

УДК 616.995.1-036.12:616.379-608.61+616.9:578.834.1

К.Г. Селезнев, З.Т. Климов, С.А. Долженко, П.В. Андреев, О.С. Окунь,
А.В. Уткина, Е.А. Канаева, А.Б. Лыгин, И.С. Еромянц

ПРОФИЛАКТИКА ИНВАЗИВНОЙ ФОРМЫ ГРИБКОВОГО СИНУСИТА, У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»
Минздрава России, Донецк

Аннотация

Коронавирусная болезнь (COVID-19) имеет множество клинических проявлений и осложнений. Пациенты с COVID-19 особенно с диабетом и ослабленным иммунитетом, хронической почечной недостаточностью принимающие гемодиализ, онкологические больные, имеют более высокую вероятность заражения инвазивными грибковыми инфекциями. Исследования проводились на базе ЛОР отделения ДОКТМО с января 2021 г. по октябрь 2021 г. и направлено на определении факторов риска развития инвазивного грибкового синусита (ИГС) у пациентов перенесших COVID-19 с разработкой рекомендации по тактике лечения ИГС у пациентов с коморбидной патологией. В клинике наблюдалось 16 пациентов с постковидным синдромом, хронической инвазивной формой грибкового синусита и сахарным диабетом.

Типичная картина инвазивной формы грибкового синусита включала в себя характерную эндоскопическую картину полости носа, изменения на КТ ОНП и офтальмологическую симптоматику в виде синдрома «верхнее глазничной щели» в комбинации с окклюзией центральной артерии сетчатки.

Всем пациентам в зависимости от распространенности процесса было проведено хирургическое вмешательство - некрэктомия (займоротомиа, фронтонотомиа, этмоидотомиа, резекция носовой перегородки, твердого неба). Произведена трансэтмоидальная орбитотомиа с целью декомпрессии и удаление некротизированной ретроорбитальной клетчатки. Коррекция сахара крови. Назначение Амфотерицина В.

Врач должен знать, что пациенты с COVID-19 подвержены повышенному риску вторичной грибковой инфекции из-за сложного взаимодействия множества факторов риска, включая уже существующие заболевания, сахарный диабет и системные иммунные изменения, вызванные COVID-19. В протокол лечения данной группы пациентов необходимо включение мер первичной и вторичной профилактики грибковой инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, хроническая инвазивная форма грибкового синусита, сахарный диабет

Этиологический фактор в развитии воспалительных заболеваний околоносовых пазух (ОНП) не является статическим понятием, а претерпевает динамические изменения с течением времени. Связано это как особенностями взаимодействия микро- и макроорганизмов, а также под воздействием различных внешних факторов. Статистические данные по видовому составу бактериальной флоры и грибковой колонизации околоносовых пазух очень разительны. Это объясняется тем, что за последние 2–3 десятилетия существенно изменилась микрофлора ОНП. Если раньше превалировала стафилококковая флора и составляла 60–70% всей высеваемой флоры из ОНП, то за последнее десятилетие превалирует стрептококковая, а именно пневмококковая флора (55–60%). Значительно увеличился удельный вес грибово-бактериальной флоры (26–30%) [6, 3, 4, 18, 19]. Данное обстоятельство требует изменения клинических подходов как к лечению, так и к профилактике данных форм синуситов.

Первые описания микозов околоносовых пазух (ОНП) относится к концу девятнадцатого века. В 1885 году Р. Schubert, а затем в 1893 году J. Mackenezi, опубликовали наблюдения грибковых поражений верхнечелюстных пазух, вызванное грибами рода *Aspergillus*. [15, 17]. До середины XX столетия грибковые

заболевания ОНП считались едва ли не казуистикой, характерной, в основном, для стран с жарким климатом. Однако, если грибковые поражения полости носа и сейчас остаются достаточно редкой нозологией, то количество микозов ОНП неуклонно возрастает в течение последних пятидесятилетий [2, 7, 20].

Современная классификация грибкового синусита выделяет 4 формы:

I. Инвазивные формы.

- Острая (молниеносная) форма.
- Хроническая (вялотекущая) форма.

II. Неинвазивные формы.

- Мицетома (грибковое тело).
- Аллергический грибковый синусит.

Некоторыми авторами [13, 16] среди хронических инвазивных форм микозов выделяется еще и аспергилезная гранулема. Однако вряд ли ее можно рассматривать как самостоятельную форму заболевания, поскольку элементы фиброза и гранулематоза в слизистой оболочке синуса присутствуют в различных соотношениях при хронических инвазивных формах грибкового синусита. Следует отметить, что в ряде случаев одна из форм микоза может переходить в другую. Так, например, длительно ничем не проявляющая себя мицетома может перейти при неблагоприятных условиях в острую или хроническую инвазивную форму.

Хроническая инвазивная форма грибкового синусита наиболее часто встречается в Индии и на Ближнем востоке [7, 8]. В европейской части заболеваемость крайне низкая, в научной литературе описываются единичные наблюдения этого заболевания [1]. С 1995 по 2018 г. в нашей клинике наблюдалось 7 пациентов с хронической инвазивной формой грибкового синусита.

В литературе это заболевание встречается как инвазивная форма грибкового синусита, мукоромикоз, риноцеребральный микоз [5]. Заболеваемость риноцеребральным микозом колеблется от 0,005 до 1,7 на миллион населения по мировым данным. [14, 12] Летальность в мире при этом составляет 1,6% [9, 10].

Хроническая или вялотекущая форма грибкового синусита характеризуется медленно прогрессирующим течением, отличительной чертой которой является гранулематозный воспалительный процесс в слизистой оболочке ОНП. Заболевание может протекать бессимптомно или проявляться затруднением носового дыхания, насморком, легкой головной болью, реже — отеком и асимметрией лица. Заболевание характеризуется инвазией грибковой флорой в слизистую оболочку носа, костные структуры околоносовых пазух (в основном это решетчатая кость) и орбиту. Возникает некроз слизистой оболочки и костных структур ОНП, носовой перегородки и твердого неба. При компьютерно-томографическом (КТ) или магнитно-резонансном томографическом (МРТ) исследовании ОНП определяются разрушения костных стенок, заставляющие думать о необходимости биопсии в связи с подозрением на злокачественное образование. При дренировании и промывании синуса, как правило, промывная жидкость чистая. Диагноз обычно подтверждается во время операции на основании обнаружения в пазухе некротизированных и грибковых масс.

Коронавирусная болезнь (COVID-19) имеет множество клинических проявлений и осложнений — тромбозомболия легких, острая сердечная недостаточность, аритмии, инсульт и вторичные инфекции. Пациенты с COVID-19, особенно с диабетом и ослабленным иммунитетом, хронической почечной недостаточностью, принимающие гемодиализ, онкологические больные, имеют более высокую вероятность заражения инвазивными грибковыми инфекциями.

В научной литературе дельта штамп коронавирусной инфекции (COVID-19), сахарный диабет и риноцеребральный микоз описывается как «смертельная тройка». Первые упоминания о 19 пациентах с этой патологией

сообщил Haedeva Ram Nehara из Индии [16]. Заболевание характеризовалось некрозом слизистой оболочки и костных структур носа, тромбозом вен орбиты и кавернозного синуса, экзофтальмом, слепотой вследствие окклюзии центральной артерии сетчатки, синдромом верхнеглазничной щели.

Цель: исследование направлено на определение факторов риска развития инвазивного грибкового синусита (ИГС) у пациентов перенесших COVID-19 и разработка рекомендации по тактике лечения и профилактики ИГС у пациентов с коморбидной патологией.

Материалы и методы. Мы описываем серию случаев из 16 пациентов с хронической инвазивной формой грибкового синусита, сахарным диабетом связанной с инфекцией COVID-19. Исследования проведены с января 2021 г. по октябрь 2021 г.

Диагноз COVID-19 был поставлен в специализированных отделениях на основании следующих исследований: тест ПЦР, компьютерная томография грудной клетки, общеклинических и лабораторных исследований, клинической картины. Заболевание протекало тяжело с низкими показателями сатурации. В процессе лечения и после выписки из стационара через 2–6 недель у этих пациентов возникли осложнения: выраженная головная боль, внезапная потеря зрения на один глаз, полный экзофтальм, птоз, хемоз, офтальмоплегия, полная потеря чувствительности роговицы, офтальмоплегия, черноватые выделения из носа.

Больные госпитализированы в отоларингологическом (ЛОР) отделение Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО). Выполнены общеклинические исследования. Консультация невролога, окулиста и эндокринолога, взяты мазки из полости носа на идентификацию нитей мицелия. Выполнена компьютерная томография околоносовых пазух, эндоринскопия.

Результаты и обсуждение. Мы наблюдали 16 пациентов с постковидным синдромом, хронической инвазивной формой грибкового синусита и сахарным диабетом.

У всех больных присутствовала слабость, недомогание, головная боль в лобной или теменно-затылочной области. Снижение или потеря зрения на один глаз, опущение верхнего века, полная офтальмоплегия, анестезия, экзофтальм, заложенность и черноватые выделения из носа.

У 14 пациентов в анамнезе сахарный диабет II типа. У 2 больных впервые выявленный сахарный диабет II типа. Глюкоза крови коле-

балась от 18 до 26 ммоль\л. Все пациенты в до и после операционном периоде временно переведены на инсулины короткого и длительного действия.

Типичная картина инвазивной формы грибкового синусита включала в себя характерную эндоскопическую картину полости носа, изменения, выявленные при компьютерной томографии ОНП и офтальмологическую симптоматику в виде синдрома «верхнее глазничной щели» в комбинации с окклюзией центральной артерии сетчатки.

При эндоскопии во всех случаях в полости носа обнаружены корки черного цвета покрыты нитями мицелия. У больных в области носовых раковин, слизистая оболочка носа некротизирована в одной или обеих половинах носа. В 7 случаях обнаружен некроз в области носовой перегородки, некроз твердого неба.

На компьютерной томографии околоносовых пазух у 16 человек выявлен отек слизистой оболочки верхнечелюстных и лобных пазух, в клетках решетчатого лабиринта, клиновидной пазухи определяется экссудативный компонент, слизистая оболочка не определяется (некроз, атрофия), в задних отделах орбиты и преимущественно в верхнемедиальном ее углу определяется отек или уплотнение ретроорбитальной клетчатки, экзофтальм.

У всех больных наблюдался экзофтальм, отек век, хемоз, полная офтальмоплегия, птоз, анестезия в зоне иннервации I ветви тройничного нерва. На компьютерной томографии ОНП в верхнемедиальном углу ретроорбитальной клетчатки определялось ее уплотнение.

У 11 пациентов имело место односторонняя слепота. Со стороны глазного дна наблюдались тотальная ишемия сетчатки, симптом «вишневой косточки», запустение артериальных сосудов с формированием «пунктирной линии» по их ходу. Венозная часть сосудистого дерева также имела тенденцию к запустеванию: уменьшение калибра центральной вены сетчатки и венул 1–3 порядка.

У 5 больных имелось остаточное световосприятие с неправильной светопроекцией, так же с признаками окклюзии центральной артерии сетчатки на глазном дне.

Синдром верхней глазничной щели у всех пациентов проявлялся полным птозом, полной офтальмоплегией, потерей чувствительности в зоне иннервации I ветви тройничного нерва, как внутриорбитальной части, так и кожной чувствительности соответствующей половины лба и головы. Зрачковые реакции также были нарушены у 14 пациентов полностью, и сомнительная прямая имелась у двоих.

В зависимости от распространенности патологического процесса была произведена одно или двухсторонняя эндоназальная эндоскопическая полисинусотомия. Удалялась некротизированная слизистая оболочка и костные структуры верхнечелюстной пазух, решетчатой и клиновидной кости. При наличии поражения нижних носовых раковин, носовой перегородки и твердого неба, производилась их резекция.

Всем пациентам эндоназально эндоскопически была выполнена орбитотомия через буламную пластину решетчатой кости на стороне поражения. Удалялась измененная и некротизированная ретробульбарная клетчатка орбиты.

Всем пациентам производили туалет полости носа, промывание носа физиологическим раствором. Назначали капли в нос флуконазол, мочегонные препараты, вентоники, витаминотерапию, амфотерезин В внутривенно капельно медленно 50 000 ед. на 5% растворе глюкозы через день.

После проведенного лечения неприятный запах из носа и черноватые выделения исчезли.

Послеоперационная полость носа и околоносовых пазух выражена, появились элементы эпителизации и грануляции.

Выводы. Пациенты с COVID-19 подвержены повышенному риску вторичной грибковой инфекции из-за сложного взаимодействия множества факторов риска, включая уже существующие заболевания, сахарный диабет и системные иммунные изменения, вызванные COVID-19. Помимо этого, использование антибиотиков широкого спектра действия, стероидов, моноклональных антител при лечении COVID-19, может привести к развитию или обострению ранее существующих грибковых заболеваний.

Заражение человека происходит в результате скопления спор грибов на слизистой оболочке носа с последующей инвазией и распространением в околоносовые пазухи, орбиту и полость черепа.

Сосудистая инвазия в конечном итоге является характерным признаком, вызывающим инфаркт, кровотечения и некроз тканей слизистой оболочки носа и костных структур околоносовых пазух, и орбиты.

У данных пациентов обычно наблюдается односторонний отек мягких тканей лица, экзофтальм, нарушение или отсутствие зрения, вследствие окклюзии ЦАС, синдром верхнеглазничной щели, некроз слизистой оболочки носа, некроз костных внутриносовых структур (решетчатая кость, носовая перегородка, твердое небо).

В качестве мер первичной профилактики следует внедрять активное использование регулярного орошения полости носа солевыми растворами с целью элиминации возбудителя, поскольку нарушение мукоцилиарного транспорта приводит к адгезии гриба и его последующему внедрению в подлежащие ткани.

К мерам вторичной профилактики следует отнести использование на ранних этапах носовых капель с антисептиками обладающими фунгицидными свойствами у пациентов с сахарным диабетом. А в случае развития инвазивных форм синусита — радикальное хирургическое лечение и использование мощных антигрибковых препаратов.

K.G. Seleznev, Z.T. Klimov, S.A. Dolzhenko, P.V. Andreev, O.S. Okun, A.V. Utkina, E.A. Kanaeva, A.B. Lygin, I.S. Eromiants

CHRONIC INVASIVE FUNGAL SINUSITIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS WHO HAVE HAD COVID-19

Abstract. *Coronavirus disease (COVID-19) has many clinical manifestations and complications. Patients with COVID-19, especially those with diabetes and immunosuppression, chronic renal failure on hemodialysis, and cancer patients are at higher risk of invasive fungal infections. The studies have been carried out on the basis of the ENT department of the Donetsk Regional In-Patient Medical Association from January 2021 to October 2021 and is aimed at identifying risk factors to invasive fungal sinusitis (IFS) in patients who have had COVID-19 with recommendations for IFS treatment in patients with comorbid pathology. 16 patients with post-Covid syndrome, chronic invasive fungal sinusitis and diabetes mellitus were observed in the clinic. A typical picture of the invasive fungal sinusitis included the characteristic endoscopic picture of the nasal cavity, changes in paranasal sinuses CT scan and ophthalmological symptoms in the form of the "superior orbital fissure" syndrome in combination with central retinal artery occlusion.*

Depending on the prevalence of the process all the patients underwent surgical intervention — neurectomy (maxillary sinusotomy, frontototomy, ethmoidectomy, resection of the nasal septum, hard palate). Transethmoidal orbitotomy was performed to decompress and remove necrotic retroorbital tissue. Blood glucose was corrected. Amphotericin B was administered.

The physician should be aware that patients with COVID-19 are at increased risk of secondary fungal infection due to the complex interplay of multiple risk factors, including pre-existing disease, diabetes mellitus and systemic immune changes caused by COVID-19. The use of broad-spectrum antibiotics, steroids, monoclonal antibodies in the treatment of COVID-19 may lead to the development or exacerbation of pre-existing fungal diseases.

Keywords: *COVID-19, chronic invasive fungal sinusitis, diabetes mellitus*

ЛИТЕРАТУРА

1. Болоцкий А.А., Корищенко С.А., Капитаев Е.Б. Грибковые заболевания ЛОР-органов: Издание 2-е исправленное и дополненное. Санкт-Петербург. г. Благовещенск. 2014г. 37-82.

2. Дайняк Л.Б., Кунельская В.Я. Микозы верхних дыхательных путей. М: Медицина, 1979.
3. Дерюгина О.В., Пархимович Р.М. Клинические особенности риноцеребральной формы мукормикоза: Рос. риол. 1997; № 2.20.
4. Заболотный Д.И., Зарицкая И.С. Эндоскопия полости носа у больных хроническим гнойным гайморитом: ЖУНГБ. – 1998; №5.37-39.
5. Климов З.Т. Грибковые поражения параназальных синусов. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2001; Том № 2.3. 243-245
6. Кунельская В.Я. Клиника, диагностика и лечение грибковых поражений ЛОР-органов: Дис. докт.мед. наук. М., 1972.
7. Лопатин А.С. Грибковые заболевания полости носа и околоносовых пазух: современное состояние проблемы: Материалы конференции, посвященной пятилетию Российского общества ринологов. М. 1997.39-48.
8. Balai E., Mummadi S., Jolly K., Darr A., Aldeerawi H. Rhinocerebral mucormycosis: a ten-year single centre case series: *Cureus*, 12 (11) (2020), Article e11776.
9. Chamilos G., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis: *Clin Infect Dis*. 2008, Vol. 47. 503-509
10. Farmakiotis D., Kontoyiannis D.P. Mucormycoses. : *Infect Dis Clin North Am*. 2016, Vol. 30. 143-163.
11. Haedeva R. N., Case of Fate Rino- Orbital/Nucoznycoliz A lociafed Wifh New Onzef Diabefic Kefoacidoziz and COVID - 19. *Cureuz*. 2021; 13:e 13163.
12. Hardeva Ram Nehara, Inder Puri, Vipin Kumar. Rinocebral mucormycosis in COVID-19 patient with diabetes a deady trio: Case series from the north-western part of India//*Indian Journal HYPERLINK "https://www.sciencedirect.com/science/journal/07356757" of Medical-HYPERLINK "https://www.sciencedirect.com/science/journal/07356757" — Microbiology*. 2021. VolHYPERLINK "https://www.sciencedirect.com/science/journal/07356757/42/supp/C" 39, № 3 P. 380-383.
13. Hay R.J. Fungal infections of the ear, nose and throat / Principles and practice of Clinical Mycology. Ed. Kibbler C.C., Mackenzie D.W.R., Odds F.C. – John Wiley & Sons, 1996. 131-142.
14. Jeong W., Keighley C., Wolfe R., et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports : *Clin Microbiol Infect*. - 2019, Vol. 25. 26- 34.
15. Mackenzie J.J. Preliminary report on Aspergillus mycosis of the antrum maxillare : *John Hopkins Hospital Bulletin*. 1893. Vol. 4. 9-10.
16. Milosev B., El Mahgoub S., Aal O.A., et al : Primary aspergilloma of the paranasal sinuses in the Sudan. A review of seventeen cases : *Brit. J. Surg*. 1969. Vol. 56. 132-137.
17. Schubert P. Zur Casuistik der Aspergillusmykosen : *Dtsch. Arch. Klin. Med*. 1885. Bd. 36. 162-179.
18. Van der Coer J.M., Marres H.A., Weilinga E.W., Wong-Ascala L.S. Rhinosporidiosis in Europe. 1992. Vol. 106, № 5. 440-443.
19. Vukovic Z., Bobic-Radovanovic A., Latkovic Z., Radovanovic Z. An epidemiological investigation of the first outbreak of rhinosporidiosis in Europe : *J. Trop. Med. Hyg*. 1995. Vol. 98, № 5. 333-337.
20. Washburn R.G., Kennedy D.W., Begley M.G. Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts: *Medicine*. 1998. Vol. 67. 231-247.