

Д.Д. ЗАБОЛОТНА, В.І. НЕСТЕРЧУК, І.Р. ЦВІРІНЬКО

ВИНИКНЕННЯ РИНООРБІТАЛЬНОГО МУКОРМІКОЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ІМУНОСУПРЕСІЄЮ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19

*Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України»
(дир. – акад. НАМН України, проф. Д.І. Заболотний)*

Риноорбітоцеребральний мукормікоз – це фульмінантне та небезпечне захворювання, спричинене інвазивними грибами. Ці патогени, що сапрофітно присутні скрізь в навколишньому середовищі, можуть потрапляти в організм при диханні, а потім розмножуватися в слизовій оболонці порожнини носа та приносових пазухах, а вже опісля – поширюватися на піднебіння, орбіту та мозок [1]. Слід зазначити, що мукормікоз – це швидко прогресуюча ангіоінвазивна інфекція, спричинена грибами, що належать до порядку Mucorales. Залежно від місця ураження її можна класифікувати як риноцеребральну, легеневу, шлунково-кишкову, дисеміновану або інші рідкісні форми [2].

До появи пандемії COVID-19 дана патологія мала ендемічний характер і здебільшого зустрічалася в країнах з тропічним та субтропічним кліматом. Так, порівняно з розвиненими країнами, Індія мала вищу поширеність мукормікозу – приблизно 0,14 випадків на 1000 населення [3]. Однак після початку другої хвилі пандемії COVID-19 та появи COVID-асоційованого інвазивного грибкового риносинуситу відбулося безпрецедентне зростання кількості випадків мукормікозу не тільки в країнах з тропічним кліматом, а й по всьому світу [2, 4].

Гострий грибковий інвазивний риносинусит, навіть при сучасних можливостях, важко діагностувати. Патогномонічні клінічні ознаки, підтверджені результатами діагностичної назальної ендоскопії, рентгеноло-

гічним дослідженням і позитивним аналізом мазка з порожнини носа на гідроксид калію (КОН), визначаються як *ймовірні* випадки гострого інвазивного грибкового риносинуситу (ГІГР). Діагноз інвазивного грибкового синуситу, підтверджений висіяною грибковою культурою та/або гістопатологічними доказами інвазії слизової оболонки синусів, розглядається як *доведений* випадок [5].

Рівень смертності від риноорбітоцеребрального мукормікозу (РОЦМ), за даними різних джерел, коливається від 33 до 80%, навіть при проведенні лікування летальність не падає нижче 50-60% [1, 6]. Лікування складається з контролю основного захворювання, хірургічної санації та системної протигрибкової терапії. Рання діагностика та лікування є критично-обов'язковими через високу смертність та значні післяопераційні ускладнення [7].

Факторами схильності до розвитку РОЦМ є неконтрольований цукровий діабет, злоякісні гематологічні захворювання, імуносупресія та тривале лікування кортикостероїдами [8]. Останнім часом все частіше виявляється РОЦМ з типовою клінічною картиною під час інфікування COVID-19 або в процесі одужання після перенесеного COVID-19. Зокрема, пацієнти з важким перебігом COVID-19 та неконтрольованим цукровим діабетом частіше хворіють на мукормікоз [9].

Під час першої хвилі захворюваності COVID-19 були зареєстровані поодинокі

випадки COVID-асоційованого мукормікозу [10], а під час другої хвилі захворюваності абсолютна кількість випадків РОЦМ була настільки приголомшливою, що він набув масштабів епідемії та був названий COVID-асоційованим мукормікозом (СAM) [11].

Мета: вивчити фактори ризику та прояви початку захворювання у пацієнтів з РОЦМ для запобігання виникнення захворювання та можливості здійснення ранньої діагностики та лікування даної патології.

Матеріали і методи

За 2020–2023 рр. на базі відділу запальних захворювань Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» було обстежено та проліковано 6 пацієнтів з ознаками інвазивного грибкового риносинуситу. Співвідношення чоловіків та жінок складало 1:1. Спостереження за вказаними пацієнтами проводилося протягом 24 ± 10 міс після виявлення захворювання.

Всім пацієнтам було проведено рентгенологічні дослідження, які включали комп'ютерну томографію (КТ) грудної клітини, порожнини носа та приноскових пазух. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) з контрастуванням проводилася при підозрі на орбітальне або внутрішньочерепне поширення процесу.

Результати

Згідно даних анамнезу всі 6 пацієнтів перехворіли COVID-19 інфекцією. У всіх пацієнтів після перенесеної COVID-інфекції різного ступеню важкості почали спостерігатися явища гострого риносинуситу, а че-

рез декілька тижнів з'явився остеомієліт кісток черепа різного ступеню ураження та розповсюдження. Всі пацієнти відмічали на початку захворювання оніміння обличчя в більшій чи меншій мірі.

З анамнестичних даних: у 4 з 6 пацієнтів спостерігався цукровий діабет різного ступеню важкості, 1 пацієнт був ВІЛ-інфікованим та хворів гепатитом С, у 1 пацієнтки діагностовано онкологічне захворювання.

Найбільш вираженими симптомами при надходженні були головний біль та гарячка – у 3 пацієнтів, біль в ділянці обличчя – у 2, повна втрата зору та офтальмоплегія – у 1, закладеність носа – у 4, диплопія та часткова офтальмоплегія без втрати зору – у 2 пацієнтів. 3 пацієнтів звернулися за допомогою в зв'язку з виникненням хронічної флегмони орбіти та появою нориці у внутрішньому куті ока. У 3 хворих відмічалась деструкція ендоназальних кісткових структур. 1 пацієнт страждав птозом, амаврозом та тромбозом обох кавернозних синусів з тромбозом обох внутрішніх сонних артерій.

Решітчастий лабіринт був залучений до патологічного процесу в усіх випадках, верхньощелепні пазухи – у 4 пацієнтів, клиноподібні пазухи – у 3, лобні – у 2 випадках.

Залежно від ураження анатомічних ділянок мукормікозом, застосовують класифікацію за ступенем захворювання [1], де:

1-й ступінь: ізольоване ураження навіколоносових пазух;

2-й ступінь: ураження орбіти та/або піднебіння;

3-й ступінь: внутрішньочерепне ураження.



Рис. 1. Пацієнт Б. Комп'ютерна томографія приноскових пазух та основи черепа. Стрілками показана деструкція та остеомієліт великого крила клиноподібної кістки.

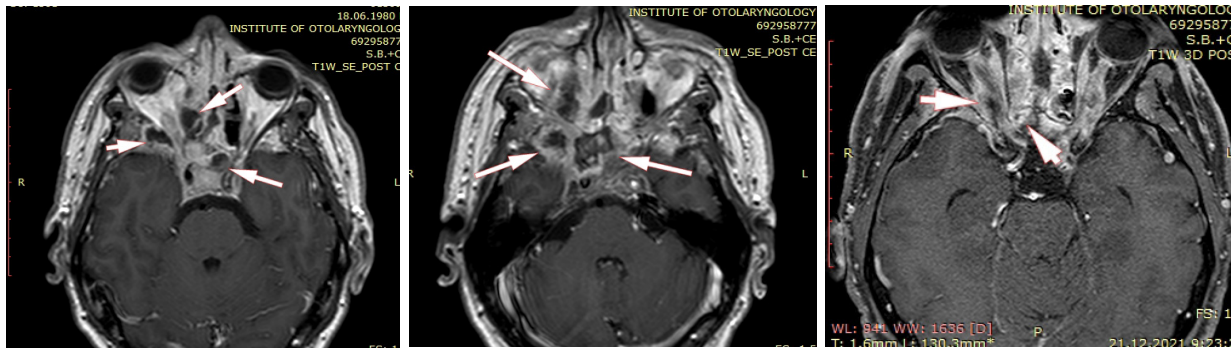


Рис. 2. Пацієнт Б. МРТ принососових пазух та основи черепа. Стрілками вказано на ознаки деструкції та запальних змін основи черепа та інфільтрація верхівки орбіти.

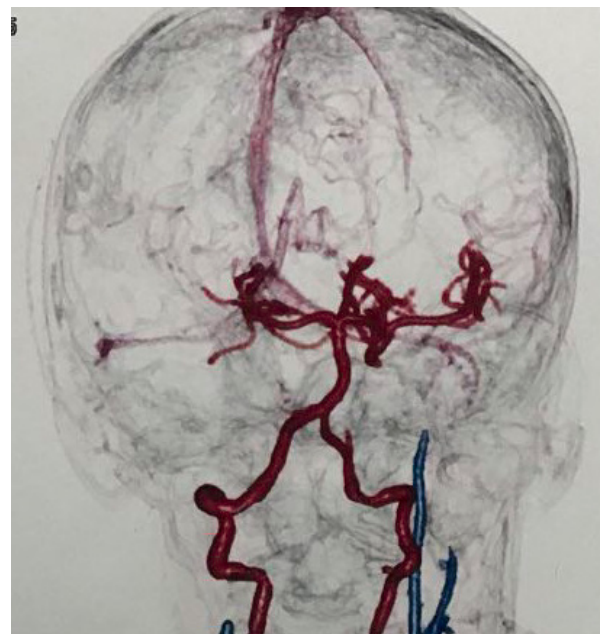


Рис. 3. Пацієнт Б. КТ-ангіографія судин голови і ший. Ознаки тромбозу обох кавернозних синусів та обох внутрішніх сонних артерій.

У нашому дослідженні ми спостерігали 3 пацієнта з ураженням 3-го ступеню, 2 – 2-го та 1 – з легким ураженням (1-й ступінь).

У всіх пацієнтів було взято мазок з порожнини носа з подальшою мікроскопією та посівом на живильні середовища. Проте ознак грибкової інфекції виявити не вдалося.

Всім 6 пацієнтам проводилося хірургічне лікування, яке залежало від ступеню ураження, клінічної та радіологічної оцінки розповсюдженості захворювання. У всіх пацієнтів взято матеріал з уражених ділянок для патогістологічного дослідження.

У 3 пацієнтів при патогістологічному дослідженні встановлено діагноз мукормікоз. Пацієнтам призначено лікування амфотерицином В та воріконазолом (позаконазолом).

У 3 пацієнтів гіфи гриба виявити не вдалося, але враховуючи клінічні, рентгенологічні ознаки та високу летальність захворювання, було встановлено діагноз – *ймовірний* інвазивний грибковий синусит. Відповідно до цього, лікування проводилося як при грибковому інвазивному риносинуситі.

Після проведеного лікування 2 пацієнтів відмітили нівеляцію симптомів та пов-

не одужання. 1 пацієнт залишився з повним амаврозом з обох сторін та тромбозом обох внутрішніх сонних артерій, проте завдяки хірургічному втручанню та прийому проти-грибкових препаратів через 1,5 року після початку захворювання пацієнт залишався живим. 1 пацієнтка загинула від швидкого поширення інфекції та прогресування онкологічного процесу. Подальшу долю 2 пацієнтів в зв'язку з військовим станом відслідкувати не вдалося.

Обговорення

Риноорбітоцеребральний мукормікоз, як вказано вище – це захворювання з високою летальністю [1]. При внутрішньочерепному поширенні мукормікозу летальність підвищується до 90% [12]. Поширення мукормікозу відбувається досить швидко, тому 50% випадків мукормікозу діагностуються після патологоанатомічного дослідження. За даними Singh та співавторів, смертність спостерігалася в 30,7% при інфікуванні COVID-19-асоційованим мукормікозом [12]. За даними Prakash та співавторів, рівень смертності від мукормікозу в Індії коливався в діапазоні 28-52% [13].

Захворювання, обмежене придатковими пазухами носа, може мати хороший прогноз, тоді як внутрішньочерепне або орбітальне ураження пов'язане з підвищенням рівня смертності [1].

На жаль, немає патогномонічних фізичних ознак мукормікозу, і він може проявлятися неспецифічними та прихованими симптомами, такими як стійка лихоманка, закладеність носа, біль в ділянці обличчя, екзофтальм, диплопія, втрата зору та зміна психічного стану [1]. Втрата чутливості слизової оболонки порожнини носа або шкіри обличчя може свідчити про інвазивний процес.

Ретельний ендоскопічний огляд порожнини рота та носа є обов'язковим для пацієнтів з наявними факторами ризику. Через здатність *Mucor* до ангіоінвазії уражена слизова оболонка може мати блідий або чорний колір, яка не кровоточить під час біопсії чи санації.

Біопсія методом свіжозаморожених зрізів може полегшити ранню діагностику з 75% чутливістю та 100% специфічністю [1,

2]. Підозрілу тканину також оцінюють на наявність грибкових елементів за допомогою КОН-тесту [10].

З вище вказаних причин усі лікарі повинні пам'ятати про зв'язок між цукровим діабетом і мукормікозом, таким пацієнтам необхідний ендоскопічний огляд отоларинголога, оскільки неправильний діагноз може призвести до запізнілої діагностики та високого рівня смертності [1].

Ангіоінвазія та гематогенне поширення є ознаками мукормікозу. Грибкові гіфи ростуть уздовж внутрішньої еластичної пластинки, що призводить до гіперплазії інтими та внутрішньосудинного тромбозу, що призводить до оклюзії судин [2, 14, 15]. Подібний патогенез тромботичної мікроангіопатії також присутній при інфекції COVID-19, яка, ймовірно, може мати синергічний ефект з мукормікозом, що призводить до блискавичного перебігу з швидкою дисемінацією інфекції.

Після вдихання спорангій в першу чергу уражається носова порожнина, що призводить до закладеності носа через густі виділення та кірки з почорнінням і некрозом носових раковин і носової перегородки [2, 16]. Однак це може бути очевидним не у всіх пацієнтів, наприклад у нашому дослідженні не спостерігалось даної патогномонічної ознаки. За даними літератури, такі ознаки спостерігаються до 7% пацієнтів [2]. Потім інфекція поширюється на навколоносові пазухи, орбіту, викликаючи пресептальний целюліт, офтальмоплегію, неврит зорового нерва та втрату зору, або на кавернозний синус з внутрішньочерепним поширенням. Після вдихання спор інфекція поширюється через клинопіднебінний отвір до крилопіднебінної ямки. Тоді крилопіднебінна ямка виступає в якості епіцентру захворювання, забезпечуючи шлях для поширення інфекції до різних ділянок уздовж різних нервів і судин, що відносяться до неї [2, 17]. Залучення орбіти може піти одним із шляхів: після інфікування верхньощелепного нерва в крилопіднебінній ямці хвороба може поширюватися вздовж підчорного нерва, охоплюючи нижню орбітальну щілину або ретробульбарний простір, тоді як за наявності переважного етмоїдального ураження воно може проходити вздовж ре-

шітчастих судин, переважно вражаючи медіальні відділи орбіти. В обох таких випадках у пацієнтів lamina papyracea та дно орбіти були жовтуватими, стоншеними та пухкими, але структурно недоторканими, що підтверджує цю теорію. У одного нашого пацієнта із великою, добре пневматизованою клиноподібною пазухою захворювання переважно поширювалось через неї на кавернозний синус із залученням зорового нерва на верхівці орбіти [2].

Чому саме пацієнти з цукровим діабетом та кетоацидозом схильні до риноорбітоцеребрального мукормікозу? Оскільки фагоцитарна активність лейкоцитів знижується при застосуванні стероїдів, що викликає порушення міграції бронхоальвеолярних макрофагів, ковтання та злиття фаголізосом, це робить хворих на діабет схильними до мукормікозу. Розвиток мукормікозу відбувається завдяки вільному доступному залізу в плазмі крові. Гіперглікемія викликає глікозилювання трансферину, феритину і знижує зв'язування заліза. Це збільшення вільного заліза в плазмі крові і є сприятливим фактором для розвитку мукормікозу. Підвищення рівня інтерлейкіну 6 при COVID-19 підвищує рівень незв'язаного заліза в плазмі крові через збільшення синтезу та зниження транспорту заліза. Ацидоз збільшує рівень вільного заліза в крові за рахунок зниження здатності трансферину хелатувати залізо.

Джерелами інфікування є лейкопластири, дерев'яні шпателі, лікарняна білизна, кімнати з негативним тиском, забруднена вода, погана фільтрація повітря, нестерильні медичні прилади та будівельні конструкції [4].

Крім хірургічного лікування, пацієнта слід попередньо підготувати до інфузій амфотерицину В, оскільки є повідомлення про багато ускладнень в післяопераційному періоді. Найпоширеніші схеми премедикації включають дифенгідрамін, кортикостероїди, ацетамінофен і гепарин [4, 18].

Терапія ліпосомальним амфотерицином-В (L-AmB), після підтвердження наявності мукормікозу та запланованого хірургічного лікування, розпочинається в дозі 3-5 мг/кг, з цільовою кумулятивною дозою 5 г при захворюваннях навколоносових пазух і

до 10 г – при внутрішньочерепних захворюваннях. Крім того, потрібен суворий контроль рівня цукру в крові та додавання антикоагулянтної терапії пацієнтам із ураженням кавернозного синуса [6, 7, 10]. Крім того, пацієнтам додають підтримуючу терапію таблетками позаконазолу.

Команда суміжних спеціалістів, а саме: нефролога, гастроентеролога та терапевта повинна брати активну участь у веденні таких хворих.

На сьогоднішній день немає переконливих даних або вказівок, які дають нам чіткі показання до орбітальної декомпресії, санації або екзентерації орбіти при РОЦМ. Орбіта є воротами для поширення грибової інфекції у внутрішньочерепну порожнину. Верхня очноямкова щілина і зорові канали є прямими кістковими отворами, які з'єднують очну ямку з внутрішньочерепною порожниною. Верхня орбітальна щілина продовжується в кавернозний синус, який є дренажною областю великого внутрішньочерепного венозного синуса. Таким чином грибова інвазія має шлях для внутрішньочерепної дисемінації [11, 19, 20].

Як свідчать дані літератури, у випадку швидко прогресуючого захворювання з орбітальною інвазією може знадобитися екстрена екзентерація орбіти для збереження життя пацієнта. Дослідження 292 пацієнтів Hangrove та співавторами [10, 21] показали, що пацієнти з орбітальним мукормікозом мали більші шанси на виживання після екзентерації орбіти [10]. Однак останні досягнення в медичній терапії, такі як низькотоксичний L-амфотерицин В, можуть дозволити зберегти орбіту у випадку повільно прогресуючого захворювання [5, 22]. Munir та співавтори повідомили, що рівень смертності у пацієнтів зі збереженням ураженої орбіти суттєво не відрізнявся від пацієнтів, яким було проведено екзентерацію орбіти [6, 23].

Отже, ефективним способом контролю орбітальних ускладнень є розумний контроль прогресування мукормікозу. Перемогти РОЦМ після того, як інфекція потрапить у внутрішньочерепну порожнину, практично неможливо, літературні дані свідчать про 100% смертність при церебральному мукормікозі [6, 24].

Висновки

Риноорбітальний церебральний муко-рмікоз, як відомо, хвороба з дуже високою смертністю. Незважаючи на те, що це рідкі-сне захворювання, спостерігається значне збільшення його частоти після виникнення та поширення пандемії COVID-19.

Отже, до появи епідемії COVID-19 на території України майже не спостерігали пацієнтів з риноорбітально-церебральним муко-рмікозом. Дане захворювання розгля-далося як ендемічне для країн з тропічним та субтропічним кліматом. Проте в зв'язку з появою COVID-асоційованого інвазивного грибкового риносинуситу розширився ареол

розповсюдження інвазивних грибкових ін-фекцій, про що слід пам'ятати при обсте-женні таких пацієнтів.

Відсутність почорнілих некротичних струпів при діагностичній ендоскопії поро-жнини носа не виключає діагнозу муко-рмі-козу.

Високий індекс підозри є необхідним у будь-якого пацієнта з імуносупресивними станами, особливо з інфекцією COVID-19 в анамнезі, з ознаками остеомієліту верхньої щелепи та/або кісток основи черепа і пови-нен спонукати лікаря до негайного дообсте-ження хворого.

References

1. Gür H, İsmi O, Vayisoğlu Y, Görür K, Arpacı RB, Horasan EŞ, Özcan C. Clinical and surgical factors affecting the prognosis and survival rates in patients with mucormycosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(3):1363-1369. doi: 10.1007/s00405-021-06910-6.
2. Pal P, Singh B, Singla S, Kaur R. Mucormycosis in COVID-19 pandemic and its neurovascular spread. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022 Jun;279(6):2965-2972. doi: 10.1007/s00405-021-07106-8.
3. Chander J, Singla N, Kaur M, Punia RS, Attri A, Alastruey-Izquierdo A, et al. Saksenaea erythrospora, an emerging mucoralean fungus causing severe necrotizing skin and soft tissue infections – a study from a tertiary care hospital in north India. *Infect Dis (Lond).* 2017;49(3):170-177. doi: 10.1080/23744235.2016.1239027.
4. Chavan RP, Ingole SM, Nazir HA, Desai WV, Kanchewad GS. Mucormycosis in COVID-19 pandemic: study at tertiary hospital in India. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(6):3201-3210. doi: 10.1007/s00405-022-07282-1.
5. Sebastian SK, Ponnuvelu S, Sharma Y, Jha RK. A comparative study on the clinical profile of COVID-related and non-COVID-related acute invasive fungal rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(11):5239-5246. doi: 10.1007/s00405-022-07402-x.
6. Eker C, Tarkan O, Surmelioglu O, Dagkiran M, Tanrisever I, Karakaya SPY, et al. Alternating pattern of rhino-orbital-cerebral mucormycosis with COVID-19 in diabetic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(1):219-226. doi: 10.1007/s00405-022-07526-0.
7. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol.* 2018; 56(suppl_1):93-101. doi: 10.1093/mmy/myx101.
8. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 1:S23-S34. doi: 10.1093/cid/cir866.
9. 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. doi: 10.1007/s11046-020-00462-9.
10. Moorthy A, Nayak T, Bachalli PS, Tripathi KK, Dutt SN, Kale P, et al. COVID-associated rhino-cerebral mucormycosis: a retrospective analysis of presentation and outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(2):713-721. doi: 10.1007/s00405-022-07544-y.
11. Keshri A, Mathialagan A, Aishwarya A, Ravisankar, Bhuskute G, Kanaujia V, et al. Is mu-cormycosis the end? A comprehensive manage-ment of orbit in COVID associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: preserving the salvageable. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(2):819-827. doi: 10.1007/s00405-022-07620-3.
12. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mu-cormycosis 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.
13. Prakash H, Chakrabarti A. Epidemiology of Mu-cormycosis in India. *Microorganisms.* 2021 Mar

- 4;9(3):523. doi: 10.3390/microorganisms9030523.
14. Chikley A, Ben-Ami R, Kontoyiannis DP. Mucormycosis of the Central Nervous System. *J Fungi (Basel)*. 2019 Jul 8;5(3):59. doi: 10.3390/jof5030059.
 15. Tiwari NR, Phatak S, Sharma VR, Agarwal SK. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thromb Res*. 2021;202:191-198. doi: 10.1016/j.thromres.2021.04.012.
 16. Walsh TJ, Skiada A, Cornely OA, Roilides E, Ibrahim A, Zaoutis T, et al. Development of new strategies for early diagnosis of mucormycosis from bench to bedside. *Mycoses*. 2014 Dec;57 Suppl 3(0 3):2-7. doi: 10.1111/myc.12249.
 17. Hosseini SM, Borghei P. Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262(11):932-938. doi: 10.1007/s00405-005-0919-0.
 18. Goodwin SD, Cleary JD, Walawander CA, Taylor JW, Grasela TH Jr. Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of amphotericin B. *Clin Infect Dis*. 1995;20(4):755-761. doi: 10.1093/clinids/20.4.755.
 19. Khunti K, Davies MJ, Kosiborod MN, Nauck MA. Long COVID – metabolic risk factors and novel therapeutic management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(7):379-380. doi: 10.1038/s41574-021-00495-0.
 20. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Kimberly Martinod, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021 May;21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.
 21. Hargrove RN, Wesley RE, Klippenstein KA, Fleming JC, Haik BG. Indications for orbital exenteration in mucormycosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2006 Jul-Aug;22(4):286-91. doi: 10.1097/01.iop.0000225418.50441.ee.
 22. El-Kholy NA, El-Fattah AMA, Khafagy YW. Invasive Fungal Sinusitis in Post COVID-19 Patients: A New Clinical Entity. *Laryngoscope*. 2021 Dec;131(12):2652-2658. doi: 10.1002/lary.29632.
 23. Munir N, Jones NS. Rhinocerebral mucormycosis with orbital and intracranial extension: a case report and review of optimum management. *J Laryngol Otol*. 2007 Feb;121(2):192-5. doi: 10.1017/S0022215106003409.
 24. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020 Oct;1(6):e245-e253. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4.

Надійшла до редакції 22.04.2024

© Д.Д. Заболотна, В.І. Нестерчук, І.Р. Цвірінько, 2024

ВИНИКНЕННЯ РИНООРБІТАЛЬНОГО МУКОРМІКОЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ІМУНОСУПРЕСІЄЮ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19

Заболотна ДД, Нестерчук ВІ, Цвірінько ІР

*Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України»*

Email: tsira31@gmail.com

А н о т а ц і я

Актуальність: Риноорбітоцеребральний мукормікоз – це фульмінантне та небезпечне захворювання, спричинене інвазивними грибами. Ці патогени, що сапрофітно присутні скрізь в навколишньому середовищі, можуть потрапляти в організм при диханні, а потім розмножуватися в слизовій оболонці порожнини носа та приносних пазухах, а вже опісля – поширюватися на піднебіння, орбіту та мозок. Слід зазначити, що мукормікоз – це швидко прогресуюча ангіоінвазивна інфекція. До появи пандемії COVID-19 дана патологія мала ендемічний характер і здебільшого зустрічалася в країнах з тропічним та субтропічним кліматом. Однак після початку другої хвилі пандемії COVID-19 та появи COVID-асоційованого інвазивного грибкового риносинуситу відбулося безпрецедентне зростання кількості випадків мукормікозу не тільки в країнах з тропічним кліматом, а й по всьому світу.

Мета: вивчити фактори ризику та прояви початку захворювання у пацієнтів з РОЦМ для запобігання виникнення захворювання та можливості здійснення ранньої діагностики та лікування даної патології.

Матеріали і методи. За 2020-2023 рр. на базі відділу запальних захворювань Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» було обстежено та проліковано 6 пацієнтів з ознаками інвазивного грибкового риносинуситу. Всім пацієнтам було проведено рентгенологічні дослідження, які включали комп'ютерну томографію (КТ) грудної клітини, порожнини носа та приносних пазух. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) з контрастуванням проводилася при підозрі на орбітальне або внутрішньочерепне поширення процесу.

Результати та обговорення: Згідно даних анамнезу всі 6 пацієнтів перехворіли COVID-19 інфекцією. У всіх пацієнтів після перенесеної COVID-інфекції різного ступеню важкості почали спостерігатися явища гострого риносинуситу, а через декілька тижнів з'явився остеомієліт кісток черепа різного ступеню ураження та розповсюдження. У 4 з 6 пацієнтів спостерігався цукровий діабет різного ступеню важкості, 1 пацієнт був ВІЛ-інфікованим та хворів гепатитом С, у 1 пацієнтки діагностовано онкологічне захворювання.

3 пацієнтів звернулися за допомогою в зв'язку з виникненням хронічної флегмони орбіти та появою нориці у внутрішньому куті ока. У 3 хворих відмічалась деструкція ендоназальних кісткових структур. 1 пацієнт страждав птозом, амаврозом та тромбозом обох кавернозних синусів з тромбозом обох внутрішніх сонних артерій. Решітчастий лабіринт був залучений до патологічного процесу в усіх випадках, верхньощелепні пазухи – у 4 пацієнтів, клиноподібні пазухи – у 3, лобні – у 2 випадках.

Всім 6 пацієнтам проводилося хірургічне лікування, яке залежало від ступеню ураження, клінічної та радіологічної оцінки розповсюдженості захворювання. У всіх пацієнтів взято матеріал з уражених ділянок для патогістологічного дослідження.

На жаль, немає патогномонічних фізичних ознак мукормікозу, і він може проявлятися неспецифічними та прихованими симптомами, такими як стійка лихоманка, закладеність носа, біль в ділянці обличчя, екзофтальм, диплопія, втрата зору та зміна психічного стану. Втрата чутливості слизової оболонки порожнини носа або шкіри обличчя може свідчити про інвазивний процес.

Висновки: Риноорбітальний церебральний мукормікоз це рідкісне захворювання і спостерігається значне збільшення його частоти після виникнення та поширення пандемії COVID-19.

До появи епідемії COVID-19 на території України майже не спостерігали пацієнтів з риноорбітально-церебральним мукормікозом. Дане захворювання розглядалося як ендемічне для країн з тропічним та субтропічним кліматом. Проте в зв'язку з появою COVID-асоційованого інвазивного грибкового риносинуситу розширився ареол розповсюдження інвазивних грибкових інфекцій, про що слід пам'ятати при обстеженні таких пацієнтів.

Відсутність почорнілих некротичних струпів при діагностичній ендоскопії порожнини носа не включає діагнозу мукормікозу.

Високий індекс підозри є необхідним у будь-якого пацієнта з імуносупресивними станами, особливо з інфекцією COVID-19 в анамнезі, з ознаками остеомієліту верхньої щелепи та/або кісток основи черепа і повинен спонукати лікаря до негайного дообстеження хворого.

Ключові слова: Риноорбітоцеребральний мукормікоз, гострий грибковий інвазивний риносинусит, грибкова інвазія, інфекція COVID-19, цукровий діабет, імуносупресивні стани.

INCIDENCE OF RHINO-ORBITAL MUCORMYCOSIS IN PATIENTS WITH IMMUNOSUPPRESSION AFTER COVID-19

Zabolotna DD, Nesterchuk VI, Tsvirinko IR

*State Institution "O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of
National Academy of Medical Sciences of Ukraine"*

Email: tsira31@gmail.com

Abstract

Relevance: Rhino-orbito-cerebral mucormycosis (ROCM) is a fulminant and dangerous disease caused by invasive fungi. These pathogens, which are present saprophytically everywhere in the environment, can get caught into the body during breathing. Then they can expand the mucosa of the nasal cavity and paranasal sinuses, and after that - spread to the palate, orbit and brain. It should be noted that mucormycosis is a rapidly progressing angioinvasive infection. Before the occurrence of the COVID-19 pandemic, this pathology was endemic and was mostly found in the countries with a tropical and subtropical climate. However, after the onset of the second wave of the COVID-19 pandemic and the appearance of COVID-associated invasive fungal rhinosinusitis, the cases of

mucormycosis have unprecedented increased not only in countries with tropical climates, but also throughout the world.

Objective: to study the risk factors and manifestations of the onset of the disease in patients with ROCM to prevent the occurrence of the disease and to find the possibility of early diagnosis and treatment of this pathology.

Materials and methods: In State Institution “O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine” during 2020-2023 we examined and treated 6 patients with signs of invasive fungal rhinosinusitis. All patients underwent X-ray examinations, which included computed tomography (CT) of the chest, nasal cavity, and paranasal sinuses. Enhanced magnetic resonance imaging (MRI) was performed with orbital or intracranial spreading was suspected.

Results and discussion: According to the anamnesis, all 6 patients became ill with a COVID-19 infection. Acute rhinosinusitis of various degrees of severity began to be observed in all patients after suffering from a COVID-19 infection, and after a few weeks osteomyelitis of the bones of the skull appeared with varying degrees of damage and spreading. 4 out of 6 patients had diabetes of varying degrees of severity, 1 patient was HIV-infected and had hepatitis C, and 1 patient was diagnosed with cancer.

3 patients complicated on occurrence of chronic phlegmon of the orbit and the appearance of a fistula in the inner corner of the eye. Destruction of endonasal bone structures was noted in 3 patients. 1 patient suffered from ptosis, amaurosis and thrombosis of both cavernous sinuses with thrombosis of both internal carotid arteries. The ethmoid sinuses were involved in the pathological process in all cases, maxillary sinuses – in 4 patients, sphenoid sinuses – in 3, frontal sinuses – in 2 cases.

All 6 patients underwent surgical treatment, which depended on the degree of damage, clinical and radiological assessment of the spreading of the disease. The tissue from the affected areas was taken for histopathological examination in all cases.

Unfortunately, there are no pathognomonic symptoms of mucormycosis, and it may present with nonspecific and occult symptoms such as persistent fever, nasal congestion, facial pain, exophthalmos, diplopia, visual loss, and altered mental status. Numbness of the nasal cavity mucosa or the skin of face may indicate an invasive process.

Conclusion. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis is a rare disease. There is a significant increase of its frequency after the occurrence of the COVID-19 pandemic.

We didn't notice patients with rhino-orbital-cerebral mucormycosis before COVID-19 epidemic in Ukraine. This disease was considered endemic to countries with a tropical and subtropical climate. However, due to the appearance of COVID-associated invasive fungal rhinosinusitis, the spread of invasive fungal infections has expanded, which should be kept in mind during examination of such patients.

The absence of blackened necrotic scabs during diagnostic endoscopy of the nasal cavity does not exclude the diagnosis of mucormycosis.

A high index of suspicion is necessary in any patient with immunosuppressive conditions, especially with a history of COVID-19 infection, with signs of osteomyelitis of the maxilla and/or the bones of the skull base and should prompt the doctor to immediately re-examine the patient.

Key words: Rhino-orbito-cerebral mucormycosis, acute fungal invasive rhinosinusitis, fungal invasion, COVID-19 infection, diabetes, immunosuppressive conditions.