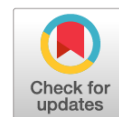


DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj430323>

Риноорбитальный мукормикоз у ребёнка после трансплантации печени на фоне COVID-19 (обзор литературы и клиническое наблюдение)

Г.З. Закирова^{1,2}, Р.Ф. Гайнутдинова²¹ Детская республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Мукормикоз является оппортунистической инфекцией, рост которой в последние годы отмечается во всём мире. Это связано в первую очередь с пандемией новой мутировавшей инфекции COVID-19 и увеличением количества пациентов из групп риска. К факторам риска относятся диабет, нейтропения, трансплантация органов или стволовых клеток (на иммуносупрессивной терапии), травмы и ожоги, гематологические нарушения, употребление стероидов и другие. Основой успешного лечения является ранняя диагностика, основанная на выявлении первых неспецифических признаков заболевания у пациентов из групп риска, быстрая верификация возбудителей, как можно раннее начало этиотропной терапии и агрессивное хирургическое лечение (некрэктомия), проведённое в кратчайшие сроки. В статье описан клинический случай рино-орбитального мукормикоза у ребёнка из группы риска. Пациент с двух лет наблюдался с диагнозом синдром Алажиля. Синдром характеризуется недостаточным количеством или малым диаметром внутрипечёночных желчных протоков, которые выводят желчь из печени и приводит к формированию цирроза печени. Единственным радикальным методом лечения при формировании цирроза печени и отсутствии грубых пороков является трансплантация печени. К возрасту 8 лет синдром привёл к циррозу печени, в связи с чем в 2020 году выполнена гепатэктомия, ортотопическая трансплантация фрагмента печени от родственного донора (тёти). В дальнейшем пациент получал иммуносупрессивную терапию.

В статье в динамике описаны изменения в клинике заболевания, результаты визуализирующих методов исследования, этапы лечения. Клинические проявления мукормикоза появились на 6-й день госпитализации в виде отёка нижнего века слева. Тяжёлое общее состояние ребёнка не позволило провести раннее хирургическое лечение с иссечением некротизированных тканей. К сожалению, данный клинический случай закончился смертью пациента. Проанализированы возможные ошибки в диагностике и лечении.

Ключевые слова: риноорбитальный мукормикоз; орбита глаза; трансплантация печени; дети.

Как цитировать:

Закирова Г.З., Гайнутдинова Р.Ф. Риноорбитальный мукормикоз у ребёнка после трансплантации печени на фоне COVID-19: обзор литературы и клиническое наблюдение // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2023. Т. 18. №3. С. 163–172. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj430323>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj430323>

Rhino-orbital mucormycosis following liver transplantation in a child with COVID-19 (a review of the literature and clinical observation)

Guzel Z. Zakirova^{1,2}, Raushaniya F. Gajnutdinova¹

¹ Children's Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

² Kazan state medical university, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

The incidence of mucormycosis, an opportunistic infection, has been increasing worldwide in recent years. This is primarily due to the spread of coronavirus disease 2019 and the increase in the number of at-risk populations. Risk groups include patients with conditions or diseases, such as diabetes, neutropenia, organ or stem cell transplantation (on immunosuppressive therapy), trauma and burns, hematological disorders, and steroid therapy. The basis of successful treatment includes early diagnosis based on the detection of the first nonspecific signs of the disease in patients at risk, rapid verification of pathogens, earliest possible start of etiotropic therapy, and prompt and aggressive surgical treatment (necrectomy). This study presents a clinical case of rhino-orbital mucormycosis in a child at risk. The patient had Alagille syndrome and was followed up from the age of 2 years. The syndrome is characterized by an insufficient number or the small diameter of the intrahepatic bile ducts that remove bile from the liver and lead to the development of liver cirrhosis. Liver transplantation is the only radical treatment method for liver cirrhosis in the absence of gross defects. By the age of 8 years, the syndrome led to liver cirrhosis, and in 2020, hepatectomy was performed, including orthotopic transplantation of a liver fragment from a related donor (aunt). The patient subsequently received immunosuppressive therapy. The article also described the changes in the clinic and imaging methods and stages of treatment by day. Clinical manifestations of mucormycosis appeared on day 6 of hospitalization, that is, edema of the left lower eyelid. The severe general condition of the child did not allow for early surgical treatment with the excision of necrotic tissues. Unfortunately, the patient died. Thus, possible errors in diagnosis and treatment were analyzed.

Keywords: rhino-orbital mucormycosis; eye orbit; liver transplantation; children.

To cite this article:

Zakirova GZ, Gajnutdinova RF. Rhino-orbital mucormycosis following liver transplantation in a child with COVID-19: a review of the literature and clinical observation. *Russian pediatric ophthalmology*. 2023;18(3):163–172. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj430323>

ВВЕДЕНИЕ

Мукормикоз — заболевание, вызванное грибами порядка *Mucorales*. Наиболее распространёнными видами, вызывающими мукормикоз у человека, являются *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.* и *Lichtheimia spp.* (ранее представители родов *Absidia* и *Mycoclados*) [1]. Заболевание является редким. Относится к грибковым оппортунистическим инфекциям. Предрасполагающими факторами к развитию мукормикоза у человека являются диабет, нейтропения, трансплантация органов или стволовых клеток (при иммуносупрессивной терапии), травмы и ожоги, гематологические нарушения, употребление стероидов, метаболический ацидоз, внутривенное введение наркотиков, почечная недостаточность, применение антибиотиков широкого спектра действия, увеличение уровня железа в организме, недоедание, употребление вориконазола [2–4].

Заболеваемость мукормикозом в последние десятилетия увеличивается в основном за счёт роста числа больных с тяжёлым иммунодефицитом [5, 6]. В настоящее время случаи мукормикоза встречаются во всех странах мира, однако, существуют различия в эпидемиологии между развитыми и развивающимися странами. В развитых странах заболевание остаётся редкостью и в основном наблюдается у пациентов с гемобластомами. Напротив, в развивающихся странах, особенно в Индии, мукормикоз встречается чаще, и заболевание возникает преимущественно у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом или травмой [7].

Статистика заболеваемости, как и клиника, до 2022 года была представлена только в зарубежной литературе. По состоянию на 7 июня 2021 г. в США зарегистрировано 28 252 случая мукормикоза из 28 штатов, также описаны 24 370 случаев, связанных с COVID-19, и 17 601 случай, связанный с сахарным диабетом [8]. Соответственно, распространённость мукормикоза колеблется от 0,01 до 0,2 на 100 000 населения в Европе и Соединённых Штатах Америки, но в Индии она намного выше — 14 на 100 000 населения [5, 7, 9].

В 2022 году в российской научной литературе возник большой интерес к изучению данного заболевания, что связано с всплеском заболеваемости мукормикозом, спровоцированным пандемией новой мутацией инфекции COVID-19 [10–15]. Разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению глазных проявлений COVID-19, включающие диагностику и лечение мукормикоза [16].

Наиболее распространёнными клиническими проявлениями заболевания являются риноорбитоцеребральный (34%), лёгочный (21%), кожный (20%) и диссеминированный (14%) мукормикоз [17].

Мукормикоз у детей был недавно проанализирован в двух глобальных исследованиях. Основными состояниями, приводящими к развитию мукормикоза, были

гемобластоzy (46%), другие злокачественные новообразования (6,3%), трансплантация стволовых клеток (15,9%). Кроме того, факторами риска заболевания являются трансплантация паренхиматозных органов, травма (операция) и сахарный диабет (по 4,8%) каждый этих факторов)) и ряд других заболеваний (7,9%). Не было обнаружено основного заболевания в 9,5% случаев. Нейтропения зарегистрирована у 46% больных. Основными очагами инфекции при мукормикозе у детей были лёгкие (19%), кожа и мягкие ткани (19%), околоносовые пазухи или риноорбитальная (15,8%) и риноцеребральная области (7,9%). Диссеминированная инфекция присутствовала в 38,1% [17, 18].

В последнее время триггером данной оппортунистической инфекции становится COVID-19. Встречаются публикации о развитии мукормикоза на фоне или после новой мутировавшей инфекции, вызвавшей волну пандемии во всем мире [17, 19].

Следует отметить, что для мукормикоза характерна обширная ангиоинвазия, приводящая к тромбозу сосудов и некрозу тканей [17, 18]. Ангиоинвазия приводит к гематогенной диссеминации возбудителя, а некроз поражённых тканей препятствует проникновению иммунных клеток и противогрибковых препаратов в очаг инфекции [20]. Некоторые грибы порядка *Mucorales*, такие как *R. oryzae*, имеют пониженную восприимчивость к врождённому иммунитету хозяина по сравнению с другими грибами, такими как *Aspergillus* или *Candida*, что затрудняет их лечение и приводит к повышенной смертности [17, 21–24].

Основами диагностики мукормикоза должны являться высокая настороженность, выявление предрасполагающих факторов и своевременная оценка клинических проявлений, особенно у пациентов группы риска. Если говорить о риноорбитальном мукормикозе, то у пациентов из групп риска следует обращать особое внимание на следующие признаки и симптомы: паралич черепных нервов, диплопию, боль в придаточных пазухах носа, экзофтальм, периорбитальный отёк, синдром верхушки орбиты и язвы нёба. Эти неспецифические проявления могут быть первыми признаками мукормикоза, тогда пациент нуждается в дообследовании в кратчайшие сроки.

Для клинициста важно иметь настороженность у пациентов групп риска, поскольку ранняя диагностика может спасти жизнь. Ранняя диагностика имеет решающее значение для быстрого начала терапии, необходимой для предотвращения прогрессирующей инвазии тканей и её разрушительных последствий, сведения к минимуму эффекта обезображивающей корректирующей хирургии, улучшения результатов и выживаемости [25, 26]. Отсрочка эффективной терапии на основе амфотерицина В у пациентов с онкогематологическими заболеваниями более чем на 5 дней приводила почти к двукратному увеличению 12-недельной смертности, т.е. до 82,9% по сравнению с 48,6% у тех, кто начал лечение немедленно [27].

Риноорбитocereбральная инфекция обычно возникает из придаточных пазух носа с разрушением костей и последующей инвазией в орбиту, глаза и головной мозг. Могут присутствовать односторонний отёк лица, экзофтальм, нёбный или пальпебральный свищ, переходящий в некроз [28–31].

Смертность от всех причин при мукоормикозе колеблется от 40% до 80%, показатели зависят от основных состояний и очагов инфекции [5, 32–35]. Самые высокие показатели выживаемости отмечаются у пациентов со здоровым иммунным статусом и без сопутствующих заболеваний. Самый неблагоприятный прогноз наблюдается у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и реципиентов трансплантации костного мозга, а также у пациентов с обширными ожогами [5, 35]. Диссеминированное заболевание, особенно с поражением ЦНС, часто связано со смертностью выше 80% [5]. Более низкая смертность наблюдается при локализованной инфекции носовых пазух или кожи, когда возможна ранняя диагностика на основе визуализации тканей, а хирургическая обработка может привести к излечению. Смертность также высока у новорождённых и других пациентов с ослабленным иммунитетом при мукоормикозе желудочно-кишечного тракта, что, вероятно, связано с задержкой диагностики и полимикробным сепсисом. Как правило, улучшение выживаемости связано с более ранней диагностикой и применением ранних междисциплинарных подходов к лечению, включающих агрессивную хирургическую обработку [32, 36–38]. Несмотря на широкие диагностические возможности и доступность большого количества вариантов лечения, показатели выживаемости при мукоормикозе остаются низкими. Основу лечения составляет агрессивная хирургическая обработка, а также противогрибковая терапия и устранение основных предрасполагающих факторов [32].

Оптимальные дозы противогрибковых препаратов, как и использование самих препаратов в лечении мукоормикоза, до сих пор являются предметом споров. В рекомендациях Европейской конференции по инфекциям при лейкемии (ECIL-6) 2016 года, а также в руководствах ESCMID/ECMM рекомендуется использовать липидную форму амфотерицина В как препарат первой линии при мукоормикозе. Рекомендуемая доза липосомального амфотерицина В составляет 5 мг/кг/день и достигает 10 мг/кг/день при инфекциях центральной нервной системы [1, 39]. В частности, липосомальные формы амфотерицина В предпочтительнее классических фунгицидных препаратов, поскольку они имеют менее выраженные побочные эффекты и гораздо лучше переносятся пациентами. Было показано, что липосомальный амфотерицин В вызывает меньше побочных реакций, чем липидный комплекс амфотерицина В, хотя последний намного дешевле. Также для лечения мукоормикоза предлагается применение триазолов, таких как позаконазол

и изавуконазол. Изавуконазол представляет собой недавно разработанный триазол с широким спектром противогрибковой активности, включая *Mucorales*. Изавуконазол считается альтернативой амфотерицину В как препарат первой линии при мукоормикозе [40]. Другим вариантом лечения, предложенным ECIL-6, является комбинация липидного амфотерицина В и каспофунгина или позаконазола [40].

Анализируя эффективность монотерапии в сравнении с комбинированной терапией антибактериальными препаратами нельзя дать однозначный ответ. В литературе представлены как исследования, отрицающие эффективность комбинированной терапии в сравнении с монотерапией, так и подтверждающие её. У пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями (106 человек) эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией не была доказана [39]. В то же время ретроспективное исследование 41 случая риноорбитocereбрального мукоормикоза показало улучшение выживаемости пациентов, получавших комбинацию амфотерицина В с каспофунгином [41].

Анализ литературы также показал, что продолжительность лечения активными противогрибковыми средствами точно не определена. Все авторы однозначно отмечают необходимость проведения хирургического лечения при развитии некротических изменений, вызываемых мукоормикозом. Хирургия, когда она необходима и возможна, должна быть очень агрессивной. Следует удалять не только некротические ткани, но и окружающие инфицированные здоровые ткани, так как скорость распространения инфекции гифами *Mucorales* огромна. Особую ценность для выздоровления хирургическое вмешательство имеет при риноорбитocereбральной инфекции и инфекции мягких тканей.

Группа авторов из Аризонского университета США проанализировала 4 случая хирургического лечения риноорбитального мукоормикоза у взрослых пациентов с сахарным диабетом. При этом отметили выживаемость 50% пациентов в срок более 18–24 месяцев. Всем пациентам проведено несколько хирургических операций на придаточных пазухах носа отоларингологами совместно с нейрохирургами, из них двум пациентам проведена экзентерация орбиты. Операции проведены в день установления диагноза [37].

Таким образом, ключом к успешной терапии этого быстро прогрессирующего молниеносного заболевания является быстрое начало междисциплинарного лечения. Данные пациенты должны госпитализироваться в центры третьего уровня с наличием специалистов в области отоларингологии, офтальмологии, нейрохирургии и инфекционных заболеваний для проведения эффективного и оперативного лечения. Быстрое начало агрессивного многогранного хирургического и медикаментозного лечения может улучшить общий прогноз.

Клиническое наблюдение

Пациент Ш., 10 лет. Больной с двух лет наблюдался с диагнозом синдром Алажиля. Синдром характеризуется недостаточным количеством или малым диаметром внутрипечёночных желчных протоков, которые выводят желчь из печени. Синдром Алажиля включает сочетание не менее трёх из пяти основных признаков, таких как хронический холестаз, сердечно-сосудистые дефекты, аномалии позвоночника, дефекты глаз, характерные черепно-лицевые признаки. Единственным радикальным методом лечения при формировании цирроза печени и отсутствии грубых пороков является трансплантация печени.

К возрасту 8 лет синдром привёл к циррозу печени, в связи с чем в 2020 году больному выполнена гепатэктомия, ортотопическая трансплантация фрагмента печени от родственного донора (тёти). В дальнейшем получал иммуносупрессивную терапию.

Больной поступил в нашу клинику в июле 2021 г. в связи с резким ухудшением общего состояния (подъём температуры тела, рвота, жидкий стул, одышка, вялость, слабость). Был госпитализирован в диагностическое отделение. Через 2 дня в мазках методом ПЦР обнаружен вирус SARS nCoV2, в связи с чем пациент переведён в ковидный госпиталь нашей клиники.

В результате мультидисциплинарного консилиума выставлен диагноз: мультивоспалительный синдром, ассоциированный с SARS COV2 (поражение почек и лёгких). Течение осложнялось сочетанием с микробным процессом и тромботической микроангиопатией.

Клинические проявления риноорбитального мукормикоза появились на 6-й день госпитализации в виде отёка нижнего века слева. При этом был установлен абсцесс нижнего века. Назначена местная противовоспалительная терапия. Системно пациент получал тигециклин (1,2 мг/кг), метронидазол, каспофунгин (70 мг/м²). Однако назначенная терапия не привела к положительной динамике заболевания, в связи с чем на 9-й день госпитализации проведена рентгеновская компьютерная томография (РКТ) орбит, придаточных пазух носа (ППН), головного мозга. Обнаружено патологическое содержимое вдоль нижнемедиальной поверхности левой орбиты с участком истончения медиальной стенки на этом уровне (воспалительные изменения), кости носа не изменены (рис. 1).

Обнаруживалось патологическое содержимое вдоль нижнемедиальной поверхности левой орбиты с участком истончения медиальной стенки. При этом клинически были только признаки абсцесса нижнего века, в связи с чем принято решение о хирургическом лечении абсцесса. Хирургическое лечение сразу после выявления патологического процесса в орбите не проведено из-за высокого риска анестезии на фоне респираторного и инфекционно-токсического синдрома. Состояние ребёнка динамически ухудшалось с прогрессированием местной воспалительной реакции в области нижнего века.



Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томография орбит, придаточных пазух носа, головного мозга на 9-й день госпитализации.

Fig. 1. X-ray computed tomography of the orbits, paranasal sinuses, and brain on the day 9 of hospitalization.

Состояние ребёнка позволило лишь на 14-й день произвести вскрытие и дренирование абсцесса нижнего века. При вскрытии абсцесса обнаружен глубокий лизис тканей орбиты. После вскрытия абсцесса нижнего века отмечалась положительная динамика, воспалительные явления стихали, послеоперационная рана зажила.

На 18-й день госпитализации появилось нарушение носового дыхания слева. Отоларингологом выявлено плотное патологическое образование в левой носовой полости, спаянное со слизистой носа, которое расценоено как сгусток. Обнаружен дефект мягких тканей твёрдого нёба слева, оголена носовая кость. Системная антибактериальная терапия изменена на сочетание цефепима и амикацина, добавлен препарат, содержащий рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) — паливизумаб (Синагис).

Повторная РКТ на 20-й день госпитализации показала признаки множественных очагов деструкции медиальных стенок орбит, костей носовой полости, твёрдого нёба, альвеолярных отростков верхнечелюстной кости, дефект мягкого нёба. Таким образом, было больше данных, свидетельствующих о некротических изменениях, субпериостальный абсцесс крылонебной ямки и орбиты (рис. 2). Появился гиподенсивный очаг в правой лобной доле (энцефалит?) (рис. 3).

Патологическое образование из левого носового хода удалено, взят мазок на грибы и флору. Кровь и гистологический материал из патологических очагов отправлен на верификацию в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, г. Санкт-Петербург. На 40-й день госпитализации верифицирован мукормикоз.

Повторный отёк век появился через 20 дней после вскрытия абсцесса (34-й день госпитализации). Появилась фебрильная лихорадка. При этом выявлено генерализованное поражение всех околоносовых пазух, орбиты,

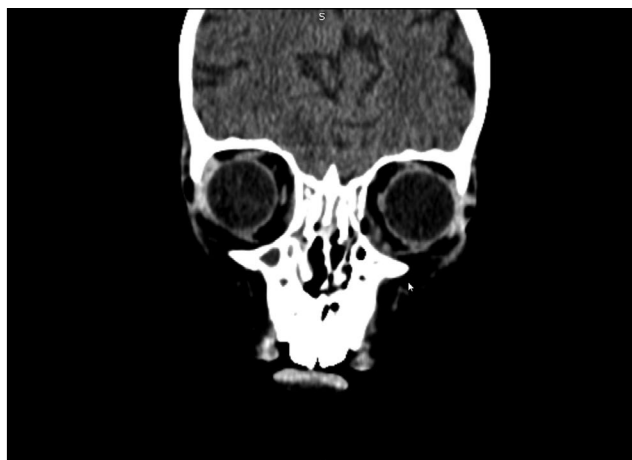


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография орбит, придаточных пазух носа, головного мозга на 20-й день госпитализации.

Fig. 2. X-ray computed tomography of the orbits, paranasal sinuses, and brain on day 20 of hospitalization.



Рис. 3. Рентгеновская компьютерная томография головного мозга с очагом на 20-й день госпитализации.

Fig. 3. X-ray computed tomography of the brain with a focus on the day 20 of hospitalization.



Рис. 4. Рентгеновская компьютерная томография орбит, придаточных пазух носа, головного мозга на 36-й день госпитализации.

Fig. 4. X-ray computed tomography of the orbits, paranasal sinuses, and brain on day 36 of hospitalization.



Рис. 5. Рентгеновская компьютерная томография орбит, придаточных пазух носа, головного мозга на 47-й день госпитализации.

Fig. 5. X-ray computed tomography of the orbits, paranasal sinuses, and brain on the day 47 of hospitalization.

глазных мышц мукормикозом, не исключена инфильтрация мукормикозом окружающих мягких тканей, в частности, подглазничной клетчатки и распространение мукормикоза в головной мозг.

Рентгеновскую компьютерную томографию проводили в динамике на 36, 47, 63-й дни госпитализации. РКТ орбит и придаточных пазух носа выявила признаки множественных обширных очагов деструкции медиальных стенок орбит, костей носовой полости, твёрдого нёба, альвеолярных отростков верхнечелюстной кости, дефект мягкого нёба (рис. 4, 5). С помощью магнитно-резонансной томографии орбит, придаточных пазух носа, головного мозга на 63-й день госпитализации обнаружены признаки множественных обширных очагов деструкции медиальных стенок орбит, костей носовой полости,

твёрдого нёба, альвеолярных отростков верхнечелюстной кости, дефект мягкого нёба (рис. 6, 7).

Была подключена системная терапия липосомальной формой амфотерицина В (Амбиз) и изавуконазол (Креземба).

Хирургическое лечение (некрэктомия), показанное в данном случае и рекомендованное федеральным медицинским центром в ходе телемедицинской консультации, не проведено в связи с высоким риском кровотечения из бассейна внутренней сонной артерии, а также с нестабильным общим состоянием пациента (истощение на фоне антибиотик ассоциированной диареи и нестабильный гемостаз). Однако в дальнейшем проведён эндоскопический осмотр полости носа с некрэктомией, эндовизуализацией. Выявлен некроз полости носа с разрушением анатомических



Рис. 6. Магнитно-резонансная томография орбит, придаточных пазух носа, головного мозга на 63-й день госпитализации в коронарной проекции.

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of the orbits, paranasal sinuses, and brain in the coronal projection on the day 63 of hospitalization.

структур: средней и нижней носовых раковин слева, носовой перегородки, латеральной стенки полости носа слева.

К сожалению, пациент скончался (на 62-й день госпитализации).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя клинический случай риноорбитального мукормикоза, следует отметить, что заболевание поразило пациента из группы риска. Больной был реципиентом печени, получающим иммуносупрессивную терапию. Усугубила ситуацию перенесённая инфекция COVID-19.

Отмечалось молниеносное развитие некротических изменений мягких и костных тканей риноорбитальной области с 9-го по 20-й день госпитализации. На 9-й день на рентгеновской компьютерной томограмме обнаружено только истончение медиальной стенки левой орбиты. На 20-й день выявлены множественные очаги деструкции костей орбит и придаточных пазух носа. Даже небольшое промедление в проведении хирургического лечения и отказ от проведения некрэктомии, связанные с прогрессирующим ухудшающимся общим состоянием ребёнка и высоким риском анестезии на фоне респираторного и инфекционно-токсического синдрома, сыграли роковую роль в судьбе пациента.

Учитывая наличие группы риска по развитию мукормикоза врачи должны иметь высокую настороженность и начинать антимикотическую терапию соответствующими препаратами при первых подозрениях на данную инфекцию, ставящую жизнь пациента под угрозу. Необходимо как можно скорее верифицировать возбудителя и проводить некрэктомию до того, как угрожающая жизни ситуация не зашла так далеко.

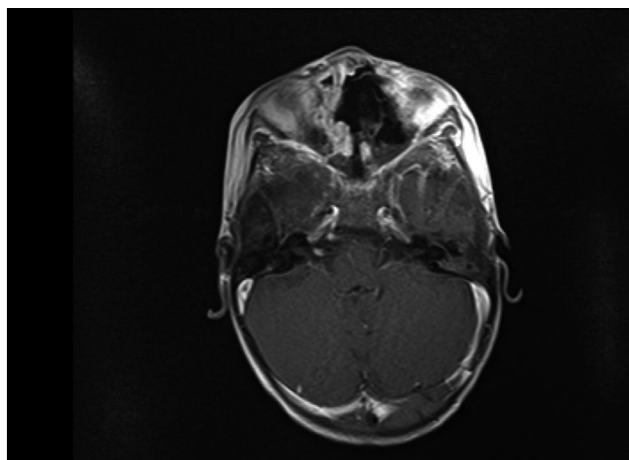


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография орбит, придаточных пазух носа, головного мозга на 63-й день госпитализации в аксиальной проекции.

Fig. 7. Magnetic resonance imaging of the orbits, paranasal sinuses, and brain in the axial projection on day 63 of hospitalization.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: Г.З. Закирова — обследование и лечение пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников. Р.Ф. Гайнутдинова — анализ данных о пациенте, научное редактирование.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий в журнале Российская педиатрическая офтальмология.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. Guzel Z. Zakirova — examination and treatment of the patient, literature review, collection and analysis of literary sources. Raushaniya F. Gainutdinova — analysis of patient data, scientific editing. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient's parents for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Russian Pediatric Ophthalmology.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Corneli O.A., Alastruy-Izquierdo A., Arenz D., et al. Global guidelines for the diagnosis and treatment of mucormycosis: an initiative of the European Confederation for Medical Mycology in collaboration with the Mycoses Study Group // *Lancet Infect Dis.* 2019. Vol. 19, N 12. P. e405–e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3
2. Dantas K.S., Mauad T., de Andre C.D.S., et al. A single center retrospective study of the incidence of invasive fungal infections over 85 years of autopsy service in Brazil // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 3943. doi: 10.1038/s41598-021-83587-1
3. Sarvestani A., Pishdad G., Bolandparvaz S. Factors predisposing to mucormycosis in diabetic patients; 21 years experience in South Iran // *Bull Emerg Trauma.* 2013. Vol. 1, N 4. P. 164–170.
4. Shariati A., Moradabadi A., Chegini Z., et al. An Overview of the Management of the Most Important Invasive Fungal Infections in Patients with Blood Malignancies // *Infect Drug Resist.* 2020. N 13. P. 2329–2354. doi: 10.2147/IDR.S254478
5. Roden M.M., Zaoutis T.E., Buchanan W.L., et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases // *Clin Infect Dis.* 2005. Vol. 41, N 5. P. 634–653. doi: 10.1086/432579
6. Bitar D., Van Cauteren D., Lanternier F., et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997–2006 // *Emerg Infect Dis.* 2009. Vol. 15, N 9. P. 1395–1401. doi: 10.3201/eid1509.090334
7. Chakrabarti A., Singh R. Mucormycosis in India: unique features // *Mycoses.* 2014. Vol. 57, Suppl. 3. P. 85–90. doi: 10.1111/myc.12243
8. Ben-Ami R., Luna M., Lewis R.E., et al. A clinicopathological study of pulmonary mucormycosis in cancer patients: extensive angioinvasion but limited inflammatory response // *J Infect.* 2009. Vol. 59, N 2. P. 134–138. doi: 10.1016/j.jinf.2009.06.002
9. Chamilos G., Lewis R.E., Lamaris G., et al. Zygomycetes hyphae trigger an early, robust proinflammatory response in human polymorphonuclear neutrophils through toll-like receptor 2 induction but display relative resistance to oxidative damage // *Antimicrob Agents Chemother.* 2008. Vol. 52, N 2. P. 722–724. doi: 10.1128/AAC.01136-07
10. Зельтер П.М., Суровцев Е.Н., Колсанов А.В., и др. Лучевая диагностика риноорбитocereбрального мукормикоза у больных после COVID-19 // *REJR.* 2022. Т. 12, № 4. С. 5–21. doi: 10.21569/2222-7415-2022-12-4-5-21
11. Каримов М.Б., Махмадзола Ш.К., Хайдаров З.Б., Зиезода М.Р. COVID-19-ассоциированный риноорбитальный мукормикоз // *Точка зрения. Восток-Запад.* 2022. № 3. С. 57–61. doi: 10.25276/2410-1257-2022-3-57-61
12. Кулагина Л.Ю., Курбанов А.Р. Случаи заболеваний мукормикозом в республиканской клинической больнице города Казани // *Главврач.* 2022. № 9. С. 7–8. doi: 10.33920/med-03-2209-01
13. Чарушин А.О., Хостелиди С.Н., Боровинский Р.И., и др. Случай успешного лечения риноорбитального мукормикоза у больной COVID-19 в Пермском крае // *Проблемы медицинской микологии.* 2022. Т. 24, № 3. С. 13–19. doi: 10.24412/1999-6780-2022-3-13-19
14. Курышева Н.И., Ким В.Ю., Плиева Х.М., и др. Мукормикоз и его глазные проявления: методическое пособие для практикующих врачей, медицинского персонала и ординаторов. Москва: ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2022.
15. Колесников В.Н., Ханамиров А.А., Бойко Н.В., и др. Случай постковидного синоорбитального мукормикоза // *Вестник оториноларингологии.* 2022. Т. 87, № 3. С. 107–111. doi: 10.17116/otorino202287031107
16. Курышева Н.И. COVID-19 и поражения органа зрения. Москва: ЛАПГО, 2021.
17. Sundaram N., Bhende T., Yashwant R., et al. Mucormycosis in COVID-19 patients // *Indian J Ophthalmol.* 2021. Vol. 69, N 12. P. 3728–3733. doi: 10.4103/ijo.IJO_1316_21
18. Pana Z.D., Seidel D., Skiada A., et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries // *BMC Infect Dis.* 2016. Vol. 6, N 1. P. 667. doi: 10.1186/s12879-016-2005-1
19. Mahalaxmi I., Jayaramaya K., Venkatesan D., et al. Mucormycosis: an opportunistic pathogen during COVID-19 // *Environ Res.* 2021. N 201. P. 111643. doi: 10.1016/j.envres.2021.111643
20. Gebremariam T., Liu M., Luo G., et al. CotH3 mediates fungal invasion of host cells during mucormycosis // *J Clin Invest.* 2014. Vol. 124, N 1. P. 237–250. doi: 10.1172/JCI71349
21. Roilides E., Antachopoulos C., Simitsopoulou M. Pathogenesis and host defence against Mucorales: the role of cytokines and interaction with antifungal drugs // *Mycoses.* 2014. Vol. 57, Suppl. 3. P. 40–47. doi: 10.1111/myc.12236
22. Knudsen T.A., Sarkisova T.A., Schaefele R.L., et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases // *Clin Infect Dis.* 2005. Vol. 41, N 5. P. 634–653. doi: 10.1086/432579
23. Ruhnke M., Groll A.H., Mayser P., et al. University of Manchester in association with the LIFE program. Estimated burden of fungal infections in Germany // *Mycoses.* 2015. Vol. 58, Suppl. 5. P. 22–28. doi: 10.1111/myc.12392
24. Gomes M.Z., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. Mucormycosis caused by unusual mucormycetes, non-Rhizopus, -Mucor, and -Lichtheimia species // *Clin Microbiol Rev.* 2011. Vol. 24, N 2. P. 411–445. doi: 10.1128/CMR.00056-10
25. Jeong W., Keighley C., Wolfe R., et al. Contemporary management and clinical outcomes of mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of case reports // *Int J Antimicrob Agents.* 2019. Vol. 53, N 5. P. 589–597. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.01.002
26. Walsh T.J., Gamaletsou M.N., McGinnis M.R., et al. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis) // *Clin Infect Dis.* 2012. Vol. 54, Suppl. 1. P. 55–60. doi: 10.1093/cid/cir868
27. Chamilos G., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis // *Clin Infect Dis.* 2008. Vol. 47, N 4. P. 503–509. doi: 10.1086/590004
28. Bae M.S., Kim E.J., Lee K.M., Choi W.S. Rapidly Progressive Rhino-orbito-cerebral Mucormycosis Complicated with Unilateral Internal Carotid Artery Occlusion: A Case Report // *Neurointervention.* 2012. Vol. 7, N 1. P. 45–49. doi: 10.5469/neuroint.2012.7.1.45
29. Vallverdú Vidal M., Iglesias Moles S., Palomar Martínez M. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a critically ill patient // *Med Intensiva.* 2017. Vol. 41, N 8. P. 509–510. doi: 10.1016/j.medin.2016.03.001
30. Bhansali A., Bhadada S., Sharma A., et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes // *Postgrad Med J.* 2004. Vol. 80, N 949. P. 670–674. doi: 10.1136/pgmj.2003.016030

31. Goh L.C., Shakri E.D., Ong H.Y., et al. A seven-year retrospective analysis of the clinicopathological and mycological manifestations of fungal rhinosinusitis in a single-centre tropical climate hospital // *J Laryngol Otol*. 2017. Vol. 131, N 9. P. 813–816. doi: 10.1017/S0022215117001505
32. Guinea J., Escibano P., Vena A., et al. Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: Epidemiology and microbiological characterization of the isolates // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 6. P. e0179136. doi: 10.1371/journal.pone.0179136
33. Marty F.M., Ostrosky-Zeichner L., Cornely O.A., et al. VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis // *Lancet Infect Dis*. 2016. Vol. 16, N 7. P. 828–837. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2
34. Shoham S., Magill S.S., Merz W.G., et al. Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: analysis of 28 cases // *Med Mycol*. 2010. Vol. 48, N 3. P. 511–517. doi: 10.3109/13693780903311944
35. Legrand M., Gits-Muselli M., Boutin L., et al. Detection of Circulating *Mucorales* DNA in Critically Ill Burn Patients: Preliminary Report of a Screening Strategy for Early Diagnosis and Treatment // *Clin Infect Dis*. 2016. Vol. 63, N 10. P. 1312–1317. doi: 10.1093/cid/ciw563
36. Hong H.L., Lee Y.M., Kim T., et al. Risk factors for mortality in patients with invasive mucormycosis // *Infect Chemother*. 2013. Vol. 45, N 3. P. 292–298. doi: 10.3947/ic.2013.45.3.292
37. Palejwala S.K., Zangeneh T.T., Goldstein S.A., Lemole G.M. An aggressive multidisciplinary approach reduces mortality in rhinocerebral mucormycosis // *Surg Neurol Int*. 2016. N 7. P. 61. doi: 10.4103/2152-7806.182964
38. Walsh T.J., Skiada A., Cornely O.A., et al. Development of new strategies for early diagnosis of mucormycosis from bench to bedside // *Mycoses*. 2014. Vol. 57, Suppl. 3, 0 3. P. 2–7. doi: 10.1111/myc.12249
39. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients // *Haematologica*. 2017. Vol. 102, N 3. P. 433–444. doi: 10.3324/haematol.2016.152900
40. Skiada A., Lass-Floerl C., Klimko N., et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis // *Med Mycol*. 2018. Vol. 56, Suppl. 1. P. 93–101. doi: 10.1093/mmy/myx101
41. Pal R., Singh B., Bhadada S.K., et al. COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature // *Mycoses*. 2021. Vol. 64, N 12. P. 1452–1459. doi: 10.1111/myc.13338

REFERENCES

1. Corneli OA, Alastruy-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guidelines for the diagnosis and treatment of mucormycosis: an initiative of the European Confederation for Medical Mycology in collaboration with the Mycoses Study Group. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405–e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3
2. Dantas KS, Mauad T, de Andre CDS, et al. A single center retrospective study of the incidence of invasive fungal infections over 85 years of autopsy service in Brazil. *Sci Rep*. 2021;11(1):3943. doi: 10.1038/s41598-021-83587-1
3. Sarvestani A, Pishdad G, Bolandparvaz S. Factors predisposing to mucormycosis in diabetic patients; 21 years experience in South Iran. *Bull Emerge Trauma*. 2013;1(4):164–170.
4. Shariati A, Moradabadi A, Chegini Z, et al. An Overview of the Management of the Most Important Invasive Fungal Infections in Patients with Blood Malignancies. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2329–2354. doi: 10.2147/IDR.S254478
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
6. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997–2006. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1395–1401. doi: 10.3201/eid1509.090334
7. Chakrabarti A, Singh R. Mucormycosis in India: unique features. *Mycoses*. 2014;57 Suppl 3:85–90. doi: 10.1111/myc.12243
8. Ben-Ami R, Luna M, Lewis RE, et al. A clinicopathological study of pulmonary mucormycosis in cancer patients: extensive angioinvasion but limited inflammatory response. *J Infect*. 2009;59(2):134–138. doi: 10.1016/j.jinf.2009.06.002
9. Chamilos G, Lewis RE, Lamarin G, et al. Zygomycetes hyphae trigger an early, robust proinflammatory response in human polymorphonuclear neutrophils through toll-like receptor 2 induction but display relative resistance to oxidative damage. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(2):722–724. doi: 10.1128/AAC.01136-07
10. Zelter PM, Surovcev EN, Kolsanov AV, et al. Radiology of rhino-orbitocerebral mycormycosis in patients after COVID-19. *REJR*. 2022;12(4):5–21. (In Russ). doi: 10.21569/2222-7415-2022-12-4-5-21
11. Karimov MB, Makhmadzoda ShK, Khaidarov ZB, Ziyozoda MR. COVID-19-associated rhino-orbital mucormycosis. *Point of view. East-West*. 2022;3:57–61. (In Russ). doi: 10.25276/2410-1257-2022-3-57-61
12. Kulagina LYu, Kurbanov AR. Cases of mucormycosis in the Kazan Republican Clinical Hospital. *Chief Medical Officer*. 2022;9:7–8. (In Russ). doi: 10.33920/med-03-2209-01
13. Charushin AO, Khostelidi SN, Borovinsky RI, et al. The case of successful treatment of rhino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient in the perm region. *Problems in Medical Mycology*. 2022;24(3):13–19. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2022-3-13-19
14. Kuryшева NI, Kim VYu, Plieva KhM, et al. *Mukormikoz i ego glaznye proyavleniya: metodicheskoe posobie dlya praktikuyushchikh vrachei, meditsinskogo personala i ordinatov*. Moscow: GNTs RF – FMBTs im. A.I. Burnazyana; 2022. (In Russ).
15. Kolesnikov VN, Khanamirov AA, Boiko NV, et al. Postcovid sino-orbital mucormycosis: a case report. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2022;87(3):107–111. (In Russ). doi: 10.17116/otorino202287031107
16. Kuryшева NI. *COVID-19 i porazheniya organa zreniya*. Moscow: LARGO; 2021. (In Russ).
17. Sundaram N, Bhende T, Yashwant R, et al. Mucormycosis in COVID-19 patients. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(12):3728–3733. doi: 10.4103/ijo.IJO_1316_21
18. Pana ZD, Seidel D, Skiada A, et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis*. 2016;6(1):667. doi: 10.1186/s12879-016-2005-1
19. Mahalaxmi I, Jayaramaya K, Venkatesan D, et al. Mucormycosis: an opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ Res*. 2021;201:111643. doi: 10.1016/j.envres.2021.111643

20. Gebremariam T, Liu M, Luo G, et al. Coth3 mediates fungal invasion of host cells during mucormycosis. *J Clin Invest*. 2014;124(1):237–250. doi: 10.1172/JCI71349
21. Roilides E, Antachopoulos C, Simitsopoulou M. Pathogenesis and host defence against Mucorales: the role of cytokines and interaction with antifungal drugs. *Mycoses*. 2014;57 Suppl 3:40–47. doi: 10.1111/myc.12236
22. Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaefele RL, 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
23. Ruhnke M, Groll AH, Mayser P, et al. University of Manchester in association with the LIFE program. Estimated burden of fungal infections in Germany. *Mycoses*. 2015;58 Suppl 5:22–28. doi: 10.1111/myc.12392
24. Gomes MZ, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Mucormycosis caused by unusual mucormycetes, non-Rhizopus, -Mucor, and -Lichtheimia species. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(2):411–445. doi: 10.1128/CMR.00056-10
25. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. Contemporary management and clinical outcomes of mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of case reports. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(5):589–597. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.01.002
26. Walsh TJ, Gamaletos MN, McGinnis MR, et al. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:55–60. doi: 10.1093/cid/cir868
27. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):503–509. doi: 10.1086/590004
28. Bae MS, Kim EJ, Lee KM, Choi WS. Rapidly Progressive Rhino-orbito-cerebral Mucormycosis Complicated with Unilateral Internal Carotid Artery Occlusion: A Case Report. *Neurointervention*. 2012;7(1):45–49. doi: 10.5469/neuroint.2012.7.1.45
29. Vallverdú Vidal M, Iglesias Moles S, Palomar Martínez M. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a critically ill patient. *Med Intensiva*. 2017;41(8):509–510. doi: 10.1016/j.medin.2016.03.001
30. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2004;80(949):670–674. doi: 10.1136/pgmj.2003.016030
31. Goh LC, Shakri ED, Ong HY, et al. A seven-year retrospective analysis of the clinicopathological and mycological manifestations of fungal rhinosinusitis in a single-centre tropical climate hospital. *J Laryngol Otol*. 2017;131(9):813–816. doi: 10.1017/S0022215117001505
32. Guinea J, Escribano P, Vena A, et al. Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: Epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179136. doi: 10.1371/journal.pone.0179136
33. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):828–837. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2
34. Shoham S, Magill SS, Merz WG, et al. Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: analysis of 28 cases. *Med Mycol*. 2010;48(3):511–517. doi: 10.3109/13693780903311944
35. Legrand M, Gits-Muselli M, Boutin L, et al. Detection of Circulating Mucorales DNA in Critically Ill Burn Patients: Preliminary Report of a Screening Strategy for Early Diagnosis and Treatment. *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1312–1317. doi: 10.1093/cid/ciw563
36. Hong HL, Lee YM, Kim T, et al. Risk factors for mortality in patients with invasive mucormycosis. *Infect Chemother*. 2013;45(3):292–298. doi: 10.3947/ic.2013.45.3.292
37. Palejwala SK, Zangeneh TT, Goldstein SA, Lemole GM. An aggressive multidisciplinary approach reduces mortality in rhinocerebral mucormycosis. *Surg Neurol Int*. 2016;7:61. doi: 10.4103/2152-7806.182964
38. Walsh TJ, Skiada A, Cornely OA, et al. Development of new strategies for early diagnosis of mucormycosis from bench to bedside. *Mycoses*. 2014;57 Suppl 3(0 3):2–7. doi: 10.1111/myc.12249
39. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102(3):433–444. doi: 10.3324/haematol.2016.152900
40. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018;56 Suppl_1:93–101. doi: 10.1093/mmy/myx101
41. Pal R, Singh B, Bhadada SK, et al. COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature. *Mycoses*. 2021;64(12):1452–1459. doi: 10.1111/myc.13338

ОБ АВТОРАХ

* **Закирова Гузель Закировна**, к.м.н.;

адрес: Россия, 420138, Казань, Оренбургский тракт, д. 140;

ORCID: 0000-0001-7428-9327;

e-mail: guzel-@list.ru

Гайнутдинова Раушания Фоатовна, к.м.н.;

ORCID: 0000-0003-0094-1399;

e-mail: rg_dinova@list.ru

AUTHORS INFO

Guzel Z. Zakirova, MD, Cand. Sci. (Med.);

address: 140, Orenburg avenue, 420138, Kazan, Russia;

ORCID: 0000-0001-7428-9327;

e-mail: guzel-@list.ru

Raushaniya F. Gajnutdinova MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-0094-1399;

e-mail: rg_dinova@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author