

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

Содержание

Болезни и возбудители

- Сацук А.В., Солопова Г.Г., Чурилова Н.С., Власенко Н.В., Панасюк Я.В., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г.
- 340** Вирусный гепатит С у иммунокомпрометированных пациентов педиатрического профиля: эпидемиологический анализ данных центра детской гематологии, онкологии и иммунологии
- Баранова И.Б., Яременко А.И., Зубарева А.А., Карпищенко С.А., Попова М.О., Курусь А.А., Портнов Г.В., Пинегина О.Н., Лукина О.В., Маляревская М.В., Калакуцкий И.Н., Илюхина М.О., Клишко Н.Н.
- 347** Мукормикоз костей лицевого черепа, полости носа и околоносовых пазух у пациентов, перенесших COVID-19
- Степин А.В.
- 359** Структура возбудителей и основные проблемы антибиотикорезистентности при инфекции области хирургического вмешательства в кардиохирургии

Антимикробные препараты

- Сычев И.Н., Федина Л.В., Сычев Д.А.
- 367** Антибактериальная терапия в условиях полипрагмазии: курс на безопасность

Антибиотикорезистентность

- Гостев В.В., Пунченко О.Е., Сидоренко С.В.
- 375** Современные представления об устойчивости *Staphylococcus aureus* к бета-лактамам антибиотикам
- Садеева З.З., Новикова И.Е., Шакирзянова Р.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Мелков М.С., Карасева О.В., Вершинина М.Г., Фисенко А.П.
- 388** Молекулярно-генетическая характеристика механизмов антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, выделенных из крови и ликвора у детей

Опыт работы

- Лёдов В.А.
- 400** Определение функциональных и антиген-специфических антител в сыворотке у мышей после иммунизации кандидатной вакциной против *Shigella flexneri* 1b, 2a, 3a, 6, Y
- Умпелева Т.В., Еремеева Н.И., Вахрушева Д.В.
- 404** Разработка технологии длительного хранения культур микобактерий туберкулеза

Мукормикоз костей лицевого черепа, полости носа и околоносовых пазух у пациентов, перенесших COVID-19

Баранова И.Б.^{1,2}, Яременко А.И.¹, Зубарева А.А.¹, Карпищенко С.А.¹, Попова М.О.², Курусь А.А.¹, Портнов Г.В.¹, Пинегина О.Н.¹, Лукина О.В.¹, Маляревская М.В.¹, Калакуцкий И.Н.¹, Илюхина М.О.¹, Климко Н.Н.^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Ирина Бембеевна Баранова
Эл. почта: irina@acstom.ru

Ключевые слова: COVID-19, остеонекроз, микотический остеомиелит, риноорбитальный мукормикоз, синоназальный мукормикоз, компьютерная томография.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

С 2020 г. в клиниках челюстно-лицевой хирургии и оториноларингологии растет число пациентов с осложнениями после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). К ним относятся в том числе обусловленные микроскопическими грибами вторичные инфекции – инвазивные микозы (ИМ) с поражением костей лицевого отдела черепа, полости носа и околоносовых пазух. Чаще всего возбудителями ИМ являются плесневые грибы порядка *Mucorales* (мукормикоз) и рода *Aspergillus* (инвазивный аспергиллез). Обширные зоны микотического поражения костей лицевого отдела черепа и околоносовых пазух относятся к жизнеугрожающим состояниям, в том числе из-за анатомической близости к структурам головного мозга и высокого риска диссеминации микотической инфекции со смертельным исходом. В данной работе был проведен анализ 6 клинических случаев ИМ ороральной области у больных, перенесших COVID-19, в клиниках челюстно-лицевой хирургии и оториноларингологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова в 2021–2022 гг., проанализированы предрасполагающие и провоцирующие факторы, клиничко-рентгенологические симптомы, особенности диагностики, медикаментозной терапии и хирургической тактики. Представленные наблюдения подтверждают актуальность проблемы осложнений после COVID-19 в виде развития ИМ с поражением челюстно-лицевой области, вызванного мукормицетами или *Aspergillus* spp., а также необходимость его ранней диагностики и лечения.

Review

Mucormycosis of the bones of the facial skull, nasal cavity and paranasal sinuses in patients with COVID-19

Baranova I.B.^{1,2}, Yaremenko A.I.¹, Zubareva A.A.¹, Karpischenko S.A.¹, Popova M.O.², Kurus A.A.¹, Portnov G.V.¹, Pinegina O.N.¹, Lukina O.V.¹, Malyarevskaya M.V.¹, Kalakuckiy I.N.¹, Ilyukhina M.O.¹, Klimko N.N.^{2,3}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Saint-Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Ирина В. Баранова
E-mail: irina@acstom.ru

Key words: COVID-19, osteonecrosis, mucormycosis, maxillofacial necrosis, computed tomography.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Currently, the relevance of the issues of diagnosis and treatment of invasive fungal diseases has increased significantly due to the pandemic of a new coronavirus infection COVID-19 and the massive use of corticosteroids for the treatment. The key success factors in the outcome of invasive fungal diseases are early diagnosis and treatment, including the applying of an adequate systemic antifungal therapy and surgical treatment. Extensive areas of mycotic lesions of the facial bones and paranasal sinuses are life-threatening conditions due to anatomical proximity to brain structures and a high risk of dissemination of I invasive fungal diseases with a fatal outcome. The objective of this work was to study the risk factors, possible pathogenesis, diagnosis and treatment strategy of invasive fungal diseases of the orofacial region in convalescents of COVID-19. We present case-series data on six patients in the clinics of maxillofacial surgery and otorhinolaryngology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University over the period of 2021–2022. Predisposing factors, clinical and radiological symptoms, features of diagnosis, therapy and surgical strategy were analyzed. The presented observations confirm the relevance and danger of complications after a COVID-19 in the form of the development of invasive fungal diseases with damage to the maxillofacial region caused by mucormycetes and *Aspergillus* spp., as well as importance of early diagnosis and treatment.

Введение

По данным опубликованных исследований последних двух лет, отмечается рост числа пациентов с некротическими поражениями костей лицевого отдела черепа, преимущественно верхней челюсти, у которых микологическое исследование выявляет наличие микромицетов, возбудителей инвазивных микозов (ИМ). Чаще всего возбудителями ИМ являются плесневые грибы порядка Mucorales (муکورмикоз) и рода *Aspergillus* (инвазивный аспергиллез) [1, 2].

По оценкам портала Leading International Fungal Infection (LIFE), в доковидную эру ежегодная заболеваемость муکورмикозом составляла примерно 5 тыс. случаев. Случаи муکورмикоза описаны практически во всех странах мира. Однако существует значимое различие между развитыми и развивающимися странами. В большинстве случаев в развитых странах данная инфекция развивается у пациентов гематологического профиля или после трансплантации костного мозга/солидных органов, тогда как, например, в Индии наиболее частым предрасполагающим к развитию муکورмикоза заболеванием выступает сахарный диабет. Данные Prakash N. и соавт. демонстрируют, что заболеваемость ИМ в Индии является самой большой в мире и составляет 140 случаев на 1 млн жителей ежегодно [3]. Согласно рекомендациям Европейской конфедерации по медицинской микологии (ЕСММ), сахарный диабет также был главным предрасполагающим фактором риноцеребрального ИМ в Европе до развития химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [4].

Традиционно группой риска развития ИМ являлись гематологические и онкологические пациенты при проведении им противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Это объясняется выраженным иммунодефицитом на фоне длительного приема глюкокортикостероидов (ГКС) и иммуносупрессивных препаратов [5–7]. Так, например, по данным Jeong W. и Klimko N., ГКС использовались у пациентов с муکورмикозом в 33% и 66% случаев соответственно [8, 9]. Также к иммуносупрессивным состояниям приводят неконтролируемый сахарный диабет, трансплантация органов, тяжелые пневмонии, хронические инфекции, сопровождающиеся длительной антибактериальной терапией.

Для когорты больных с гемобластомами и перенесших ТГСК в последнее время отмечен рост частоты ИМ, обусловленных муکورмицетами (*Rhizopus* spp. – 47%, *Rhizomucor* spp. – 28%, *Lichtheimia corymbifera* – 17% и *Mucor* spp. – 8%) и *Aspergillus* spp. (*A. fumigatus* – 70–90%, *A. flavus* – 5–15%, *A. niger* – 2–6%). Все эти возбудители отличаются низкой чувствительностью к большинству системных антимикотиков, а сама инфекция – высокой летальностью (общая выживаемость в течение 3 мес. – 59%) [10].

Во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) одним из тяжелых осложнений также оказались ИМ, вызванные плесневыми грибами. На данный момент связанный с COVID-19 муکورмикоз

(COVID-19-associated mucormycosis, CAM, COVID-M) признан эпидемией в Индии, и каждый случай этого серьезного осложнения требует уведомления. По последним данным, в Индии зафиксировано почти 30 тыс. случаев COVID-M [11]. Selarka L. и соавт. отметили, что в Индии муکورмикоз стал эпидемией внутри пандемии. По данным многоцентрового исследования, с января по март 2021 г. диагноз муکورмикоз был установлен у 47 из 2567 больных COVID-19. Важно отметить, что большинство пациентов не были вакцинированы (31/47, 66%) и имели сахарный диабет (43/47, 76,6%). Медиана времени от постановки диагноза COVID-19 до развития муکورмикоза составила $12,1 \pm 4,6$ дней. Все пациенты в качестве терапии получали ГКС [12]. В связи с безусловным ростом заболеваемости муکورмикозом на фоне COVID-19 в мае 2021 г. были опубликованы рекомендации Европейской конфедерации по медицинской микологии и Международного общества по микозам у людей и животных (ЕСММ/ISHAM) по ведению и терапии пациентов с данным осложнением в странах с низким и средним уровнем доходов [11].

Первые публикации о микотических поражениях костей лицевого скелета, полости носа и околоносовых пазух у перенесших COVID-19 больных появились в 2020 г. [12]. В литературе рассматриваются различные факторы, приводящие у таких больных к микотическому поражению: терапия ГКС, сахарный диабет, повышение уровня сывороточного железа, высокопоточная оксигенотерапия, ангиопатические и тромботические эффекты коронавируса SARS-CoV-2 [11, 13, 14].

Наиболее высокий риск развития ИМ имеют больные COVID-19, нуждающиеся в госпитализации, особенно в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что характерно для тяжелого течения заболевания [15]. Интенсивная терапия COVID-19 непременно включает неинвазивную или инвазивную кислородную поддержку, которая, помимо антигипоксических эффектов, при длительном применении приводит к сухости, эрозивным дефектам и кровоточивости слизистой оболочки. Данные побочные эффекты закономерны, но могут рассматриваться вместе с информацией из прессы о контаминации систем для подачи кислорода или использовании кислорода ненадлежащего качества и очистки [16]. Реанимационные пациенты также подвержены развитию застойных инфекционных осложнений в верхних и нижних дыхательных путях с присоединением резистентной внутрибольничной флоры, требующей массивной антибактериальной терапии.

Закономерно, что с конца 2020 г. стало расти количество публикаций, посвященных случаям риноокулоцеребрального муکورмикоза у пациентов, перенесших COVID-19 [17]. Уже в статье 2021 г., по данным многоцентрового исследования в Индии, за период март–декабрь 2020 г. описаны 18 случаев муکورмикоза с поражением челюстно-лицевой области. Манифестным проявлением заболевания при этом во всех случаях был синусит. В исследовании четко прослежи-

вається взаємосвязь с наличием сахарного диабета и применением терапии ГКС в лечении COVID-19. В 12 из 18 случаев была отмечена потеря зрения, 7 пациентам проведена экзентерация глазного яблока. В 16 случаях возбудителем являлся *Mucor spp.*, в 1 случае – *Aspergillus spp.* и в 1 случае имела место грибковая микст-инфекция. Летальность, по данным исследования, составила 64% (погибли 7 пациентов) [17]. По данным некоторых авторов, клиника мукомикоза развивается на 10–14 сутки заболевания COVID-19 и соответствует описанным ранее характерным клиническим симптомам [14, 18].

По результатам анализа эффективности лечения мукомикоза многие авторы сходятся во мнении, что основными факторами успеха являются своевременная клиничко-лабораторная диагностика, раннее назначение системной противогрибковой терапии и проведение хирургического лечения (некрэктомии).

Цель данной работы – проанализировать факторы риска, возможный патогенез, особенности течения, диагностики и лечения ИМ орофациальной области у больных, перенесших COVID-19.

Материалы и методы

Был проведен анализ 6 клинических случаев ИМ с поражением челюстно-лицевой области у перенесших COVID-19 пациентов, находившихся на лечении в клиниках ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Всем пациентам были выполнены диагностические исследования: эндовидеоскопический осмотр полости носа, носоглотки, осмотр полости рта, электроодонтометрия, бактериологическое, микологическое (прямая микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев) и гистологическое (окраска по Грокотту и PAS) исследования биоптата пораженных тканей, конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) зубочелюстной системы, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) лицевого отдела черепа и органов грудной клетки в ангиорежиме, магнитно-резонансная томография головного мозга. Идентификацию возбудителей осуществляли на основании морфологических признаков, а также методом MALDI-TOF масс-спектрометрии на приборе VITEK MS (bioMérieux, Франция), версия системы 1.0.0.46. Диагноз ИМ устанавливали на основании критериев EORTC/MSGERC, 2020 [19].

В отделении оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии пациенты осмотрены неврологами, офтальмологами, терапевтами и микологами, получали консервативное и хирургическое лечение.

Результаты

По данным анамнеза, все пациенты перенесли COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме по месту жительства в Санкт-Петербурге, Волгограде, Липецке, Краснодаре и Каспийске, где получали лечение в стационарах в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение

новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версии 9, 10, 11 [20].

У всех 6 пациентов диагностировали вирусную пневмонию, 5 из 6 пациентов получали лечение в ОРИТ. Все пациенты получали ГКС, 4 из 6 – моноклональные антитела для лечения COVID-19. Все 6 пациентов получали высокопоточную оксигенотерапию, из них 5 – назальную оксигенотерапию, 1 – оксигенотерапию через лицевую маску.

У всех 6 пациентов имелась сопутствующая патология: 3 (50%) пациента страдали сахарным диабетом 2 типа с периодами выраженной декомпенсации во время лечения COVID-19, 2 – хронической болезнью почек, 6 – гипертонической болезнью II–III ст.

Начало клинических проявлений патологического процесса в челюстно-лицевой области совпало со временем нахождения пациентов в стационаре и лечением COVID-19. Самыми частыми симптомами были затруднение носового дыхания (6/6), патологические выделения из полости носа (3/6), ощущение заложенности и сухости в полости носа (6/6), в связи с чем пациенты проконсультированы оториноларингологом, диагностирован острый верхнечелюстной синусит, получали симптоматическую и антибактериальную терапию. В дальнейшем у всех 6 пациентов появились боли в области верхней челюсти и лица, сопровождающиеся чувством онемения, 2 из 6 больных отмечали боли в скуловой и подглазничной областях. В связи с этим пациентов осматривали хирурги-стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, исключалась одонтогенная причина верхнечелюстного синусита. Четверым больным были удалены зубы с очагами хронической инфекции как возможные источники одонтогенного гайморита, после чего в дальнейшем у них развились ороантральные сообщения, отмечались незаживление лунок, некроз костных стенок лунок и выраженные лицевые боли. У 1 пациента при наличии полной вторичной адентии возник некроз слизистой оболочки верхней челюсти с подлежащим некрозом костной ткани. У 5 из 6 пациентов при осмотре выявлено изменение цвета слизистой оболочки верхней челюсти от выражено бледного до синюшного.

При поступлении в отделения ПСПбГМУ им. И.П. Павлова жалобы на затруднение носового дыхания, наличие корок, гнойных выделений, неприятного запаха в полости носа отметили 4 из 6 пациентов, попадание жидкой пищи из полости рта в полость носа – 1 пациент, лицевые боли – 2 пациента, онемение и нарушение чувствительности в полости носа и верхней челюсти – 3 пациента.

Эндоскопия полости носа: слизистая оболочка полости носа была умеренно гиперемирована у 4 из 6 обследуемых, скудное количество отделяемого в носовых ходах; перфорация перегородки полости носа – у 3 из 6 пациентов, визуализировалось обильное количество гнойно-некротических масс, при удалении которых возникла скудная сангвинация, средние носовые раковины покрыты гнойно-некротическими корками, латеральная стенка полости носа не визуализировалась у 2 из

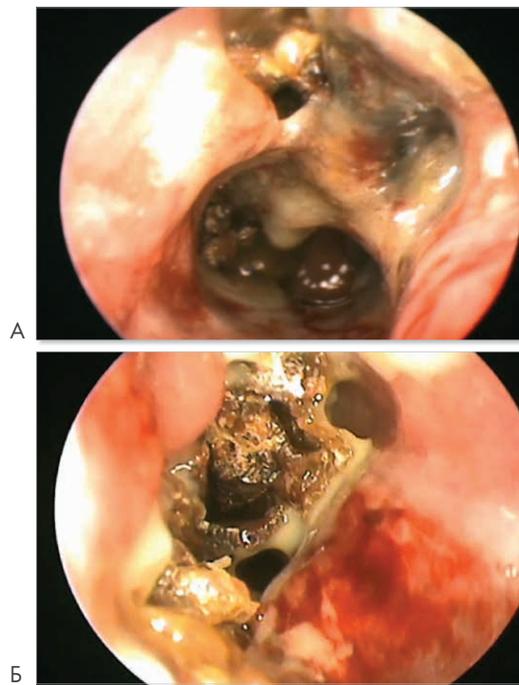


Рисунок 1. Осмотр полости носа справа ригидным эндоскопом 0°

6 больных с заполнением верхнечелюстной пазухи некротическими массами (Рисунок 1).

В полости рта слизистая оболочка выражено бледная у всех 6 пациентов. Язык по средней линии, подвижен. У одного больного, которому на догоспитальном этапе были удалены моляры верхней челюсти справа как возможные источники верхнечелюстного синусита, в проекции отсутствующих моляров имелось щелевид-

ной формы свищевое отверстие (Рисунок 2А). У одной больной имелся дефект слизистой оболочки верхней челюсти с некрозом альвеолярного и небного отростков верхней челюсти (Рисунок 2Д).

При осмотре у всех 6 больных отмечали бледность и синюшность слизистых оболочек в проекции поврежденных костных структур, имелась подвижность зубов. При проведении электроодонтометрии показатели возбудимости пульпы зубов, находящихся в зоне поврежденных костных структур, составили более 80 мкА.

С целью идентификации возбудителя интраоперационный биоматериал был отправлен в микробиологическую лабораторию на микологическое исследование. При микроскопии пораженных тканей у всех 6 больных при прямой и флуоресцентной микроскопии были выявлены элементы грибов. При микроскопии у всех пациентов был обнаружен широкий несептированный мицелий мукормицет, ветвящийся под прямым углом (Рисунок 3). У одной пациентки наряду с мицелием мукормицет был обнаружен ветвящийся под острым углом септированный мицелий, а также псевдомицелий и дрожжевые почкующиеся клетки. Для микологического исследования вся интраоперационный материал был посеян на чашки с агаром Сабуро с хлорамфениколом. У 2 из 6 больных при культуральном исследовании обнаружен рост микромицетов. В одном случае был получен рост гриба *Rhizopus arrhizus* в монокультуре, в другом случае выделена ассоциация следующих микромицетов: *Rhizopus arrhizus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Saprochaete capitata* (Рисунок 4).

Обнаружен типичный широкий несептированный мицелий мукормицет.

Обнаружен мицелий, а также спороносные структуры гриба (спорангиеносец, спорангии со спорами).

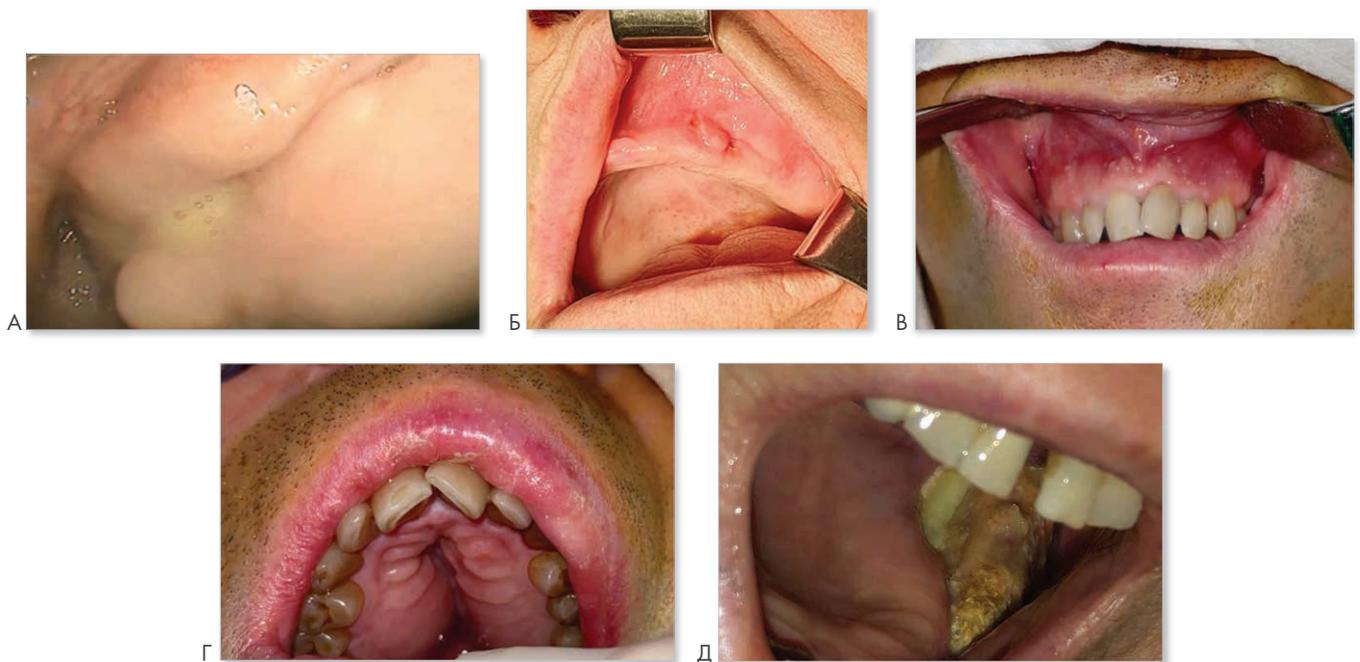


Рисунок 2. Осмотр полости рта

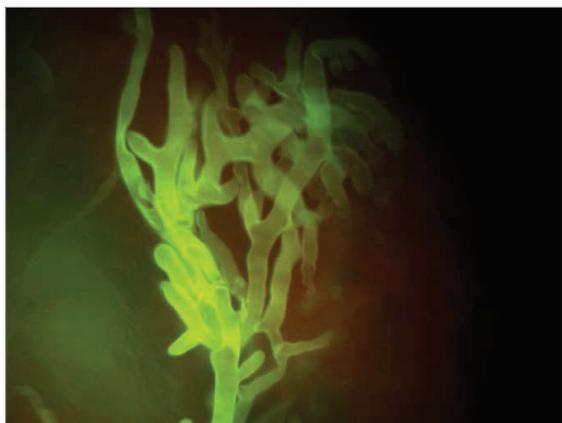


Рисунок 3А. Микроскопия биоптата с калькофлюором белым, $\times 400$

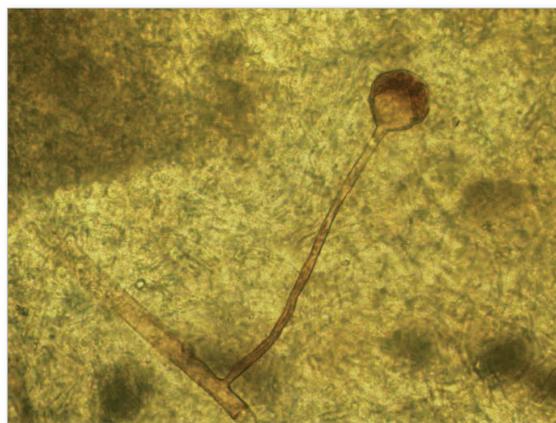


Рисунок 3Б. Прямая световая микроскопия биоптата, $\times 200$



Рисунок 4А. Рост гриба *Rhizopus arrhizus* на агаре Сабуро после 3 суток инкубации при 35°C



Рисунок 4Б. Рост грибов *Rhizopus arrhizus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Saprochaete capitata*



Рисунок 4Б. Прямая микроскопия культуры *Rhizopus arrhizus*, $\times 200$

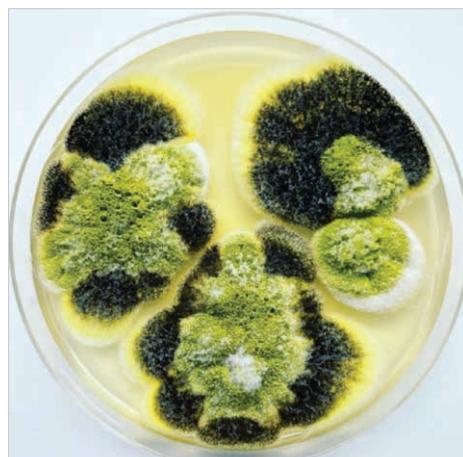


Рисунок 4Г. Рост грибов *Aspergillus flavus* и *Aspergillus niger*

Всем больным проводили бактериологическое исследование биоматериала. Микробная ассоциация представлена следующими возбудителями: *Streptococcus viridans* group, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus mitis*, *Neisseria* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*.

Всем пациентам выполняли конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ) и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), дополненную внутривенным болюсным контрастным усилением для детальной оценки кровотока в пораженной зоне.

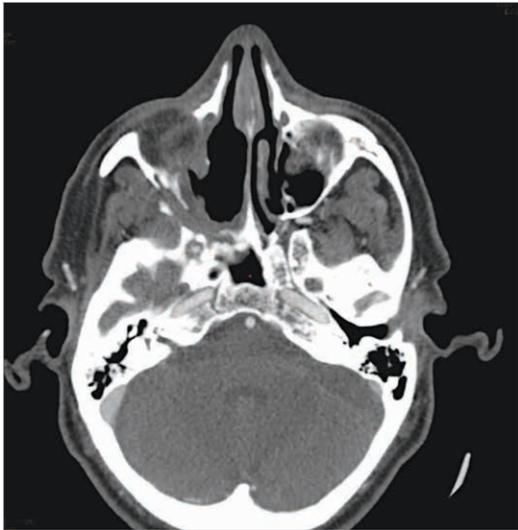


Рисунок 5. МСКТ в аксиальной проекции

Всем больным проводили МСКТ органов грудной клетки при поступлении и в динамике. Были выявлены различной степени выраженности постковидные изменения легочной ткани, однако специфические лучевые признаки, характерные для ИМ, не определялись.

МСКТ черепа и челюстно-лицевой области была выполнена по стандартной программе, с толщиной среза 1,25 мм и получением изображений в мягкотканном и костном окнах. Остеодеструктивные изменения альвеолярных отростков и стенок пазух верхней челюсти выявлены у всех 6 пациентов, небных отростков – у 5, ячеек решетчатого лабиринта – у 4, лобной кости – у 2, стенок глазницы – у 4, скуловой кости – у 2, стенок основной пазухи – у 3, носовых костей – у 1. Превалирующая сторона поражения справа была у 2 пациентов, слева – у 2, с обеих сторон – у 2. Во всех случаях были выявлены классические проявления ИМ, такие как обширные зоны деструкции, совпадающие с бассейнами питающих артерий, формирование секвестров, обеднение сосудистого русла при исследовании в режиме внутривенного болюсного контрастирования (Рисунок 5 и Рисунок 6). Особое внимание уделялось построению объемных реконструкций кровотока, поскольку в основе патологического процесса в костной ткани лежит инвазия грибкового мицелия, вызывающая некротизирующий васкулит и тромбозы.

Остеонекроз латеральной стенки полости носа справа, медиальной стенки правой глазницы.

Остеонекроз альвеолярного отростка справа, стенок правой верхнечелюстной пазухи, нижней и медиальной стенок правой глазницы.

При оценке динамики изменений по данным КТ определялись зоны первичного поражения, которые при

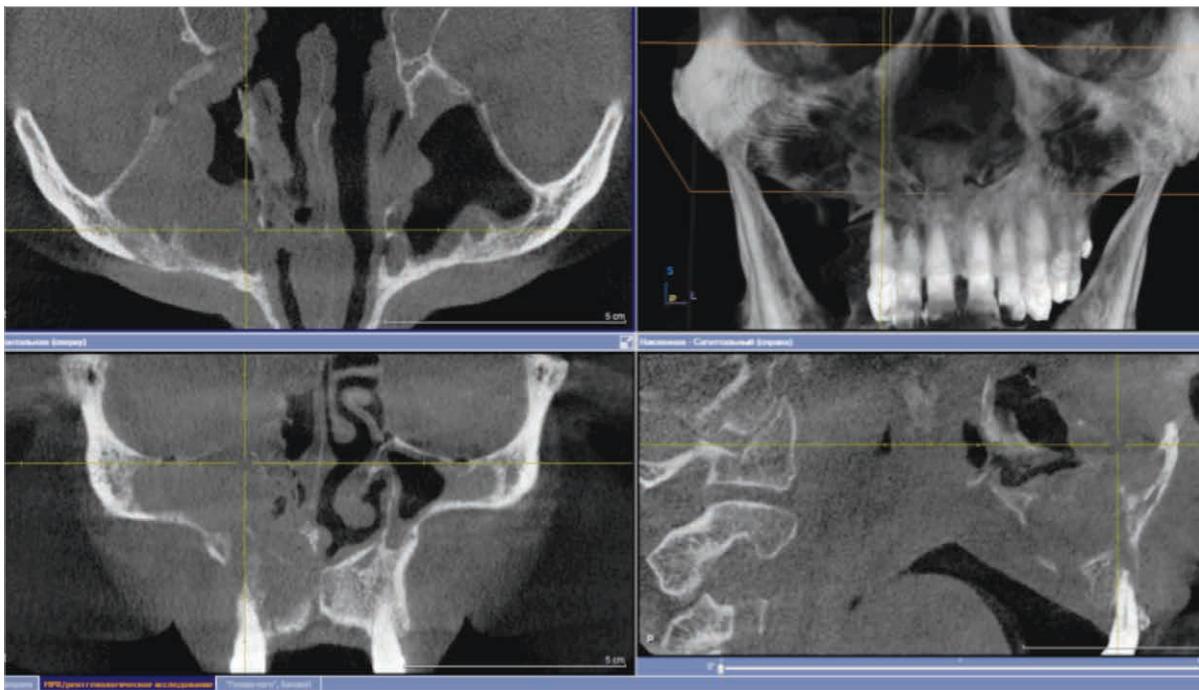


Рисунок 6. КЛКТ в просмотрном режиме MPR

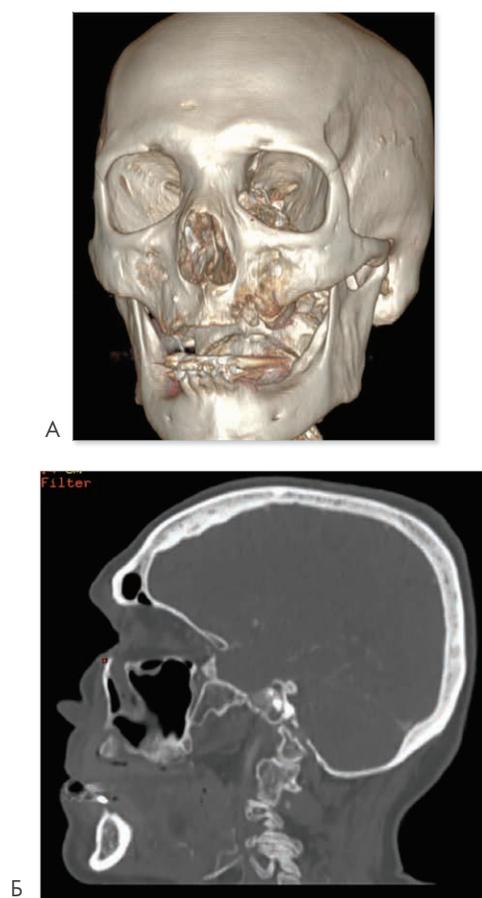


Рисунок 7. МСКТ объемная реконструкция костей лицевого отдела черепа (А) и сагиттальная проекция (Б)

визуальном осмотре слизистой оболочки десны выглядели как участки аваскулярного некроза. При КТ в режиме болюсного контрастирования визуализировалось обеднение микрососудистого русла как проявление микротромбоза в бассейне левой верхнечелюстной артерии с развитием в этой зоне остеонекроза с секвестрацией альвеолярного отростка и прилежащих отделов стенок верхнечелюстной пазухи (Рисунок 7 и Рисунок 8).

Остеонекроз в бассейне левой верхнечелюстной артерии.

Остеонекроз альвеолярного отростка справа, стенок правой верхнечелюстной пазухи, решетчатой кости справа.

При распространении грибковой инвазии на сосудистые элементы резцового канала визуализировался остео-некроз с секвестрацией небных отростков (Рисунок 9).

Остеонекротические изменения альвеолярного отростка верхней челюсти, резцового канала.

Обращает на себя внимание восходящий тип распространения грибковой инвазии при риноцеребральном мукормикозе по артериальным анастомозам между ветвями нижнеглазничной, клиновиднонебной, нисходящей небной артерий, с последующим переходом на ветви глазничной артерии из бассейна внутренней сонной артерии по ветвям угловой артерии с остеонекрозом и множественными секвестрами в области ячеек решетчатой кости, костей носа и лобных костей (Рисунок 10).

Остеонекроз решетчатой и лобной костей с явлениями этмоидита и фронтита.

При распространении инвазии мукормицетов по анастомозирующим ветвям средней и задней верхней альвеолярных артерий определялись участки остеоде-струкции скуловой кости (Рисунок 11).

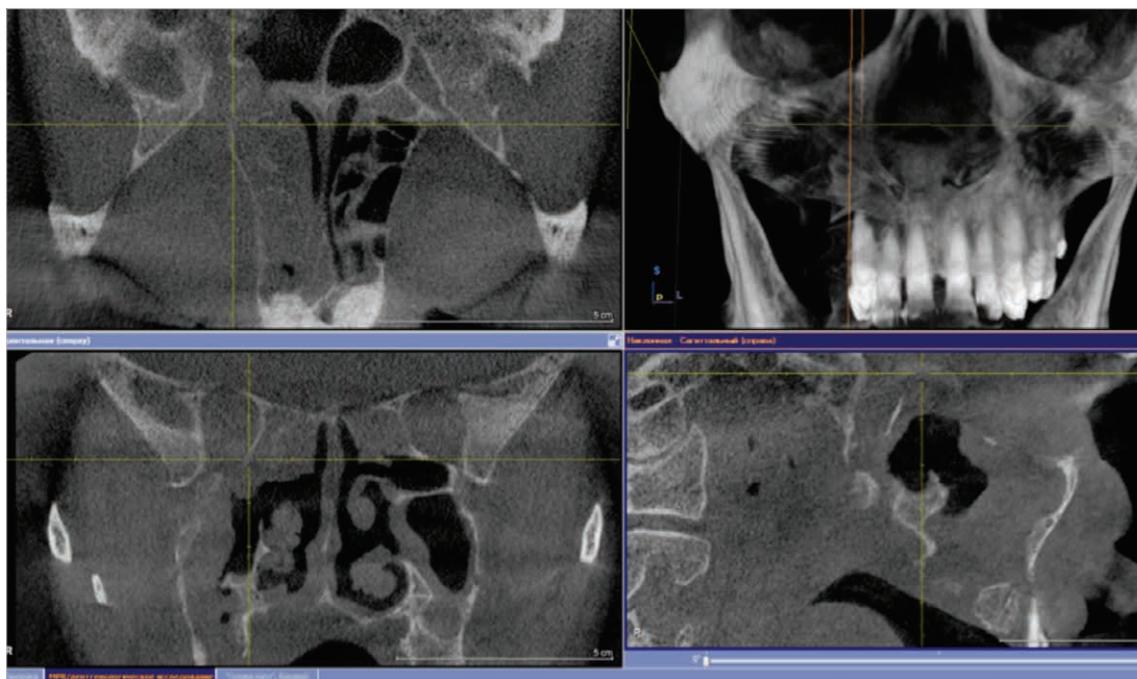


Рисунок 8. КЛКТ в просмотрном режиме MPR

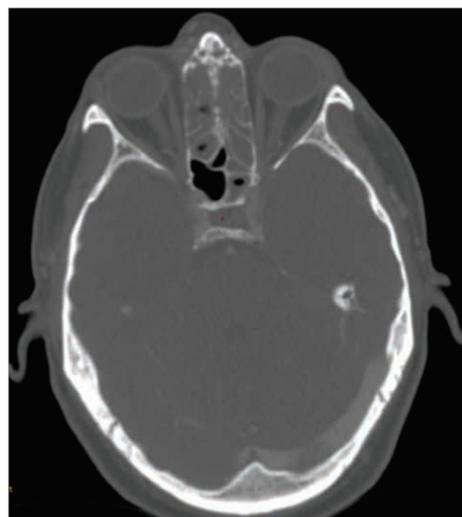


А

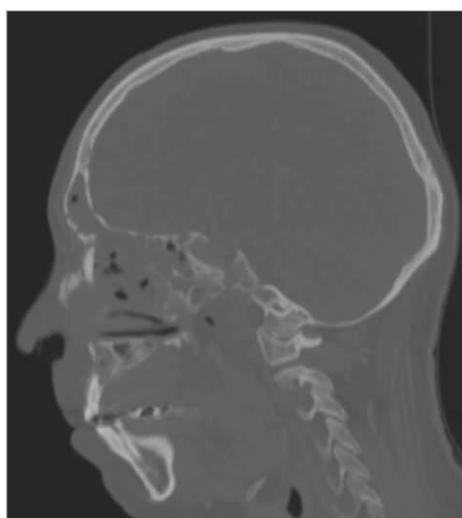


Б

Рисунок 9. МСКТ в аксиальной (А) и фронтальной (Б) проекциях



А



Б

Рисунок 10. МСКТ в аксиальной (А) и сагиттальной (Б) проекциях

Остеодеструкция левой скуловой кости с нарушением целостности кортикального слоя костной ткани.

У всех 6 больных отсутствовали клинические и рентгенологические признаки поражения органа зрения и центральной нервной системы (ЦНС).

В рентгенологической диагностике ИМ и инфаркта кости имеет значение степень распространенности остеодеструкции челюстно-лицевой зоны с выделением в отдельные формы, во-первых, острого риноцеребрального мукормикоза и, во-вторых, острого инвазивного грибкового риносинусита (без распространения на область глазницы, лобные пазухи и переднюю черепную ямку). Для адекватной оценки тяжести течения и прогноза риноцеребрального ИМ рекомендуется выполнение КТ-ангиографии для исключения сопутствующего тромбоза мозговых синусов, крупных ветвей наружной и внутренней сонных артерий. Оценка динамики состояния пациентов на этапах лечения может осуществляться с использованием КЛКТ объемом сканирования не менее $15 \times 15 \times 15$ см.

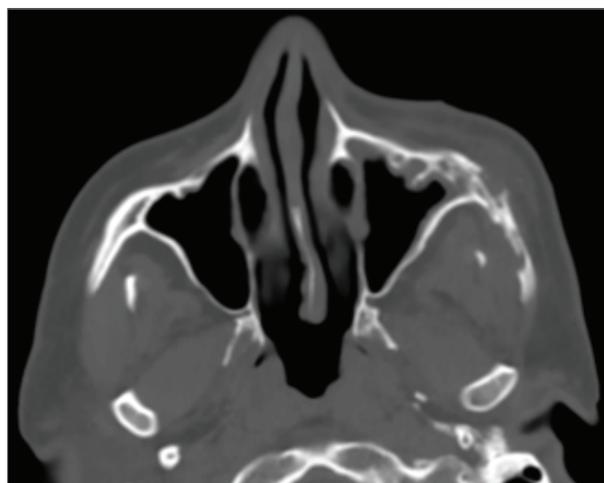


Рисунок 11. МСКТ в аксиальной проекции

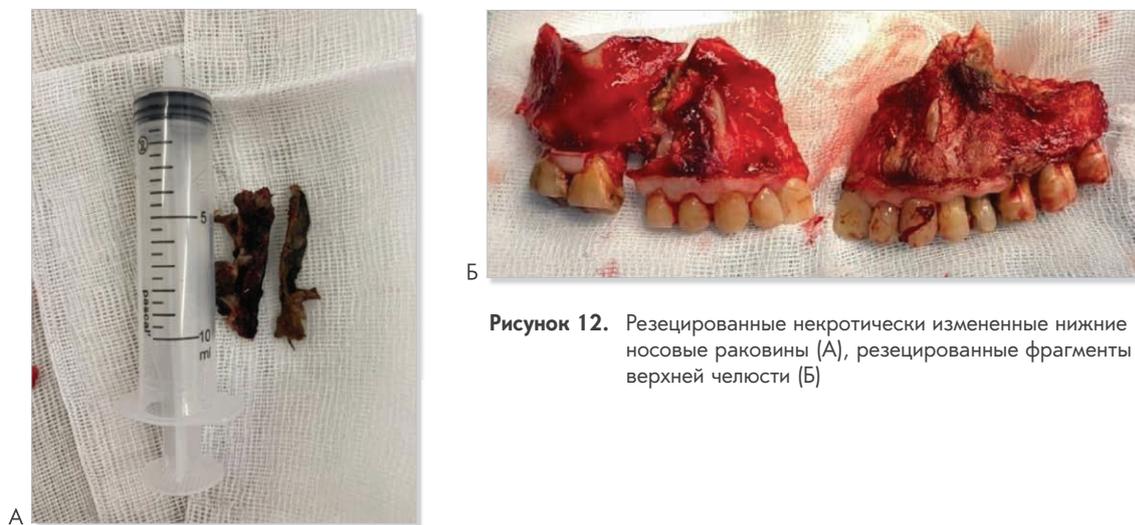


Рисунок 12. Резецированные некротически измененные нижние носовые раковины (А), резецированные фрагменты верхней челюсти (Б)

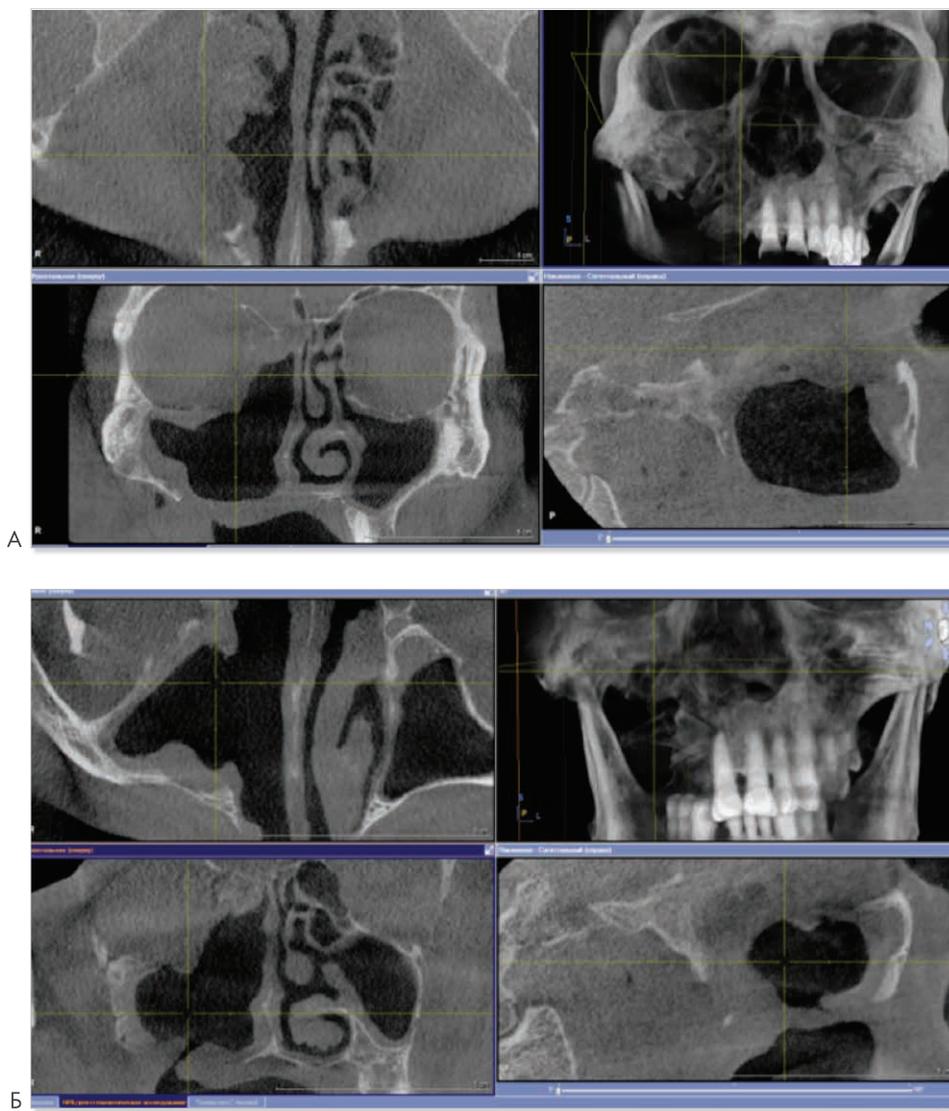


Рисунок 13. КЛКТ в просмотрном режиме MPR

Лечение: оперативное вмешательство произведено у 6 больных (Рисунок 12). Резекция всей верхней челюсти – у 1 больного, резекция половины верхней челюсти – у 5, резекция скуловой кости – у 2. Эндоскопическая полисинусотомия – у 4 больных. Замещение послеоперационного обширного дефекта височной мышцей выполнено у 1 больной.

Состояние после резекции альвеолярного отростка справа, стенок правой верхнечелюстной пазухи, решетчатой кости справа.

Гистологическая картина операционного материала соответствовала картине хронического остеомиелита и хронического воспаления: участки некроза костной ткани, окруженные нейтрофильными лейкоцитами и лимфоцитами. В соединительной ткани – инфильтрация лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами.

Системную противогрибковую терапию суспензией позаконазола в дозе 800 мг/сут в период госпитализации получали 2 пациента, с последующим приемом в форме таблеток на протяжении 2–3 мес. Трое из 6 пациентов не получали системной противогрибковой терапии. Один пациент получал стартовую системную противогрибковую терапию суспензией позаконазола в дозе 800 мг/сут, однако в течение 1 мес. после первого оперативного вмешательства на фоне антимикотической терапии отмечалась отрицательная динамика в виде распространения костно-деструктивного процесса в костях лицевого отдела черепа. Пациент был переведен на внутривенную терапию липосомальным амфотерицином В в дозе 5 мг/кг/сут в течение 15 дней, а далее – суспензией позаконазола в дозе 800 мг/сут. Пациенту была запланирована расширенная резекция лобной кости, костей носа, лобных отростков верхней челюсти с замещением дефекта мягкими тканями, но пациент от операции отказался.

В послеоперационном периоде все больные получали антибактериальную терапию полусинтетическими «защищенными» пенициллинами.

В послеоперационном периоде в сроки от 1 до 3 мес. наблюдения у 5 больных на контрольных осмотрах убедительных клинко-рентгенологических данных за распространение микотического процесса не выявлено. У 2 больных, у которых была резецирована половина верхней челюсти, через 3 мес. после операции была произведена ортопедическая реабилитация частичным съемным протезом верхней челюсти. При медиане наблюдения за пациентами 3 мес. (2–5 мес.) общая выживаемость составила 100%.

Обсуждение

Мы предполагаем формирование новой нозологической единицы – COVID-19-ассоциированного инвазивного микоза с поражением костей лицевого отдела черепа, носа и околоносовых пазух. Помимо уже описанной риноцеребральной формы, характеризующейся агрессивным течением и высокой летальностью, по нашему мнению, необходимо вынести на обсуждение выделение отдельной группы – синоназальной формы, для которой характерно поражение околоносовых пазух и

окружающих их костных структур челюстно-лицевой области с более благоприятным течением.

По данным зарубежных исследователей, клинические проявления мукомикоза развивались в среднем на 14 сутки \pm 10 дней после диагностики COVID-19, при этом симптомы могли обнаруживать как в первые сутки заболевания, так и через 3 мес. (0–90 дней) [21]. Необходимо отметить, что в анализируемых нами случаях мукомикоз был подтвержден в сроки более 50 суток от появления первых симптомов риносинусита, болей, парестезии в челюстно-лицевой области. Такое позднее обращение пациентов в профильное лечебное учреждение наиболее вероятно связано с недостаточной осторожностью специалистов в отношении риска развития ИМ, а также отсутствием возможности лабораторного микологического исследования в стационарах по месту лечения больных.

Анализ фоновых для развития ИМ состояний подтверждает наличие перенесенной COVID-19 в средне-тяжелой и тяжелой формах и сахарный диабет с эпизодом декомпенсации на фоне лечения COVID-19. Возможными факторами риска развития мукомикоза у больных COVID-19 являются длительное применение ГКС, диабетический кетоацидоз, использование моноклональных антител, высокопоточная оксигенотерапия [11, 13, 14].

С одной стороны, возникает резкая декомпенсация либо манифестация сахарного диабета с выраженной гипергликемией и кетоацидозом. Виной тому как сам коронавирус, в том числе за счет токсического действия на поджелудочную железу, так и применяемые в лечении ГКС. Следствием является тканевая иммуносупрессия и поражение эндотелия, что способствует адгезии грибов. Немаловажным является прямое ангиопатическое и протромботическое действие коронавируса как на уровне микроциркуляторного русла, так и в крупных кровеносных сосудах, а также повышение уровня сывороточного железа, что благоприятно сказывается на развитии грибковой флоры. Совокупность этих факторов в сочетании с возможной контаминацией систем подачи кислорода привела к резкому росту частоты ИМ, в том числе челюстно-лицевой зоны, которая не сопоставима с таковой в популяциях пациентов с сахарным диабетом или болезнями крови в период до пандемии COVID-19. С другой стороны, степень выраженности иммунодефицита, по всей видимости, заметно меньше, чем у гематологических больных, получающих иммуносупрессивную терапию, что проявляется более доброкачественным и контролируемым течением патологического процесса [11].

Для стартового лечения COVID-М используют липосомальный АмВ (в/в в дозе 5–10 мг/кг/сут) или липидный комплекс АмВ (5 мг/кг/сут). Амфотерицин В деоксихолат (1,0–1,5 мг/кг/сут) менее эффективен и более токсичен, его применение возможно только при отсутствии липидных форм АмВ. Изавуконазол или позаконазол назначают при невозможности (почечная недостаточность и пр.) или неэффективности применения указанных форм АмВ, а также после стабилизации состояния пациента [20].

Основным проявлением ИМ было поражение полости носа, околоносовых пазух и костей лицевого скелета различной степени выраженности, потребовавшее хирургического лечения. Необходимый объем оперативного вмешательства приводит к возникновению дефектов, ухудшающих качество жизни и социальную адаптацию и требующих в дальнейшем реконструктивно-восстановительное хирургическое лечение и сложное челюстно-лицевое протезирование [18].

Мукормикоз у больных COVID-19 – тяжелое заболевание. По данным международного многоцентрового исследования, общая летальность при синоорбитальном мукормикозе без поражения ЦНС составила 24%, при синоорбитальном мукормикозе с поражением ЦНС – 59%. При этом 46% выживших больных из этих двух групп потеряли зрение [22]. Среди наблюдаемых нами пациентов на момент публикации летальные случаи, поражения головного мозга и органа зрения отсутствовали.

Заключение

На основании собственных наблюдений и опубликованных исследований можно сформулировать следующие выводы:

1. В настоящее время увеличилось количество публикаций о синоназальной форме мукормикоза у больных COVID-19, что соотносится с нашими наблюдениями.

2. Развитие мукормикоза происходит на фоне сопутствующих заболеваний: сахарного диабета, артериальной гипертензии, болезней почек.

3. Возможными факторами риска развития мукормикоза на фоне COVID-19 являются длительное применение ГКС, диабетический кетоацидоз, использование моноклональных антител, высокопоточная оксигенотерапия.

4. Для лучевой диагностики всем пациентам необходимо проводить КЛКТ и МСКТ челюстно-лицевой области, дополненную внутривенным болюсным контрастным усилением для детальной оценки кровотока в пораженной зоне, органов грудной клетки, живота и малого таза для выявления распространенности мукормикоза.

5. Для лабораторного подтверждения мукормикоза рекомендованы микроскопия биоптата и/или аспирата из пораженных зон с калькофлюором белым, посев и гистологическое исследование материала из очага поражения.

6. Обязательные условия успешного лечения мукормикоза – ранняя противогрибковая терапия, хирургическое удаление пораженных тканей, контроль фонового заболевания и уменьшение выраженности иммуносупрессии.

7. Требуется учет случаев ИМ после COVID-19, обеспечение лекарственной терапией и проспективное исследование для определения оптимальной лечебной тактики.

Литература

1. Ambereen A., Rahman S., Rehman S., Zaidi K., Arif S.H. Mandibular mucormycosis following SARS-CoV-2 infection – a case report and review of literature. *Clin Infect Pract.* 2021;12:100099. DOI: 10.1016/j.clinpr.2021.100099
2. Boymuradov S.A., Rustamova D.A., Bobamuratova D.T., Kurbanov Y.X., Karimberdiyev Sh., Yusupov R., et al. Complications of COVID-19 in the maxillofacial region: clinical case and review of the literature. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery.* 2021;3:100091. DOI: 10.1016/j.adoms.2021.100091
3. Prakash H., Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi.* 2019;5(1):26. DOI: 10.3390/jof5010026
4. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., Chen S.C.A., Dannaoui E., Hochhegger B., et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):405-421. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3
5. Rogacheva Y.A., Popova M.O., Markova I.V., Volkova A.G., Ekushev K.A., Paina O.V., et al. Invasive mycoses caused by rare pathogens in children with malignant tumors and non-malignant diseases of hematopoietic and lymphatic tissue after bone marrow transplantation and antineoplastic chemotherapy. *Pediatrics.* 2019;98(1):28-35. Russian. (Рогачева Ю.А., Попова М.О., Маркова И.В., Волкова А.Г., Екушев К.А., Паина О.В. и соавт. Инвазивные микозы, обусловленные редкими возбудителями, у детей со злокачественными опухолями и незлокачественными заболеваниями кроветворной и лимфатической ткани на фоне трансплантации костного мозга и противоопухолевой химиотерапии. *Педиатрия.* 2019;98(1):28-35.) DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-28-35
6. Hammond S.P., Baden L.R., Marty F.M. Mortality in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients with mucormycosis, 2001 to 2009. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):5018-5021. DOI: 10.1128/AAC.00536-11
7. Zilberberg M.D., Shorr A.F., Huang H. Chaudhari P., Paly V.F., Menzin J. Hospital days, hospitalization costs, and inpatient mortality among patients with mucormycosis: a retrospective analysis of US hospital discharge data. *BMC Infect Dis.* 2014;14(2):310. DOI: 10.1186/1471-2334-14-310
8. Jeong W., Keighley C., Wolfe R., Lee W.L., Slavin M.A., Kong D.C.M., Chen S.C. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review

- and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):26-34. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.011
9. Klimko N., Khostelidi S., Shadrivova O., Volkova A., Popova M., Uspenskaya O., et al. Contrasts between mucormycosis and aspergillosis in oncohematological patients. *Med Mycol.* 2019;57(Suppl. 2):S138-S144. DOI: 10.1093/mmy/myy116
 10. Klimko N.N., Khostelidi S.N., Shadrivova O.V., Bogomolova T.S., Avdeenko Y.L., Volkova A.G., et al. Mucormycosis in oncohematology patients (results of the prospective study). *Онкогематология.* 2017;12(2):14-22. Russian. (Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Волкова А.Г. и соавт. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования). *Онкогематология.* 2017;12(2):14-22.) DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22
 11. Rudramurthy S.M., Hoenigl M., Meis J.F., Cornely O.A., Muthu V., Gangneux J.P., et al. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low-and middle-income countries. *Mycoses.* 2021;64(9):1028-1037. DOI: 10.1111/myc.13335
 12. Selarka L., Sharma S., Saini D., Sharma S., Batra A., Waghmare V.T., et al. Mucormycosis and COVID-19: an epidemic within a pandemic in India. *Mycoses.* 2021;64(10):1253-1260. DOI: 10.1111/myc.13353
 13. Singh A.K., Singh R., Joshi S.R., Misra A. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(4):102146. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.05.019
 14. John T.M., Jacob C.N., Kontoyiannis D.P. When uncontrolled diabetes mellitus and severe COVID-19 converge: the perfect storm for mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2021;7(4):298. DOI: 10.3390/jof7040298
 15. Al-Tawfiq J.A., Alhumaid S., Alshukairi A.N., Temsah M.-H., Barry M., Mutair A.A., et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection.* 2021;49(5):833-853. DOI: 10.1007/s15010-021-01670-1
 16. Rao V.U.S., Arakeri G., Madikeri G., Shan A., Oeppen R.S., Brennan P.A. COVID-19 associated mucormycosis (CAM) in India: a formidable challenge. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021;59(9):1095-1098. DOI: 10.1016/j.bjoms.2021.06.013
 17. Mehta S., Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus.* 2020;12(9):e10726. DOI: 10.7759/cureus.10726
 18. Deek A.J., Boukvalas S., Rathfoot C.J., Gotcher J.E. Rhinocerebral mucormycosis as a sequelae of COVID-19 treatment: a case report & literature Review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(2):333-340. DOI: 10.1016/j.joms.2021.09.009
 19. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., Steinbach W.J., Baddley J.W., Verweij P.E., et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008
 20. Temporary clinical recommendations «Prophylaxis, diagnostic and treatment new coronavirus infection COVID-19». Available at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/BMP-13.1-from-17-11-2021.pdf>. Accessed February 13, 2022. Russian. (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Доступно по адресу: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/BMP-13.1-from-17-11-2021.pdf>. Ссылка активна на 13 февраля 2022 г.)
 21. Sen M., Honavar S., Bansal R., Sengupta S., Rao R., Kim U., et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India – collaborative OPAI-IJO study on mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(7):1670-1692. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1565_21
 22. Hoenigl M., Seidel D., Carvalho A., Rudramurthy S.M., Arastehfar A., Gangneux J.-P., et al. The emergence of COVID-19 associated Mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe.* 2022 Jan 25. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00237-8