

*М.І. БЕЗЕГА, С.Б. БЕЗШАПОЧНИЙ, В.В. ЛОБУРЕЦЬ,
А.В. ЛОБУРЕЦЬ, О.Р. ДЖІРОВ*

РИНОЦЕРЕБРАЛЬНИЙ МУКОРОМІКОЗ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

*Каф. оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного
медичного університету МОЗ України (ректор – проф. В.М. Ждан)*

Риноцеребральний мукоромікоз (РЦМ) – це рідкісна грибкова інфекція, яка характеризується некротичним ураженням порожнини носа та навколоносових пазух, твердого та м'якого піднебіння [1, 2] з високим рівнем летальності, що сягає 60% [3, 4]. РЦМ, як правило, виникає у пацієнтів з цукровим діабетом [4-6] або з послабленим імунітетом [7].

Останні декілька років після початку всесвітньої пандемії SARS-CoV-2 (coronavirus disease 2019), у всьому світі спостерігається збільшення кількості клінічних випадків цього рідкісного та небезпечного захворювання. Зокрема це пов'язано з тяжкою імуносупресією після перенесеного SARS-CoV-2 та збільшенням хворих на цукровий діабет, що створює сприятливі умови для розвитку грибкової інфекції. Через сприятливі кліматичні умови для розвитку грибкової флори [8] основна кількість зареєстрованих клінічних випадків припадає на Азію [4], хоча і в Європі спостерігається збільшення кількості захворювань [9].

Переважаючим місцем інфікування є рино-орбітальна ділянка. Близько половини випадків мають супутні ураження центральної нервової системи [2], що суттєво збільшує важкість перебігу захворювання [10]. Значна кількість хворих на імунодефіцитні стани, цукровий діабет та постійні спалахи SARS-CoV-2, актуалізують необхідність вивчення підходів до ведення пацієнтів з РЦМ. Верифікація діагнозу утруднена через недосвідченість лікарів при роботі з цим захворюванням, однак хвороба має тенденцію до

швидкого прогресування. Тому своєчасна діагностика та адекватне лікування вкрай необхідні при роботі з хворими на РЦМ [11].

Опис клінічного випадку

Пацієнтка 53-х років, госпіталізована до ЛОР-відділення Полтавської обласної клінічної лікарні в ургентному порядку. При госпіталізації під час огляду скарги на оніміння в ділянці лівої половини обличчя, утруднення носового дихання, неможливість відкриття лівого ока, головний біль, загальну слабкість. З анамнезу встановлено, що пацієнтка 3 тижні тому перебувала на лікуванні в інфекційному відділенні з діагнозом: «Негоспітальна двобічна полісегментарна пневмонія III-ї категорії складності. Дихальна недостатність II-III ст. після перенесеного SARS-CoV-2», звідки була виписана 1 тиждень тому.

Виконано лабораторні дослідження, загальний аналіз крові: RBC $4,58 \cdot 10^{12}/л$; WBC $8,4 \cdot 10^9/л$; PLT $179 \cdot 10^9/л$; NEU 69%, LYM 16%, MON 7%, ШОЕ 65 мм/год. Тест на ВІЛ негативний. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 61,4 г/л; сечовина – 19,6 ммоль/л; креатинін – 571 мкмоль/л; глюкоза – 12,6 ммоль/л; інші показники в межах норми. Під час перебування в стаціонарі, щоденно проводився контроль глікемії.

При госпіталізації загальний стан пацієнтки важкий. Риноскопічно: в лівій половині порожнини носа ліворуч – тотальний некроз слизової оболонки порожнини носа з деструкцією внутрішньоносових структур та ділянками росту грануляційної тканини, в

хрящовому відділі носової перегородки виявлено перфорацію великого розміру (рис. 1), в носових ходах – слизово-геморагічні кірки; праворуч – слизова оболонка порожнини носа з ознаками запалення. При фарингоскопії: некротична деструкція лівої половини твердого піднебіння з поширенням в порожнину носоглотки (рис. 2). Отоскопія та ларингоскопія в межах норми.

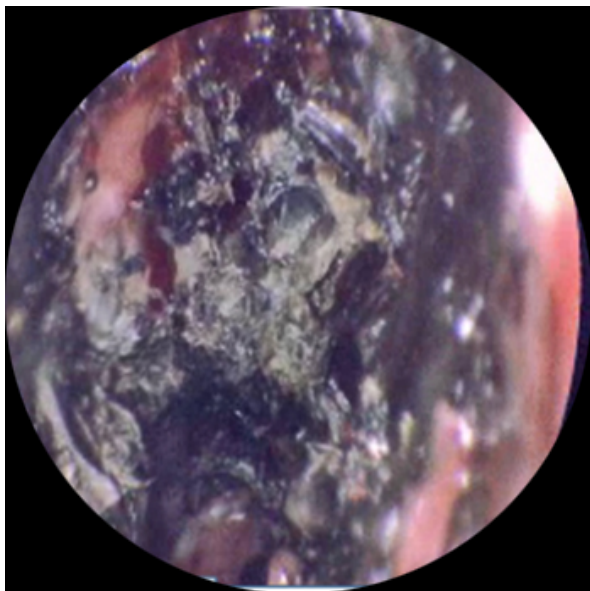


Рис. 1. Ендоскопічна картина порожнини носа: розповсюджений некроз, кірки.



Рис. 2. Ротова порожнина: некроз твердого та м'якого піднебіння.

На МРТ головного мозку, виконаному на етапі госпіталізації в ЛОР-стаціонар, ознаки вираженого ексудативного лівобічного максиліту; запальна інфільтрація зовнішніх м'яких тканин голови в лівій скроневій, виличній та параорбітальній ділянці. Ознаки дисциркуляторної енцефалопатії.

Катаральний двобічний етмоїдит, помірний правобічний максиліт.

На КТ навколоносових пазух: КТ ознаки полісинусита, С-подібного викривлення носової перетинки, Concha bullosa середньої носової раковини зліва, екзофтальм зліва.

Під час перебування у відділенні пацієнтка консультована лікарями різних фахів, у тому числі: невропатологом, офтальмологом, ендокринологом, нейрохірургом, судинним хірургом, пульмонологом, щелепнолицьовим хірургом, анестезіологом. Консультації суміжних фахівців виконувались під час проведення консилиумів та, за необхідністю, – при проведенні поточних оглядів.

Офтальмологічний статус: OS – екзофтальм, відсутність рухів очного яблука, птоз, рогівка прозора, фотореакція відсутня (рис. 3).

Неврологічний статус: Обличчя асиметричне. Очні щілини $D>S$, зіниці $D<S$, птоз зліва, офтальмоплегія зліва, парез лицьового нерва за периферичним типом. Тригемінальні болі. Менінгеальні ознаки відсутні.



Рис. 3. Фото пацієнтки на 3-ю добу перебування в стаціонарі.

При мікроскопії матеріалу (з порожнини носа) під малим збільшенням без фарбування знайдено довгі нитки міцелію. При мікроскопії матеріалу (з піднебіння) знайдено: розгалуджений міцелій, що не поділений на клітини (без перетинок), що характерний для грибів роду *Mucor* (рис. 4). При мікроскопії (з піднебіння) мазки препарату з імовірністю знайдено: 1) в малій кількості Гр+ округлої форми клітини грибів роду *Candida*; 2) в малій кількості спорангійності з спорангіями на різній стадії розвитку, що характерно для грибів роду *Mucor*. Виконувався посів матеріалу, взятого з порожнини носа та рота, на поживне середовище (середовище Сабуро).

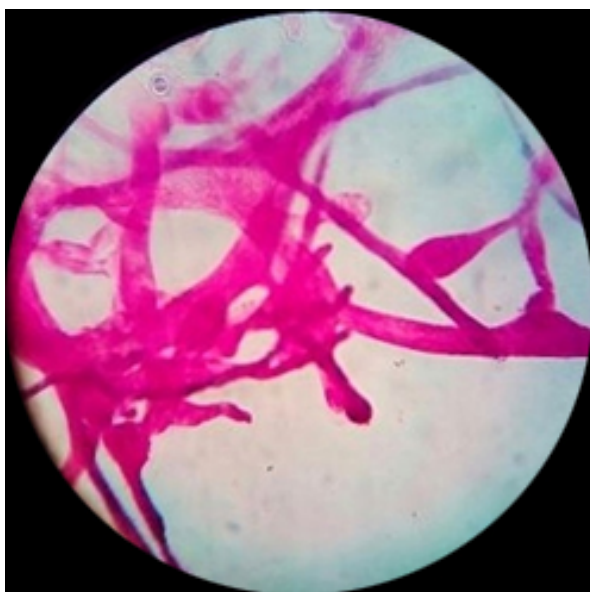


Рис. 4. Мікроскопія матеріалу (збільшення).

Встановлено клінічний діагноз: «Гострий вторинний некротичний лівобічний гемісинусит з ураженням слизової оболонки порожнини носа, носових раковин, слизової оболонки максиллярного синуса зліва, носової переділки (наскрізь), м'якого та твердого піднебіння зліва. Мукоромікоз, риноцеребральна форма». Ускладнення основного захворювання: «Вторинна краніальна полінейропатія (II-VII, XII) ліворуч з повною офальмоплегією та прозоплегією. Супутнє захворювання: «Цукровий діабет, II тип, інсулінопотребуючий, ст. субкомпенсації».

Враховуючи необхідність комбінованого лікування, в ургентному порядку пацієнтці виконано хірургічне втручання: «Ендоназальна ендоскопічна максилетоміотомія ліворуч. Конхотомія середньої та нижньої носових раковин ліворуч. Некректомія». Після хірургічного втручання було призначено етіотропну консервативну терапію: Ітраконазол 200 мг 1 р/д після їжі; Амфотерицин В 50 мг. + р-н глюкози 5% 200 мл. повільно крап. 3-4 год 1 р/д; Вориконазол 200 мг. 1 т. 2 рази на добу після їжі. Також, на 2-у добу госпіталізації було скориговано інсулінотерапію та призначено контроль глюкози крові 4 рази на добу. Щоденно виконувався туалет порожнини носа. Протигрибкові препарати отримувала протягом 1 місяця.

За період лікування загальний стан хворої був стабілізований до 6-ї доби, ймовірно це пов'язано з нормалізацією рівня глікемії. Надалі суттєвого покращення стану не спостерігалось. Пацієнтка була виписана зі стаціонару через 2 місяці з продовженням курсу стаціонарного лікування в умовах ЦРЛ за місцем проживання.

Обговорення

Згідно наших спостережень, стан ендоскопічної картини в порожнині носа корелював з рівнем глюкози крові, спостерігалось покращення самопочуття після стабілізації рівня глюкози та погіршення на фоні гіперглікемії.

Основною проблемою після госпіталізації пацієнтки можна назвати складну діагностику, оскільки мукоромікоз – мультидисциплінарне захворювання, що суттєво впливає на інші органи і системи, отже адекватна діагностика є фактично неможливою при роботі лише спеціаліста ЛОР профілю.

Одним з основних діагностичних критеріїв є виконання мікробіологічного дослідження, що дозволяє об'єктивно підтвердити клінічний діагноз. Однак необхідно пам'ятати, що для посіву грибів роду *Mucor* використовуються нестандартні поживні середовища, тому важливо точно формулювати цілі дослідження для лікаря лаборанта. Також, за можливості, необхідно використовувати для діагностики аналіз ПЛР, хоча це і більш фінансово дорогий метод, але він

має достатньо високий профіль якості [13]. При підозрі у пацієнта РЦМ, оптимальним середовищем для росту грибів роду *Mucor* є рідка середа Сабуро та інкубування при температурі від 24 °С до 35 °С. В нашому випадку культуру отримали вже на 5-у добу при температурі 30 °С.

Також необхідно враховувати, що мукоромікоз часто з'являється на фоні цукрового діабету, а в останні роки і SARS-CoV-2 [14], тому підходи до лікування повинні враховувати необхідність першочергової терапії цих захворювань та їх ускладнень, що потребує спільної роботи лікарів різних профілів. Центральною проблемою під час лікування для нас став саме цукровий діабет, внаслідок якого відбувалось постійне прогресування некрозу слизової оболонки порожнини носа та рота внаслідок дії грибкових патогенів. До моменту нормалізації рівню глюкози крові, консервативна терапія практично не мала ефекту і лише після корекції терапії цукрового діабету, ми змогли стабілізувати стан пацієнтки та отримати покращення її самопочуття.

На нашу думку, одним з пускових механізмів при РЦМ, асоційованому з SARS-CoV-2, може бути тривале використання кортикостероїдів, які впливають на метаболізм глюкози та можуть викликати зниження імунного захисту організму.

Основною тактикою лікування РЦМ було обрано комбіновану терапію, що включала хірургічне лікування в поєднанні з консервативною терапією різними протигрибковими препаратами [1, 12, 15], що в поєднанні з лікуванням супутніх захворювань дозволило стабілізувати стан пацієнтки.

При використанні амфотерицину В в стандартних дозуваннях спостерігались часті побічні реакції, а саме: диспепсія, нудота, блювання та виражений головний біль. Тому призначення цього препарату повинно бути обережним та зваженим, а пацієнт має знаходитись під постійним наглядом, особливо враховуючи наявність цукрового діабету в анамнезі.

Рівень смертності залежить від тяжкості та поширення захворювання. Смертність при риноцеребральній формі варіює від 30 до 70%, при дисемінованій формі – до 90%, при СНІДі – до 100%. Прогноз більш сприятливий при поєднанні хірургічного лікування та протигрибкової терапії – 70%, лише при хірургічному втручанні – 57% або медикаментозній терапії – 61% [12].

Пацієнтка померла через півроку внаслідок причин, не пов'язаних з основним захворюванням, а саме – через септичний шок, що був зумовлений флегмоною ший.

Висновки

Пандемія SARS-CoV-2 призвела до збільшення числа пацієнтів з імунодефіцитними станами, що у поєднанні з порушеннями вуглеводного обміну можуть спричинити розвиток тяжких грибкових інфекцій, у тому числі риноцеребрального мукоромікозу. У разі підозри у пацієнта РЦМ необхідно брати мазок з порожнини носа на флору, який потрібно культивувати на рідкому середовищі Сабуро, оскільки стандартні поживні середовища можуть бути неефективними. Препаратом вибору при лікуванні важких грибкових інфекцій є Амфотерицин В.

Література

1. Vaughan C, Bartolo A, Vallabh N, Leong SC. A meta-analysis of survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis – has anything changed in the past 20 years? *Clin Otolaryngol.* 2018;43(6): 1454-64. doi: 10.1111/coa.13175.
2. Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2019;5(1):26. doi: 10.3390/jof5010026.
3. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Bowden RA, Kusne S, Anaissie EJ, Graybill JR, Noskin GA, Oppenheim, Andrès E, Pietrelli LA. Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(7):460-6. doi: 10.1007/s100960100528.
4. Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJ, Liss B, Farowski F, Kochanek M, Sieniawski M, Steinbach A, Wahlers K, Fätkenheuer G, Cornely OA. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol.* 2013; 39(3):310-24. doi: 10.3109/1040841X.2012.711741.
5. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, Suresh V, Gupta A, Singh P, Chakrabarti A, Dash RJ. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J.* 2004; 80(949):670-4. doi: 10.1136/pgmj.2003.016030.
6. Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med Mycol.* 2018;56(1):29-43. doi: 10.1093/mmy/myx017.
7. Sridhara SR, Paragache G, Panda NK, Chakrabarti A. Mucormycosis in immunocompetent individuals: an increasing trend. *J Otolaryngol.* 2005; 34(6):402-6. doi: 10.2310/7070.2005.34607.
8. Goh LC, Shakri ED, Ong HY, Mustakim S, Shaariyah MM, Ng WSJ, Zulkiflee AB. A seven-year retrospective analysis of the clinicopathological and mycological manifestations of fungal rhinosinusitis in a single-centre tropical climate hospital. *J Laryngol Otol.* 2017;131(9):813-6. doi: 10.1017/S0022215117001505.
9. Hoenigl M, Gangneux JP, Segal E, Alanio A, Chakrabarti A, Chen SC, Govender N, Hagen F, Klimko N, Meis JF, Pasqualotto AC, Seidel D, Walsh TJ, Lagrou K, Lass-Flörl C, Cornely OA, European Confederation of Medical Mycology (ECMM). Global guidelines and initiatives from the European Confederation of Medical Mycology to improve patient care and research worldwide: New leadership is about working together. *Mycoses.* 2018;61(11):885-94. doi: 10.1111/myc.12836.
10. Vallverdú Vidal M, Iglesias Moles S, Palomar Martínez M. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a critically ill patient. *Med Intensiva.* 2017;41(8): 509-10. doi: 10.1016/j.medin.2016.03.001. [Article in English, Spanish].
11. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen S, 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):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
12. Ramadorai A, Ravi P, Narayanan V. Rhinocerebral Mucormycosis: A Prospective Analysis of an Effective Treatment Protocol. *Ann Maxillofac Surg.* 2019;9(1):192-6. doi: 10.4103/ams.ams_231_18.
13. Zaman K, Rudramurthy SM, Das A, Panda N, Honnavar P, Kaur H, Chakrabarti A. Molecular diagnosis of rhino-orbital-cerebral mucormycosis from fresh tissue samples. *J Med Microbiol.* 2017;66(8): 1124-9. doi: 10.1099/jmm.0.000560.
14. Maini A, Tomar G, Khanna D, Kini Y, Mehta H, Bhagyasree V. Sino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021 May; 82: 105957. Published online 2021 May 4. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.105957.
15. Davoudi S, Anderlini P, Fuller GN, Kontoyiannis DP. A long-term survivor of disseminated *Aspergillus* and mucorales infection: an instructive case. *Mycopathologia.* 2014;178(5-6):465-70. doi: 10.1007/s11046-014-9785-x.

Надійшла до редакції 26.09.2022

© М.І. Безега, С.Б. Безшапочний, В.В. Лобурець, А.В. Лобурець, О.Р. Джіров, 2022

РИНОЦЕРЕБРАЛЬНИЙ МУКОРОМІКОЗ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

*Безега МІ, Безшапочний СБ, Лобурець ВВ, Лобурець АВ, Джіров ОР
Каф. оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного
медичного університету МОЗ України*

Email: umsalar@gmail.com

А н о т а ц і я

Останні роки в Україні та світі спостерігається збільшення кількості клінічних випадків різних форм мукомормікоза. Зокрема, це може бути пов'язано з тяжкою імуносупресією, викликаною перенесеним SARS-CoV-2, збільшенням хворих на цукровий діабет, що створює сприятливі умови для розвитку грибкової мікрофлори.

В статті описано випадок лікування пацієнтки з риноцеребральним мукомормікозом, що мав важкий клінічний перебіг.

Робота є фрагментом НДР: «Реабілітація пацієнтів після функціональної ендоскопічної риносинусохірургії», № 0120U104016.

Ключові слова: мукомормікоз, грибковий риносинусит, амфотерицин В, протигрибкова терапія, діагностика мукомормікоза.

RHINOCEREBRAL MUCOROMYCOSIS. CLINICAL CASE

Bezega M, Bezshapochny S, Loburets V, Loburets A, Dzhirov O

Poltava State Medical University, Poltava

Email: umsalar@gmail.com

A b s t r a c t

In recent years, there has been an increase in the number in Ukraine and the world clinical cases of various forms of mucormycosis. It can be associated with severe immunosuppression caused by transmitted SARS-CoV-2, an increase in the number of patients with diabetes, which creates favourable conditions for development of fungal microflora.

Rhinocerebral mucormycosis is usually severe and often fatal if not diagnosed early and actively treated.

Necrotic lesions appear on the nasal mucosa or sometimes on the palate. Vascular invasion of hyphae leads to thrombosis and progressive tissue necrosis, which may involve the nasal septum, palate and bones, surrounding the orbit or sinuses.

Verification of the diagnosis is difficult due to the inexperience of doctors in working with this disease, the disease has a tendency to progress rapidly.

The article describes the case of treatment of a patient with rhinocerebral mucormycosis, which had a severe clinical course.

Key words: mucormycosis, fungal rhinosinusitis, amphotericin B, antifungal therapy, diagnosis of mucormycosis.