



Риноцеребральный мукоормикоз у пациентов с сахарным диабетом после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19): данные рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии

Габдулганиева И.С., Мунирова Н.Р., Зарипова А.Р., Анисимов В.И.

ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан,
ул. Оренбургский Тракт, 138, Казань, 420064, Республика Татарстан, Российская Федерация

Габдулганиева Ирина Сергеевна, врач-рентгенолог отделения томографии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан;
<https://orcid.org/0000-0001-8058-0102>

Мунирова Наиля Ренатовна, врач-рентгенолог отделения томографии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан;
<https://orcid.org/0000-0002-4581-4986>

Зарипова Айгуль Рашидовна, к.м.н., врач-рентгенолог отделения томографии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан;
<https://orcid.org/0000-0003-3144-554X>

Анисимов Владимир Иванович, врач-рентгенолог, заведующий отделением томографии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан;
<https://orcid.org/0000-0001-8955-1965>

Резюме

Цель: изучение проявлений риноцеребрального мукоормикоза (РЦМ) на рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с сахарным диабетом, перенесших новую коронавирусную инфекцию, для выработки клиничко-диагностической настороженности, раннего выявления данной патологии, своевременного оперативного лечения и наблюдения в динамике.

Материал и методы. Всего выполнено 53 РКТ- и МРТ-исследований головы (лицевой череп, мягкие ткани лица и головной мозг) 13 пациентам с РЦМ. В зависимости от тяжести состояния и клинических показаний одному больному проводили от 1 до 9 РКТ- и МРТ-исследований, период наблюдения составил 1–4 мес. Все пациенты получили хирургическое пособие, верификацию диагноза осуществляли методом микроскопии хирургических образцов (иссеченных некротических тканей). Выполнен подробный описательный анализ совокупности патологических изменений на РКТ и МРТ, характерных для РЦМ, описана последовательность проявления патологических признаков в динамике, оценена распространенность поражения для планирования объема хирургического вмешательства. Проведен сравнительный анализ выявленных признаков РЦМ и литературных данных.

Результаты. Поражение полости носа и околоносовых пазух при РЦМ встречалось в 100% наших наблюдений при примерно равных одно- и двусторонних поражениях (54% и 46% соответственно). Поражение передней периаантральной и ретроантральной жировой клетчатки и крылонебной ямки определялось у 77% пациентов, одностороннее поражение орбит – у 23%, тромбоз верхней глазничной вены и кавернозного синуса – у 31%, поражение мягких тканей лица – у 15,5%, интракраниальное распространение по периневральным пространствам – у 7,7%, артериит внутренней сонной артерии – у 15,5%. Вовлечение в патологический процесс вещества и оболочек головного мозга наблюдалось в виде церебрита у 23% больных и менингита у 46%. В динамике у 15,5% пациентов отмечено формирование абсцесса головного мозга, остеомиелит костей черепа был диагностирован в 46% случаев. Летальность составила 15%. В случаях длительного наблюдения выявлена последовательность проявления патологических изменений начиная с полости носа, далее в перимаксиллярной жировой клетчатке и орбите с последующим развитием интракраниальных осложнений.

Заключение. Нарботанный опыт по выявлению совокупности РКТ- и МРТ-признаков, характерных для РЦМ, в сочетании с клиничко-анамнестическими данными позволяет повысить настороженность врачей-клиницистов и диагностов для более раннего установления диагноза и выбора оптимального объема хирургического вмешательства.

Ключевые слова: риноцеребральный мукормикоз; инвазивный микоз; рентгеновская компьютерная томография; магнитно-резонансная томография; некроз костей лицевого скелета; некроз жировой клетчатки и мягких тканей лица; сахарный диабет; новая коронавирусная инфекция; COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Габдулганиева И.С., Мунирова Н.Р., Зарипова А.Р., Анисимов В.И. Риноцеребральный мукормикоз у пациентов с сахарным диабетом после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19): данные рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2022; 103(4–6): 36–51. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-4-6-36-51>

Для корреспонденции: Габдулганиева Ирина Сергеевна, E-mail: 9050265297@mail.ru

Статья поступила 29.05.2022

После доработки 18.08.2022

Принята к печати 19.08.2022

Rhinocerebral Mucormycosis in Patients with Diabetes Mellitus After a New Coronavirus Infection (COVID-19): CT and MRI Patterns Data

Irina S. Gabdulganieva, Nailya R. Munirova, Aygul R. Zaripova, Vladimir I. Anisimov

*Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan
ul. Orenburgskiy Trakt, 138, Kazan, 420064, Republic of Tatarstan, Russian Federation*

Irina S. Gabdulganieva, Radiologist, Department of Tomography, Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; <https://orcid.org/0000-0001-8058-0102>

Nailya R. Munirova, Radiologist, Department of Tomography, Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; <https://orcid.org/0000-0002-4581-4986>

Aygul R. Zaripova, Cand. Med. Sc., Radiologist, Department of Tomography, Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; <https://orcid.org/0000-0003-3144-554X>

Vladimir I. Anisimov, Radiologist, Head of Department of Tomography, Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; <https://orcid.org/0000-0001-8955-1965>

Abstract

Objective: to study the computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of rhinocerebral mucormycosis (RCM) in patients with diabetes mellitus and new coronavirus infection, to develop attentive attitude of radiologists for early detection of this pathology, rapid surgery and follow-up examinations.

Material and methods. Totally 53 head (facial skull, soft facial tissues and brain) CT and MRI studies were performed in 13 patients with RCM. The number of CT and MRI studies varied from 1 to 9 per one patient, depending on the severity of his condition and clinical indications; the follow-up period was 1–4 months. All patients received surgical aid; diagnosis was verified by microscopy of surgical samples of excised necrotic tissues. A detailed descriptive analysis of pathological changes on CT and MRI characterizing RCM was carried out. The sequence of pathological signs manifestations was described, the prevalence of the lesion was estimated for planning the scope of surgical intervention. A comparative analysis of the identified RCM signs with the literature data was performed.

Results. Lesions of the nasal cavity and paranasal sinuses in RCM were found in 100% of our observations, with approximately equal single and bilateral lesions of 54% and 46%, respectively. Lesions of the perimaxillary fatty tissue and pterygoid fossa were determined in 77% of patients, unilateral orbital lesions – in 23%, superior orbital vein and cavernous sinus thrombosis – in 31%, facial soft tissue lesion – in 15.5%, intracranial spread through the perineural spaces – in 7.7%, internal carotid artery arteritis – in 15.5%. Brain substance and meninges involvement in the pathological process was observed in the form of cerebritis in 23% of patients and meningitis in 46%. The formation of brain abscess was noted in follow up examinations in 15.5% of patients, skull bones osteomyelitis was diagnosed in 46%. The mortality rate was 15%. In cases of long-term observation, the manifestations of pathological changes started from the nasal cavity, then spreaded in the perimaxillary adipose tissue and orbit, and were followed by the development of intracranial complications.

Conclusion. The accumulated experience in identifying the combination of CT and MRI signs and patterns of RCM combined with clinical and anamnestic data allows to increase the alertness of clinicians and radiologists for earlier diagnosis and selection of the optimal volume of surgical intervention.

Keywords: rhinocerebral mucormycosis; invasive mycosis; computed tomography; magnetic resonance imaging; facial bone necrosis; fatty tissue and face soft tissue necrosis; diabetes mellitus; new coronavirus infection; COVID 19.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Gabdulganieva IS, Munirova NR, Zaripova AR, Anisimov VI. Rhinocerebral mucormycosis in patients with diabetes mellitus after a new coronavirus infection (COVID-19): CT and MRI patterns data. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2022; 103(4–6): 36–51 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-4-6-36-51>

For corresponding: Irina S. Gabdulganieva, E-mail: 9050265297@mail.ru

Received May 29, 2022

Revised August 18, 2022

Accepted August 19, 2022

Введение

За последние несколько лет наблюдается рост частоты грибковых синуситов. Это обусловлено существенным увеличением числа пациентов с факторами риска их развития, такими как иммунодефицитные состояния, вызванные длительным использованием глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов, сахарный диабет, онкологические и гематологические заболевания, СПИД и пр. [1–3].

Мукормикоз – условно-патогенная инфекция, вызываемая грибами класса *Zygomycetes* отряда *Mucorales*. Принадлежащие к отряду *Mucorales* грибки подразделяются на шесть семейств, причем все они могут вызывать мукормикоз (однако чаще всего возбудителями инфекции являются грибки, принадлежащие к семейству *Mucoraceae*). Отличительный признак мукормикоза – ангиоинвазия, ведущая к тромбозу сосудов, обширному некрозу тканей и системному распространению [2, 4–6].

Мукормикоз может поражать различные участки тела и делится на шесть подтипов в зависимости от пораженного участка: риноцеребральный мукормикоз (РЦМ), легочный, кожный, желудочно-кишечный, диссеминированный, а также необычные редкие формы (эндокардит, остеомиелит, перитонит и почечная инфекция). РЦМ встречается наиболее часто среди этих подтипов [2, 7]. *Rhizopus oryzae* является самым распространенным представителем отряда *Mucorales* и возбудителем около 60% случаев мукормикоза у людей, в том числе около 90% риноцеребральной формы [4, 6].

Важно отметить, что развитие определенного подтипа мукормикоза определяется иммунными характеристиками носителя: у больных сахарным диабетом обычно развивается риноцеребральный мукормикоз, у гематологических и онкологических пациентов – как правило, легочная форма [8–10].

Сахарный диабет – один из ведущих факторов развития мукормикоза. Частота развития мукор-

микоза у больных сахарным диабетом колеблется от 17% до 88% во всем мире [5].

Немаловажную роль в увеличении числа пациентов с иммунодефицитными состояниями сыграла пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), тяжелое и среднетяжелое течение которой сопровождается мощной иммуносупрессией с нарушением не только местных, но и системных механизмов иммунной защиты. Согласно последним данным пандемия COVID-19 вызвала во всем мире рост коинфекции инвазивных микозов (аспергиллеза, мукормикоза) у пациентов с иммунодефицитом, в частности у больных сахарным диабетом [3, 5, 6, 11–18]. Среди инвазивных микозов наблюдается устойчивый всплеск коинфекций мукормикоза, что привело к появлению термина «мукормикоз, связанный с COVID-19» [5].

Коинфекция мукормикоза, выявляемая у пациентов с COVID-19, усугубляет тяжесть их состояния и затрудняет ведение больных, сопровождается быстрым клиническим течением и требует раннего и агрессивного лечения. Смертность от РЦМ колеблется от 25% до 80% [5].

Основные причины, которые, по-видимому, способствуют прорастанию спор *Mucorales* у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19, – это идеальная среда с низким содержанием кислорода (гипоксия), высоким содержанием глюкозы, кислой средой (метаболический ацидоз), а также снижение фагоцитарной активности лейкоцитов из-за иммуносупрессии в сочетании с несколькими другими общими факторами риска (включая длительную госпитализацию с искусственной вентиляцией легких или без нее) [2, 6]. Грибы *Mucorales* резистентны к большинству противогрибковых лекарственных средств, и в обеспечении успешности лечения важную роль играет хирургическое вмешательство [6].

Материал и методы

В период с августа 2021 г. по март 2022 г. нами были обследованы 13 пациентов в возрасте 22–70 лет с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов,

в анамнезе перенесших новую коронавирусную инфекцию в течение последних 1–3 мес. Основными жалобами были отсутствие обоняния, изъязвления и корочки на слизистой полости носа, ощущение гнилого запаха изо рта, повышение температуры тела, отек и онемение мягких тканей лица, ощущение распирания в области глаза, снижение (вплоть до потери) зрения на один глаз.

При поступлении в стационар всем пациентам проведены клиническое обследование, рентгеновская компьютерная томография (РКТ) на томографе Phillips Brilliance 64 (толщина среза 1 мм) в нативном режиме и после внутривенного введения контрастного вещества (Ультравист 370 объемом 70 мл, скорость введения 4 мл/с), а также магнитно-резонансная томография (МРТ) на томографе GE Signa 1.5 в режимах T2-взвешенных изображений (ВИ) в аксиальной и корональной плоскостях, FLAIR в аксиальной плоскости, T1 FatSat в аксиальной плоскости, T1-ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскостях с мультипланарной реконструкцией, диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в аксиальной плоскости в нативном режиме и после внутривенного введения контрастного вещества (Гадовист объемом 10 мл).

Результаты

По результатам проведенных РКТ и МРТ можно выделить наиболее часто вовлеченные в патологический процесс анатомические структуры в соответствии с путями и этапами распространения инфекции (табл. 1).

В нашем исследовании **поражение околоносовых пазух** (ОНП) встречалось у всех 13 (100%) пациентов. При этом одностороннее поражение ОНП отмечено у 7 (54%) больных, двустороннее – у 6 (46%). Поражение костных структур (носовых

раковин, перегородки носа, костей носа, стенок верхнечелюстных пазух, ячеек решетчатой кости) определялось в виде снижения интенсивности МР-сигнала костной ткани в режимах T1-ВИ, T2-ВИ и FLAIR. Слизистая оболочка полости носа, носовых раковин на стороне поражения была неравномерно истончена, с неровным, «изъеденным» контуром.

МР-сигнал от костной ткани и слизистой оболочки резко гипоинтенсивный на T2-ВИ – «признак черной носовой раковины» [5, 12] (рис. 1). У всех пациентов определялись признаки синусита. МР-сигнал содержимого ОНП преимущественно был гиперинтенсивным на T2-ВИ, гипоинтенсивным на T1-ВИ.

При внутривенном введении контраста отмечалось отсутствие усиления МР-сигнала пораженных костных структур, а также слизистой оболочки носовых раковин, ОНП (рис. 2), что обусловлено их некрозом.

Указанные изменения на РКТ определялись в виде разрежения костной ткани пораженных структур, неравномерного истончения слизистой оболочки, а также включения пузырьков воздуха под слизистой оболочкой на границе с костной тканью, что соответствует ее некрозу (рис. 3).

Вовлечение передней периаантральной и ретроантральной жировой клетчатки является характерным признаком распространения инфекции за пределы ОНП и полости носа и обусловлено способностью возбудителя распространяться по периваскулярным пространствам [5]. Данные изменения проявляются в виде неравномерного уплотнения ретроантральной и передней периаантральной жировой клетчатки, что на МРТ-изображениях соответствует неоднородному снижению МР-сигнала на T2-ВИ, T1-ВИ и T1 FatSat и усилению МР-сигнала на ДВИ (рис. 4, а).

Таблица 1

Вовлеченность околоносовых пазух в инфекционный процесс при риноцеребральном мукормикозе

Table 1

Involvement of the paranasal sinuses in the infectious process in rhinocerebral mucormycosis

Околоносовая пазуха / Paranasal sinus	Число пациентов, n (%) / Number of cases, n (%)
Верхнечелюстная / Maxillary	12 (92,3)
Ячейки решетчатой кости / Ethmoid	10 (77)
Клиновидная пазуха / Sphenoid	5 (38,5)
Лобная пазуха / Frontal	3 (23)
Верхнечелюстная + ячейки решетчатой кости / Maxillary + ethmoid	6 (46)
Верхнечелюстная пазуха + основная / Maxillary + sphenoid	2 (15,5)
Верхнечелюстная пазуха + основная + ячейки решетчатой / Maxillary + sphenoid + ethmoid	3 (23)
Пансинусит / Pansinusitis	1 (7,7)

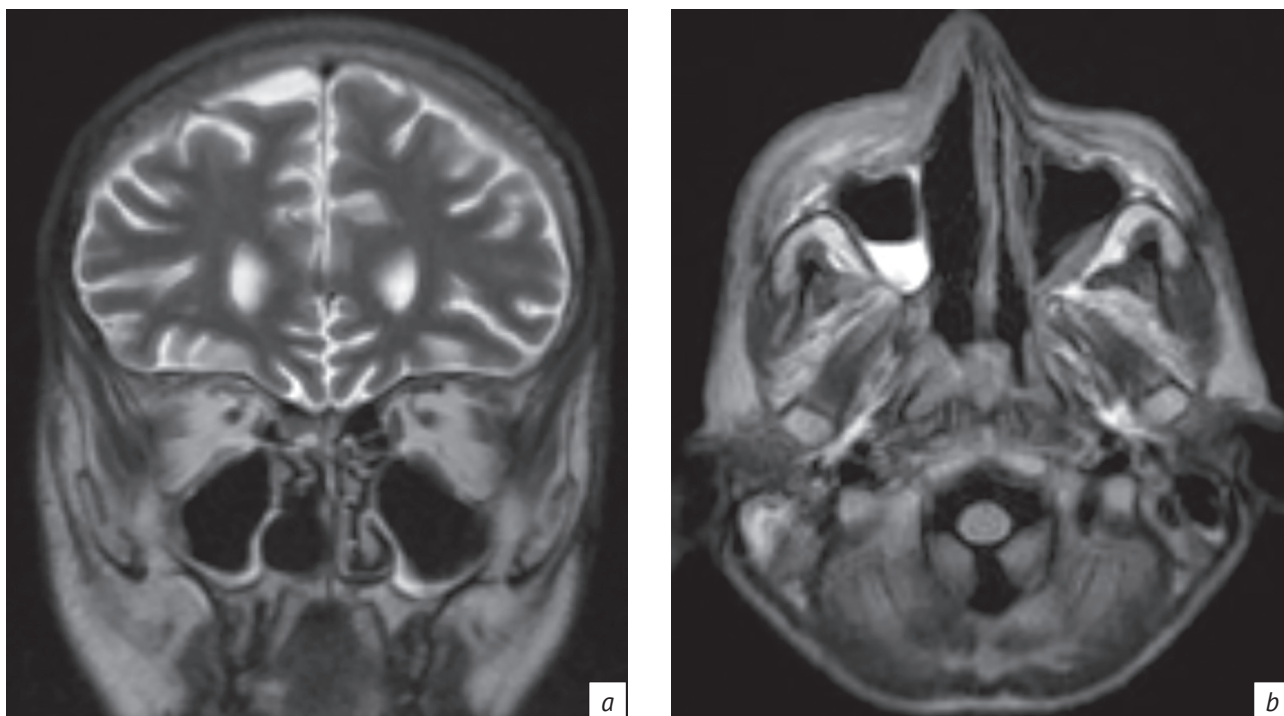


Рис. 1. МРТ в режиме Т2-ВИ в корональной проекции (а) и в режиме FLAIR в аксиальной плоскости (b). Значительное снижение интенсивности МР-сигнала костной ткани правых носовых раковин – «признак черной носовой раковины»

Fig. 1. Coronal MRI T2 WI scan (a), axial FLAIR scan (b). A significant decrease in the intensity of the MR signal of the right bone turbinate tissue – “black turbinate sign”

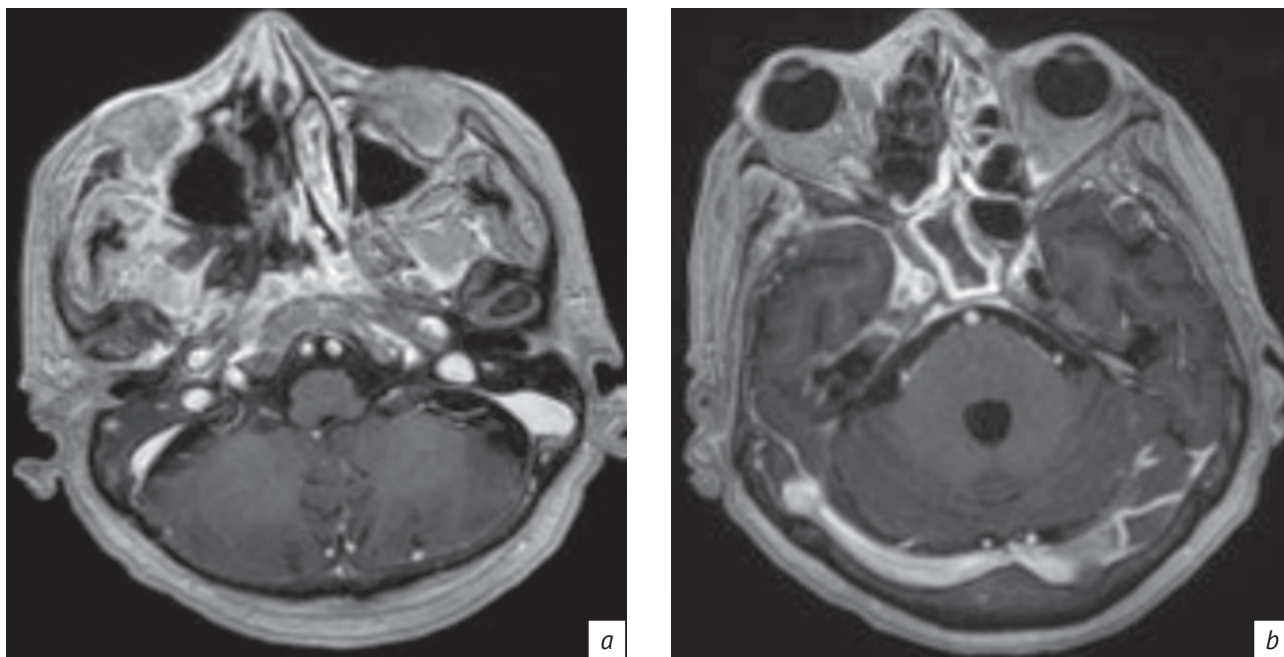


Рис. 2. МРТ-изображения в режиме Т1-ВИ в аксиальной плоскости после внутривенного введения контраста. Отсутствует контрастирование нижней носовой раковины справа, стенок и слизистой оболочки правой верхнечелюстной пазухи, крыловидного отростка клиновидной кости справа (а), костных стенок и слизистой оболочки ячеек решетчатой кости справа (b)

Fig. 2. Post contrast axial MRI T1 WI scans. There is no enhancement in the right lower turbinate, right maxillary walls and mucous, right sphenoid bone pterygoid process (a), right ethmoid walls and mucous (b)

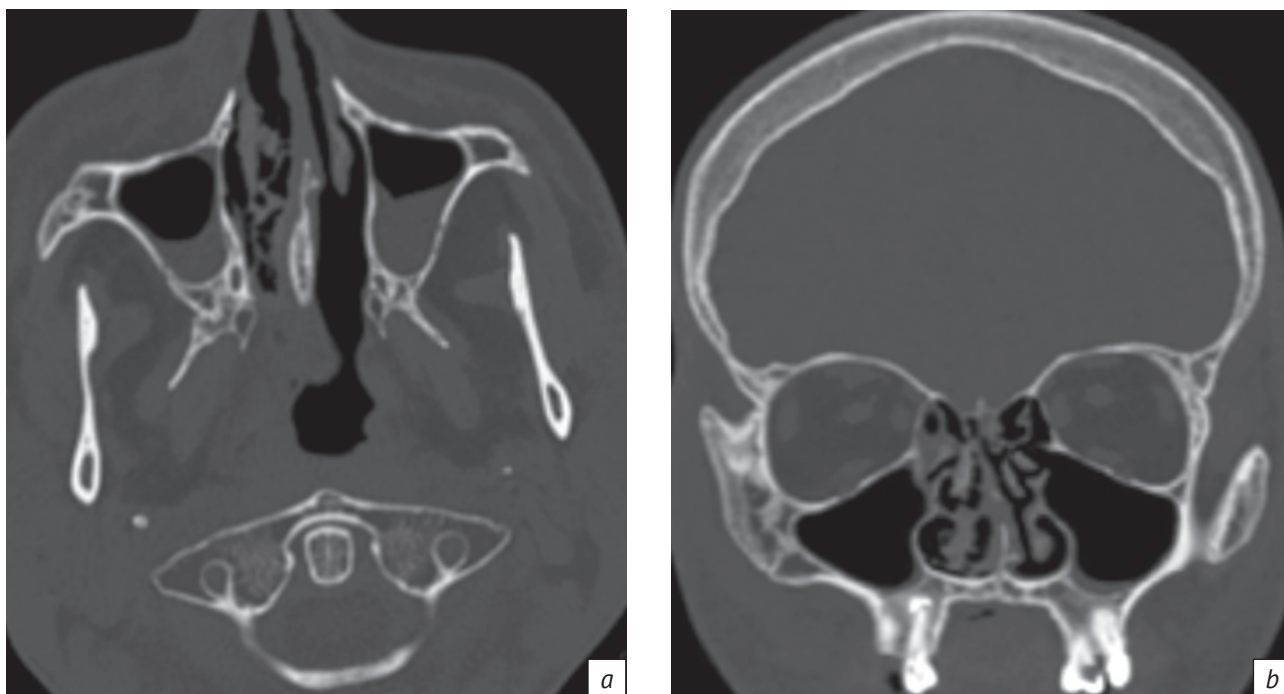


Рис. 3. РКТ костной ткани в аксиальной (а) и коронарной (b) плоскостях. Определяется разрежение костной ткани правой нижней носовой раковины, асимметричное утолщение слизистой оболочки, в структуре которой на границе с костной тканью визуализируются пузырьки воздуха

Fig. 3. Bone tissue axial (a) and coronal (b) CT scans. The rarefaction of the right lower turbinate bone, asymmetric mucous thickening, air bubbles along the bone/mucous border

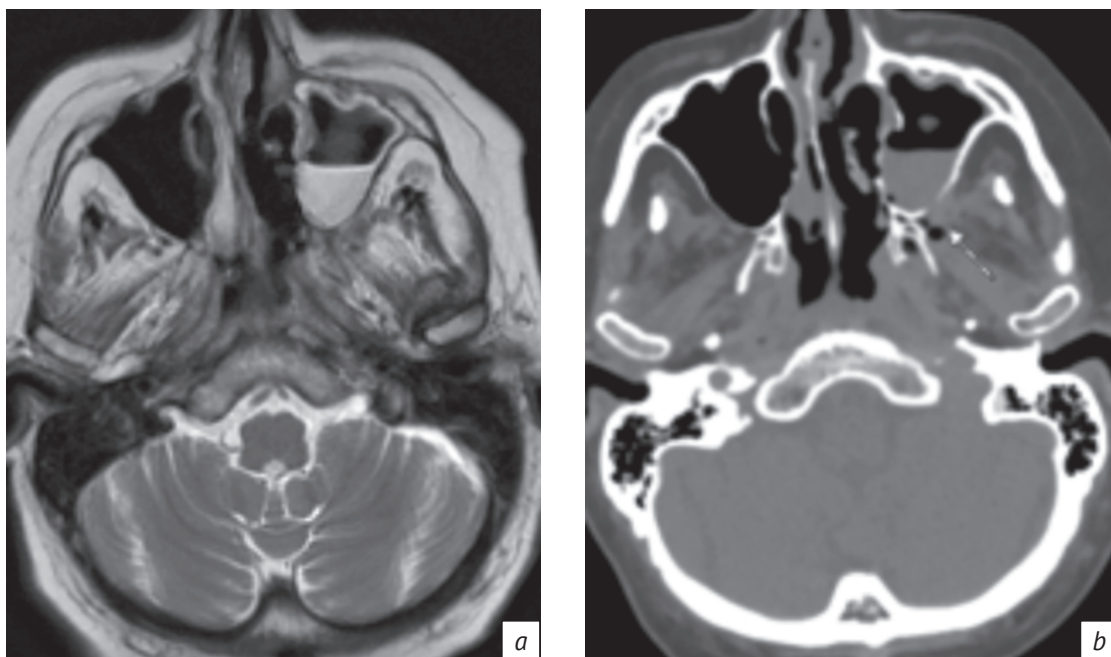


Рис. 4. МРТ-изображение в режиме Т2-ВИ в аксиальной плоскости (а): неоднородное уплотнение передней периантральной и ретроантральной жировой клетчатки слева, гипоинтенсивный МР-сигнал жировой клетчатки крылонебной ямки слева, отсутствует дифференцировка жировой клетчатки и ветви внутренней верхнечелюстной артерии. РКТ, аксиальный срез, того же пациента (b): неоднородное уплотнение ретроантральной жировой клетчатки слева, включения пузырьков воздуха в крылонебной ямке слева

Fig. 4. Axial MRI T2 WI (a): left-sided inhomogeneous compaction of periantral and retroantral fatty tissue, left-sided hypointensive MR signal in the pterygoid fossa fatty tissue, no fat differentiation along the internal maxillary artery branches. Axial CT of the same patient (b): left-sided inhomogeneous compaction of retroantral fatty tissue, inclusion of air bubbles in the pterygoid fossa on the left

Поражение орбиты при риноцеребральном мукормикозе

Table 2

Orbit involvement in mucormycosis infection

Локализация и характер поражения / Localization and nature of the lesion	Число пациентов, n (%) / Number of cases, n (%)
Отек ретробульбарной клетчатки / Retrobulbar fat edema	7 (54)
Абсцесс ретробульбарной клетчатки / Retrobulbar abscess	3 (23)
Деструкция костной ткани стенки орбиты / Lytic destruction of orbit wall	7 (54)
Экзофтальм / Exophthalmos	5 (38,5)
Поражение верхушки орбиты / Orbit apex lesion	4 (31)
Поражение оболочек глазного яблока / Orbit layers lesion	2 (15,5)
Поражение глазодвигательных мышц (отек, отсутствие контрастного усиления, деформация контура) / Oculomotor muscles lesion (edema, no enhancement, ill defined contours)	4 (31)
Поражение зрительного нерва / Optic nerve damage	2 (15,5)

Вовлечение в инфекционный процесс крыло-небной ямки на стороне поражения связано с распространением инфекции через клиновидно-небное отверстие и характеризуется облитерацией жировой клетчатки вокруг внутренней верхнечелюстной артерии. В нашем наблюдении поражение передней периантральной и ретроантральной жировой клетчатки и крыло-небной ямки определялось у 10 (77%) пациентов. На РКТ-изображениях данные изменения проявлялись в виде уплотнения ретроантральной жировой клетчатки, а также включения пузырьков воздуха по ходу внутренней верхнечелюстной артерии (рис. 4, b).

Следующим по частоте встречаемости было **распространение процесса на орбиту**. Данные о поражении орбит представлены в таблице 2.

Распространение воспалительных изменений на орбиту во всех наблюдаемых случаях было односторонним и определялось в виде экзофтальма, отека ретробульбарной клетчатки, утолщения и деформации хода медиальной прямой мышцы глазного яблока (что соответствует распространению инфекции из пазух решетчатой кости через медиальную стенку орбиты). У 3 (23%) пациентов указанные изменения сопровождались формированием абсцессов в структуре ретробульбарной клетчатки с компрессией зрительного нерва (рис. 5). На РКТ-изображениях отек ретробульбарной клетчатки визуализировался неравномерным ее уплотнением, на МРТ – усилением МР-сигнала в режиме T1 FatSat. Абсцессы в структуре ретробульбарной клетчатки определялись в виде одно- или многокамерных аваскулярных жидкостных образований вытянутой формы с гиперинтенсивным содержимым на ДВИ.

Поражение глазного яблока было выявлено у 3 (23%) пациентов. На МРТ-изображениях оно определялось в виде конусовидной деформации задних отделов глазного яблока, утолщения и усиления МР-сигнала на ДВИ оболочек глазного яблока (рис. 6). Поражение зрительного нерва на МРТ визуализировалось усилением МР-сигнала в режиме ДВИ и накопления контраста оболочками нерва (рис. 7).

Среди орбитальных осложнений также отмечались тромбоз верхней глазничной вены и кавернозного синуса у 4 (31%) пациентов, что является следствием распространения инфекции из клиновидных пазух [5] либо через верхнюю глазничную щель [6]. На нативных РКТ- и МРТ-изображениях тромбированная вена расширена, визуализируется в виде извитого тяжа, расположенного выше зрительного нерва (рис. 8, a). При внутривенном введении контрастного вещества отсутствует контрастирование вены. Тромбоз верхней глазничной щели и кавернозного синуса, как и другие орбитальные осложнения, не является специфическим признаком мукормикоза и может быть осложнением многих интракраниальных инфекций [19–21]. Признаком поражения кавернозного синуса служила потеря вогнутости его наружного контура с наличием множественных дефектов контрастирования в его просвете (рис. 8, b).

Поражения мягких тканей лица (губ, параназальной и скуловой области, спинки носа) наблюдалось нами у 2 (15,5%) пациентов в виде утолщения и инфильтрации тканей с формированием обширных аваскулярных зон, лучше дифференцируемых на изображениях T1 FatSat после внутривенного введения контрастного вещества. Данные

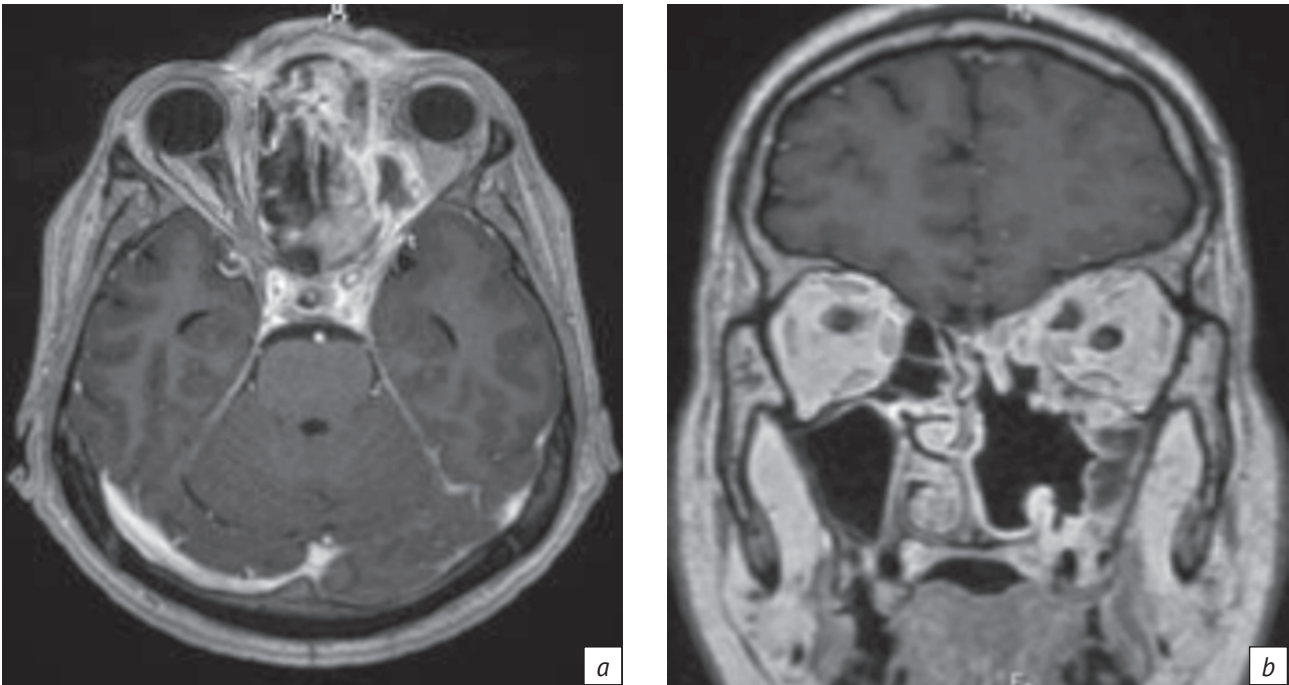


Рис 5. МРТ-изображения в режиме Т1-ВИ в аксиальной (а) и коронарной (b) плоскостях после внутривенного введения контраста. Абсцесс заднемедиальных отделов левой орбиты с частичной компрессией зрительного нерва на уровне верхушки орбиты. Состояние после резекции носовых раковин слева

Fig. 5. Axial (a) and coronal (b) post contrast MRI T1 WI scans. Abscess of the left orbit posterior medial parts with partial optic nerve compression in the orbit apex. Resected left turbinates

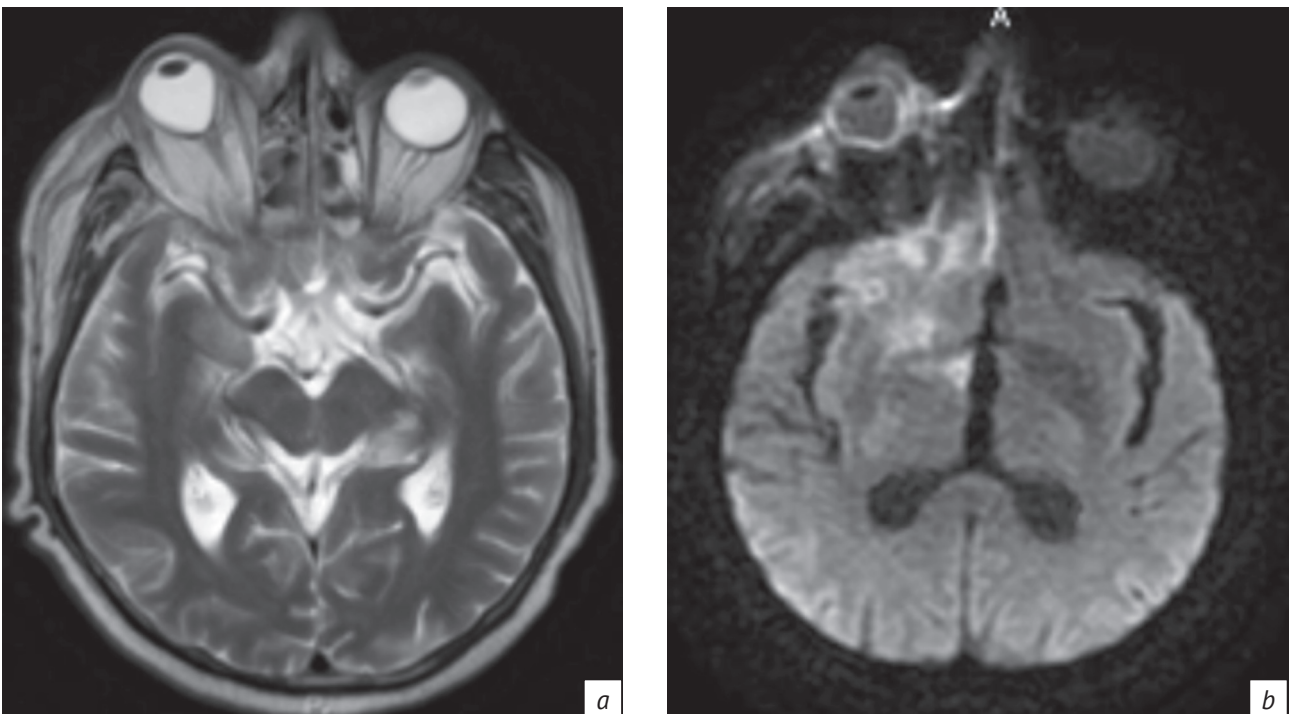


Рис. 6. МРТ-изображение в режиме Т2-ВИ в аксиальной плоскости (а): правосторонний экзофтальм, конусовидная деформация задних отделов правого глазного яблока. МРТ-изображение в режиме ДВИ в аксиальной плоскости (b) того же пациента: утолщение и усиление МР-сигнала оболочек правого глазного яблока

Fig. 6. Axial MRI T2 WI scan (a): right-sided exophthalmos, cone-shaped deformation of the right eyeball posterior parts. Axial MRI DWI scan of the same patient (b): thickening and high MR signal in the right eyeball tunica

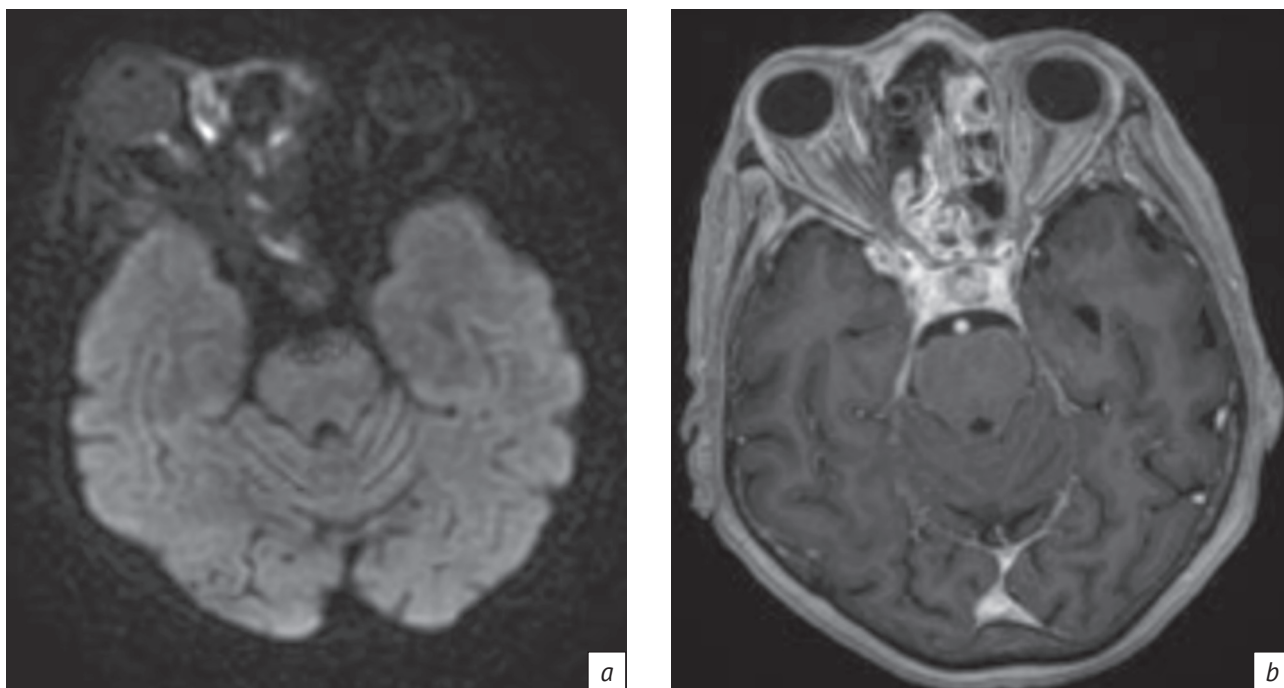


Рис. 7. МРТ-изображение в режиме ДВИ в аксиальной плоскости (а): утолщение и усиление МР-сигнала оболочек правого зрительного нерва. МРТ в режиме Т1-ВИ в аксиальной плоскости после внутривенного введения контраста (б): накопление контраста оболочками правого зрительного нерва

Fig. 7. Axial MRI DWI scan (a): thickening and hyperintensive MR signal in right optic nerve sheaths. Post contrast axial MRI T1 WI scan (b): contrast enhancement in right optic nerve sheaths

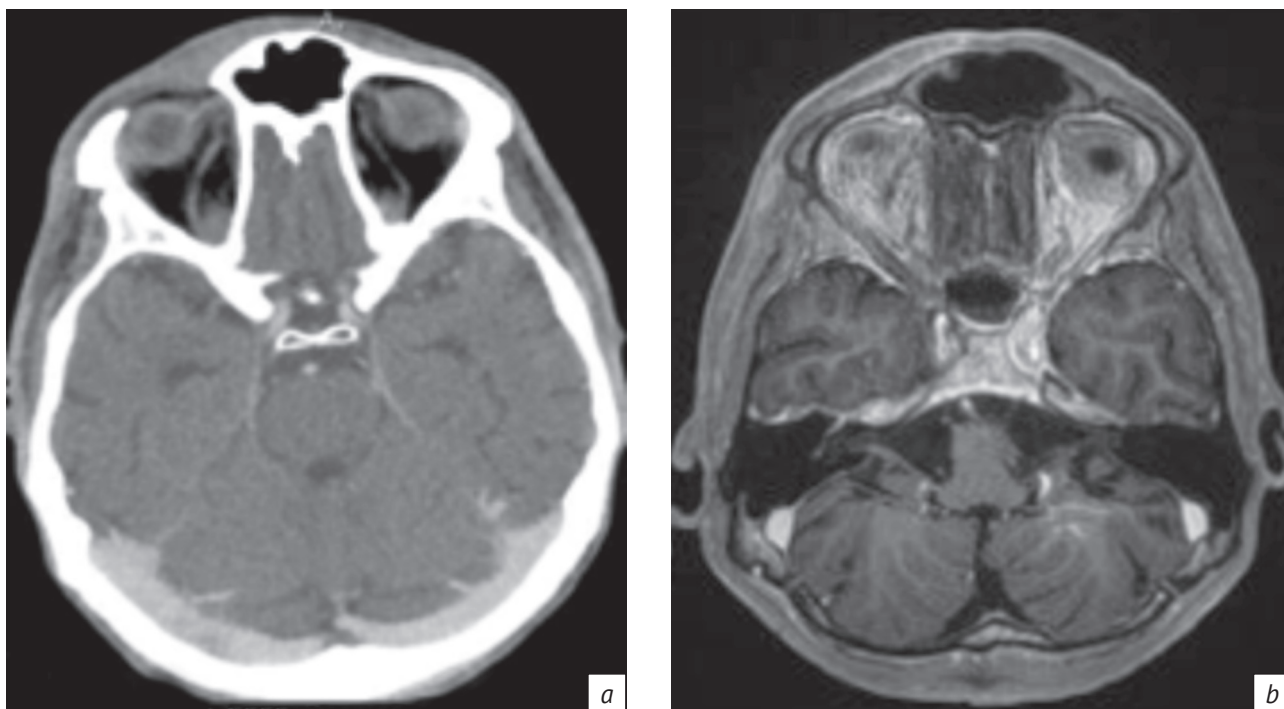


Рис. 8. РКТ-изображение в аксиальной плоскости (а): тромбоз правой верхней глазничной вены. МРТ-изображение в режиме Т1-ВИ в аксиальной плоскости после внутривенного введения контраста (б): тромбоз правого кавернозного синуса

Fig. 8. CT axial scan (a): superior ophthalmic vein thrombosis. Post contrast axial MRI T1 WI scan (b): cavernous sinus thrombosis

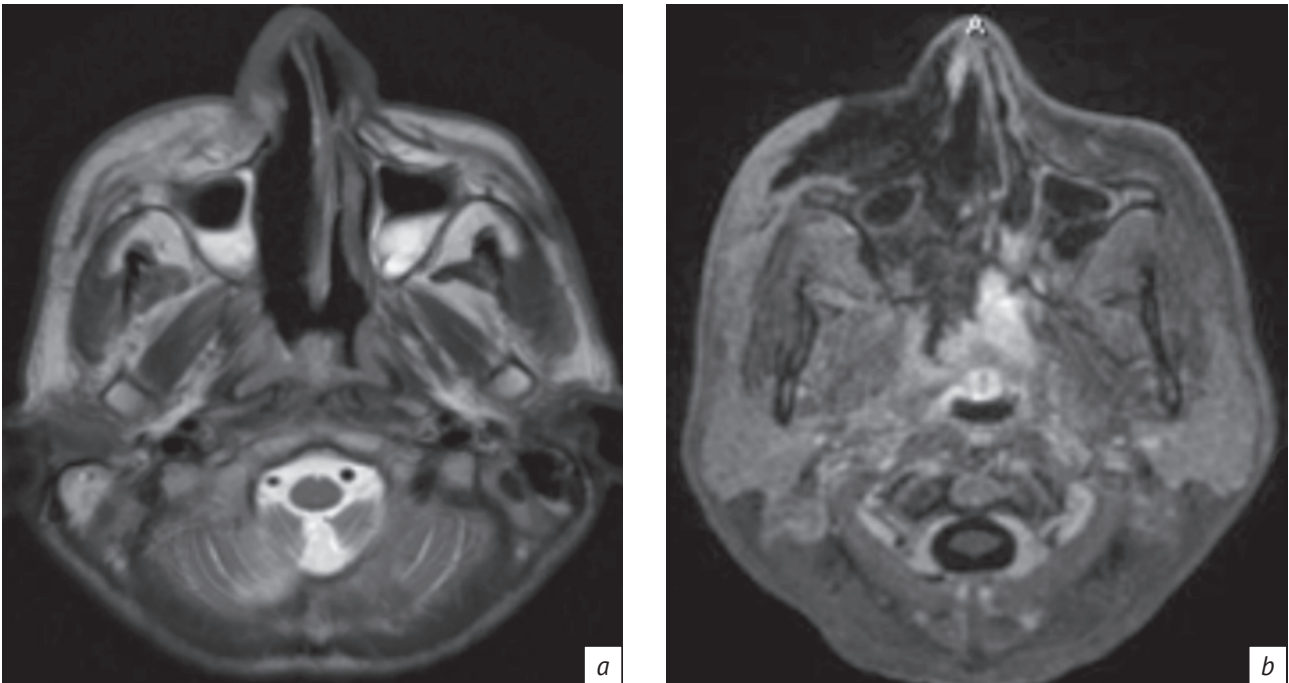


Рис. 9. МРТ-изображения в аксиальной плоскости в режимах Т2-ВИ (а), Т1 FatSat после внутривенного введения контраста (б). Увеличение объема, снижение дифференцировки мягких тканей правой половины лица, при введении контраста отсутствует его накопление в указанной зоне (зона некроза)

Fig. 9. Axial MRI T2 WI (a) and post contrast T1 FatSat (b) scans. Thickened, ill defined and non enhancing soft tissues of the right half of the face, suggestive of necrosis

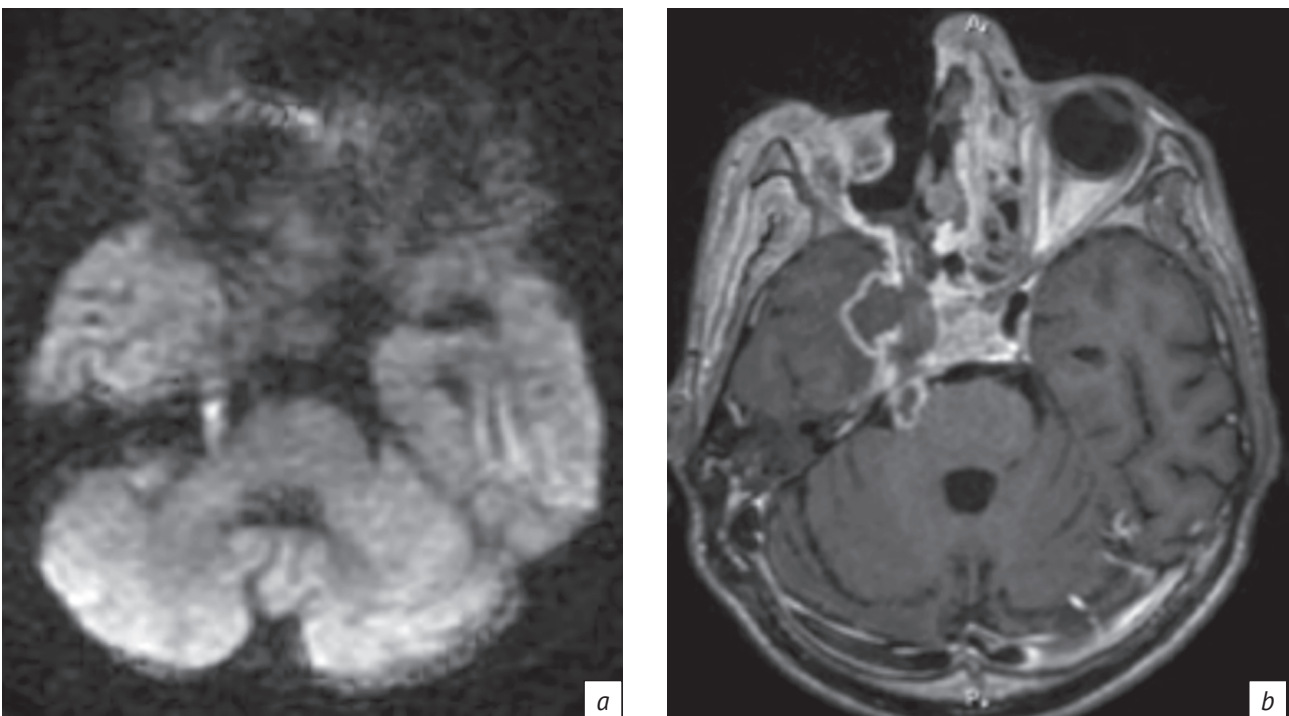


Рис. 10. МРТ-изображение в режиме ДВИ в аксиальной плоскости (а): усиление МР-сигнала правого корешка тройничного нерва, что свидетельствует о вовлечении его в воспалительный процесс. МРТ-изображение в режиме Т1-ВИ того же пациента после внутривенного введения контраста (б): эпидуральная эмпиема медиальных отделов правой средней черепной ямки с вовлечением правого корешка тройничного нерва и тройничного ганглия

Fig. 10. Axial MRI DWI scan (a): hyperintensive signal from the right trigeminal nerve, which indicates its involvement in the inflammatory process. Post contrast axial MRI T1 WI scan of the same patient (b): epidural empyema of the right middle cranial fossa involving the trigeminal nerve root and ganglion

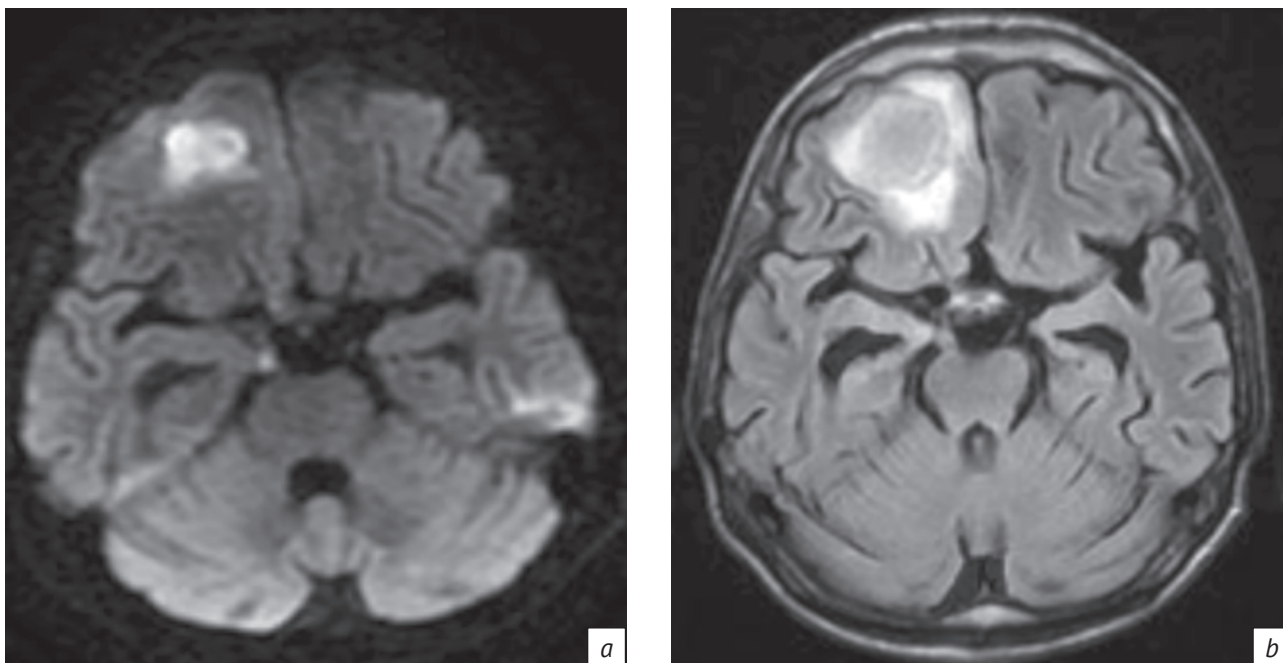


Рис. 11. МРТ-изображения в аксиальной плоскости в режимах ДВИ (а) и FLAIR (b). Определяется усиление МР-сигнала от правого корешка глазодвигательного нерва и его значительное утолщение. Абсцесс в правой лобной доле

Fig. 11. Axial MRI DWI (a) and FLAIR (b) scans demonstrating high MR signal and thickening of right oculomotor nerve. Right frontal lobe abscess

изменения располагались асимметрично, преимущественно на стороне поражения (рис. 9), и обусловлены тромбозом мелких сосудов и некрозом тканей.

Интракраниальное распространение. Периневральное распространение инфекции представляет собой важный путь внутричерепного распространения. Согласно данным V. Pai et al. причина периневрального распространения мукормикоза может быть связана с благоприятным внутринейрональным микроокружением и нейротропными факторами (секретируемыми в нервах). Лишь в ограниченном числе случаев сообщалось о радиологических доказательствах периневрального распространения, причем чаще всего поражался тройничный нерв [5].

Мы наблюдали вовлечение тройничного и глазодвигательного нервов в воспалительный процесс у 1 (7,7%) пациента в виде усиления МР-сигнала корешка тройничного нерва (рис. 10) и глазодвигательного нерва (рис. 11) на ДВИ с последующим стиранием их границ и вовлечением в эпидуральную эмпиему на уровне медиобазальных отделов средней черепной ямки и по ходу их прохождения в кавернозном синусе и верхней глазничной щели.

Поражение стенки внутренней сонной артерии (артериит) было выявлено у 2 (15,5%) пациентов на фоне тромбоза кавернозного синуса в виде ее «двухконтурности» на МРТ-изображениях после

внутривенного введения контрастного вещества за счет накопления контраста внутренним слоем стенки артерии. Это характерный признак прямой ангиоинвазии [5, 14] (рис. 12), сопровождающейся сужением просвета, тромбозом и формированием очагов инфаркта вещества головного мозга.

Развитие артериита стенки внутренней сонной артерии может быть вторичным по отношению к тромбозу кавернозного синуса [5] либо формироваться вследствие прямой артериальной инвазии. Последнее характерно для мукормикоза – за счет его способности воспроизводиться во внутреннем эластическом слое сосуда, вызывая разделение эластического и среднего слоев, что приводит к повреждению интимы [6].

Вовлечение в патологический процесс вещества и оболочек головного мозга наблюдалось нами в виде церебрита у 3 (23%) пациентов (на РКТ-изображениях в виде гиподенсных зон, на МРТ – в виде кортикальных/субкортикальных зон гиперинтенсивного МР-сигнала в режимах T2-ВИ и FLAIR) и менингита у 6 (46%) больных (в виде активного накопления контраста утолщенными мозговыми оболочками). В динамике у 2 (15,5%) пациентов отмечено формирование абсцесса головного мозга с гиперинтенсивным на ДВИ (см. рис. 11, а) и гипоинтенсивным на T2-ВИ содержанием, что объясняется парамагнитными свойствами грибкового субстрата [5] (рис. 13).

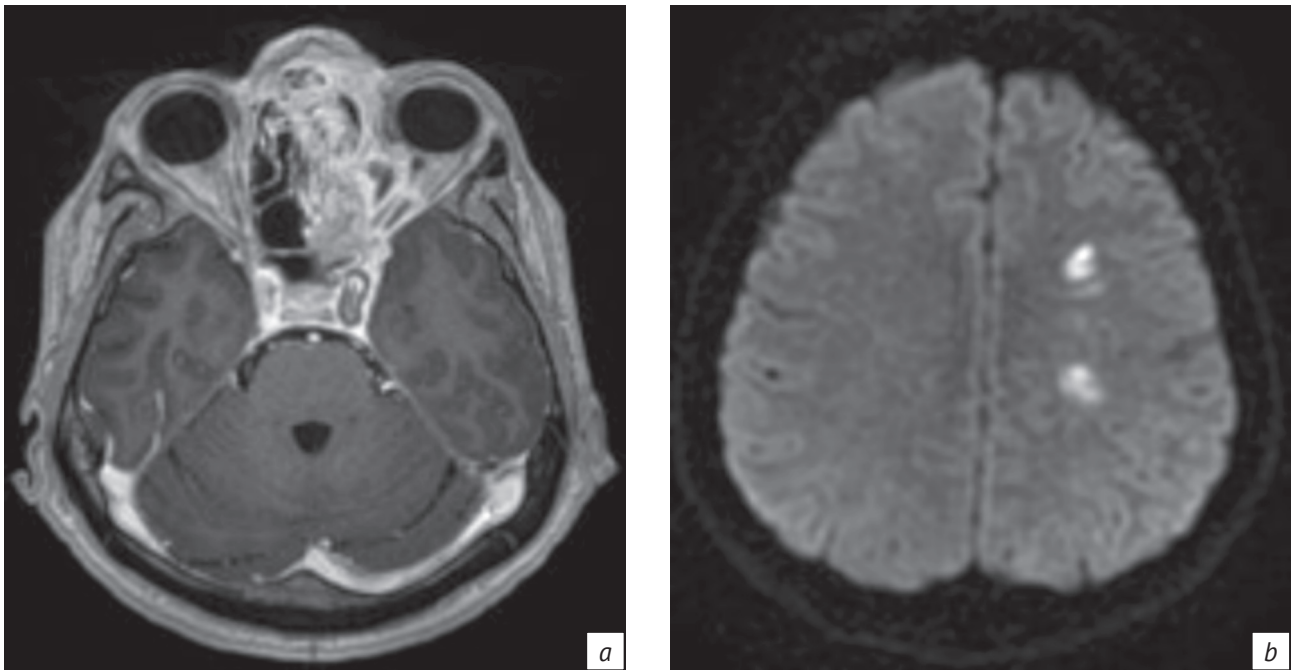


Рис. 12. МРТ-изображение в аксиальной плоскости в режиме T1-ВИ после внутривенного введения контраста (а): «двуслойная» стенка левой внутренней сонной артерии – артериит, осложненный тромбозом. МРТ-изображение в аксиальной плоскости в режиме ДВИ (b): очаги ишемии вещества головного мозга левой лобной доли

Fig. 12. Post contrast axial MRI T1 (a) scan: “two-layer” left internal carotid artery wall as a sign of arteritis complicated by thrombosis. Axial MRI DWI scan (b): foci of acute ischemia in left hemisphere

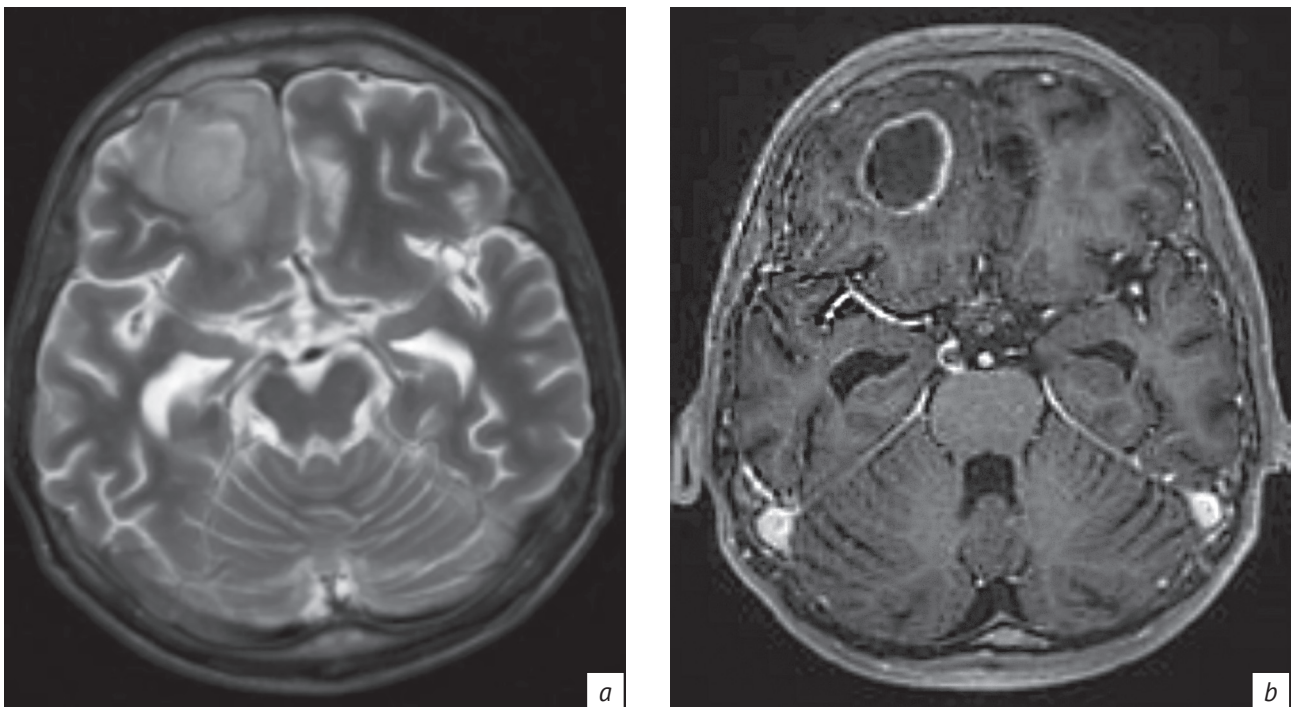


Рис. 13. МРТ-изображения в режиме T2-ВИ в аксиальной плоскости (а): умеренно гипоинтенсивный МР-сигнал от содержимого абсцесса. МРТ-изображение в режиме T1-ВИ в аксиальной плоскости после внутривенного введения контрастного вещества (b): утолщение и накопление контраста правым глазодвигательным нервом, абсцесс правой лобной доли

Fig. 13. Axial MRI T2 WI scan (a): moderate hypointensive MR signal from the contents of the abscess. Post contrast axial MRI T1 WI scan (b): thickening and contrast accumulation in the right oculomotor nerve, abscess of the right frontal lobe



Рис. 14. РКТ в сагиттальной плоскости (а) и МРТ в режиме Т1-ВИ в сагиттальной плоскости после внутривенного введения контраста (b): деструкция костей свода и основания черепа с формированием секвестров. МРТ в режиме Т1-ВИ в сагиттальной плоскости после внутривенного введения контраста того же пациента в динамике через 3 мес (с): формирование мягкотканого компонента и активное накопление контраста вдоль стенок ранее определяемых костных секвестров

Fig. 14. Sagittal CT (a) and post contrast MRI T1 WI (b) scans: destruction of the arch and base skull bones with the formation of sequestrs. Post contrast sagittal MRI T1 WI scan of the same patient 3 months later (c): formation of a soft-tissue component and active contrast accumulation along the walls of previously determined bone sequestrs

Остеомиелит костей черепа. У 6 (46%) пациентов течение мукормикоза сопровождалось поражением костей черепа. Наблюдалось обширное двустороннее поражение небной кости, альвеолярного отростка верхней челюсти, клиновидной кости, скуловых костей, а также глазничной части и чешуи лобной кости.

Поражение костных структур определило РКТ как преобладающий метод диагностики в данной группе пациентов. На РКТ-изображениях визуализировалась деструкция костной ткани пораженных костей с формированием крупных секвестров кортикальной пластинки и губчатого вещества, а также инфильтрацией мягких тканей с формированием свищевых ходов (рис. 14, а). На МРТ-изображениях изменения костного мозга проявлялись в виде гипоинтенсивного на T2-ВИ и T1-ВИ, неоднородного гиперинтенсивного на ДВИ МР-сигнала, после внутривенного введения контраста определялось неоднородное усиление МР-сигнала костного мозга, чередующееся с аваскулярными зонами (рис. 14, b). МРТ с внутривенным контрастированием выявила утолщение и активное накопление контраста твердой мозговой оболочкой передней и средней черепных ямок у 4 пациентов, а также формирование эпидуральной эмпиемы у 1 больного. В динамике определялось утолщение и активное накопление контраста в кортикальном слое костей черепа (вероятно, как проявление репаративных процессов (рис. 14, с).

Всем пациентам было проведено хирургическое лечение. На первом этапе выполнены полисинусотомия верхнечелюстных, основных и лобных пазух с некрэктомией, резекция средней носовой раковины, верхней носовой и большей части нижней носовой раковины с последующей гистологи-

ческой верификацией диагноза. На втором этапе проведены орбитотомия, эндоскопическая резекция медиальной стенки орбиты через полость носа. В 5 случаях было выполнено частичное или полное удаление крыльев основной кости, в 3 – экзентерация орбиты, в 2 – резекция секвестра твердого неба с формированием ороантрального соустья.

Обсуждение

В нашем исследовании все пациенты имели сопутствующий диагноз сахарного диабета 1-го или 2-го типа, что согласуется с другими исследованиями, в которых сахарный диабет является наиболее часто упоминаемым фактором риска [2, 5, 6]. В анамнезе развитию мукормикоза во всех случаях предшествовала коронавирусная инфекция.

V. Paï. et al. [5] сообщили о трех независимых исследованиях, в которых вовлечение ОНП было выявлено у 100%, 69% и 79% пациентов соответственно. В работах S.K. Pippal et al. [14] и T.M. John et al. [22] поражение ОНП было обнаружено у пациентов с РЦМ в 100% случаев. Данные о более частом вовлечении тех или иных ОНП вариabельны у разных авторов. В исследовании 43 пациентов с подтвержденным РЦМ, проведенном J. Therakathu et al. [23], было обнаружено, что наиболее часто поражались ячейки решетчатой кости (37,86%). У большинства больных (34,79%) наблюдалось вовлечение нескольких пазух. Одностороннее поражение встречалось чаще (79,1%), чем двустороннее (20,9%). По данным S.K. Kavva et al. [6], поражение ячеек решетчатой кости отмечено в 100% случаев РЦМ, верхнечелюстных пазух – в 100%, лобных – в 12,5%, клиновидной – в 7,5%, утолщение слизистой оболочки носовых пазух

зафиксировано в 92,9% случаев. В нашем исследовании поражение ОНП также встречалось у 100% пациентов: одностороннее – у 7 (54%), двустороннее – у 6 (46%). Наиболее часто были вовлечены верхнечелюстные пазухи (92,3%) и ячейки решетчатой кости (77%). Преобладало множественное поражение ОНП. Таким образом, результаты нашего наблюдения сопоставимы с данными зарубежных авторов.

В нашей работе РКТ-признаками поражения носовых раковин и стенок ОНП служили разрежение костной ткани, неравномерное истончение и «изъеденность» контура слизистой, включения пузырьков воздуха под слизистой оболочкой. Данные V. Pai et al. [5] свидетельствуют об утолщении и отеке слизистой оболочки полости носа и ОНП. Различия, вероятно, объясняются более длительным течением процесса и более глубокими некротическими изменениями в слизистой оболочке в нашем наблюдении. МРТ-признаки поражения полости носа и околоносовых пазух в нашем исследовании сопоставимы с данными зарубежных авторов («черная носовая раковина», гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-ВИ слизистой оболочки ОНП, а также отсутствие контрастного усиления костных структур, слизистой носовых раковин и ОНП).

Распространение инфекционного процесса за пределы ОНП на пери- и ретроантральную жировую клетчатку, а также вовлечение крылонебной ямки в нашем наблюдении было выявлено у 10 (77%) пациентов и во всех случаях сопровождалось разрежением костной ткани стенок верхнечелюстных пазух. Полученные данные сопоставимы с результатами V. Pai et al. [5], где вовлечение клиновидно-небного отверстия отмечено у 72% пациентов. А в исследовании J. Therakathu et al. [23] вовлечение крылонебной ямки присутствовало в 48% случаев.

По данным зарубежных авторов [5, 13], остеомиелит основания черепа редко встречается при РЦМ, даже при наличии глубокого поражения шеи, и регистрируется в хронической фазе инфекции. V. Pai et al. [5] сообщают о наличии 1 пациента с проявлениями остеомиелита основания черепа. J. Therakathu et al. [23] описывают 5 (12%) случаев проявления остеомиелита основания черепа – при остром мукормикозе после лечения и улучшения контроля уровня глюкозы в крови. В нашем наблюдении остеомиелит костей черепа был выявлен у 6 (46%) пациентов с РЦМ и включал не только основание черепа, но также кости свода черепа и лицевого скелета (чешуя и глазничная часть лобной кости, альвеолярный отросток верхней челюсти, скуловая кость). Этот показатель существенно выше, чем в зарубежных источниках. У пациентов с остеомиелитом костей черепа отсутствовали со-

судистые и нейропаренхиматозные осложнения, в том числе и при динамическом наблюдении, поражение орбиты наблюдалось в 1 случае (7,7%). РМЦ в данной группе на протяжении всего периода наблюдения и лечения протекал в форме остеомиелита костей черепа, поражения мягких тканей лица и основания черепа, ОНП. Остеомиелит костей черепа не включен в известные схемы оценки прогрессирования и распространенности РЦМ (S.G. Honavar [24], U. Wali et al. [2]), что, вероятно, выделяет его как осложнение данного заболевания. Учитывая достаточно большую группу пациентов в нашем наблюдении (46%), а также отсутствие сосудистых и нейропаренхиматозных осложнений, не исключается возможность рассмотрения остеомиелита костей черепа как отдельного варианта течения РЦМ. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Лишь в ограниченном числе случаев сообщалось о радиологических доказательствах периневрального распространения, причем чаще всего поражен тройничный нерв [5]. В нашем исследовании поражение корешка тройничного нерва было выявлено у 1 пациента (в виде утолщения и усиления МР-сигнала на ДВИ, что соответствовало некрозу, с последующим лизисом и вовлечением его в эпидуральную эмпиему), поражение тройничного ганглия – у 4 (30%).

Данные о поражении орбиты при РЦМ достаточно вариабельны. J. Therakathu et al. [23] описывают поражение орбиты в 76% случаев (включая отек ретробульбарной жировой клетчатки, поражение зрительного нерва), верхушки орбиты – в 50%. В работе S.K. Kavva et al. [6] поражение орбиты наблюдалось у 30 из 80 (37,5%) пациентов. В нашем исследовании оно отмечено у 9 (70%) больных.

По данным метаанализа, проведенного L. Mazza et al. [25], в период с 1975 по 2019 гг. было выявлено 42 случая сосудистых осложнений, связанных с мукормикозом, из них 35 случаев тромбоза артериального и/или кавернозного синуса с церебральной ишемией, 6 случаев субарахноидального кровоизлияния, 5 случаев артериальных аневризм, 1 случай септической эмболии. J. Therakathu et al. [23] описывают тромбоз кавернозного синуса у 6 (14%) пациентов, внутренней сонной артерии – у 4 (10%). В нашей работе тромбоз кавернозного синуса был отмечен у 4 (31%) больных, поражение внутренней сонной артерии проявлялось в виде артериита и тромбоза в 2 (15,5%) случаях. Развития микотической аневризмы и субарахноидального кровоизлияния не наблюдалось.

Интракраниальные осложнения в исследовании J. Therakathu et al. [23] были выявлены у 13 (31%) пациентов, среди них церебрит – у 3, инфаркты головного мозга – у 4, эпидуральная эмпи-

ма – у 2, абсцесс головного мозга – у 2. Согласно данным S.K. Kavya et al. [6] внутричерепные осложнения наблюдались в 10 из 80 случаев. В нашем исследовании они были выявлены у 10 из 13 (77%) пациентов, в том числе менингит – у 6 (46%), церебрит/абсцесс головного мозга – у 3 (23%), эпидуральная эмпиема – у 2 (15,5%), очаги ишемии – у 6 (46%). Данные показатели значительно выше, чем у зарубежных авторов, что, на наш взгляд, может быть обусловлено поздним обращением пациентов за медицинской помощью и, соответственно, более тяжелым течением инфекционного процесса. Следует отметить, что такие проявления сами по себе не являются патогномичными для мукормикоза и могут наблюдаться и при других грибковых инфекциях [19–21].

Визуализация с применением РКТ и МРТ, в том числе с внутривенным контрастированием, играет важную роль в оценке распространения заболевания, что, в свою очередь, определяет тактику ведения пациентов и объем хирургического вмешательства. МРТ с внутривенным контрастированием, на наш взгляд, в отличие от РКТ, позволяет более точно определить объем поражения слизистых оболочек полости носа и ОНП на ранних стадиях заболевания, определить объем поражения мягких тканей, а также исключить интракраниальное распространение патологического процесса.

Наряду с этим МРТ с внутривенным контрастированием оказалась более информативной для выявления начальных изменений в костях черепа. Она позволяла выявить участки некроза кости в виде гипоинтенсивного МР-сигнала на до- и постконтрастных изображениях, когда на РКТ признаков нарушения костной структуры не было. Данная особенность наиболее четко проявлялась при вовлечении в процесс тонких костных структур, таких как стенки пазух, небная кость, стенки альвеолярных ямок и межальвеолярные перегородки верхней челюсти. Наиболее ранними признаками поражения кости при РКТ являлись мелкие периостальные пузырьки газа и разрежение костной структуры, лучше визуализируемые при сравнении с противоположной (интактной) стороной.

В то же время РКТ не уступает МРТ (а с точки зрения временных затрат является более предпочтительной) при постоперационном контроле, а также динамическом контроле пациентов с остеомиелитом костей черепа.

В нашем стационаре больным с клиническими проявлениями РЦМ при обращении проводились РКТ и МРТ с внутривенным контрастированием для оценки объема поражения. В динамике, на до- и послеоперационном этапах пациентам с поражением глазницы и внутричерепными ос-

ложнениями выполнялась МРТ с внутривенным контрастированием, а в группе с преобладающим остеомиелитом костей черепа основным методом визуализации осталась РКТ с внутривенным контрастированием.

У всех пациентов в нашем исследовании наблюдалось распространение инфекционного процесса за пределы полости носа, и лишь в 1 случае инфекционный процесс ограничился полостью носа и ОНП. Это свидетельствует о преобладании тяжелых и осложненных форм РЦМ у пациентов с сахарным диабетом, а также о позднем обращении пациентов за медицинской помощью и/или низкой выявляемости грибковых синуситов и мукормикоза, в частности на этапе ранних клинических проявлений. Учитывая эти данные, мы считаем целесообразным назначение МРТ головного мозга и ОНП пациентам с сахарным диабетом, в том числе после перенесенной новой коронавирусной инфекции, обратившимся в амбулаторную сеть с клиническими симптомами синусита, устойчивого к антибиотикотерапии.

Заключение

В связи с ростом числа пациентов с тяжелой иммуносупрессией, в том числе и после перенесенной новой коронавирусной инфекции, стало особенно важно распознавать различные формы инвазивных грибковых инфекций. Возрастает роль таких методов визуализации, как РКТ и МРТ, поскольку раннее выявление диагностических паттернов инвазивных микозов, в частности мукормикоза, может обеспечить более полное и своевременное их лечение.

Ни один из признаков риноцеребральной формы мукормикоза, выявляемых при РКТ и МРТ-исследованиях, не является патогномичным. Однако их сочетание наряду с особенностями анамнеза, порядком и быстротой распространения патологического процесса с высокой степенью вероятности позволяет заподозрить данное заболевание.

Использование МРТ и РКТ дает возможность точно оценить объем и степень распространения патологического процесса, определить участок для забора биопсийного материала, планировать объем оперативного вмешательства, а также оценить результативность проводимого лечения. РКТ и МРТ являются взаимодополняющими исследованиями в диагностике РЦМ, при этом МРТ с внутривенным контрастированием предпочтительнее для выявления поражений слизистых оболочек, мягких тканей и начальных патологических проявлений в костях лицевого скелета, а РКТ – для визуализации и динамического наблюдения за деструктивными изменениями в костях и для постоперационного контроля.

Литература [References]

1. Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е. и др. Особенности взаимодействия клеток иммунной системы с грибами порядка Mucorales (обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2020; 22(2): 3–11. <http://doi.org/10.24412/1999-6780-2020-2-3-11>. [Frolova EV, Filippova LV, Uchevatkina AE, et al. Features of interaction of cells immune system with Mucorales (literature review). Problemy meditsinskoj mikologii / Problems of Medical Mycology. 2020; 22(2): 3–11 (in Russ). <http://doi.org/10.24412/1999-6780-2020-2-3-11>.]
2. Wali U, Balkhair A, Al-Mujaini A. Cerebro-rhino-orbital mucormycosis: an update. *J Infect Public Health*. 2012; 5(2): 116–26. <http://doi.org/10.1016/j.jiph.2012.01.003>.
3. Song G, Liang G, Liu W. Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from China. *Mycopathologia*. 2020; 185(4): 599–606. <http://doi.org/10.1007/s11046-020-00462-9>.
4. Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD (Eds). *Clinical mycology*. New York: Oxford University Press; 2003.
5. Pai V, Sansi R, Kharche R, et al. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis: pictorial review. *Insights Imaging*. 2021; 12: 167. <http://doi.org/10.1186/s13244-021-01109-z>.
6. Kaushik KS, Ananthasivan R, Acharya UV, et al. Spectrum of intracranial complications of rhino-orbital-cerebral mucormycosis – resurgence in the era of COVID-19 pandemic: a pictorial essay. *Emerg Radiol*. 2021; 28(6): 1097–106. <http://doi.org/10.1007/s10140-021-01987-2>.
7. Son JH, Lim HB, Lee SH, et al. Early differential diagnosis of rhino-orbital-cerebral mucormycosis and bacterial orbital cellulitis: based on computed tomography findings. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0160897. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0160897>.
8. Chikley A, Ben-Ami R, Kontoyiannis DP. Mucormycosis of the central nervous system. *J Fungi (Basel)*. 2019; 5(3): 59. <http://doi.org/10.3390/jof5030059>.
9. Климки Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В. и др. Инвазивный мукоормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования). *Онкогематология*. 2017; 12(2): 14–22. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22>. [Klimko NN, Khostelidi SN, Shadrivova OV, et al. Mucormycosis in oncohematology patients (results of the prospective study). *Oncohematology*. 2017; 12(2): 14–22 (in Russ). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22>.]
10. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В. и др. Клинико-лабораторные особенности мукоормикоза у взрослых. *Проблемы медицинской микологии*. 2020; 22(2): 22–8. <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2020-2-22-28>. [Khostelidi SN, Shadrivova OV, Borzova YuV, et al. Clinical and laboratory features of mucormycosis in adults. *Problemy meditsinskoj mikologii / Problems of Medical Mycology*. 2020; 22(2): 22–8 (in Russ). <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2020-2-22-28>.]
11. Sahu ES, Sahu A, Ghodgaonkar P, et al. COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mixed mycoses with intracranial fungal granuloma – an aggressively managed rare entity. *Indian J Ophthalmol*. 2021; 69(9): 2537–9. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1598_21.
12. Bhattacharyya A, Sarma P, Sharma DJ, et al. Rhino-orbital-cerebral-mucormycosis in COVID-19: a systematic review. *Indian J Pharmacol*. 2021; 53(4): 317–27. https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_419_21.
13. Sreshta K, Dave TV, Varma DR, et al. Magnetic resonance imaging in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Indian J Ophthalmol*. 2021; 69(7): 1915–27. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1439_21.
14. Pippal SK, Kumar D, Ukawat L. Management challenge of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in Covid 19 era: a prospective observational study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021; Oct 23: 1–7. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02947-5>.
15. Gangneux JP, Bougnoux ME, Dannaoui E, et al. Invasive fungal diseases during COVID-19: we should be prepared. *J Mycol Med*. 2020; 30(2): 100971. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100971>.
16. Alamin MA, Abdulgayoom M, Niraula S, et al. Rhino-orbital mucormycosis as a complication of severe COVID-19 pneumonia. *IDCases*. 2021; 26: e01293. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01293>.
17. Salehi M, Ahmadikia K, Badali H, Khodavaisy S. Opportunistic fungal infections in the epidemic area of COVID-19: a clinical and diagnostic perspective from Iran. *Mycopathologia*. 2020; 185(4): 607–11. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00472-7>.
18. Segrelles-Calvo G, de S Araújo GR, Frases S. Systemic mycoses: a potential alert for complications in COVID-19 patients. *Future Microbiol*. 2020; 15: 1405–13. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0156>.
19. Ashdown BC, Tien RD, Felsberg GJ. Aspergillosis of the brain and paranasal sinuses in immunocompromised patients: CT and MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994; 162(1): 155–9. <https://doi.org/10.2214/ajr.162.1.8273655>.
20. Miyabe H, Uno A, Nakajima T, et al. A case of skull base osteomyelitis with multiple cerebral infarction. *Case Rep Otolaryngol*. 2016; 2016: 9252361. <https://doi.org/10.1155/2016/9252361>.
21. Das S, Iyadurai R, Gunasekaran K, et al. Clinical characteristics and complications of skull base osteomyelitis: a 12-year study in a teaching hospital in South India. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8(3): 834–9. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_62_19.
22. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When uncontrolled diabetes mellitus and severe COVID-19 converge: the perfect storm for mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2021; 7(4): 298. <https://doi.org/10.3390/jof7040298>.
23. Therakathu J, Prabhu S, Irodi A, et al. Imaging features of rhinocerebral mucormycosis: a study of 43 patients. *Egyptian J Radiol Nucl Med*. 2018; 49(2): 447–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2018.01.001>.
24. Honavar SG. Code mucor: guidelines for the diagnosis, staging and management of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in the setting of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021; 69(6): 1361–5. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1165_21.
25. Mazzai L, Anglani M, Giraudo C, et al. Imaging features of rhinocerebral mucormycosis: from onset to vascular complications. *Acta Radiol*. 2022; 63(2): 232–44. <https://doi.org/10.1177/0284185120988828>.