения: летальность: 50%	Улучшение: 50% Неудача лечения / летальность: 50%

мит, встречался у половины больных, реже – в 1 случае из 7 – двусторонний панофтальмит [Ashour et al.]. Эндофтальмит наблюдался в 63,3%, синдром орбитального компартмент-синдрома – в 1 случае из 7.

В недавнем системном обзоре выполнен мета-анализ всех опубликованных с 1-го ноября 2019 года по 30-е июня 2021 г. исследований (всего 15 работ, причем 11 – из Индии) мукормикоза, связанного с COVID-19 [Bhattacharyya et al., 2021].

CS: кортикостероид, МР; Метилпреднезолон, MV: неинвазивная вентиляция легких, IMV: инвазивная вентиляция легких, SOC: стандарт лечения, RCT: рандомизированное контрольное исследование, OR: нечетное соотношение, ARDS: острый респираторный дистресс-синдром, АКД: острая болезнь почек, CRP: С-реактивный белок, HFNC: носовая канюля с высоким потоком; СЕСТ: компьютерная томография с контрастным усилением; СТ: компьютерная томография; MRI: магнитно-резонансная томография, IV = внутривенное введение, ТВ = туберкулез, КОН = гидроксид калия, DM = сахарный диабет, CRF = хроническая почечная недостаточность, CVA = ОНМК, OD = один раз в день, RA = ревматоидный артрит



Рис.2. Внешний вид правого глаза и его придаточного аппарата пациента: при закрытом (а) и открытом веке (б).

Рис. 2а. Глазное яблоко выступает из орбиты на 30 мм, глазная щель сомкнута, движения глазного яблока отсутствуют, кожа век пастозна, бледно-розового цвета, верхнее веко опущено.
Рис. 2б. Конъюнктивита отечная, гиперемированная со смешанной инъекцией.



Рис. 3. Внешний вид пациентки. Поражение мягких тканей лица и глаза.

Рис. 3а. Глазные щели сомкнуты, протрузия глазных яблок, гнойное отделяемое из обеих глазных щелей. В верхней трети правой половины лица кожа багрово-синюшного цвета.

Рис 3б. Некроз средней зоны лица справа, слизистой глотки, верхнего неба.

Рис 3в. Гангрена правой щеечно-скуло-носовой области с демаркационной линией.

Следует, однако, иметь в виду, что проявления мукормикоза со стороны глаз могут варьироваться от хемоза конъюнктивы, проптоза, птоза, ограничения экстраокулярных движений, относительного афферентного зрачкового дефекта, экспозиционного кератита, нейротрофического кератита, до окклюзии центральной артерии сетчатки и синдрома орбитального инфаркта.

Наиболее часто описанными проявлениями мукормикоза орбиты на сетчатке являются **отек диска зрительного нерва**, складки сосудистой оболочки и окклюзии сосудов сетчатки. Экссудативная отслойка сетчатки (ОС) в случае орбитального мукормикоза встречается достаточно редко. Kim и др. были первыми, кто сообщил о случае орбитального мукормикоза с экссудативной ОС в нижнем секторе и очаговыми некротическими поражениями сетчатки. Sandip et al. также описали редкую клиническую картину мукормикоза с тотальной экссудативной ОС, которая тем не менее, требует экстренных мер, включая экзентерацию орбиты [Sandip, 2021].

Характерный для мукормикоза симптом – **наличие черного струпа** (некротические изменения слизистых носа) (рис. 4). Важно подчеркнуть, что по данным литературы, классический черный струп наблюдался у очень небольшого числа пациентов (в 9 из 23 описанных случаев). Что касается вовлечения носовой полости, в 12% сообщалось о заложенности носа как о раннем симптоме, в то время как о поражении неба – в 35,6%. Примечательно, что носовое кровотечение, согласно литературе, встречается в 18,5%, а кровоточивость десен – в единичных случаях [Bhattacharyya et al., 2021].

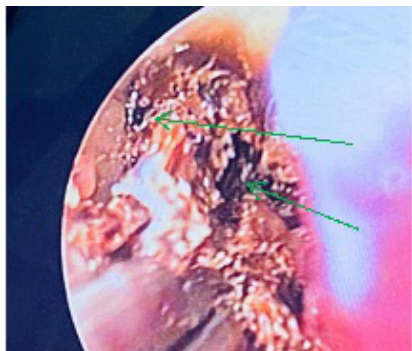


Рис.4. Риноскопическая картина. Стрелками указан некротический струп чёрного цвета в проекции нижнего и среднего носовых ходов.

Клиническое течение Мукормикоза, вызываемая распространением гриба – мукормицетами, характеризуется агрессивно быстрым прогрессированием. Грибковые инфекции, в том числе мукормикоз, аспергиллез и инвазивный кандидоз, были зарегистрированы у пациентов с тяжелым течением COVID-19 или у выздоравливающих от болезни и были связаны с тяжелым заболеванием и смертью.

Диагностика

Диагноз основывается на раннем клиническом подозрении (клиническая картина, данные анамнеза, особенно неконтролируемый сахарный диабет, лечение препаратами группы глюкокортикостероидов, различные иммуносупрессивные состояния), компьютерной томографии придаточных пазух носа, орбиты и головного мозга и предварительном микробиологическом исследовании (раствор гидроксида калия [KOH] /окрашивание калькофлюором белым). Затем следует окончательное исследование, включающее компьютерную томографию (КТ) с контрастированием /магнитно-резонансную томографию (МРТ) с гадолинием, предназначенную для выявления внутричерепного распространения инфекции, и микробиологический посев или биопсия.

- Рентгенологическая диагностика.

Особо следует остановиться на важности проведения рентгенологических исследований при подозрении на мукормикоз. КТ (придаточных пазух носа [PNS] и орбиты) в этом смысле является основным методом диагностики. При этом наиболее частым описанным диагностическим признаком следует отметить поражение придаточных пазух носа, прежде всего, пазухи решетчатой кости (по данным Sharma, встречается в 100% случаев), вслед за ними – верхнечелюстная пазуха. Участие орбиты также наблюдалось во всех исследованиях, в первую очередь затрагивающих экстраокулярную мышцу. По некоторым данным, поражение орбиты отмечалось в 43,47% на момент обращения, и развивалось позже [Sharma et al.]. О возникновении эрозии костной ткани и поражении верхушки орбиты сообщается лишь в нескольких исследованиях.

Самым редким рентгенологическим признаком, согласно литературе, является поражение головного мозга: встречается в 8,69% [Sharma et al.]. К ним относятся инфаркт, поражение кавернозного синуса и очень редко – внутренней сонной артерии. Утолщение слизистой пазух и прилегающие костные эрозии обнаруживаются при мукормикозе в 100% случаев [Mishra et al.]



Рис.5 Компьютерная томография придаточных пазух носа с болюсным внутривенным контрастированием Йомерон 350, от 08.10.2021, аксиальная проекция. Стрелкой показан дефект заполнения, отражающий неполный тромбоз кавернозного синуса.

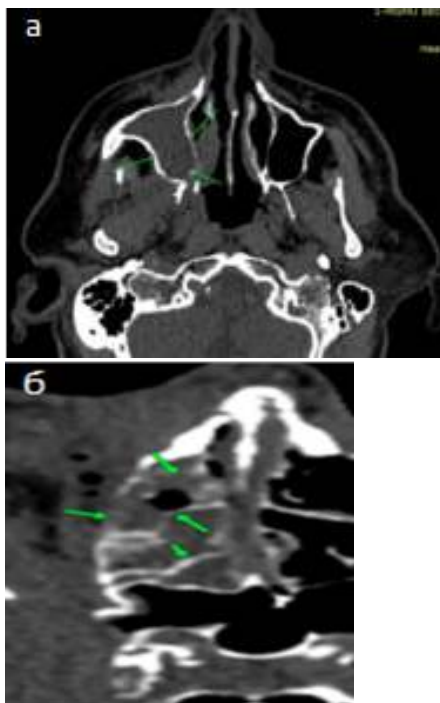


Рис.6 (а,б) КТ лицевого скелета больного А., аксиальная проекция на 95 сутки заболевания: а – стрелками показана деструкция стенок правой гайморовой пазухи за счёт остеомиелита, пазуха субтотально заполнена утолщенной слизистой, широко сообщается с полостью носа, определяется инфильтрация клетчатки лица, справа; б – стрелками показана деструкция ячеек решетчатой кости.

- Лабораторная диагностика.

Согласно данным литературы, положительная реакция на КОН (гидроксид калия) наблюдается у 62% пациентов. Среди грибковых культур Мукоровых выделяется в 59,3% грибной культуры, а виды *Rhizopus* были наиболее частыми идентифицированными видами, составлявшими 44,8% от общей грибковой культуры, при этом бактериальная коинфекция наблюдалась в культуре 36,3% [Bhattacharyya et al., 2021].

Несмотря на важность раннего распознавания мукормикоза, диагностика часто чрезвычайно трудна, поскольку нет доступных серологических тестов (как в случае галактоманна на *Aspergillus*), культуры крови обычно отрицательны. Выявление инфекции слизистой оболочки требует гистопатологической идентификации нерегулярно ветвящихся гиф большого диаметра, что часто осложняется трудностью получения ткани у пациентов особенно на фоне новой коронавирусной инфекции.

Таким образом, особенностью РОСМ является сложность диагностического поиска, обусловленная наличием COVID-19 и ограничениями, связанными с этим. В литературе описаны подобные ситуации. Так, у одного пациента с подтвержденным SARS-2 диагностика (МРТ и микробиологическое исследование), а также хирургическое лечение были отсрочены вследствие тяжелого респираторного статуса, требовавшего 16-часового ежедневного пребывания в положении лежа [Mekonnen et al.]. Выполненная на 4 сутки гистопатология

позволила выявить проникновение грибка в стенку артерий слизистой придаточных пазух. В указанном примере, кроме того, пациенту был назначен дексаметазон, что привело к гипергликемии, которая тяжело поддавалась терапии, несмотря на агрессивное применение инсулина (выполнялись его внутривенные вливания). В итоге пациент скончался на 31 день госпитализации.

Диагностические трудности в случае ангиоинвазивной формы мукормикоза связаны с тем, что патогенез COVID-19 сам по себе также в ряде случаев вызывает поражение сосудов, имитируя ангиоинвазивный процесс, наблюдаемый при ангиоинвазии, связанной с инфекцией *Mucor*. Как известно, COVID-19 присущи тромботической микроангиопатии, что может быть расценено как последствие перенесенного вирусного заболевания.

Также особенность распространения инфекции по сосудам может затруднить интерпретацию результатов КТ [Horner, Safder]. Диагноз ангиоинвазивной формы мукормикоза требует как микробиологического, так и гистологического подтверждения наличия грибков. Характерные для мукормикоза инвазивные неспитированные гифы с разветвлением под прямым углом выявляются при окрашивании гистологических срезов гематоксилин-эозином и метенамином серебра по Грокотту.

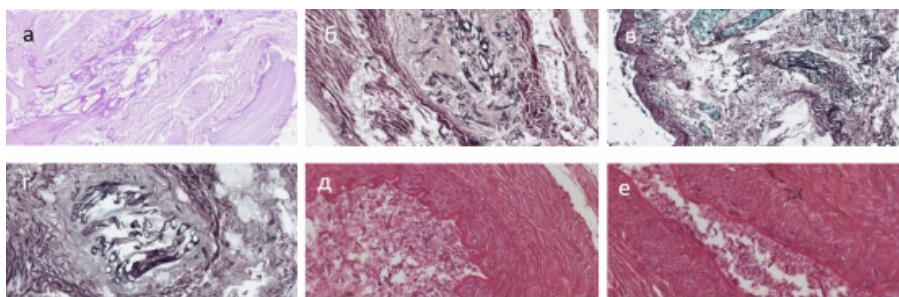


Рис.7 Результаты гистологического исследования тканей (а, б, в) и сосудов (г, д, е) аутопсийного материала: а – основная кость, окраска: PAS реакция (ШИК-реакция), увеличение: x400; б – мягкие ткани глазницы, окраска: серебрение по Грокотт, увеличение: x400; в – слизистая оболочка носа и придаточных пазух, окраска: серебрение по Грокотт, увеличение: x200, виден рост грибов в виде широкого ветвящегося неспитированного мицелия; г – окраска: серебрение по Грокотт, увеличение: x 400; д – окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: x 400 (д, е); мицелий пронизывает стенки мелких ветвей наружной сонной артерии и заполняет просветы с их облитерацией.

Описанные в литературе случаи ангиоинвазивного мукормикоза подчеркивают несколько проблем, которые типичны для диагностики данного заболевания в целом и – в настоящее время – в связи с COVID-19. Данная форма указанной патологии достаточно редкая и особенно агрессивная. К сожалению, все ранее описанные случаи мукормикоза, вызывающего тромбоз или инвазию крупных сосудов, привели к смерти пациента, а микробиологический диагноз был возможен только во время вскрытия [Kalayjian et al.].

Аналогичные данные приведены еще в одном примере у пациентки с неконтролируемым сахарным диабетом, у которой поражение началось с отека слизистой носа и придаточных пазух, однако рано по данным МРТ и КТ было выявлено вовлечение в процесс орбиты, глазной артерии и внутренней сон-

ной артерии, что оказалось достаточным для постановки диагноза РОСМ и послужило основанием для проведения биопсии слизистой носа. Последняя выявила соответствующее ветвление гиф, врастающих в сосуды, что подтвердило диагноз ангиоинвазивной формы мукормикоза [Patil, 2016]. В литературе сообщается о генерализованном мукормикозе с тромбозом легочных, печеночных, коронарных артерий, почечной и верхней полой венами у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [Zimmerman, Meyer, Helenglass], а также два случая аневризме аорты у пациентов после сердечно-сосудистой хирургии [Rainer, Callard] и даже поражение клапанов сердца [Virmani]. Примечательно, что при поражении аорты и сердца, как правило, в процесс не вовлечены придаточные пазухи носа [Kalayjian et al.] и, в отличие от описываемого нами случая, течение заболевания не носит столь стремительного характера [Kalayjian et al.]. Следует подчеркнуть, что все случаи ангиоинвазивного мукормикоза, встречающиеся в литературе, не были связаны с коронавирусом и, как правило, поражение развивалось у больных со злокачественными заболеваниями крови.

Лечение

Лечение РОСМ требует агрессивного, мультимодального подхода:

- В эпоху мукормикоза, связанного с COVID-19, эмпирическое лечение начинают с внутривенного липосомального амфотерицина В. Для увеличения биодоступности амфотерицина В также возможно его введение интраорбитально и интравитреально [Sharma et al.].
- В рефрактерных случаях или у пациентов с непереносимостью амфотерицина В, в качестве альтернативы и/или дополнительной терапии рассматривают позаконазол.
- Хирургическое вмешательство (в ряде случаев неоднократное). Хирургическая обработка раны носа и придаточных пазух для уменьшения объема инфицированных тканей и для лучшего проникновения противогрибковых средств (после подтверждения мукормикоза) с целью сохранения жизни пациента.
- Контроль основных факторов риска. Использование кортикостероидов и неосмотрительное использование антибиотиков широкого спектра действия в лечении COVID-19, может быть вероятным предрасполагающим фактором к увеличению числа новых случаев грибковой инфекции или причиной их обострения [Sarkar, Sharma, Mishra], а согласно недавнему системному обзору, использование кортикостероидов в лечении пациентов с COVID-19 (дексаметазон и метилпреднизолон), прежде всего, у больных сахарным диабетом, признано самым высоким фактором риска развития РОСМ [Bhattacharyya].
- В будущем альтернативные терапевтические подходы для пациентов с COVID-19 с грибковой коинфекцией могут включать использование биологических препаратов, таких как тоцилизумаб, ингибитор IL-6, который показал многообещающие результаты в снижении смертности при ОРДС, ассоциированном с COVID.

Однако, несмотря на все доступные методы лечения, прогноз при данном осложнении плохой: смертность, по данным литературы в эпоху COVID-19 достигает 33,3–80%, что вызывает паническую ситуацию «эпидемии черного грибка» [Bhattacharyya]. Согласно некоторым данным, 80% пациентов умирают в течение 3 месяцев после постановки диагноза [Bhattacharyya]), несмотря на назначение противогрибковой терапии и хирургической обработки раны [Sarkar, Moorthy, Satish], причем даже в случаях выживания больные оставались слепыми [Sarkar].

Согласно литературе, обработка раны у пациентов с ROCM после COVID-19 была проведена в 70,9% случаев, а орбитальная декомпрессия – в 10%, в то время как экзентерация потребовалась у 21,2% пациентов [Bhattacharyya].

По некоторым данным, даже если пациенты с мукормикозом перенесли легкую и умеренную формы COVID-19 и получали внутривенное введение амфотерицина В с адекватной местной обработкой инфицированной области с удалением некротической ткани, течение заболевания было тяжелым и смертность составила 44,4% [Mishra].

Исторически выживаемость нелеченного орбитального мукормикоза составляла 24%, но недавняя комбинация хирургической обработки раны и использования амфотерицина В повысила выживаемость пациентов до 85%.

В одном клиническом случае у девочки 7 лет, страдавшей сахарным диабетом, описана ROCM, осложнившаяся тромбозом кавернозного синуса. Было проведено лечение позаконазолом в сочетании с амфотерицином В на фоне неоднократной хирургической обработки, а также применялся интерферон гамма, провоспалительный цитокин, который активирует иммунную систему против грибов, приводя в действие полиморфно-ядерные лейкоциты, моноциты и макрофаги. Это лечение проводилось в течение 12 месяцев, что позволило спасти ребенка и сохранить глаз. Для увеличения биодоступности амфотерицина В также возможно его введение интраорбитально.

Sarkar et al. сообщили о 10 пациентах с клинически диагностированным мукормикозом орбиты, развившимся после COVID-19, причем все больные страдали сахарным диабетом, а в результате терапии кортикостероидами по поводу COVID-19 у них развился диабетический кетоацидоз [Sarkar]. Sharma et al. в их проспективном обсервационном исследовании ROCM, связанного с COVID-19, сообщали, что наиболее распространенным фактором риска был диабет (91% случаев), причем неконтролируемый диабет наблюдался ими в 57% случаев [Sharma]. У 60% больных, кроме сахарного диабета, имелась также гипертоническая болезнь, подобно пациентам в описываемых нами клинических случаях.

Прогноз и перспективы

Несмотря на все доступные методы лечения, прогноз при данном осложнении плохой: смертность, по данным литературы в эпоху COVID-19 достигает 33,3–80%, что вызывает паническую ситуацию «эпидемии черного грибка» [Bhattacharyya et al.]. Согласно некоторым данным, 80% пациентов умирают в течение 3 месяцев после постановки диагноза [Bhattacharyya et al.]), несмо-

тры на назначение противогрибковой терапии и хирургической обработки раны [Moorthy, Sarkar Satish], причем даже в случаях выживания больные оставались слепыми [Sarkar et al.]. По некоторым данным, даже если пациенты с мукормикозом перенесли легкую и умеренную формы COVID-19 и получали внутривенное введение амфотерицина В с адекватной местной обработкой инфицированной области с удалением некротической ткани, течение заболевания было тяжелым и смертность составила 44,4% [Mishra et al.]

Если ранее о мукормикозе сообщалось как о редких случаях (с ежегодной заболеваемостью в мире 0,4–1,7 случая на один миллион населения), то с ростом пандемии COVID-19 заболеваемость быстро увеличилась до 14% среди больных с тяжелым течением COVID-19 в некоторых регионах Земного шара [White et al.]. Особенно много случаев мукормикоза как осложнения SARS-CoV-2 описано в Индии [Akshay Raut, Nguyen Tien Huy]. Полагают, что это связано с необдуманно избыточным использованием кортикостероидов при лечении COVID-19 [Elinav et al.].

С начала пандемии COVID-19 частота вторичных инфекций (как бактериальных, так и грибковых) растет из-за подавления иммунитета, что, в частности, связано с использованием кортикостероидов или антибиотиков широкого спектра действия в рамках протокола лечения COVID-19 и может приводить к обострению ранее существовавшего грибкового заболевания или возникновению новой инфекции. Офтальмологи часто принимают участие в принятии медицинских и хирургических решений в подобных сложных случаях. В этой связи необходима выраженная клиническая настороженность на возможные вторичные грибковые инфекции при COVID-19. Ранняя диагностика и лечение могут снизить смертность от РОСМ, связанного с COVID-19. Очевидно, что заболевшим COVID-19, имеющим факторы риска развития РОСМ, должна назначаться самая низкая и самая кратковременная доза стероида, а использование антибиотиков широкого спектра действия должно проводиться под руководством специалиста и быть адаптировано для каждого пациента, а не быть общим протоколом.

В будущем альтернативные терапевтические подходы для пациентов с COVID-19 с грибковой ко-инфекцией могут включать использование биологических препаратов, таких как тоцилизумаб, ингибитор IL-6, который показал многообещающие результаты в снижении смертности от осложнений, ассоциированных с COVID-19.

Тесты

Выбрать один верный ответ

- 1) Мукормикоз вызывают грибы отряда:
 - А. Кикселловые
 - В. Харпелловые
 - С. Мукоровые
 - Д. Эндогоновые
- 2) Первичное место колонизации патогена при риноцеребральном мукормикозе:
 - А. Глазница
 - В. Носовая полость
 - С. Ротовая полость
 - Д. Оболочки мозга
- 3) К легочным проявлениям мукормикоза НЕ относятся:
 - А. Одышка
 - В. Кровохарканье
 - С. Заложенность носа
 - Д. Высокая температура
- 4) Наиболее частые жалобы при первом обращении пациентов с подозрением на мукормикоз:
 - А. Заложенность носа, боль в глазах или отек век
 - В. Снижение зрения, двоение в глазах
 - С. Кашель, боль в грудной клетке
 - Д. Субфебрильная температура, кожные высыпания
- 5) В группу риска мукормикоза входят пациенты с такими заболеваниями как:
 - А. Сахарный диабет
 - В. Ишемическая болезнь сердца
 - С. Варикозное расширение вен
 - Д. Травмы и переломы носа в анамнезе
- 6) При использовании каких фармацевтических групп чаще выявляется мукормикоз:
 - А. Блокаторы протоновой помпы
 - В. Антибиотики
 - С. Глюкокортикостероиды
 - Д. Бета-адреноблокаторы
- 7) Препарат первой линии при лечении мукормикоза:
 - А. Флуконазол
 - В. Липосомальный амфотерицин В
 - С. Сумамед
 - Д. Дексаметазон

Правильные ответы: 1 – с, d; 2 – b; 3 – с; 4 – а; 5 – а; 6 – с; 7 – b

Литература:

1. Курышева Н.И. Covid-19 и поражения органа зрения: Монография. – М.: Издательство ЛАРГО, 2021. – 80 с. [Kuryшева NI. Covid-19 i porazheniya organa zreniya: Monografiya. – M.: Izdatel'stvo LARGO, 2021. – 80 s.]
2. White PL, Dhillon R, Cordey A, Hughes H, Faggian F, Soni S, Pandey M, Whitaker H, May A, Morgan M, Wise MP, Healy B, Blyth I, Price JS, Vale L, Posso R, Kronda J, Blackwood A, Rafferty H, Moffitt A, Tsitsopoulou A, Gaur S, Holmes T, Backx M. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019-Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e1634-e1644. doi: 10.1093/cid/ciaa1298.
3. Raut A, Huy NT. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? *Lancet Respir Med.* 2021;9(8):e77. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00265-4.
4. Elinav H, Zimhony O, Cohen MJ, Marcovich AL, Benenson S. Rhinocerebral mucormycosis in patients without predisposing medical conditions: a review of the literature. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Jul;15(7):693-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02884.x.
5. Kim IT, Shim JY, Jung BY. Serous retinal detachment in a patient with rhino-orbital mucormycosis. *Jpn J Ophthalmol.* 2001;45(3):301-4. doi: 10.1016/s0021-5155(01)00326-4.
6. Sarkar S, Gokhale T, Kaliaperumal S, Singh R, Begam RB, Deb AK. Exudative retinal detachment in COVID-19 – associated rhino-orbital mucormycosis – A rare clinical finding. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(9):2535-2537. doi: 10.4103/ijo.IJO_1729_21.
7. Bhattacharyya A, Sarma P, Sharma DJ, Das KK, Kaur H, Prajapat M, Kumar S, Bansal S, Prakash A, Avti P, Thota P, Reddy DH, Gautam BS, Medhi B. Rhino-orbital-cerebral-mucormycosis in COVID-19: A systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2021;53(4):317-327. doi: 10.4103/ijp.ijp_419_21.
8. Ashour MM, Abdelaziz TT, Ashour DM, Askoura A, Saleh MI, Mahmoud MS. Imaging spectrum of acute invasive fungal rhino-orbital-cerebral sinusitis in COVID-19 patients: A case series and a review of literature. *J Neuroradiol.* 2021;48(5):319-324. doi: 10.1016/j.neurad.2021.05.007.
9. Sarkar S, Gokhale T, Choudhury SS, Deb AK. COVID-19 and orbital mucormycosis. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(4):1002-1004. doi: 10.4103/ijo.IJO_3763_20.
10. Sharma S, Grover M, Bhargava S, Samdani S, Kataria T. Post coronavirus disease mucormycosis: a deadly addition to the pandemic spectrum. *J Laryngol Otol.* 2021;135(5):442-447. doi: 10.1017/S0022215121000992.
11. Mishra N, Mutya VS, Thomas A, Rai G, Reddy B, Mohanan AA, et al. A case series of invasive mucormycosis in patients with COVID-19 infection. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2021;7:867–70. doi: <https://dx.doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20211583>
12. Patil A, Mohanty HS, Kumar S, Nandikoor S, Meganathan P. Angioinvasive rhinocerebral mucormycosis with complete unilateral

thrombosis of internal carotid artery-case report and review of literature. *BJR Case Rep.* 2016;2(2):20150448. doi: 10.1259/bjrcr.20150448.

13. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, Hegde R, Tripathi KK, Kale PG, Rao PS, Haldirpur D, Bonanathaya 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;20(3):1-8. doi: 10.1007/s12663-021-01532-1.

14. Mekonnen ZK, Ashraf DC, Jankowski T, Grob SR, Vagefi MR, Kersten RC, Simko JP, Winn BJ. Acute Invasive Rhino-Orbital Mucormycosis in a Patient With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2021;37(2):e40-e80. doi: 10.1097/IOP.0000000000001889.

15. Horger M, Hebart H, Schimmel H, Vogel M, Brodoefel H, Oechsle K, Hahn U, Mittelbronn M, Bethge W, Claussen CD. Disseminated mucormycosis in haematological patients: CT and MRI findings with

pathological correlation. *Br J Radiol.* 2006;79(945):e88-95. doi: 10.1259/bjr/16038097.

16. Safder S, Carpenter JS, Roberts TD, Bailey N. The “black turbinate” sign: an early MR imaging finding of nasal mucormycosis. *AJNR. Am J Neuroradiol.* 2010; 31: 771–4. doi: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A1808>

17. Bae MS, Kim EJ, Lee KM, Choi WS. Rapidly Progressive Rhino-orbitocerebral Mucormycosis Complicated with Unilateral Internal Carotid Artery Occlusion: A Case Report. *Neurointervention.* 2012;7(1):45-9. doi: 10.5469/neuroint.2012.7.1.45

18. Kalayjian RC, Herzig RH, Cohen AM, Hutton MC. Thrombosis of the aorta caused by mucormycosis. *South Med J.* 1988;81(9):1180-2. doi: 10.1097/00007611-198809000-00028

19. Gelston CD, Durairaj VD, Simoes EAF. Rhino-orbital Mucormycosis Causing Cavernous Sinus and Internal Carotid Thrombosis Treated With Posaconazole. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(6):848–849. doi:10.1001/archophth.125.6.848

20. Satish D, Joy D, Ross A, Balasubramanya Mucormycosis coinfection associated with global COVID-19: a case series from India. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2021;7:815–20. doi: <https://dx.doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20211574>

Формат 60×90/16. Объём усл.печ. л.
Бумага 80г/м² офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Тираж Экз. Заказ №

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
123098 Москва, ул. Живописная, 46.
Тел.: (499) 190-93-90, 190-94-09.
rcdm@mail.ru, lochin59@mail.ru
www.fmbafmbc.ru