

DOI: 10.37988/1811-153X\_2022\_2\_82

[Е.В. Кузьмина](#)<sup>1</sup>,

к.м.н., доцент, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

[В.Н. Боровой](#)<sup>1,2</sup>,

к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; зав. отделением челюстно-лицевой хирургии

[М.В. Сотникова](#)<sup>1</sup>,

к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

[Е.С. Лис](#)<sup>1</sup>,

ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

[Е.В. Довгань](#)<sup>2</sup>,

к.м.н., зав. отделением клинической фармакологии

[П.А. Ковалькова](#)<sup>3</sup>,

врач-патологоанатом отделения клинической патологии № 3

<sup>1</sup> СмолГМУ, 214019, Смоленск, Россия<sup>2</sup> Смоленская областная клиническая больница, 214018, Смоленск, Россия<sup>3</sup> Смоленский областной институт патологии, 214018, Смоленск, Россия**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Кузьмина Е.В., Боровой В.Н., Сотникова М.В., Лис Е.С., Довгань Е.В., Ковалькова П.А. Диагностика риноцеребрального мукормикоза как осложнения COVID-19 и особенности лечения пациентов. — *Клиническая стоматология*. — 2022; 25 (2): 82—92. DOI: 10.37988/1811-153X\_2022\_2\_82

## Диагностика риноцеребрального мукормикоза как осложнения COVID-19 и особенности лечения пациентов

**Реферат.** Все чаще стали регистрироваться случаи мукормикоза у пациентов после перенесенной коронавирусной пневмонии. Известно, что это заболевание преимущественно протекает в риноцеребральной форме, характеризуется агрессивностью, быстрым распространением процесса на ткани головного мозга, высокой летальностью. Тем не менее данная патология недостаточно изучена и описана в современной научной литературе. Диагноз риноцеребрального мукормикоза ставится на поздних стадиях, при этом не удается избежать серьезных осложнений, а иногда даже спасти больного. **Цель** — изучить возможности ранней диагностики и профилактики риноцеребральной формы мукормикоза как осложнения COVID-19, рассмотреть особенности лечения пациентов. **Материалы и методы.** В статье представлены данные обследования и лечения 7 пациентов с риноцеребральным мукормикозом после перенесенной коронавирусной пневмонии. Лучевые методы включали ортопантомографию, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), магнитно-резонансную томографию. Диагноз «мукормикоз» был подтвержден при патогистологическом исследовании. Лечение пациентов было комплексным. Хирургические методы включали удаление очагов поражения мягких и костных тканей. В послеоперационном периоде осуществлялось динамическое наблюдение, ежедневные перевязки. В качестве консервативного лечения применяли системную противогрибковую терапию (амфотерицин В и позаконазол), симптоматическое лечение. **Результаты.** В результате клинического, рентгенологического, гистологического, лабораторного исследования удалось подробно описать картину риноцеребрального мукормикоза после перенесенной коронавирусной пневмонии на разных стадиях заболевания и оценить результаты лечения. **Заключение.** Ранняя диагностика риноцеребрального мукормикоза основана на выявлении симптомов верхнечелюстного синусита, развившегося после перенесенной коронавирусной пневмонии. Факторами риска могут являться сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистая патология, а также предшествующая длительная терапия глюкокортикостероидами в высокой дозе. МСКТ следует рассматривать как метод выбора для ранней диагностики заболевания, определения распространенности процесса. Гистологическое исследование биоптата и операционного материала можно использовать для постановки диагноза. Лечение пациентов должно быть комплексным и включать раннее радикальное хирургическое удаление пораженных тканей на фоне системной антимикотической терапии. Своевременная диагностика заболевания, проведение комплексного лечения позволяют снизить летальность и увеличить продолжительность жизни больных.

**Ключевые слова:** мукормикоз, риноцеребральный мукормикоз, коронавирусная болезнь, COVID-19

[E.V. Kuzmina](#)<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, associate professor and head of the Oral and maxillofacial surgery Department

[V.N. Borovoy](#)<sup>1,2</sup>,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Oral and maxillofacial surgery Department; head of the Oral and maxillofacial surgery Division

[M.V. Sotnikova](#)<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Oral and maxillofacial surgery Department

## Diagnosis of rhinocerebral mucormycosis as complication of COVID-19, features of patient's treatment

**Abstract.** Mucormycosis in patients after coronavirus pneumonia has become increasingly common. It is known that this disease has predominantly rhinocerebral form, is characterized by aggressiveness, rapid spread of the process to the brain tissue, and high mortality rate. Nevertheless, this pathology is insufficiently studied and described in the current scientific literature. Diagnosis of rhinocerebral mucormycosis is made at late stages, and serious complications cannot be avoided, and sometimes even save the patient. **The aim** was to study the possibilities of early diagnosis and prevention of rhinocerebral mucormycosis as a complication of COVID-19 and to consider the peculiarities of treatment of patients. **Materials and methods.** The article presents the examination

E.S. Lis<sup>1</sup>,  
assistant at the Oral and maxillofacial surgery  
Department

E.V. Dovgan<sup>2</sup>,  
PhD in Medical Sciences, head of the Clinical  
pharmacology division

P.A. Kovalkova<sup>3</sup>,  
pathologist

<sup>1</sup> Smolensk State Medical University,  
214019, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Smolensk Regional Clinical Hospital,  
214018, Smolensk, Russia

<sup>3</sup> Smolensk Regional Institute  
of Pathology, 214018, Smolensk, Russia

and treatment data of 7 patients with rhinocerebral mucormycosis after coronavirus pneumonia. Radiation methods included orthopantomography, multispiral computed tomography (MSCT), magnetic resonance imaging. The diagnosis of mucormycosis was confirmed by pathohistological examination. The treatment of the patients was complex. Surgical methods included removal of foci of soft and bone tissue lesions. In the postoperative period we performed dynamic observation, daily dressings. As conservative treatment systemic antifungal therapy (amphotericin B and posaconazole), symptomatic treatment were used. **Results.** As a result of clinical, radiological, histological, laboratory investigation the picture of rhinocerebral mucormycosis after coronavirus pneumonia at different stages of the disease was described in detail and the results of treatment were estimated. **Conclusion.** Early diagnosis of rhinocerebral mucormycosis is based on the detection of symptoms of maxillary sinusitis developed after coronavirus pneumonia. Risk factors may include type 2 diabetes mellitus, cardiovascular pathology, and prior long-term therapy with high-dose glucocorticosteroids. MSCT should be considered as a method of choice for early diagnosis of the disease, to determine the extent of the process. Histological examination of biopsy and surgical material can be used for diagnosis. Treatment of patients should be comprehensive and include early radical surgical removal of the affected tissues against the background of systemic antimycotic therapy. Timely diagnosis of the disease and comprehensive treatment can reduce mortality and increase the life expectancy of patients.

**Keywords:** mucormycosis, rhinocerebral mucormycosis, coronavirus disease, COVID-19

#### FOR CITATION:

Kuzmina E.V., Borovoy V.N., Sotnikova M.V., Lis E.S., Dovgan E.V., Kovalkova P.A. Diagnosis of rhinocerebral mucormycosis as complication of COVID-19, features of patient's treatment. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2022; 25 (2): 82–92 (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X\_2022\_2\_82

## ВВЕДЕНИЕ

В 20-е годы нашего столетия человечество столкнулось с пандемией, которую Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала коронавирусная болезнь (coronavirus disease, COVID-19). Статистические данные свидетельствуют об огромном количестве заболевших и умерших от нее, что заставляет искать более эффективные методы лечения. При этом нет данных о количестве осложнений COVID-19, с которыми сейчас приходится бороться врачам многих специальностей и от которых пациенты могут погибать. Порой последствия этой инфекции бывают тяжелее, чем само заболевание, приводя к инвалидности и обезображиванию больного.

Одним из таких осложнений является мукормикоз (ранее назывался зигомикозом). Это наиболее тяжелая и агрессивная форма грибковой инфекции, характеризующаяся быстрым прогрессированием и высокой летальностью. Мукормикозы относятся к редким формам грибковой инфекции. По данным ВОЗ, заболеваемость мукормикозом в популяции варьирует от 0,005 до 1,7 случаев на 1 млн человек\*. Самая неблагоприятная ситуация с заболеваемостью мукормикозами после COVID-19 сложилась в Индии, где она достигла 140 заболевших на 1 млн человек (в 80 раз выше, чем в развитых странах) [1, 3]. Так, к июлю 2021 г. в этой стране было зарегистрировано 45 432 случая мукормикоза, из них

4252 закончились летальным исходом. В связи с таким резким увеличением количества пациентов в Индии это заболевание отнесено к опасным инфекциям и подлежит регистрации. Однако следует отметить, что мукормикоз не относится к контагиозным заболеваниям и не передается от человека к человеку.

Основными видами патогенных для человека возбудителей являются *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.*, *Lichtheimia spp.*, *Apophysomyces spp.*, *Cunninghamella spp.* [1, 2]. Они широко распространены повсеместно, однако в разных географических регионах их видовой состав отличается.

Исследования ученых в Северной Индии выявили большое количество конидий мукормицетов как в помещениях больниц (0,68–1,12 КОЕ/м<sup>3</sup>) и в зоне кондиционеров (0,88–1,72 КОЕ/м<sup>3</sup>), так и на открытом воздухе (от 0,73 до 8,60 КОЕ/м<sup>3</sup> в разные сезоны) [4]. Возможно, эпидемия мукормикоза в Индии связана с климатическими особенностями этой страны, однако в России тоже отмечен рост заболеваемости мукормикозом у больных с тяжелым течением COVID-19 [3, 4].

Следует отметить, что ранее к наиболее значимым факторам риска развития мукормикоза относили сахарный диабет (особенно с кетоацидозом), иммунодефицит, наличие онкогематологического заболевания, трансплантацию солидных органов или гемопоэтических клеток, длительное использование глюкокортикоидных гормонов и избыточное содержание железа в организме (например, при гемохроматозе) [5].

У пациентов, перенесших COVID-19, наиболее часто (84–95% случаев) встречается риноцеребральный

\* [https://www.who.int/india/emergencies/coronavirus-disease-\(covid-19\)/mucormycosis](https://www.who.int/india/emergencies/coronavirus-disease-(covid-19)/mucormycosis).

вариант мукомикоза, при котором инфекция первоначально развивается в придаточных пазухах носа, а затем быстро проникает в прилежащие ткани, поражая верхнюю челюсть, глазницу, через решетчатую кость распространяется на головной мозг и в 90% случаев заканчивается летальным исходом [6–10]. Средняя продолжительность жизни пациентов от момента выявления мукомикоза составляет 10–75 дней, поэтому так важны своевременная диагностика патологии и правильная тактика при лечении больных [1, 8–12].

До настоящего времени стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, оториноларингологи, окулисты и многие другие специалисты не сталкивались с этим заболеванием, так как оно считалось редкой инвазивной грибковой инфекцией, в основном развивающейся у онкогематологических пациентов [5, 13]. В литературе нет четкого описания особенностей клинического течения риноцеребральной формы мукомикоза после COVID-19, применения дополнительных методов исследования и выбора тактики лечения. В связи с этим пациенты поступают в профильные стационары в поздние сроки заболевания, при которых медикаментозная терапия бессильна, а радикальное хирургическое лечение невозможно из-за распространенности процесса. Таким больным проводится лишь паллиативное лечение. Исходя из вышесказанного очевидно, что профилактика и ранняя диагностика заболевания являются первостепенными задачами в борьбе с данным осложнением.

**Цели исследования** — изучить возможности ранней диагностики и профилактики риноцеребральной формы мукомикоза как осложнения COVID-19, рассмотреть особенности лечения больных.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить возможные факторы риска развития заболевания у пациентов с коронавирусной пневмонией.
2. Описать клиническую картину и особенности течения риноцеребрального мукомикоза после перенесенной COVID-19.
3. Определить возможности применения дополнительных методов исследования для выявления ранних признаков заболевания, объема поражения тканей.
4. Описать особенности и возможности медикаментозного и хирургического лечения риноцеребрального мукомикоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения челюстно-лицевой хирургии Смоленской областной клинической больницы проведено обследование и лечение 7 пациентов (4 мужчины и 3 женщины) от 33 до 65 лет с риноцеребральной формой мукомикоза.

У всех пациентов в анамнезе отмечена перенесенная среднетяжелая форма коронавирусной пневмонии (COVID-19 инфекции) и лечение в инфекционном отделении, подтвержденное выпиской из истории болезни.

При госпитализации пациентам проводили клинические исследования: опрос, осмотр, пальпацию, оценку состояния полости рта, консультации смежных специалистов; инструментальные — ортопантомографию, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) легких, черепа, придаточных пазух носа, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга; лабораторные — общие клинические анализы крови и мочи, биохимические показатели крови, коагулограмму, иммуноферментный анализ (ИФА) крови на вирусные гепатиты В, С и ВИЧ, ЭКГ, микрореакцию на сифилис, ПЦР-тест на коронавирус.

Данные обследования давали представления о характере течения заболевания, соматическом статусе пациентов и наличии патологических изменений в тканях. Основные критерии для постановки предварительного диагноза — перенесенная коронавирусная пневмония и наличие сопутствующих заболеваний в анамнезе, клинические данные о некротических изменениях в тканях (прежде всего в слизистой полости носа, верхнечелюстных пазух, носовых раковин) без типичного гнойного отделяемого на фоне неэффективной антибактериальной терапии.

В силу отсутствия в лаборатории специфических методов для определения возбудителей заболевания забор материала для микологического исследования оказался недоступен [14]. Однако диагноз «мукомикоз» был подтвержден при проведении гистологического исследования биоптата и операционного материала (слизистая оболочка полости носа, верхнечелюстной пазухи, кожа, мягкие ткани, костные фрагменты).

Всех пациентов консультировали окулист, оториноларинголог, эндокринолог и клинический фармаколог. По показаниям 5 больных консультировали нейрохирурги, неврологи, абдоминальные хирурги и кардиологи.

Хирургическое лечение, по возможности, было радикальным и заключалось в удалении очагов поражения мягких и костных тканей. Показания для проведения местного обезболивания были расширены у 4 пациентов из-за тяжелой сопутствующей патологии. При большом объеме поражения (3 пациента) хирургическое лечение проводили под общим обезболиванием. Весь операционный материал (мягкие и костные ткани) направлялся на гистологическое исследование.

Согласно Международным рекомендациям по диагностике и лечению мукомикоза ЕСММ/MSGERC, всем пациентам назначали системную противогрибковую терапию (амфотерицин В и позаконазол) [11].

В послеоперационном периоде осуществляли динамическое наблюдение за пациентами (клинические анализы крови, мочи, МРТ головного мозга) и ежедневные перевязки, дополнительно к назначенным антимикотикам добавляли антибиотики, инфузионную и трансфузионную терапию по показаниям, при выраженном болевом синдроме — нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты предъявляли жалобы на слабость, односторонние постоянные боли в области верхней челюсти (5 пациентов — справа, 2 — слева), отек мягких тканей в этой зоне, неприятные ощущения в полости носа (заложенность, сухость или выделения), головную боль, головокружение, слабость. Двух больных беспокоило нарушение чувствительности кожи лица, гемиплегия мимической мускулатуры и снижение зрения, причем один пациент отмечал полное отсутствие зрения с одной стороны. Таким образом, жалобы пациентов свидетельствовали о вовлечении в процесс разных анатомических областей, органов и тканей.

В анамнезе заболевания все пациенты отмечали лечение в инфекционном отделении по поводу коронавирусной инфекции среднетяжелого течения, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией. Лечение COVID-19-пневмонии у всех больных проводилось в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10», о чем свидетельствовали выписные эпикризы из историй болезней. В комплекс лечения входил увлажненный кислород и дексаметазон по предложенной схеме. Существенно, что средняя продолжительность приема глюкокортикостероидов у больных с мукормикозом составила 36 дней (по данным литературы, это считается продолжительным периодом). Известно, что длительный курс приема этих препаратов (в среднем 29 дней) является фактором риска развития мукормикоза у онкогематологических больных [5].

Важно отметить, что первые клинические симптомы риноцеребрального мукормикоза у пациентов появлялись в инфекционном отделении на 17–40-е сутки после госпитализации, поэтому есть основания рассматривать заболевание как внутрибольничную инфекцию. После выписки из стационара больным рекомендовалось амбулаторное долечивание у соответствующих врачей. В большинстве случаев пациенты обращались за медицинской помощью к нескольким специалистам: оториноларингологу (4 человека), неврологу (2 человека), офтальмологу (3), стоматологу (3), онкологу (1), эндокринологу (1). При этом, как правило, мукормикоз не был диагностирован. Назначали антибиотикотерапию, выполняли пункцию верхнечелюстных пазух с их промыванием антисептиками (4 пациента). Однако симптомы заболевания нарастали, появлялись очаги некрозов мягких и костных тканей, признаки поражения органов зрения и нервов лица. Все пациенты были направлены на госпитализацию в отделение челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) уже с ярко выраженной клинической картиной болезни. Два пациента были переведены непосредственно из инфекционного отделения в ЧЛХ, но также с запущенной формой заболевания. К сожалению, сложившаяся ситуация свидетельствует о том, что врачи разных специальностей не знакомы с особенностями клинической картины риноцеребрального

мукормикоза, возможностью его развития у больных с перенесенной коронавирусной пневмонией. Тактика лечения таких пациентов тоже не разработана.

Анализ фоновых заболеваний показал, что все больные имели тяжелую сопутствующую патологию, которой страдали на протяжении многих лет:

- сахарный диабет 2-го типа — 6 пациентов;
- ишемическая болезнь сердца — 5 пациентов;
- гипертоническая болезнь сердца — 5 пациентов;
- инфаркт миокарда — 2 пациента;
- ожирение — 2 пациента;
- энцефалопатия — 2 пациента;
- легочная гипертензия — 1 пациент;
- отсутствие почки — 1 пациент.

Отмечено, что в большинстве случаев преобладали сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания.

На момент поступления в отделение ЧЛХ общее состояние у всех пациентов расценивалось как среднетяжелое, несмотря на то что температура тела была в пределах нормы — от 36,5 до 36,8°C.

При внешнем осмотре отмечалась бледность кожных покровов с желтоватым оттенком и их сухость. У 2 пациентов наблюдались гемиплегия мимической мускулатуры слева и нарушение чувствительности кожи лица по типу гипестезии. Умеренный отек мягких тканей на стороне поражения определялся у всех больных и чаще локализовался в подглазничной, щечной области, в области нижнего и верхнего века. Некроз кожи и глазного яблока черного цвета был выявлен у 1 пациента (рис. 1).



Рис. 1. Некроз кожи и глазного яблока («черный струп») у пациента Л., 63 лет, с риноцеребральной формой мукормикоза  
[Fig. 1. Necrosis of the skin and eyeball ("black scab") in a patient L., 63 years old, with rhinocerebral mucormycosis]

Носовое дыхание было нарушено у всех больных, слизистая полости носа была отечная, сухая, местами с темно-серым налетом и корками, отмечались выделения из носа с неприятным гнилостным запахом. Характерный клинический признак — отсутствие болезненности при пальпации мягких тканей и костей лица в зоне поражения, а также реакции регионарных лимфатических узлов. Ограничение открывания рта не выявлялось.

При обследовании полости рта зубы на стороне поражения были подвижны, слизистая нёба некротизирована с участками серого цвета, определялись зоны оголенной костной ткани желто-серой окраски различной протяженности (рис. 2, 3).

Один пациент отмечал самостоятельное выпадение группы зубов. При осмотре полости рта в данном случае определялись лунки серого цвета безболезненные и не кровоточащие при зондировании (рис. 3). У 2 пациентов в области альвеолярного отростка были выявлены участки некротического поражения с гнойным отделяемым со зловонным запахом (рис. 4).

Таким образом, клиническая картина риноцеребральной формы мукормикоза была весьма разнообразной, но самыми типичными признаками являлись локальные боли в области верхнечелюстных пазух, нарушение носового дыхания, некроз тканей (кожи с характерным черным струпом, слизистой носа и рта с участками серого цвета, костной ткани с серо-черными зонами).

В клиническом анализе крови у всех пациентов имелись патологические изменения. При поступлении нейтрофильный лейкоцитоз был умеренно выражен и составлял в среднем от 10 до  $13 \times 10^9$ /л. Затем показатели постепенно уменьшались, и к концу лечения количество лейкоцитов нормализовалось. Скорость оседания эритроцитов в среднем составляла 50 мм/ч

и оставалась повышенной без существенной динамики во время всего периода госпитализации. Также у всех пациентов при поступлении в стационар наблюдались эритроцитопения и снижение количества гемоглобина: средние показатели соответственно составляли  $3,55 \times 10^{12}$ /л и 101,5 г/л.

В биохимических анализах крови у всех пациентов имелись отклонения от нормы: повышение глюкозы, С-реактивного белка (CRP). У большинства пациентов (6 человек) наблюдалось снижение общего количества белка — в среднем до 59 г/л, альбуминов — до 30 г/л, натрия — до 133 ммоль/л, увеличение хлора — до 113 ммоль/л. Увеличение креатинина до 145 мкмоль/л и незначительное увеличение АЛТ и АСТ было у 1 пациента.

В общем анализе мочи у больных определялась глюкоза при ее высоких показателях в крови.

Показатели коагулограмм имели незначительные отклонения от нормы лишь у 2 пациентов. В большинстве случаев (5 человек) нарушений со стороны системы свертывания крови не выявлялось.

По нашим наблюдениям, характерными изменениями в показателях крови при мукормикозе были эритроцитопения, снижение гемоглобина, общего количества белка, альбуминов, натрия и повышение С-реактивного белка, хлора.

Из рентгенологических методов обследования наиболее информативным была МСКТ. Анализ данных МСКТ в динамике показал, что первоначальные признаки риноцеребральной формы мукормикоза в большинстве случаев (4 больных) появлялись уже в инфекционных отделениях, 2 пациента были переведены в ЧЛХ уже с этим диагнозом. На ранних стадиях заболевания появлялось неравномерное утолщение слизистой полости носа, основной, лобной и верхнечелюстной пазух, ячеек решетчатого лабиринта с небольшим количеством

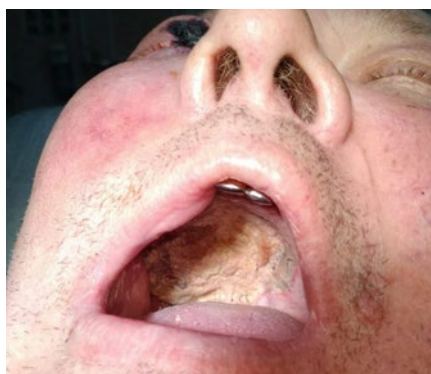


Рис. 2. Поражение слизистой нёба при риноцеребральной форме мукормикоза у пациента Л., 63 лет  
[Fig. 2. Lesion of the palate mucosa in a patient L., 63 years old, with rhinocerebral mucormycosis]



Рис. 3. Некроз костной ткани альвеолярного отростка после выпадения зубов при риноцеребральной форме мукормикоза у пациента К., 63 лет после перенесенной коронавирусной пневмонии  
[Fig. 3. Necrosis of the bone tissue of the alveolar edge after tooth loss in rhinocerebral form of mucormycosis in a patient K. 63 years old after coronavirus pneumonia]



Рис. 4. Участки некроза костной ткани верхней челюсти и слизистой нёба при риноцеребральной форме мукормикоза у пациентки Л., 62 лет, после перенесенной коронавирусной пневмонии  
[Fig. 4. Areas of necrosis of the bone tissue of the upper jaw and the mucous membrane of the palate in rhinocerebral form of mucormycosis in a patient L., 62 years old, after suffering from coronavirus pneumonia]

экссудата. В верхнечелюстном синусе на стороне поражения, как правило, определялось содержимое неоднородного характера. На основании рентгенологического исследования делали заключение: гипертрофический полисинусит. Таким образом, очень важно, что уже в первые дни развития мукормикоза наблюдаются признаки, которые могут быть диагностированы с помощью МСКТ.

При повторной МСКТ уже через 7–10 дней наблюдалась отрицательная динамика изменений: увеличение количества экссудата с множественными пузырьками воздуха чаще в верхнечелюстной пазухе с одной стороны, появление выраженного отека клетчатки в зоне поражения с жидкостным компонентом и включениями пузырьков воздуха.

Через 20–40 дней после начала заболевания по данным МСКТ появлялись участки узурации и литической деструкции костной ткани, больше выраженные в области стенок верхнечелюстного синуса и верхней челюсти. Отметим, что все пациенты были направлены и госпитализированы в отделение ЧЛХ, когда рентгенологически имелись деструктивные изменения в костной ткани верхней челюсти. У одного пациента, помимо нарушений в структуре костной ткани, определялись очаговые поражения в головном мозге — в лобной доле справа (рис. 5).

Анализ МСКТ позволял определить объем поражения не только мягких, но и костной ткани, достоверность этих данных подтверждалась

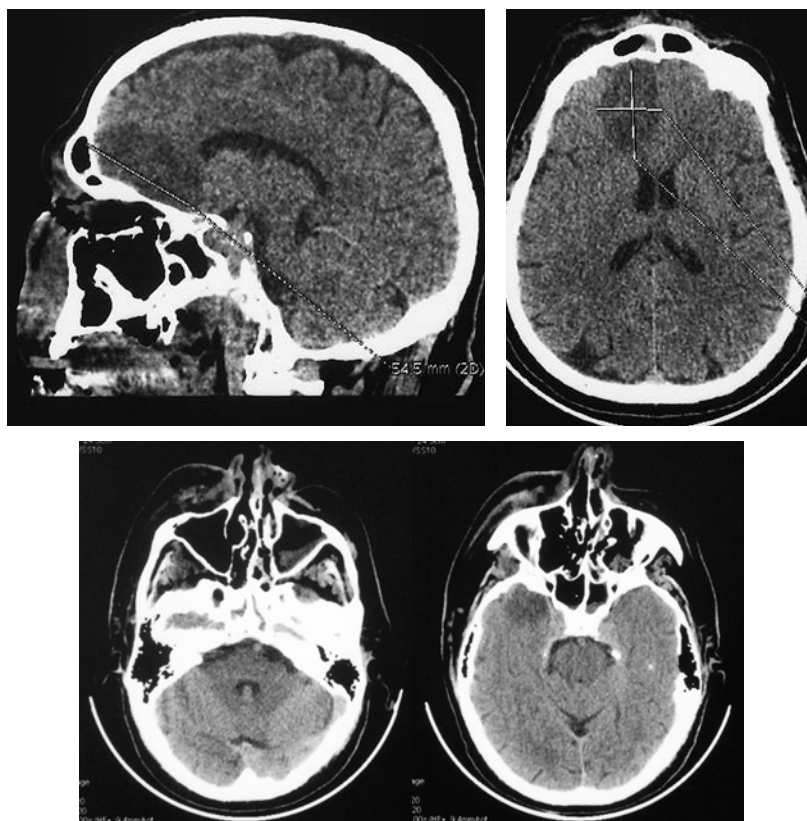


Рис. 5. Деструктивные изменения в области правой орбиты и придаточных пазух носа, а также очаг поражения височной доли головного мозга на МСКТ у пациента Л., 63 лет, с риноцеребральной формой мукормикоза после перенесенной коронавирусной пневмонии

[Fig. 5. Destructive changes in the area of the right orbit and paranasal sinuses, as well as the lesion of the temporal lobe of the brain on MSCT in a patient L., 63 years old, with rhinocerebral mucormycosis after coronavirus pneumonia]

интраоперационно. У каждого пациента площадь некроза была разной (табл. 1). По нашему мнению, она

Таблица 1. Объем поражения тканей у больных риноцеребральной формой мукормикоза по данным клинического обследования и МСКТ [Table 1. The volume of tissue damage in patients with rhinocerebral mucormycosis according to clinical examination and MSCT]

Область поражения	Пациент К., 33 года	Пациент К., 63 года	Пациентка Т., 63 года	Пациент Л., 63 года	Пациентка Х., 65 лет	Пациент Е., 65 лет	Пациентка Л., 62 года
Верхняя челюсть	Справа	Справа	Слева	С двух сторон	Справа	Слева	С двух сторон
Стенки орбиты			Слева	Справа	Справа	Слева	Справа
Носовые кости				С двух сторон			
Носовые раковины	Справа	Справа	Слева	С двух сторон	Справа	Слева	Справа
Носовая перегородка			Да	Да	Да		Да
Клиновидная кость			Да	Да	Да	Да	Да
Решетчатая кость			Да	Да	Да	Да	Да
Стенки лобной пазухи				Справа			
Скуловая кость			Слева	Справа		Слева	Справа
Височная кость				Справа			
Глазное яблоко				Полный некроз справа	Да		Да
Головной мозг				Лобная и височная доля справа, теменные доли			Височная доля справа
Поражение ветвей лицевого нерва			Да			Да	

зависела не только от длительности заболевания, но и от степени компенсации сахарного диабета, продолжительности и доз применения глюкокортикостероидов. Так у пациента Е., 65 лет, курс дексаметазона составил всего 16 дней, но доза доходила до 72 мг/сут.

В процессе лечения пациентам выполняли МРТ головного мозга для определения динамики процесса. Данные исследования всегда были информативными и позволили выявить новые очаговые поражения головного мозга у 2 пациентов: у одного — в правой височной и теменных долях, у второго — в правой височной доле.

Таким образом, МСКТ позволяет выявить не только ранние изменения в мягких тканях и костях черепа при риноцеребральной форме мукормикоза, но и дает возможность определить поражение головного мозга, что может быть подтверждено и уточнено данными МРТ. Эта информация очень важна при проведении

своевременной диагностики, а также для определения объема поражения тканей, планирования будущего оперативного вмешательства, прогнозирования результатов лечения. Кроме того, данные МСКТ и МРТ в процессе динамического наблюдения позволяют объективно оценить результаты лечения пациентов.

В результате проведенных гистологических исследований у всех пациентов удалось подтвердить диагноз «мукормикоз». В тканях (в межбалочных пространствах губчатой костной ткани, среди поперечнополосатой мышечной и жировой ткани) визуализировали скопления объектов, напоминающие мицелий с образованием беспорядочных сплетений причудливой формы. Нити мицелия двухконтурные, несептированные, широкие, делящиеся под углом. Их скопления наблюдались вблизи от сосудов. Элементы мицелия по строению соответствовали мукормицетам и хорошо выявлялись при окраске гематоксилином и эозином (рис. 6–8).

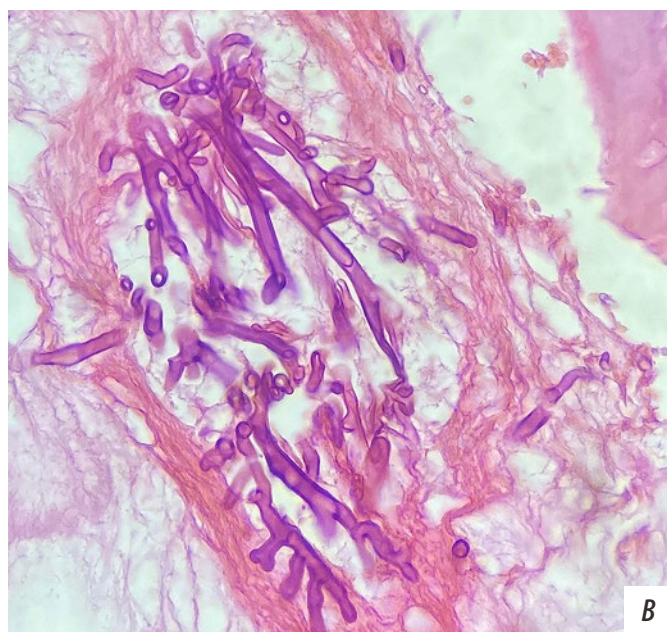
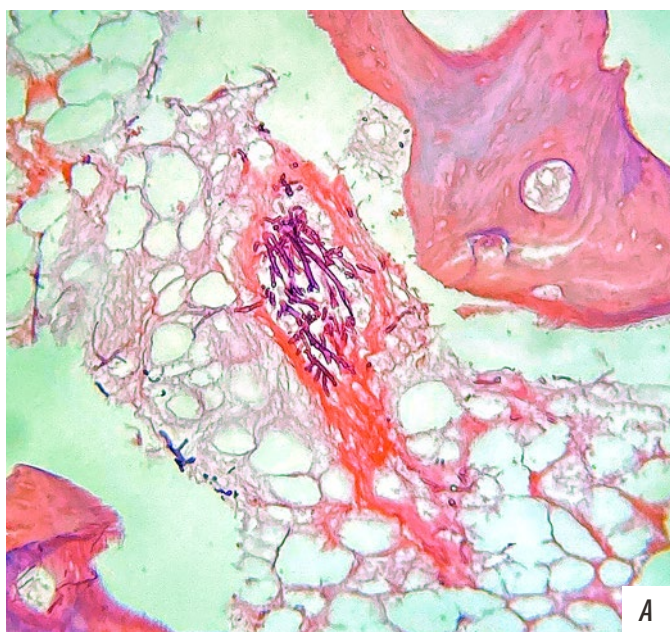


Рис. 6. Нити мицелия в жировой ткани (окраска гематоксилином и эозином): А —  $\times 100$ , В —  $\times 400$   
 [Fig. 6. Mycelium filaments in adipose tissue (hematoxylin-eosin staining): A — mag. 100 $\times$ , B — mag. 400 $\times$ ]

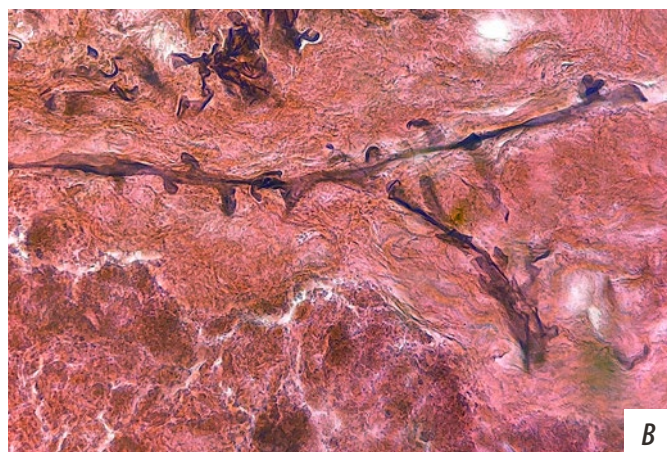
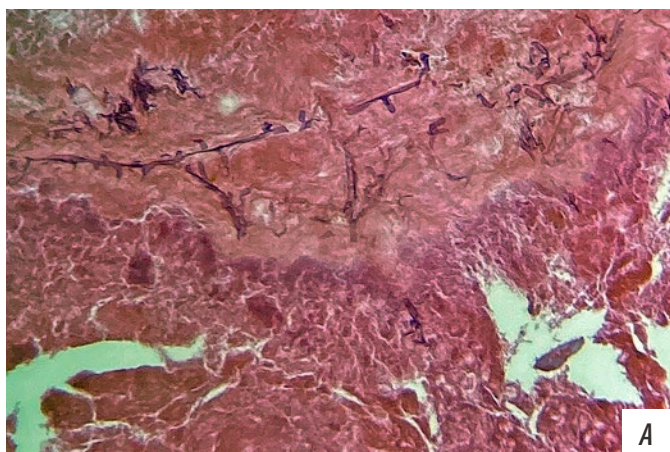


Рис. 7. Нити мицелия в поперечнополосатой мышечной ткани (окраска гематоксилином-эозином): А —  $\times 100$ , В —  $\times 400$   
 [Fig. 7. Mycelium filaments in striated muscle tissue (hematoxylin-eosin staining): A — mag. 100 $\times$ , B — mag. 400 $\times$ ]

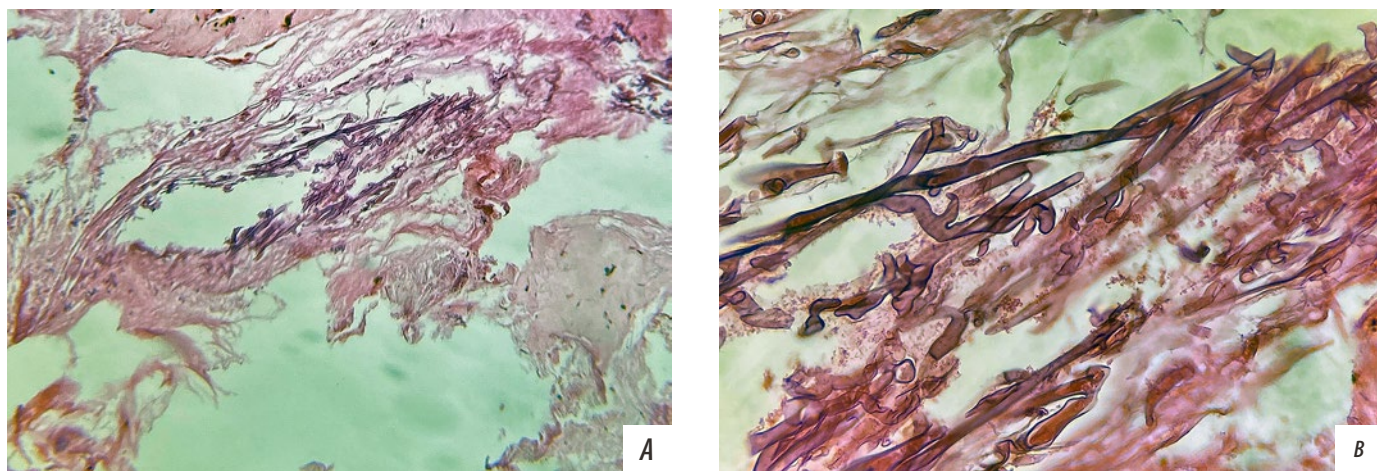


Рис. 8. Нити мицелия в губчатой костной ткани (окраска гематоксилином и эозином): А —  $\times 100$ , В —  $\times 400$   
 [Fig. 8. Mycelium filaments in spongy bone tissue (hematoxylin-eosin staining): A — mag. 100 $\times$ , B — mag. 400 $\times$ ]

Анализ результатов лечения пациентов риноцеребральной формой мукормикоза после перенесенной COVID-19-пневмонии показал, что без оперативного вмешательства оно было неэффективно. Двум пациентам сначала проводилась консервативная терапия в стационаре, а затем амбулаторно в течение месяца. Однако тенденции к улучшению или ограничению процесса не наблюдалось. Эти больные были повторно госпитализированы для проведения хирургического лечения. По нашему мнению, после гистологического подтверждения диагноза оперативное вмешательство должно выполняться в самые короткие сроки, так как процесс может очень быстро распространиться на ткани головного мозга, и тогда прогноз заболевания становится крайне неблагоприятным. По данным литературы, при поражении ЦНС летальность достигает 90% [8, 9].

В зависимости от распространенности патологического процесса объем хирургического вмешательства был различным. Трем пациентам проведена операция в объеме остеонекрэктомии верхней челюсти с одной стороны; у двух больных остеонекрэктомия верхней челюсти сопровождалась некрэктомией окружающих мягких тканей и носовых раковин, части скуловой кости с одной стороны, перегородки носа, стенок решетчатого лабиринта; в одном случае — остеонекрэктомия верхней челюсти, носовых раковин, некрэктомия мягких тканей с двух сторон, перегородки носа, скуловой кости с одной стороны, решетчатой кости, и еще в одном случае объем операции был максимальным: некрэктомия мягких тканей, экзентерация глазницы и остеонекрэктомия верхней челюсти с двух сторон, передней стенки лобной пазухи, стенки основной пазухи, решетчатой кости с санацией очага энцефалита правой лобной доли головного мозга и устранением дефекта твердой мозговой оболочки. У 4 пациентов некрэктомия выполнена в полном объеме, у 3 — хирургическое лечение не удалось выполнить радикально из-за распространения процесса на клиновидную кость и головной мозг.

В процессе хирургического лечения нами отмечено: несмотря на общие черты, характер поражения костной

ткани у разных пациентов имел некоторые отличия. В большинстве случаев цвет некротизированной костной ткани был сероватый с отдельными черными участками, пораженная кость сравнительно легко отделялась от визуально жизнеспособной (рис. 9). Такая картина наблюдалась у больных с анамнезом заболевания более месяца и свидетельствовала об относительно медленном течении патологического процесса. В то же время у пациента с быстро прогрессирующим течением мукормикоза, у которого зона некроза распространялась на глазное яблоко и кожные покровы, структура пораженной кости значительно отличалась. Некротизированная кость была преимущественно черного цвета, плотная, четкой границы со здоровой костью не наблюдалось (рис. 10). В данном случае некрэктомия проводилась с некоторыми сложностями, пораженную кость приходилось резецировать при помощи физиодиспенсера и долота.

В любом случае все операции привели к образованию обширного костного дефекта и нарушению ряда функций, требующих в дальнейшем проведения высокотехнологичных реконструктивных вмешательств. В связи с этим становится понятно важное значение профилактики развития риноцеребральной формы мукормикоза (см. рис. 9, 10).

В послеоперационном периоде пациентам ежедневно проводили перевязки, которые заключались в промывании раны антисептиками и замене турунд с левометилом. Процесс регенерации у всех больных характеризовался медленным и вялым течением. Однако у 4 пациентов, несмотря на противогрибковую и антибактериальную терапию, в процессе лечения развились воспалительные осложнения и появились новые очаги некрозов мягких и костных тканей, что потребовало проведения дополнительной некрэктомии и вскрытия затеков. При обследовании этих больных было установлено наличие у них значительных скачков показателей глюкозы в биохимическом анализе крови в процессе лечения — в среднем от 2,2 до 15,7 ммоль/л. У одного из них значения достигали 25,5 ммоль/л. В связи с этим



им ежедневно определяли профиль глюкозы крови на тощак и проводили коррекцию сахароснижающей терапией.

Всем пациентам проводилась антимикотическая терапия. В связи с тем, что микробиологические исследования нами не проводились, мы ориентировались на данные НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, что при мукормикозе придаточных пазух носа чаще обнаруживается *Rhizopus spp.*, *Rhizopus arrhizus* [14].

В связи с отсутствием в стационаре липосомального амфотерицина В, который является препаратом выбора, в качестве стартовой антимикотической терапии пациентам назначали амфотерицин В в дозе 1 мг/кг в сутки внутривенно капельно с последующим переходом на пероральный прием позаконазола по 400 мг 2 раза в сутки.

Следует отметить плохую переносимость амфотерицина В. Так, в 100% случаев наблюдались нежелательные лекарственные реакции: повышение температуры тела до 38,5°C и артериального давления (максимальное повышение систолического давления на 40 мм рт.ст.), ощущение жара и тахикардия наблюдались в течение первых 30–40 минут после начала введения амфотерицина. Для купирования лихорадки использовались НПВС (парацетамол, метамизол натрия) и антигистаминные препараты (хлоропирамин). Наряду с этим у одного пациента отмечали нарушение функции почек на фоне терапии амфотерицином (уровень креатинина

увеличился со 141 до 200 мкмоль/л). Данный факт, наиболее вероятно, связан с нефротоксическим эффектом амфотерицина В. Для уменьшения нефротоксического эффекта амфотерицина В до и после его инфузии пациентам внутривенно капельно вводили 0,9% раствор NaCl.

На фоне терапии амфотерицином В у 6 пациентов наблюдалось нарастание анемии. Так, если при поступлении в стационар средние показатели уровня эритроцитов и гемоглобина составляли  $3,55 \times 10^{12}/л$  и 101,5 г/л соответственно, то уже на 6-е сутки лечения в среднем они снижались у женщин до  $2,59 \times 10^{12}/л$  и 75 г/л, у мужчин — до  $3,16 \times 10^{12}/л$  и 89 г/л. К концу госпитализации благодаря переливанию эритроцитарной взвеси содержание эритроцитов и гемоглобина возвращалось к первоначальным значениям, но ни у одного пациента не достигало нормы. Один больной отказался от проведения антимикотической и гипогликемической терапии через 10 дней после ее начала. В связи с этим оценить результаты его медикаментозного лечения не представляется возможным.

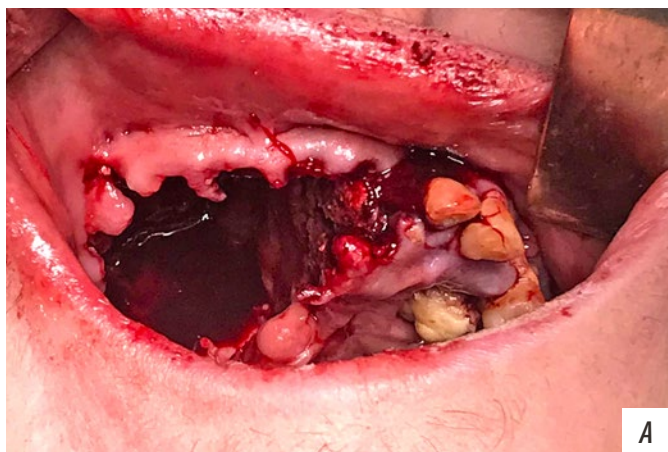


Рис. 9. Пациентка Л., 62 лет, с риноцеребральной формой мукормикоза после перенесенной коронавирусной пневмонии: А — дефект верхней челюсти справа после некрэктомии, В — операционный материал  
[Fig. 9. Patient L., 62 years old, with rhinocerebral form of mucormycosis after suffering from coronavirus pneumonia: A — defect of the upper jaw on the right after necrectomy, B — operational material]

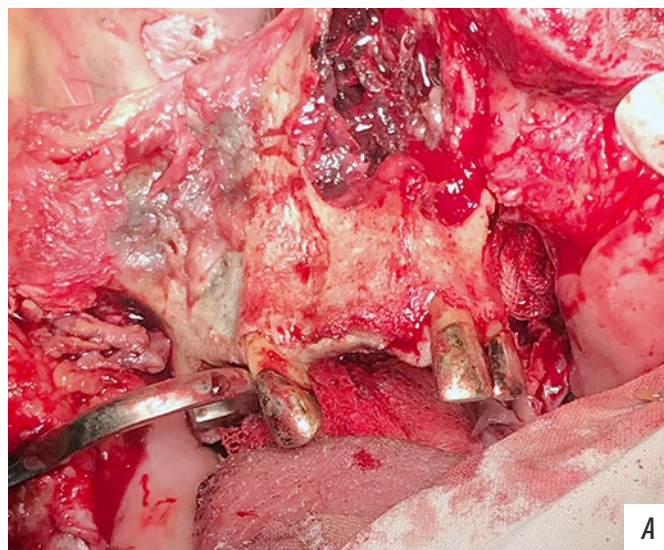


Рис. 10. Пациент Л., 63 года, с риноцеребральной формой мукормикоза после перенесенной коронавирусной пневмонии: А — вид операционной раны в процессе некрэктомии тканей, В — операционный материал  
[Fig. 10. Patient L., 63 years old, with rhinocerebral form of mucormycosis after undergoing coronavirus pneumonia: A — type of surgical wound during tissue necrectomy, B — surgical material]

Средняя продолжительность антимикотической терапии в условиях стационара составила 28 дней. После выписки из стационара для продолжения терапии на амбулаторном этапе пациентам был рекомендован прием позаконазола *per os* в дозировке 300–400 мг/сут.

Кроме этого, в послеоперационном периоде больные получали антибактериальную терапию (внутривенно 2 г цефепима 2 раза в день и 500 мг метрогила 3 раза в день), анальгетики при болях, инфузионную и трансфузионную терапию по показаниям, гипогликемическую терапию и гипотензивную терапию.

В процессе исследования отмечено, что степень повреждения тканей при риноцеребральной форме мукормикоза, течение послеоперационного периода и динамика заболевания коррелировали с показателями С-реактивного белка в плазме крови, хотя они не специфичны для грибковых инфекций (табл. 2).

Сроки госпитализации в среднем составили 34 дня, зависели от тяжести мукормикоза и объема поражения (табл. 3). У 5 пациентов стационарное лечение по поводу мукормикоза проводилось один раз, долечивание осуществлялось амбулаторно. Пациента К. и пациентку Т. госпитализировали дважды, в связи с тем, что первоначально лечение не было радикальным.

Нельзя не отметить положительный результат лечения: все пациенты были выписаны на амбулаторное долечивание: 6 пациентов — с улучшением, 1 — с ухудшением. Прогноз у 2 пациентов с поражением головного мозга был неблагоприятным. Однако отдаленные результаты еще предстоит изучить, при этом встает другая проблема — проведение реконструктивных операций и сложного протезирования.

## ВЫВОДЫ

1. Риноцеребральный мукормикоз, развивающийся у больных, перенесших коронавирусную пневмонию, представляет собой тяжелую патологию, которая может привести к обширным некрозам тканей и иметь неблагоприятный прогноз для жизни.
2. Больные риноцеребральным мукормикозом требуют стационарного лечения с привлечением большого числа специалистов узкого профиля (челюстно-лицевых хирургов, окулистов, оториноларингологов, нейрохирургов).
3. В развитии риноцеребрального мукормикоза большое значение имеет наличие и длительность сопутствующих заболеваний (сахарный диабет 2-го типа,

**Таблица 2. Концентрация С-реактивного белка (мг/л) у пациентов с риноцеребральной формой мукормикоза**  
[Table 2. Indicators of C-reactive protein (mg/l) in patients with rhinocerebral mucormycosis]

Пациент	При поступлении	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	При выписке
Пациент К., 33 года	48,5	51,3	24,3	11,8	4,3	3,9
Пациент К., 63 года	34,1	38,2	6,8	2,8	3,1	2,6
Пациентка Т., 63 года	76,9	148	108,5	96,7	72,4	34,8
Пациент Л., 63 года	167,3	152,9	178,9	180,7	120,7	30,5
Пациентка Х., 65 лет	46,7	62,4	15,9	14,6	8,5	3,4
Пациент Е., 65 лет	96,2	75,2	151	54,8	192,4	68,7
Пациентка Л., 62 года	158,0	117,0	42,8	29,2	14,8	19,8

**Таблица 3. Сроки госпитализации больных риноцеребральной формой мукормикоза (сутки)**  
[Table 3. Hospitalization days of patients with rhinocerebral mucormycosis]

Пациент К., 33 лет	Пациент К., 63 года	Пациентка Т., 63 года	Пациент Л., 63 года	Пациентка Х., 66 лет	Пациент Е., 65 лет	Пациентка Л., 62 года
24 (15+9)	12	42 (16+26)	77	23	33	29

сердечно-сосудистая патология), а также возможность их компенсации.

4. Длительность и доза предшествующей терапии глюкокортикостероидами увеличивает риск развития риноцеребральной формы мукормикоза.
5. Ранними клиническими проявлениями заболевания являются симптомы (одностороннего) верхнечелюстного синусита, развившиеся после перенесенной коронавирусной пневмонии, и неэффективность общепринятого лечения (пункции синуса, антибактериальной терапии и т.д.).
6. Симптомами риноцеребрального мукормикоза в клинически выраженную стадию следует считать появление очагов некроза мягких тканей (кожи, слизистой полости рта и полости носа черного и черно-серого цвета) и верхней челюсти с оголением костной ткани, образование свищей на слизистой полости рта с гнойно-некротическим отделяемым на фоне нормальной температуры тела, невыраженных болей и отсутствия реакции регионарных лимфатических узлов.
7. МСКТ является методом выбора как для ранней диагностики заболевания, так и для определения распространенности процесса с целью определения объема хирургического лечения, прогнозирования исхода заболевания.
8. При гистологическом исследовании биоптата пораженных тканей характерно обнаружение широких двухконтурных несептированных нитей мицелия, делящихся под углом.
9. Лечение пациентов должно быть комплексным и включать раннее радикальное хирургическое удаление пораженных тканей, на фоне антимикотической и симптоматической терапии.
10. Радикальное хирургическое лечение пациентов приводит к формированию обширных дефектов мягких тканей и костей черепа, что вызывает

обезобразивание больных, нарушение функций, а в дальнейшем требует проведения сложных реконструктивных операций и протезирования.

11. Антимикотическая терапия мукормикоза длительная, начинается стационарно и продолжается амбулаторно. Выбор антимикотических препаратов ограничен. Амфотерицин В и позаконазол вызывают у пациентов нежелательные лекарственные реакции.
12. Прогноз заболевания является благоприятным в случае его ранней диагностики и комплексного

лечения. При вовлечении в процесс клиновидной, решетчатой кости и головного мозга лечение становится паллиативным и симптоматическим.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 13.04.2022      **Принята в печать:** 02.06.2022

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Received:** 13.04.2022      **Accepted:** 02.06.2022

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bhatt K., Agolli A., Patel M.H., Garimella R., Devi M., Garcia E., Amin H., Domingue C., Guerra Del Castillo R., Sanchez-Gonzalez M. High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. — *Discoveries (Craiova)*. — 2021; 9 (1): e126. [PMID: 34036149](#)
2. Sarkar S., Gokhale T., Choudhury S.S., Deb A.K. COVID-19 and orbital mucormycosis. — *Indian J Ophthalmol.* — 2021; 69 (4): 1002—1004. [PMID: 33727483](#)
3. Das D., Bajaj M.S., Modaboyina S., Agrawal S. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis in COVID 19 patients: Understanding the pathophysiology. — *Kerala Journal of Ophthalmology*. — 2021; 33 (3): 254—259.
4. Prakash H., Singh S., Rudramurthy S.M., Singh P., Mehta N., Shaw D., Ghosh A.K. An aero mycological analysis of Mucormycetes in indoor and outdoor environments of northern India. — *Med Mycol.* — 2020; 58 (1): 118—123. [PMID: 30980083](#)
5. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Николаева Н.Г., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Волкова А.Г., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Колбин А.С., Медведова Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Лебедева М.С., Семелев В.Н., Зюзгин И.С., Чудиновских Ю.А., Успенская О.С., Сатурнов А.В., Клишко Н.Н. Клинико-лабораторные особенности мукормикоза у взрослых. — *Проблемы медицинской микологии*. — 2020; 2: 22—28  
[Khostelidi S.N., Shadrivova O.V., Borzova U.V., Desyatnik E.A., Nicolaeva N.G., Bogomolova T.S., Avdeenko U.L., Volkova A.G., Popova M.O., Zubarovskaya L.S., Kolbin A.S., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Lebedeva M.S., Semelev V.N., Zuzgin I.S., Chudinovskikh Y.A., Uspenskaya O.S., Saturnov A.V., Klimko N.N. Clinical and laboratory features of mucormycosis in adults. — *Problems in Medical Mycology*. — 2020; 2: 22—28 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 44027907](#)
6. Mehta S., Pandey A. Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With COVID-19. — *Cureus*. — 2020; 12 (9): e10726. [PMID: 33145132](#)
7. Mekonnen Z.K., Ashraf D.C., Jankowski T., Grob S.R., Vagefi M.R., Kersten R.C., Simko J.P., Winn B.J. 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. [PMID: 33229953](#)
8. Hoenigl M., Seidel D., Carvalho A., Rudramurthy S.M., Arastehfar A., Gangneux J.P., Nasir N., Bonifaz A., Araiza J., Klimko N., Serris A., Lagrou K., Meis J.F., Cornely O.A., Perfect J.R., White P.L., Chakrabarti A., ECMM and ISHAM collaborators. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. — *Lancet Microbe*. — 2022; Jan 25 (Online ahead of print). [PMID: 35098179](#)
9. Sen M., Honavar S.G. 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. [PMID: 34156034](#)
10. Diwakar J., Samaddar A., Konar S.K., Bhat M.D., Manuel E., Veena-kumari H.B., Nandeesh B.N., Parveen A., Hajira S.N., Srinivas D., Nagarathna S. First report of COVID-19-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. — *J Mycol Med.* — 2021; 31 (4): 101203. [PMID: 34517273](#)
11. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A. 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. [PMID: 31699664](#)
12. Szabo B.G., Lakatos B., Bobek I., Szabo E., Szlavik J., Vályi-Nagy I. Invasive fungal infections among critically ill adult COVID-19 patients: First experiences from the national centre in Hungary. — *J Mycol Med.* — 2021; 31 (4): 101198. [PMID: 34428666](#)
13. Hassan M.I.A., Voigt K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. — *Med Mycol.* — 2019; 57 (Supplement\_2): S245—S256. [PMID: 30816980](#)
14. Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Аак О.В., Соловьёва Г.И., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Козлова О.П., Попова М.О., Чудиновских Ю.А., Зюзгин И.С., Успенская О.С., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Применение мультиплексной тест-системы "Hrm-zygo-asp" в реальном времени при исследовании свежих и парафинизированных, фиксированных в формалине тканей больных мукормикозом. — *Проблемы медицинской микологии*. — 2021; 3: 3—12  
[Ignatieva S.M., Bogomolova T.S., Avdeenko Y.L., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Aak O.V., Solovyeva G.I., Borzova Yu.V., Khostelidi S.N., Shadrivova O.V., Kozlova O.P., Popova M.O., Chudinovskikh Y.A., Zuzgin I.S., Uspenskaya O.S., Klimko N.N., Vasilyeva N.V. The use of the multiplex test system "Hrm-zygo-asp" in real time in the study of fresh and paraffinized, formalin-fixed tissues of patients with mucormycosis. — *Problems in Medical Mycology*. — 2021; 3: 3—12 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 47265430](#)