

**О.В. МОРОЗОВА**

Казанская государственная медицинская академия

УДК 616.211-002

Роль грибковой инфекции в этиологии риносинуситов

Морозова Ольга Владимировна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оториноларингологии

420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11, тел. 8-917-391-53-46, mail: omorozova-s@mail.ru

Проведено обследование 298 пациентов с хроническим риносинуситом (ХР) в возрасте от 16 до 65 лет. Выявлены различные формы грибкового риносинусита у 43 пациентов — 14,4% обследованных пациентов с ХР: мицетома (грибковый шар) околоносовых пазух (58%), поверхностный синоназальный микоз (14%), хронический инвазивный грибковый синусит (4,7%), ХР, ассоциированный с грибковой инфекцией (23%). В результате микологического культурального исследования в 67% случаев выявлены грибы рода *Aspergillus*, в 27,9% — грибы рода *Candida*.

Ключевые слова: грибковый риносинусит, мицетома, хронический риносинусит, факторы риска.

O.V. MOROZOVA

Kazan State Medical Academy

The role of fungal infection in the etiology of rhinosinusitis

The examination 298 patients with chronic rhinosinusitis (XP) in the age of from 16 till 65 years were conducted. Identified various forms of fungal rhinosinusitis in 43 patients — 14.4% of the surveyed patients with XP: micetoma (fungal ball) of the paranasal sinuses (58%), superficial sinonasal mycosis (14%), chronic invasive fungal sinusitis (4,7%), XP, associated with the fungal infection (23%). As a result of mycological culture in 67% of cases identified fungi of the genus *Aspergillus*, in 27,9% — fungi *Candida*.

Keywords: fungal rhinosinusitis, micetoma, chronic rhinosinusitis, risk factors.

За последние десятилетия отмечен существенный прогресс в диагностике и лечении заболеваний дыхательных путей, в частности различных форм синусита — патологии, которой страдает свыше 20% населения планеты [8, 9, 15]. Достижения в области иммунологии, генетики, результаты фундаментальных исследований приблизили исследователей к решению многих проблем, связанных с возникновением и развитием патологических изменений в тканях на клеточном, молекулярном уровне. Создание новых фармакологических препаратов, открытие более совершенных антибиотиков позволило успешно бороться с различными видами инфекционных возбудителей. Внедрение в практику микрохирургической техники, разработка малоинвазивных способов хирургического вмешательства, определили качественно новый подход к лечению синуситов. Однако ни новые молекулы, ни современная хирургическая техника не уменьшили процент заболеваемости населения этой патологией [8]. Более того, в последние годы отмечен существенный рост синуситов, вызванных нетипичными возбудителями, сапрофитной флорой, в частности грибковой, которая в условиях здорового микробиоциноза слизистых оболочек обычно не приводит к воспалению [3-5, 11]. Первые

описания микозов околоносовых пазух относятся к концу XIX века. В 1883 году P.Shubert, а затем в 1889 году J.Mackenzie и H.Siebertmann опубликовали наблюдения грибковых поражений верхнечелюстных пазух, вызванных грибами рода *Aspergillus*. Аспергиллез лобной пазухи был впервые описан в 1933 году W.Adams. Все авторы подчеркивали исключительную редкость подобных наблюдений. За последнее десятилетие распространенность грибкового синусита значительно возросла. По данным J.B. Таху (2006), у 6-12% пациентов, страдающих хроническим синуситом, при культуральном или гистологическом исследовании обнаруживают грибковые элементы. По данным отечественных авторов, более чем у половины больных хроническим синуситом выявлены грибы или грибково-микробные ассоциации [1, 2]. У многих пациентов наблюдаются стертые субклинические формы. Возможность развития именно грибкового поражения должна приниматься во внимание при обследовании пациентов с неясными, трудно поддающимися лечению, активно развивающимися формами заболевания полости носа и околоносовых пазух. Часто течение острого бактериального синусита осложняется присоединением грибковой инфекции после двух и более курсов



антибактериальной терапии, что редко диагностируется практикующим врачом из-за неосведомленности.

Наиболее частой причиной развития микозов полости носа и околоносовых синусов являются грибы рода *Candida*, *Aspergillus*, многие авторы придают значение грибам рода *Penicillium*. Плесневые микромицеты *Alternaria*, *Rhizopus*, *Absidia* встречаются реже. Нередко хронический синусит бактериальной этиологии предшествует грибковой инфекции. В таких случаях при культуральном исследовании секрета из полости носа или пазухи можно обнаружить миксты бактерий в ассоциации с условно-патогенными грибами. При микроскопии в околоносовых пазухах находят некротические массы, мицелий гриба с инвазией в ткани или без нее [6, 11, 13]. В качестве причин, вызывающих развитие грибкового воспаления, прежде всего стоят состояния, сопровождающиеся иммунологической недостаточностью: первичный иммунодефицит, сахарный диабет, СПИД, онкопатология, аутоиммунные процессы и др. [11, 13]. В пожилом или раннем детском возрасте грибковые воспаления могут развиваться в связи с неустойчивостью комменсальной флоры, населяющей слизистые оболочки респираторного и желудочно-кишечного тракта. Длительная антибактериальная терапия, прием цитостатиков, глюкокортикостероидов также способствуют развитию грибковой инфекции.

Из всех форм синуситов грибковой этиологии чаще всего встречаются поверхностный синоназальный микоз, хроническая форма инвазивного грибкового синусита и грибковый шар (мицетома) околоносовых пазух [6]. Грибковый шар верхнечелюстной пазухи часто имеет одонтогенную природу и вызывается попаданием пломбирочного материала в верхнечелюстную пазуху во время пломбирования верхнего ряда зубов. Однако в последние годы грибковый шар стали обнаруживать и в других околоносовых пазухах — лобной и клиновидной. В этих случаях одной из причин колонизации грибка может быть недостаточная аэрация околоносовых пазух в связи с аномальным строением остиомаатального комплекса, нарушение функции мерцательного эпителия в результате хронического воспаления, благоприятствующие застою слизи [7, 9, 14]. В большинстве клинических наблюдений грибковый шар представляет собой неинвазивную форму грибкового синусита. Между тем в некоторых случаях благоприятное течение может осложниться проявлениями агрессивности грибковой инфекции и переходом заболевания в инвазивную стадию. В связи с этим при хирургическом вмешательстве необходимо производить биопсию патологически измененных тканей с гистологическим исследованием [15].

Эндоскопическая диагностика полости носа и околоносовых пазух занимает важное место при обследовании пациентов со всеми формами хронического синусита [4, 5]. Наличие полипов, аномалий анатомических структур, характер содержимого играют определенную роль в постановке диагноза и определении тактики лечебных мероприятий. При поверхностном синоназальном микозе грибковые колонии определяются на поверхности слизистой оболочки в виде корок, иногда напоминающие по внешнему виду заплесневелый хлеб. Часто это является характерным симптомом присоединения грибковой инфекции после различных хирургических вмешательств, манипуляций, длительного присутствия тампона или интубационной трубки. Кроме характерных налетов, можно также обнаружить тягучий мукозный экссудат — аллергический муцин, мягкие творожистые массы (от белого цвета до коричневого или черного), коричневатые конкременты, гранулематозные массы в полости носа или доступных для осмотра околоносовых пазухах. Эндоскопия полости носа и околоносовых пазух позволяет также произвести прицельную биопсию тканей, что может оказаться высокоинформативным исследованием на дооперационном этапе.

Обзорная рентгенография околоносовых пазух является малоинформативной. В некоторых случаях о наличии грибкового шара можно предположить по имеющимся гиперденсивным включениям в проекции пазух на фоне общего снижения пневматизации. Более достоверную информацию можно получить при использовании рентгенокомпьютерной томографии околоносовых пазух. В одной, реже в нескольких околоносовых пазухах обнаруживаются гиперденсивные включения различного диаметра, находящиеся в центре менее плотного образования. Часто мягкотканое образование заполняет весь просвет пазухи или выходит за ее пределы. При других формах грибкового синусита находки РКТ могут быть неспецифичными, характерными для диффузного полипоза или секреторного воспалительного процесса [6, 13]. Деструкция костной ткани, распространение воспалительного процесса на смежные области указывает на инвазивный характер процесса, что требует проведения дифференциальной диагностики со злокачественным новообразованием.

При хирургическом вмешательстве также целесообразно проведение гистологического исследования, при котором можно обнаружить гифы или мицелий гриба, а также определить глубину поражения тканей: проникновение грибка в глубокие слои слизистой оболочки с вовлечением сосудистой стенки, что указывает на инвазивный характер грибкового воспаления.

Окончательно этиология заболевания, а также верификация грибкового возбудителя подтверждаются при культуральном микологическом исследовании.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики различных форм грибкового синусита.

Материал и методы исследования: под нашим наблюдением находилось 298 пациентов с хроническим синуситом в возрасте от 16 до 65 лет, 176 женщины и 122 мужчины. По результатам культурального микологического исследования была установлена грибковая этиология заболевания у 43 пациентов. В работе было использовано комплексное диагностическое обследование, включающее клиническое обследование с выяснением факторов риска в анамнезе, характера и тяжести течения заболевания. Осмотр ЛОР-органов включал проведение эндоскопии полости носа и околоносовых пазух с применением ригидных и фиброэндоскопов диаметром 2,8 и 4,0 мм с нулевой, 30- и 70-градусной оптикой. Для рентгенологического обследования была использована цифровая объемная (3D) томография околоносовых пазух. Культуральное микологическое исследование содержимого полости носа и околоносовых пазух выполнено с применением среды Сабуро и среды Чапека для плесневых грибов. Иммунологическое обследование включало исследование иммунного статуса. Было произведено гистологическое исследование фрагментов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, взятых у 25 пациентов во время эндоскопического исследования.

Результаты исследования и их обсуждение: В результате обследования пациентов с хроническим риносинуситом были выявлены различные формы грибкового синусита у 14,4%. Грибковый шар обнаружен у 25 пациентов (58%). Локализация в верхнечелюстной пазухе отмечена у 22 больных (88%), в лобных — у одной пациентки (4%) и в клиновидной пазухе — у двух пациентов (8%). Диагноз поверхностный синоназальный микоз был поставлен 6 пациентам (14%): 2 женщинам и 4 мужчинам. Хронический инвазивный грибковый синусит был выявлен у 2 пациентов женского пола (4,7%). Хронический риносинусит, ассоциированный с грибковой инфекцией, установлен у 10 пациентов (23%): 3 мужчин и 7 женщин.



Из данных анамнеза было выяснено, что 5 пациентов (11,6%) страдали сахарным диабетом различной степени тяжести. 2 пациента (4,6%) получали длительно кортикостероидную терапию по поводу бронхиальной астмы. 3 пациента (7%) отметили неблагоприятные условия работы, связанные с повышенной влажностью, наличием плесени в помещении. 9 пациентов (20,9%) перенесли более 2 курсов антибиотикотерапии. 20 пациентов с мицетомой верхнечелюстной пазухи (46,5%) перенесли сложное пломбирование верхнего ряда зубов. 3 пациентам (3%) были выполнены хирургические вмешательства в полости носа несколько недель назад.

При эндоскопии полости носа обнаружены следующие патологические изменения: сухие гнойные корочки на слизистой полости носа, напоминавшие плесневый налет — 6 пациентов (14%), тягучий мукозный секрет — 14 пациентов (32,6%), гранулезные воспалительные изменения или мелкие полипы в среднем носовом ходе — 16 пациентов (37%), некротические массы в среднем носовом ходе были обнаружены у 4 пациентов (9%), в клиновидной пазухе — у 2 (4,7%) и в верхнечелюстной пазухе — у 6 пациентов (14%). Один из характерных признаков грибкового поражения был выявлен у 51% пациентов. 2 и более риноскопических признака было обнаружено у 27%.

Наиболее информативной в диагностике грибкового воспаления рентген-компьютерная томография околоносовых пазух была в случаях с грибковым шаром околоносовых пазух, где признаки грибкового поражения были достаточно характерны: мягкотканое образование, в центре которого расположено более плотное рентгеноконтрастное включение. При других формах грибкового синусита РКТ позволяла судить о характере и распространенности воспалительного процесса, наличии анатомических особенностей полости носа и околоносовых пазух.

При микроскопическом изучении мазков из полости носа и околоносовых пазух мицелий грибка был выявлен только у 36 пациентов. Посев на культуры был более результативным. Мицетома (грибковый шар), по данным культурального исследования, была представлена грибами рода *Aspergillus fumigatus* в 19 случаях (76%), *Aspergillus niger* — в 3 (12%), *Aspergillus flavus* — в 2 (8%), *Candida albicans* — в 1 случае (4%). У пациентов с поверхностным синоназальным микозом при культуральном исследовании были выявлены грибы рода *Candida* в 3 случаях (50%), *Aspergillus fumigatus* — в 2 (33%), *Penicillium* — в 1 случае (17%). При хроническом бактериальном синусите в ассоциации со стрептококковой и стафилококковой флорой были высеяны грибы рода *Candida* у 8 пациентов (80%), у двух обнаружен *Aspergillus fumigatus* (20%). Грибковая флора у пациентов с инвазивной формой была представлена в одном случае *Aspergillus fumigatus*, в другом — родом *Mucor*.

Исследование иммунного статуса пациентов с мицетомой и поверхностным микозом околоносовых пазух не выявило достоверных патологических изменений. Наиболее выраженные нарушения иммунного статуса по сравнению с референтными значениями отмечены в случаях с хроническим инвазивным грибковым синуситом: снижение абсолютного ($0,41 \pm 0,14$ $p < 0,001$) и относительного ($24,1 \pm 0,8$ $p < 0,01$) количества CD4+ Т-лимфоцитов, снижение показателей соотношения CD4+/CD8+, относительного количества CD3+ Т-лимфоцитов ($48,6 \pm 1,5$ $p < 0,01$). Исследование средних показателей гуморального звена иммунитета выявило снижение показателей сывороточного IgG ($17,3 \pm 1,7$) и IgM ($2,65 \pm 0,8$) при нормальных значениях IgA. Отмечалось также значительное нарушение фагоцитарной активности нейтрофилов: снижение фагоцитарного числа ($2,22 \pm 0,13$ $P < 0,05$) и фагоцитарного индекса ($32,3 \pm 1,2$ $p < 0,001$, стимулированного НСТ-теста — $28,3 \pm 1,8$ ($p < 0,001$))

и фагоцитарного резерва ($5,1 \pm 2,8$ $p < 0,001$). В случаях хронического риносинусита, ассоциированного с кандидозной инфекцией у 85% пациентов наблюдались нарушения Т-клеточного звена: снижение показателей CD3+, CD4+, соотношения CD4+/CD8+, и фагоцитарной активности нейтрофилов, что при сопоставлении с клиникой указывало на развитие вторичной иммунологической недостаточности.

Гистологическое исследование слизистой оболочки околоносовых пазух у 6 пациентов с мицетомой околоносовых пазух (24%) и у пациентов с хроническим синуситом бактериально-грибковой этиологии выявило различной степени воспалительные изменения с присутствием полиморфноядерных лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток и в 5 случаях — мицелия гриба. Грибковая инвазия с поражением глубоких слоев и вовлечением сосудов была обнаружена у 2 пациентов, что подтвердило клинические данные инвазивного грибкового процесса.

Выводы:

1. Грибковое поражение околоносовых пазух встречается у 14% пациентов с хроническим риносинуситом. В 67% случаев выявлены грибы рода *Aspergillus*, в 27,9% — грибы рода *Candida*.

2. Среди факторов риска, выявленных у пациентов с грибковым синуситом, наиболее значимыми являлись нерациональная антибактериальная терапия в 20,9%, сахарный диабет в 11,6%, ятрогенные причины в 49,5% и неблагоприятная экологическая обстановка в 7% случаев.

3. Комплексное обследование пациентов с подозрением на грибковое поражение носа и околоносовых пазух с использованием клинического, эндоскопического, микологического, рентгенологического (РКТ), гистологического исследования повышает уровень диагностики заболевания.

4. Иммунологическое обследование выявило снижение показателей клеточного и гуморального звена иммунитета, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов у пациентов с инвазивной формой грибкового риносинусита. В случаях с хроническим риносинуситом, ассоциированным с грибковой инфекцией — нарушение клеточного звена и фагоцитарные дисфункции. В случаях мицетома (грибкового шара) и поверхностного синоназального микоза достоверных нарушений иммунного статуса не выявлено.

5. Гистологическое исследование помимо морфологических изменений воспалительного и деструктивного характера позволяет выявить инвазивное грибковое поражение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотный Д.И., Волосевич Л.И., Карась А.Ф. и др. Роль грибковой микрофлоры в развитии полипозного риносинусита // I съезд микологов России. Тез. докл. — М.: Национальная академия микологии, 2002. — С. 81-382.

2. Красножен В.Н., Хайритонов З.Х., Глушко Н.И. Роль плесневых и дрожжевых грибов в формировании хронических риносинуситов // Успехи медицинской микологии. Материалы первого всероссийского конгресса по медицинской микологии. — М., 2003. — Т. 2. — С. 246-247.

3. Кунельская В.Я. Микозы в оториноларингологии. — М.: Медицина, 1989. — 320 с.

4. Лопатин А.С. Грибковые заболевания полости носа и околоносовых пазух: современное состояние проблемы / А.С. Лопатин // Актуальные проблемы современной ринологии. Материалы конференции, посвященной пятилетию российского общества ринологов. — М.: Пресса, 1997. — С. 39-48.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru