

COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ ЛОБНОЙ КОСТИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.Ю. Евзиков¹, Д.Ю. Неретин²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1;

²Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Контакты: Даниил Юрьевич Неретин neretin.neuro@gmail.com

COVID-19-ассоциированный остеомиелит – гнойно-некротическое осложнение перенесенной коронавирусной инфекции. Большинство описанных в мировой литературе случаев данного осложнения вызваны грибом *Mucorales*. Мукормикоз является тяжелым осложнением COVID-19, ассоциированным с высокой летальностью. Наиболее часто поражение затрагивает придаточные пазухи носа, кости лицевого скелета и глазницы. В связи со склонностью к быстрому прогрессированию заболевания важно помнить о наличии взаимосвязи между инфекцией COVID-19 и гнойно-некротическим поражением костей черепа, которое может осложниться поражением мозга. В статье представлено крайне редкое наблюдение COVID-19-ассоциированного остеомиелита с поражением чешуи лобной кости, осложнившегося формированием двусторонних симметричных подапоневроитических абсцессов в проекции лобных бугров.

Ключевые слова: COVID-19-ассоциированный остеомиелит, осложнение коронавирусной инфекции, мукормикоз, гнойно-некротическое осложнение, поражение костей черепа, абсцесс

Для цитирования: Евзиков Г.Ю., Неретин Д.Ю. COVID-19-ассоциированный остеомиелит лобной кости. Клиническое наблюдение и обзор литературы. Нейрохирургия 2024;26(1):92–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-1-92-98>

COVID-19-associated frontal bone osteomyelitis. Clinical case and literature review

G. Yu. Evzikov¹, D. Yu. Neretin²

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 1, 11 Rossolimo St., Moscow 119021, Russia;

²A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases of the University Clinical Hospital No. 3, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 1, 11 Rossolimo St., Moscow 119021, Russia

Contacts: Daniil Yuryevich Neretin neretin.neuro@gmail.com

COVID-19-associated osteomyelitis is a purulo-necrotic complication of past coronaviral infection. The majority of described cases of this complication are caused by *Mucorales* fungi. Mucormycosis is a severe complication of COVID-19 associated with high mortality rate. Most commonly it affects maxillary sinuses, facial bones, and orbits. Due to quick progression of the disease, it is important to remember the association between COVID-19 infection and purulo-necrotic lesions of the skull that can be complicated by brain involvement.

The article presents a very rare observation of COVID-19-associated osteomyelitis affecting the squamous part of the frontal bone complicated by formation of bilateral symmetrical subgaleal abscesses in the projection of the frontal eminences.

Keywords: COVID-19-associated osteomyelitis, complication of coronaviral infection, mucormycosis, purulo-necrotic complication, skull lesions, abscess

For citation: Evzikov G.Yu., Neretin D.Yu. COVID-19-associated frontal bone osteomyelitis. Clinical case and literature review. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2024;26(1):92–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-1-92-98>

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19-ассоциированный остеомиелит — гнойно-некротическое осложнение перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. С момента начала пандемии COVID-19 по настоящее время опубликовано множество сообщений о развитии гнойно-некротических осложнений, возникших после или во время заболевания коронавирусной инфекцией. Описаны случаи поражения как скелета туловища и конечностей, так и челюстно-лицевой области. Большинство представленных в мировой литературе случаев COVID-19-ассоциированного остеомиелита вызваны грибом *Mucorales* [1]. В связи с этим заболевание традиционно называется COVID-19-ассоциированным мукормикозом (COVID-19-associated mucormycosis, CAM). Актуальность и междисциплинарность проблемы подтверждаются тем, что с данными осложнениями COVID-19 сталкиваются врачи многих специальностей — оториноларингологи, челюстно-лицевые хирурги, стоматологи, нейрохирурги — во всех странах мира. По оценкам портала Leading International Fungal Infection (LIFE), в доковидную эру ежегодная заболеваемость мукормикозом в мире составляла примерно 5 тыс. случаев. Распространенность CAM среди заболевших инфекцией COVID-19 составляет 7 случаев на 1000 пациентов, при этом распространенность всех грибковых инфекций — 12 случаев на 1000 человек. Также наблюдается статистически достоверная разница между европейскими и азиатскими странами: 7 случаев в Европе против 15 случаев в азиатских странах на 1000 пациентов [2]. Наиболее подробно освещена проблема CAM в Индии, где зафиксировано почти 30 тыс. случаев заболевания [3–10]. В настоящей статье мы представляем крайне редкое наблюдение COVID-19-ассоциированного остеомиелита с поражением чешуи лобной кости, осложнившегося формированием двусторонних симметричных подапоневро-тических абсцессов в проекции лобных бугров.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Я., 62 лет, поступил в нейрохирургическое отделение клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в мае 2022 г. При поступлении предъявлял жалобы на головные боли и наличие болезненных мягкотканых подкожных образований лобной области в проекции лобных бугров с 2 сторон.

Со слов пациента и по данным медицинской документации: 25.11.2021 перенес острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в области варолиева моста слева с развитием правостороннего гемипа-

реза и дизартрии. Был госпитализирован в неврологический стационар, где в последующем перенес инфекцию COVID-19. В процессе лечения COVID-19 получал кортикостероиды и инсуффляцию увлажненного кислорода. Во время пребывания в стационаре отметил появление болезненности в лобной области и слизистые выделения из носа. 20.01.2022 остро возникли припухлость и деформация мягких тканей лба справа, однако спустя 3 дня эти изменения исчезли. 13.02.2022 вновь появилась припухлость мягких тканей лобной области справа, а спустя 5 дней слева. Постепенно в зоне припухлости сформировались 2 подкожных образования неправильной округлой формы, плотноэластической консистенции. Была назначена антибактериальная терапия (амоксиклав 2000 мг/сут), на фоне которой размер образований незначительно уменьшился.

11.04.2022 пациент выполнил магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и черепа, 13.04.2022 — компьютерную томографию (рис. 1). В ходе исследований обнаружены множественные очаги деструкции лобной кости (остеомиелит?), двусторонние абсцессы в мягких тканях лобной области в проекции лобных бугров. При МРТ-исследовании выявлены признаки фронтита. При этом до заболевания COVID-19 признаков хронического воспаления придаточных пазух носа больной не отмечал. В связи с признаками остеомиелита лобной кости пациент был госпитализирован в нейрохирургическое отделение для оперативного лечения.

При поступлении в неврологическом статусе у пациента выявлен правосторонний спастический гемипарез до 4 баллов. Сухожильные рефлексы были оживлены справа с расширением рефлексогенных зон, также с правой стороны вызывались патологические рефлексы Бабинского, Оппенгейма и нижний рефлекс Россолимо. Выявленные изменения с учетом анамнеза были интерпретированы как проявления перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения.

В анализах крови и спинномозговой жидкости признаков воспаления выявлено не было. Признаков диссеминированного поражения костей скелета в ходе обследования также не обнаружено.

04.05.2022 проведена операция: резекционная трепанация черепа в лобной области, удаление подапоневро-тических абсцессов мягких тканей в проекции лобных бугров, удаление остеомиелитически измененной лобной кости и плоскостного эпидурального абсцесса лобной области, санация фронтальных пазух. Операция выполнена из биаурикулярного доступа. Лобная кость удалена с широкой резекцией верхних стенок лобных пазух. Удалены гнойные наложения на поверхности твердой мозговой оболочки. Признаков перфорации твердой мозговой

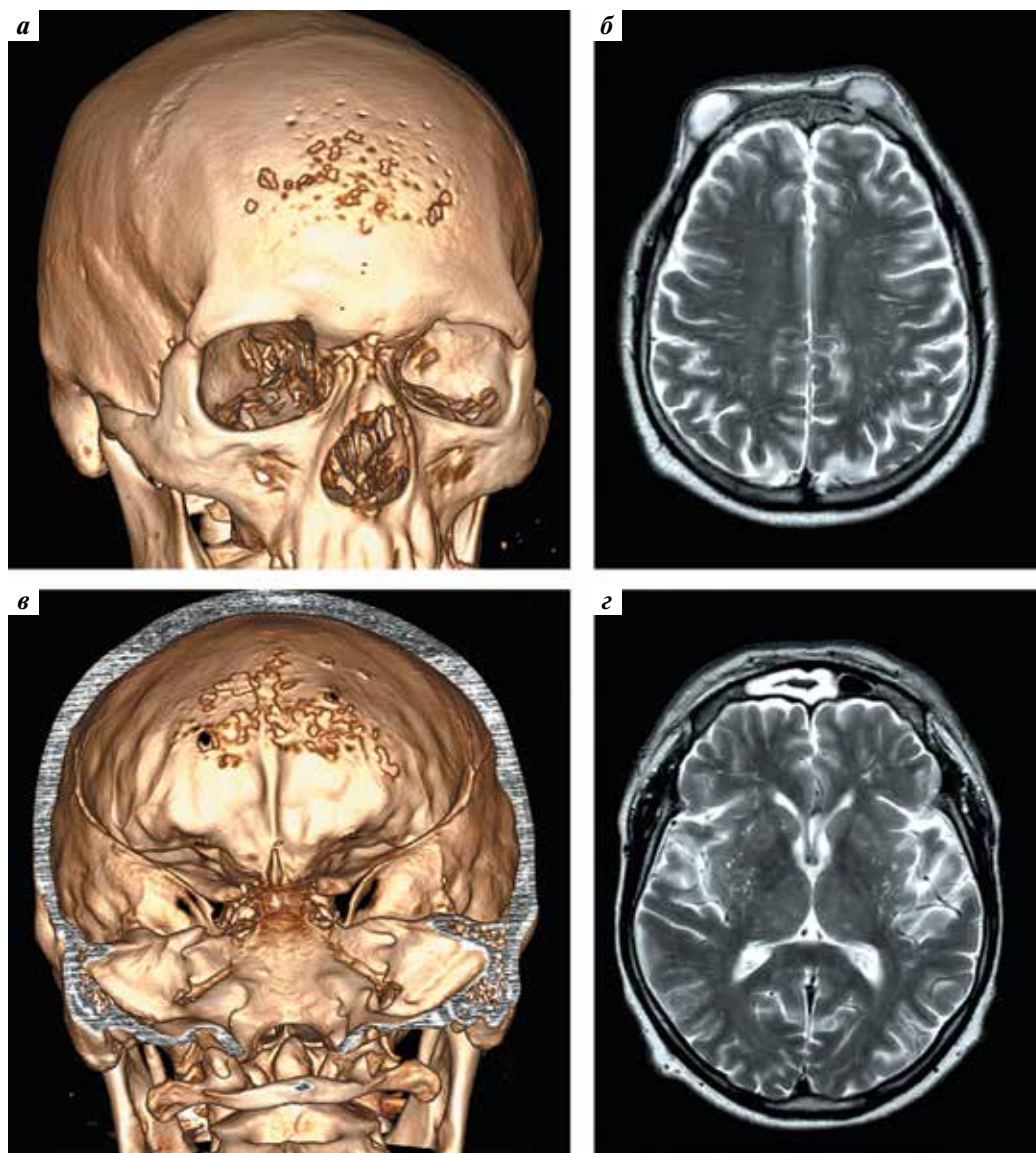


Рис. 1. Компьютерная томография с 3D-реконструкцией костей черепа (а, в) и магнитно-резонансная томография (б, г), выполненные перед операцией: а, в — на компьютерных томограммах с 3D-реконструкцией хорошо видны множественные очаги деструкции и перфорации лобной кости; б, г — при сканировании в режиме T2 в аксиальной плоскости видны множественные абсцессы мягких тканей (б) и признаки фронтита (г)

Fig. 1. Computed tomography with 3D reconstruction of the skull (a, в) and magnetic resonance imaging (б, г) prior to surgery: a, в — computed tomography images with 3D reconstruction clearly show multiple destruction and perforation lesions in the frontal bone; б, г — T2-weighted images in the axial plane show multiple abscesses of the soft tissues (б) and signs of frontal sinusitis (г)

оболочки и интрадурального распространения воспалительного процесса в ходе вмешательства не обнаружено. После удаления слизистой оболочки лобных пазух они тампонируются с использованием аутоотрансплантата подкожной жировой клетчатки, которая фиксирована биологическим клеем (рис. 2).

До получения результатов бактериологического исследования назначена эмпирическая антибактериальная и противогрибковая терапия. В связи с отрицательным результатом бактериологического исследования на рост аэробных, анаэробных бактерий и грибов терапия отменена на 8-й день с момента операции.

Послеоперационный период протекал гладко. Лихорадки, скопления жидкости и крови в области операции не отмечалось, пациент активизирован в 1-е сутки после операции. Швы сняты на 14-е сутки после операции. При осмотре полости носа слизистые оболочки были интактны до и после операции. Больной выписан из стационара для динамического наблюдения с последующим решением вопроса о пластике костного дефекта.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент принято считать, что существует 2 основных звена патогенеза гнойно-некротических

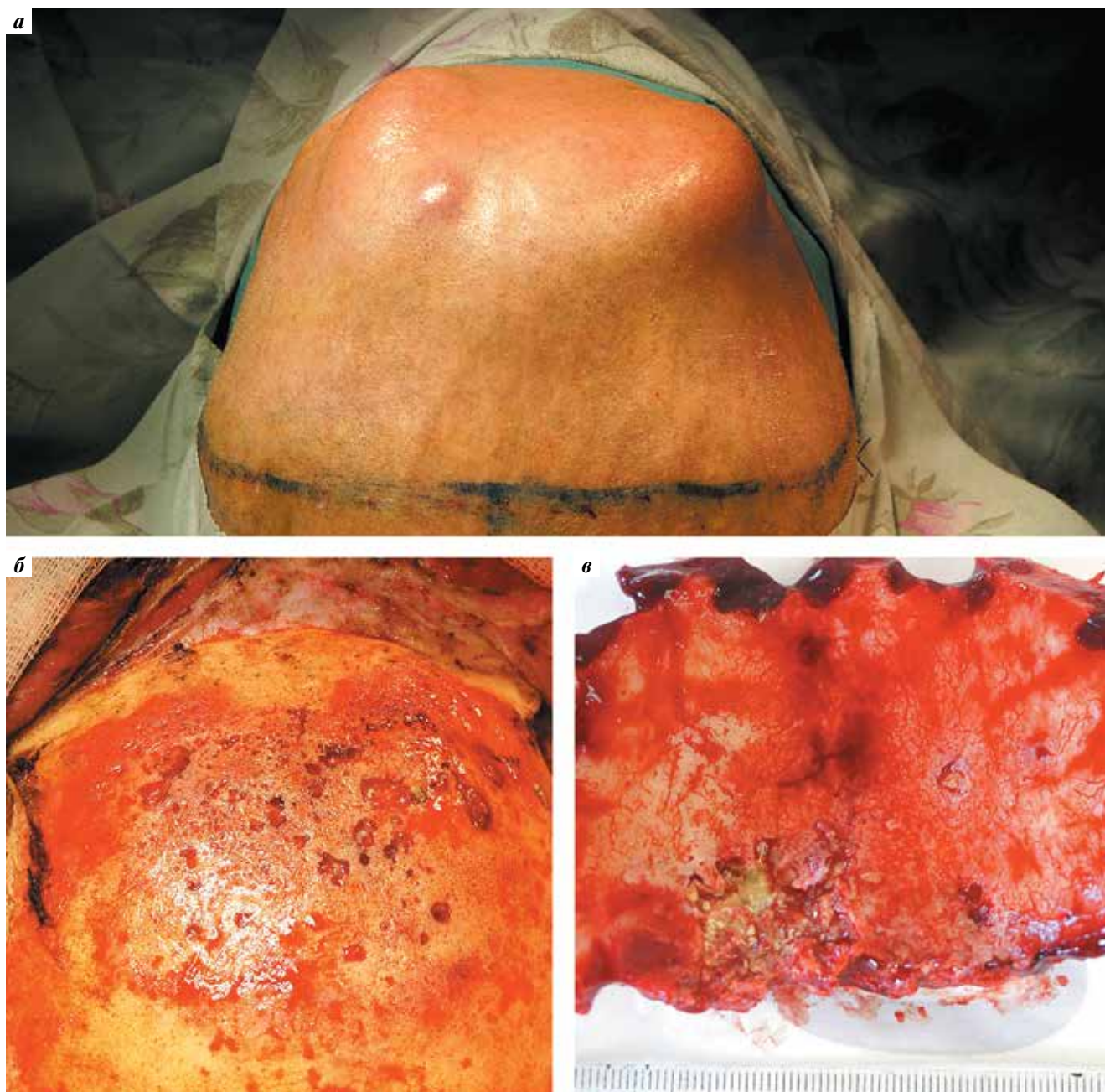


Рис. 2. Интраоперационные фотографии: а — вид абсцессов мягких тканей над поверхностью лобных бугров; б — вид поврежденной поверхности чешуи лобной кости; в — вид внутренней поверхности лобной кости после ее удаления

Fig. 2. Intraoperative photos: а — abscesses of the soft tissues above the surface of the frontal eminences; б — damaged squamous part of the frontal bone; в — internal surface of the frontal bone after its resection

поражений придаточных пазух носа при инфекции COVID-19. Первое — нарушение микроциркуляции в сосудах костей и слизистых оболочек пазух, которое приводит к формированию зон остеомалиции и некроза, являющихся субстратом для колонизации условно-патогенной флорой. Нарушение микроциркуляции возникает вследствие ангиопатических эффектов SARS-CoV-2, которые включают: нарушение системы гемостаза, развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания и микротромбозов сосудов ко-

стей и слизистых оболочек придаточных пазух носа, ротовой и носовой полости [1, 11, 12].

Вторым важнейшим звеном патогенеза САМ являются иммунодефицитные состояния у пациентов, болеющих инфекцией COVID-19, которые, вероятно, и объясняют преимущественно грибковую природу инфекционного агента, вызывающего поражение костей. Отмечена взаимосвязь между наличием сопутствующих заболеваний, способствующих нарушению микроциркуляции и локального иммунного ответа (в первую

очередь — сахарный диабет), и развитием оппортунистической инфекции, в частности мукормикозов [13, 14]. Помимо вышеизложенного, анализ данных литературы, посвященной патогенезу САМ, позволяет выделить ряд лечебных мероприятий, выполняемых в ходе лечения COVID-19, которые повышают риск развития этого осложнения [8, 9, 15]:

- терапия глюкокортикостероидами;
- высокопоточная оксигенотерапия;
- массивная антибактериальная терапия.

Предполагается, что активная назальная инсuffляция кислорода на фоне иммуносупрессии, усиливаемой глюкокортикоидами, а также микротромбозы в сосудах слизистой оболочки способствуют проникновению в толщу слизистой оболочки и в структуру подлежащей костной ткани патологического агента с последующим развитием очагов остеомиелита.

Клиническая картина САМ не отличается специфичностью и, как правило, зависит от локализации поражения. С учетом наиболее частого поражения придаточных пазух носа, костей лицевого скелета и глазниц самыми типичными клиническими проявлениями являются:

- затруднение носового дыхания;
- патологические выделения из полости носа;
- ощущение сухости в полости носа;
- боли в ороринофациальной области.

Компьютерная томография черепа и придаточных пазух носа позволяет выявить отек и гипертрофию слизистых оболочек придаточных пазух носа, остеодеструктивные изменения (остеомаляцию) альвеолярных отростков и стенок пазух верхней челюсти, фронтальной пазухи, в тяжелых случаях — костей лицевого скелета и лобной кости с формированием костных секвестров [3, 16].

При использовании компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием можно выявить обеднение сосудистого русла в зонах остео-некроза.

Магнитно-резонансная томография имеет меньшую диагностическую ценность для определения костной патологии, однако позволяет оценить состояние слизистой придаточных пазух носа. Кроме того, МРТ-исследование дает возможность оценить состояние глазниц и вещества головного мозга в случае активного вовлечения в гнойно-некротический процесс содержимого глазниц и головного мозга с его оболочками [17].

Лечение САМ включает хирургическую санацию очага и последующую медикаментозную терапию, которая корректируется в зависимости от результатов бактериологического и микологического исследований. В настоящий момент стандартом лечения инвазивных САМ является использование амфотерицина-В в случае идентификации грибкового возбудителя. В прочих случаях допустима стандартная послеоперационная антибиотикопрофилактика в комбинации с про-

отивогрибковой терапией (изавуконазол, позаконазол, флуконазол). Также необходима коррекция сопутствующей патологии, особенно — тщательный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом [8, 11, 13]. Во всех случаях развития остеомиелита у больных COVID-19 необходимо проведение стандартного бактериологического исследования на аэробные и анаэробные возбудители с определением чувствительности к антибиотикам и специального микологического исследования, включающего посев на агар Сабуро с хлорамфениколом, а также прямую и флюоресцентную микроскопию биоматериала [1].

Мукормикоз является тяжелым осложнением COVID-19. Общая летальность при синоорбитальном мукормикозе без поражения головного мозга составила 24 %, при синоорбитальном мукормикозе с поражением мозга — 59 %. При этом 46 % выживших больных из этих 2 групп теряют зрение [1, 18]. В связи со склонностью к быстрому прогрессированию заболевания для врачей многих специальностей важно помнить о наличии взаимосвязи между COVID-19-инфекцией и гнойно-некротическим поражением костей черепа, которое может осложниться поражением мозга.

В настоящее время в литературе подробно описаны варианты поражения костей верхней челюсти, носа и глазницы с вторичным вовлечением чешуи лобной кости (рис. 3) [19].

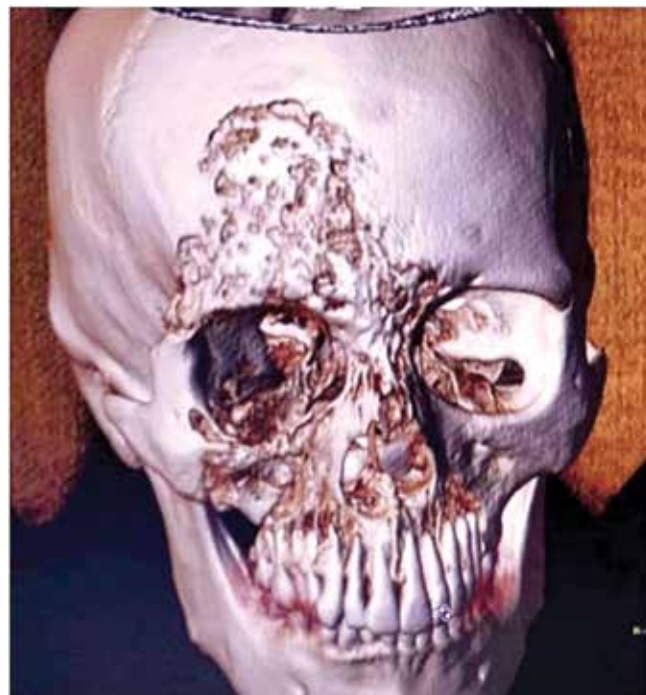


Рис. 3. Компьютерная томография, 3D-изображение. Множественное поражение костей лицевого скелета, основания черепа и чешуи лобной кости. Иллюстрация взята из работы S. Eswaran и соавт. [19]

Fig. 3. Computed tomography. 3D image. Multiple lesions in the facial bones, base of the skull and squamous part of the frontal bone. Illustration from the article by S. Eswaran et al. [19]

чешуи лобной кости без признаков поражения верхней челюсти и глазницы до настоящего времени в доступной нам для анализа литературе не описаны. Представленное наблюдение, возможно, является первым подобным описанием в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из опасных гнойно-некротических осложнений коронавирусной инфекции является COVID-19-ассоциированный остеомиелит (или САМ), большинство случаев которого связаны с грибом *Mucorales*. С данным осложнением COVID-19 сталкиваются врачи многих специальностей — оториноларингологи,

челюстно-лицевые хирурги, стоматологи, нейрохирурги. В связи с высокими показателями летальности при данном осложнении, а также со склонностью к быстрому прогрессированию заболевания врачам важно помнить, что гнойно-некротическое поражение костей черепа может осложниться поражением мозга. Во всех случаях развития остеомиелита у больных COVID-19 необходимо проведение бактериологического исследования на аэробные и анаэробные возбудители с определением чувствительности к антибиотикам. Лечение САМ включает хирургическую санацию очага и последующую медикаментозную терапию, а также коррекцию сопутствующей патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баранова И.Б., Яременко А.И., Зубарева А.А. и др. Мукормикоз костей лицевого черепа, полости носа и околоносовых пазух у пациентов, перенесших COVID-19. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021;23(4):347–58. DOI: 10.36488/cmasc.2021.4.347-358
Baranova I.B., Yaremenko A.I., Zubareva A.A. et al. Mucormycosis of the bones of the facial skull, nasal cavity and paranasal sinuses in patients with COVID-19. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2021;23(4):347–58. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2021.4.347-358
2. Hussain S., Riad A., Singh A. et al. Global prevalence of COVID-19-associated mucormycosis (CAM): living systematic review and meta-analysis. J Fungi (Basel) 2021;7(11):985. DOI: 10.3390/jof7110985
3. Elmokadem A.H., Bayoumi D., Mansour M. et al. COVID-19-associated acute invasive fungal sinusitis: clinical and imaging findings. J Neuroimaging 2022;32(4):676–89. DOI: 10.1111/jon.12967
4. Muthu V., Rudramurthy S.M., Chakrabarti A., Agarwal R. Epidemiology and pathophysiology of COVID-19-associated mucormycosis: India versus the rest of the world. Mycopathologia 2021;186(6):739–54. DOI: 10.1007/s11046-021-00584-8
5. Dar-Odeh N., Bobamuratova D.T., Alnazzawi A. et al. Jaw-related complications in COVID-19 patients; a systematic review. Cranio 2022;1–8. Online ahead of print. DOI: 10.1080/08869634.2022.2031438
6. Nasir N., Farooqi J., Mahmood S.F., Jabeen K. COVID-19 associated mucormycosis: a life-threatening complication in patients admitted with severe to critical COVID-19 from Pakistan. Clin Microbiol Infect 2021;27(11):1704–7. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.07.038
7. Prakash H., Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. J Fungi (Basel) 2019;5(1):26. DOI: 10.3390/jof5010026
8. Rudramurthy S.M., Hoenigl M., Meis J.F. et al. EMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low-and middle-income countries. Mycoses 2021;64(9):1028–37. DOI: 10.1111/myc.13335
9. Selarka L., Sharma S., Saini D. et al. Mucormycosis and COVID-19: an epidemic within a pandemic in India. Mycoses 2021;64(10):1253–60. DOI: 10.1111/myc.13353
10. 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
11. Амонов Ш., Каршиев Х., Эназаров Д., Нормуминов Ф. Лечебная тактика у больных с постковидными гнойно-воспалительными осложнениями челюстно-лицевой области. Стоматология 2021;82(1):92–5. DOI: 10.34920/2091-5845-2021-30
Amonov Sh., Karshiev Kh., Enazarov D., Normuminov F. Therapeutic tactics in patients with post-COVID purulent-inflammatory complications of the maxillofacial region. Stomatologiya = Dentistry 2021;82(1):92–5. (In Russ.). DOI: 10.34920/2091-5845-2021-30
12. Убайдуллаев М.Б., Сулейманов А.М., Агайдарова Г.М. Постковидный синдром. Случаи из практики. Хронический остеомиелит верхней челюсти. Медицина и инновации 2021;1(4):333–6.
Ubaidullaev M.B., Suleymanov A.M., Agaidarova G.M. Post-COVID syndrome. Cases from practice. Chronic osteomyelitis of the upper jaw. Meditsina i innovatsii = Medicine and Innovation 2021;1(4):333–6. (In Russ.).
13. Bobamuratova D.T., Boymuratov Sh.A., Dar-Odeh N.S. et al. Impact of COVID-19 disease and its treatment on the development of maxillofacial complications. Adv Oral Maxillofac Surg 2021;4(10):100169. DOI: 10.1016/j.adoms.2021.100169
14. El-Kholy N.A., El-Fattah A.M.A., Khafagy Y.W. Invasive fungal sinusitis in post COVID-19 patients: a new clinical entity. Laryngoscope 2021;131(12):2652–8. DOI: 10.1002/lary.29632
15. 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
16. Jindal G., Sethi A., Bhargava K. et al. Imaging findings in invasive rhino-orbito-cerebral mucormycosis in post-COVID-19 patients. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2021;35(1):32–4. DOI: 10.1080/08998280.2021.1981100
17. Kondapavuluri S.K., Anchala V.K.R., Bandlapalli S. et al. Spectrum of MR imaging findings of sinonasal mucormycosis in post COVID-19 patients. Br J Radiol 2021;94(1127):20210648. DOI: 10.1259/bjr.20210648
18. Hoenigl M., Seidel D., Carvalho A. et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. Lancet Microbe 2022;3(7):e543–e52. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00237-8
19. Eswaran S., Balan S.K., Saravanam P.K. Acute fulminant mucormycosis triggered by Covid 19 infection in a young patient. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2022;74(Suppl 2):3442–6. DOI: 10.1007/s12070-021-02689-4

Вклад авторов

Г.Ю. Евзиков: наблюдение за пациентом, выполнение хирургической операции;

Д.Ю. Неретин: сбор данных для анализа, анализ полученных данных, наблюдение за пациентом, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи.

Author's contribution

G.Yu. Evzikov: patient observation, performing a surgical operation;

D.Yu. Neretin: collecting data for analysis, analyzing the data obtained, monitoring the patient, reviewing the literature on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors:

Г.Ю. Евзиков / G.Yu. Evzikov: <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>

Д.Ю. Неретин / D.Yu. Neretin: <https://orcid.org/0000-0001-8839-3096>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics.

The patient has signed an informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 06.12.2022. Принята к публикации: 24.10.2023.

Article submitted: 06.12.2022. Accepted for publication: 24.10.2023.