

МУКОРМИКОЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С SARS-COV-2-ИНФЕКЦИЕЙ, – ТРУДНОСТИ ТЕРАПИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ).

Иванов А.Е., Ишанова Д.В., Вешкурцева И.М.,
Белокрылова Л.В

Тюменский государственный медицинский университет,
кафедра госпитальной терапии с курсами эндокринологии и клинической
фармакологии, г. Тюмень

Ключевые слова: мукоормикоз, SARS-COV-2-инфекция, сахарный диабет, антимикотики.

Резюме: мукоормикоз — один из наиболее тяжелых микозов у иммунокомпрометированных пациентов. Возбудители мукоормикоза полирезистентны. Препаратом выбора для терапии является амфотерицин В. Но он не продемонстрировал выраженной эффективности, оказал токсическое действие, что привело к переводу пациента на позаконазол, единственный азол, эффективный при мукоормикозе.

Resume: mucormycosis is one of the most severe mycoses in immunocompromised patients. The causative agents of mucormycosis are multiresistant. The drug of choice for therapy is amphotericin B. But it did not demonstrate a pronounced efficacy, it had a toxic effect, which led to the transfer of the patient to posaconazole, the only azole effective for mucormycosis.

Актуальность. С возникновением пандемии COVID-19 в мире значительно возросло количество коинфекций, вызванных, в том числе, и возбудителями инвазивных микозов. Это связано с применением массивной иммуносупрессивной терапии (системных глюкокортикостероидов, биологических препаратов, цитостатиков), наличием у пациентов декомпенсированного сахарного диабета (микоз может быть первым проявлением данного заболевания), ХОБЛ, злокачественных новообразований, выраженной нейтропении, СПИД. Возбудители мукоормикоза (*M.circinelloides*, *M.hiemalis*, *M.racemosus* и др.), резистентные к азолам (кроме позаконазола) и эхинокандинам, способны поражать придаточные пазухи носа, слизистую оболочку глаз, ткани легких и головного мозга. При отсутствии ранней диагностики и своевременного лечения (хирургического и медикаментозного) летальность может достигать 80-100% [1, 2, 3, 4].

Цель: изучить особенности и трудности терапии мукоормикоза у пациента, перенесшего новую коронавирусную инфекцию.

Задачи: анализ клинического случая пациента, перенесшего SARS-COV-2-инфекцию, с развитием риноцеребральной формы мукоормикоза с оценкой лабораторно-инструментальных данных, использование критериев диагностики «развитие болезни», «эффект от лечения» при постановке диагноза.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализирована медицинская документация пациента с диагнозом: Остеомиелит (мукоормикоз) правой и левой верхней челюсти, придаточных пазух носа на фоне COVID-19; остеонекроз правой и левой верхней челюсти, прогрессирующее течение; язвенно-некротический стоматит; хронический грибковый пансинусит, обострение, который находился на стационарном лечении в отделении оториноларингологии с 28.07.2021 по 17.08.2021 и в отде-

лении челюстно-лицевой хирургии с 25.08.2021 по 17.12.2021 г. Диагноз мукормикоза подтвержден в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина (3.09.2021).

Результаты и их обсуждение. Мужчина, 59 лет, поступил в стационар с жалобами на отек лица слева, головную боль. Из анамнеза известно, что пациент находился на лечении в моноинфекционном госпитале с 02.07.2021 по 26.07.2021 г. по поводу новой коронавирусной инфекции, пневмонии. С 22.07.2021 г. появились отек левой половины лица, щечной области, гнойные выделения из носа, проводилась антибактериальная и симптоматическая терапия, без эффекта. 28.07.2021 г. диагностирован острый гнойный полисинусит, тромбоз кавернозного синуса, госпитализирован. Из анамнеза известно, что пациент страдает сахарным диабетом 2 типа; ИБС: атеросклеротическим кардиосклерозом, постоянной формой фибрилляции предсердий, тахисистолическим вариантом, артериальной гипертонией III. Была выполнена радикальная операция на левых верхне-челюстной и лобной пазухах, интраоперационно: слизистая носа, твердого неба слева, гайморовой пазухи черного цвета с белесоватыми включениями. Взят материал на микробиологическое и гистологическое исследования, по результатам которого сделано заключение: некротический детрит мицелия споронесущих аспергилл. Назначен итраконазол (400 мг/сут перорально), который согласно существующим рекомендациям используется для терапии аспергиллеза [2, 3, 4, 5], антикоагулянтная и симптоматическая терапия. Пациент выписан из стационара с рекомендациями продолжить терапию итраконазолом амбулаторно. Повторное поступление через неделю после выписки (25.08.2021 г.) с жалобами на периодические боли в левой половине лица, головные боли, отделяемое из носа, неприятный запах изо рта. При осмотре: на слизистой твердого неба слева и в области альвеолярного отростка левой верхней челюсти некроз, покрыт серым фибринозным зловонным налетом, в области слизистой твердого неба справа очаги некроза черного цвета, подвижность зубов 21-24, 27. Проведена резекция левой верхней челюсти, частичная резекция правой верхней челюсти, тела левой скуловой кости, частичная резекция левой скуловой дуги, этмоидэктомия слева, фронто-сфеноидотомия слева. Продолжена терапия итраконазолом. После получения результатов микологического исследования и постановки диагноза мукормикоза назначен амфотерицин В (1 мг/кг/сут) [2, 4, 5]. Амфотерицин В – антимикотик из группы полиенов, активен в отношении зигомицетов, однако характеризуется высокой токсичностью [2, 4, 5], что существенно ограничивает его применение. На фоне терапии амфотерицином В у пациента развились нарушения функции почек – повышение уровня креатинина с максимальными показателями 193 мкмоль/л (рис.1), что связано со способностью данного препарата угнетать фильтрационную и экскреторную функцию почек. В течение всего периода применения амфотерицина В наблюдалась гиперкреатининемия. Также было зафиксировано снижение уровня калия с минимальными показателями 2,3 ммоль/л (рис.2), это обусловлено тем, что препарат вызывает дистрофические изменения эпителиальных клеток почечных канальцев и приводит к гиперкалиурии. Данный нежелательный эффект увеличивает вероятность развития аритмий и фибрилляции желудочков, особенно у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, что имело место в нашем случае

(ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант). Для снижения вероятности нарушений ритма в ежедневном режиме пациенту проводилась коррекция гипокалиемии внутривенным введением препаратов калия (глюкозо-калиевая смесь). Для амфотерицина также характерна гематотоксичность – развитие нормохромной, нормоцитарной анемии, что наблюдалось у пациента - минимальные показатели эритроцитов составили $2,71 \cdot 10^{12}/л$ (рис.3). В виду низкой эффективности (28.09 – повторное оперативное вмешательство - секвестрэктомия, этmoidэктомия справа, фронтотомия) и плохой переносимости амфотерицина В пациент был переведен на пероральный позаконазол – единственный азол, активный в отношении зигомицет [2, 4, 5]. На фоне терапии позаконазолом состояние пациента стабилизировалось, показатели креатинина нормализовались уже через трое суток после отмены амфотерицина В, однако уровень калия в сыворотке крови стабилизировался только на 29 день отмены данного антимикотика, несмотря на ежедневные инфузии препаратов калия. Количество эритроцитов в общем анализе крови достигло нижней границы нормы только на 30 день после отмены амфотерицина В. С положительной динамикой пациент был выписан на амбулаторное долечивание с рекомендациями продолжить прием позаконазола.

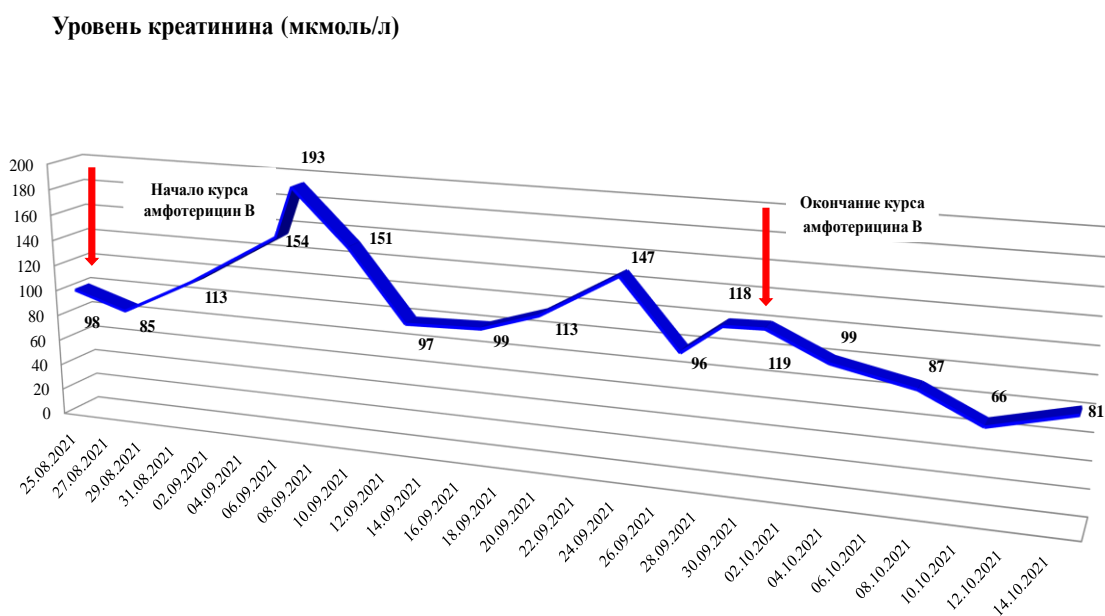


Рис. 1 - Биохимический анализ крови – корреляция концентрации креатинина в сыворотке крови

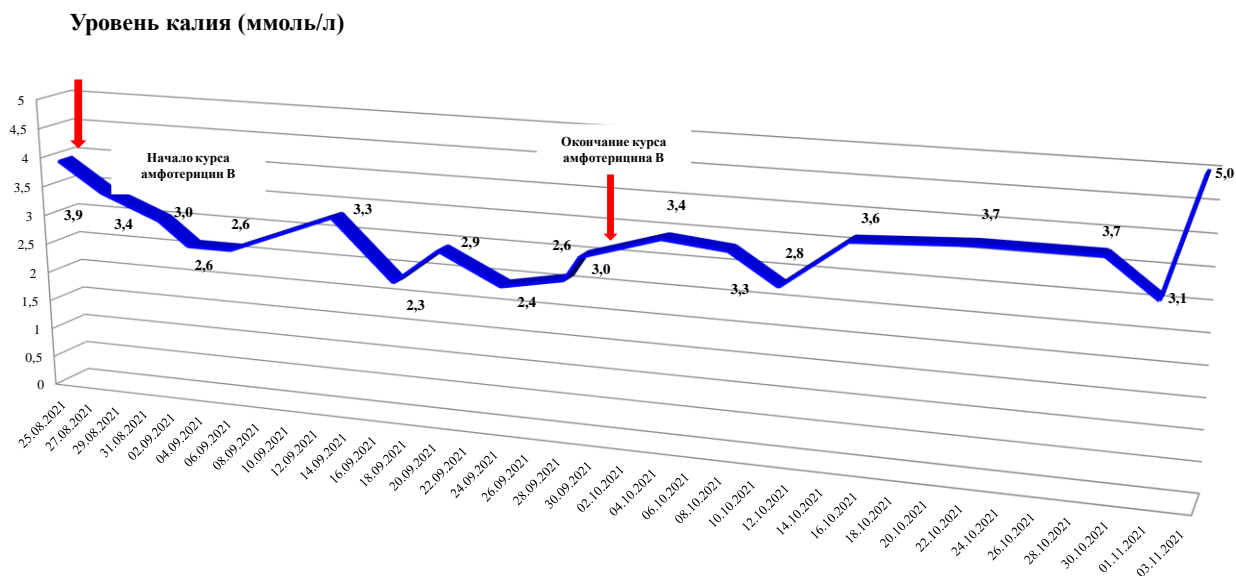


Рис. 2 - Биохимический анализ крови – корреляция концентрации калия в сыворотке крови

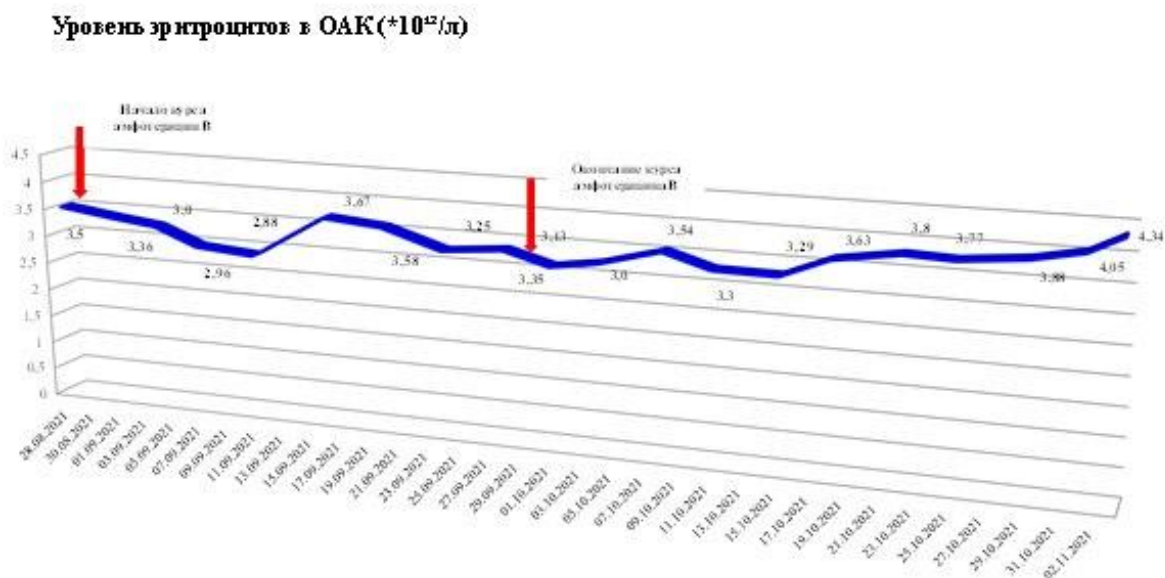


Рис.3 - Общий анализ крови – изменения уровня эритроцитов

Выводы: выбор терапии при мукоormикозе затруднителен в виду низкой активности и высокой токсичности используемых антимикотиков.

Литература

1. Долгов О.И., Попова М.О., Карпищенко С.А. и др. Случай успешного лечения мукормикоза околоносовых пазух перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. РМЖ. 2021;4:59-62.
2. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
3. Suleman G., Alangaden G.J. Nosocomial Fungal Infections Epidemiology, Infection Control, and Prevention. Infect Dis Clin North Am. 2011; 25(1): 201-25.
4. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду/ Д. Гилберт. Г. Чемберс, Дж. Элиополус и др. – 3-е рус. изд. /пер. с англ. В.А.Ананича Н.В.Первуховой. – М.: Гранат, 2019. – 784 с.
5. Государственный реестр лекарственных препаратов [Электронный ресурс], - <http://www.grls.rosminzdrav.ru>