

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ МИКОТИЧЕСКИЙ РИНОСИНУСИТ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Козлова Я.И. (доцент)*, Климко Н.Н.
(заведующий кафедрой)**

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии), Санкт-Петербург, Россия

© Козлова Я.И., Климко Н.Н., 2013

Аллергический микотический риносинусит (АМРС) – это относительно новое заболевание, патогенез которого до настоящего времени является предметом многочисленных споров. Проявления АМРС варьируют от назальных полипов и незначительного количества аллергического муцина с включениями гифов грибов до интенсивного атопического процесса с массивной экспансией микромицета в соседние ткани с развитием соответствующих осложнений. В обзоре представлены современные данные о клинической картине и критериях диагностики, которые помогут практикующим врачам своевременно выявить АМРС и выбрать оптимальную тактику лечения.

Ключевые слова: аллергический микотический риносинусит, *Bipolaris* spp., микозы, микромицеты

ALLERGIC FUNGAL RHINOSINUSITIS. A REVIEW OF LITERATURE

**Kozlova Y.I. (associate professor of the
chair), Klimko N.N. (head of the chair)**

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology), St. Petersburg, Russia

© Kozlova Y.I., Klimko N.N., 2013

Allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) is a relatively new disease, the pathogenesis of which to date is the subject of much debate. Manifestations of AFRS range from nasal polyps and insignificant quantity of allergic mucin with inclusions of fungal hyphae to atopic intensive process with a massive expansion of micromycete to the surrounding tissue with the development of relevant complications. This review presents the current data about clinical presentation and diagnostic criteria that will help clinicians to quickly identify AFRS and select the optimal treatment strategy.

Key words: allergic fungal rhinosinusitis, *Bipolaris* spp., fungus, mycosis

Воспалительные заболевания околоносовых пазух занимают одно из ведущих мест в структуре ЛОР-заболеваний. Различными формами риносинуситов страдает свыше 20% населения нашей планеты [1]. Широкое применение мало инвазивных способов хирургических вмешательств, а также использование новых фармакологических препаратов обеспечили значительный прогресс в диагностике и лечении данной патологии, однако заболеваемость хроническим риносинуситом в последние десятилетия не снижается. Напротив, имеет место существенный рост частоты синуситов, вызванных нетипичными возбудителями - микромицетами [2].

Первые описания микотических поражений околоносовых пазух относят к концу XIX века. В 1883 году Shubert P., а затем в 1889 году Mackenzie J. и Siebermann H. опубликовали наблюдения поражений верхнечелюстных пазух, вызванных *Aspergillus* sp. Аспергиллез лобной пазухи был впервые описан в 1933 году Adams W. Все авторы характеризовали представленные случаи как исключительно редкие. За последнее десятилетие распространенность микотических риносинуситов значительно возросла. По данным Таху J.B. [1], у 6-12% пациентов, страдающих хроническим синуситом, при культуральном или гистологическом исследовании выявляют микромицеты. Отечественные авторы описывают выделение микромицетов или микромицетов в ассоциации с бактериями более чем у половины больных, страдающих разными формами хронических синуситов [3, 4].

Микотические риносинуситы – это воспалительные поражения полости носа и околоносовых пазух, связанные с присутствием микромицетов. Можно выделить две группы факторов, влияющих на рост частоты данного заболевания. Во-первых, увеличение популяции иммунокомпрометированных пациентов (широкое распространение новых медицинских технологий: интенсивная цитостатическая и иммуносупрессивная терапия, трансплантация органов и тканей; пандемия ВИЧ-инфекции; нерациональное использование антибактериальных препаратов и глюкокортикостероидов). Во-вторых, совершенствование методов диагностики поражений околоносовых пазух (более современные методы забора и лабораторного исследования материала, применение спиральной КТ и МРТ для диагностики мицетом) [5, 6].

На основании клинических и патоморфологических признаков поражения тканей микотические риносинуситы разделяют на две большие группы [2]:

1. Экстрамукозные (неинвазивные) микотические риносинуситы:

- поверхностный синоназальный микоз;
- мицетома или грибной шар (fungus ball);
- аллергический микотический риносинусит.

2. Интрамукозные (инвазивные) микотические

* Контактное лицо: Козлова Яна Игоревна,
тел.: (812) 303-51-46

риносинуситы:

- острый (скоротечный);
- хронический гранулематозный.

Из всех форм синуситов грибковой этиологии чаще всего выявляют поверхностный синоназальный микоз, хроническую форму инвазивного микотического синусита и мицетому околоносовых пазух [7].

При поверхностном синоназальном микозе микромицеты обнаруживают на поверхности слизистой оболочки в составе корочек, которые по внешнему виду могут напоминать заплесневелый хлеб. Часто это является характерным симптомом присоединения грибковой инфекции после различных хирургических манипуляций, длительного присутствия тампона или интубационной трубки. Поверхностный синоназальный микоз может развиваться у больных сахарным диабетом. Мицетомы (грибной шар) – это плотное экстрамукозное образование, состоящее из сплетенных гифов гриба в разных стадиях распада, при отсутствии внедрения в подлежащие ткани, а также без признаков эозинофильного муцина. Мицетомы верхнечелюстной пазухи часто имеют одонтогенную природу и вызывается попаданием в пазуху пломбировочного материала. Хронический инвазивный микотический риносинусит характеризуется гиперпластическими, гранулематозными изменениями слизистой оболочки. Инвазия микотических масс вызывает разрушение костных стенок, приводит к распространению процесса в орбиту, щечную область, твердое небо, головной мозг. Часто пациент обращается за помощью уже тогда, когда имеют место визуальные проявления болезни [7, 8].

По сравнению с другими формами микотических риносинуситов установление диагноза АМРС наиболее затруднительно. АМРС и сейчас является предметом многочисленных споров в отношении патогенеза, диагностики, классификации и оптимального лечения. По результатам исследований, проведенным в настоящее время, АМРС – это хроническое, неинвазивное воспалительное заболевание околоносовых пазух, характеризующееся наличием микромицетов в аллергическом муцине и выявлением у больных специфических IgE к грибковым аллергенам [9].

Аллергический микотический риносинусит был впервые описан как клинический случай Safirstein B. в 1976 году. По данным современных авторов, этой патологией страдает от 5 до 10% больных хроническим риносинуситом. Предполагают, что заболеваемость АМРС зависит от географического региона. С наибольшей частотой АМРС выявляют в умеренных широтах, где относительно высокая влажность атмосферного воздуха [10].

Этиология.

Ранее считали, что основными возбудителями АМРС, так же как и аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), являются *Aspergillus* spp. Это

предположение было подтверждено в исследовании Katzenstein A. (1983), в котором у пациентов с АМРС было продемонстрировано повышение специфических IgE к *Aspergillus flavus*. При дальнейших культуральных исследованиях больных АМРС Cody D. с соавторами (1994) обнаружили, что в формировании этой патологии могут участвовать и другие микромицеты. На современном этапе ведущую роль исследователи отводят опак(фео)гифомицетам, в частности *Bipolaris* spp. [9, 10]. Manning S. и соавт. (1991) обследовали 263 пациентов с АМРС. При культуральном исследовании у 168 человек были выявлены микромицеты. Опако(фео)гифомицеты идентифицировали в 87% случаев, а *Aspergillus* spp. – только в 13%.

Опако(фео)гифомицеты широко распространены в природе [11], многие из них являются патогенами растений. Инфицирование происходит при ингаляции возбудителя. Также к темноокрашенным грибам принадлежат *Alternaria* spp., *Cladophialophora bantiana*, *Curvularia* spp. У иммунокомпрометированных пациентов опак(фео)гифомицеты могут вызывать диссеминированную инфекцию с формированием абсцессов головного мозга [5].

Патогенез.

Ранее АМРС рассматривали как инфекционное заболевание, сейчас большинство исследователей поддерживают иммунологическую теорию, согласно которой АМРС – это IgE-опосредованная аллергия. Существуют сторонники и противники компромиссной теории, объединяющей оба процесса в патогенезе этого заболевания.

Предполагают, что АМРС и АБЛА имеют сходные механизмы патогенеза, а именно – развитие I и III типов реакций гиперчувствительности по Gell и Cumbs в ответ на ингаляционные грибковые антигены. Эта иммунологическая теория опирается на работу Manning S. и Holman M. (1998), которые предложили цикл из начальной антигенной стимуляции, а затем реакции гиперчувствительности, в результате которой возникает воспаление. В своем эксперименте эти исследователи выявили у 82% больных АМРС специфические IgE к *Bipolaris* spp. Также у этих пациентов была положительная кожная проба с *Bipolaris* spp. Дополнительно авторы сравнивали слизистую оболочку 14 пациентов с АМРС и 10 – с хроническим риносинуситом. В результате, у больных АМРС преобладало эозинофильное воспаление, тогда как в контрольной группе количество эозинофилов и нейтрофилов было равным. На основании полученных данных сделан вывод, что АМРС не инфекционный, а аллергический процесс.

Однако в дальнейших исследованиях, направленных на изучение патогенеза АМРС, было отмечено, что у некоторых пациентов нет атопии. Альтернативная теория была предложена Ponikau J. с соавторами (1999), в которой продемонстрировано присутствие микромицетов в околоносовых пазухах у 93% боль-

ных после оперативного лечения по поводу любой формы хронического риносинусита. По данным этого исследования, микогенную сенсibilизацию наблюдали редко. Встал вопрос: почему у одних пациентов развивается АМРС, а у других нет?

Collins M. и соавторы предложили компромиссную теорию, в которой АМРС представлен как результат локальной, а не системной гиперчувствительности [12]. Данное исследование основывали на определении специфических IgE к грибковым антигенам в самом муцине. Выявили, что реакция может быть полностью локализована в носовой полости и околоносовых пазухах без системного участия. Эта теория объясняет, что не все пациенты АМРС имеют признаки системной аллергии. Наконец, Pant и соавторы в своем исследовании показали роль гуморального иммунитета в патогенезе АМРС [13]. Они отмечали повышение специфических IgG к грибковым антигенам в аллергическом муцине пациентов с хроническим риносинуситом.

Таким образом, наилучшим объяснением патогенеза АМРС представляется его многофакторность, а дальнейшие исследования в этой области актуальны и в настоящее время.

Диагностика.

Диагностику начинают с тщательно собранного анамнеза заболевания. АМРС страдают, в основном, молодые иммунокомпетентные люди (средний возраст – 22 года). Как правило, это пациенты с хроническим риносинуситом, у которых неэффективно стандартное медикаментозное лечение. В анамнезе возможны неоднократные хирургические вмешательства по поводу рецидивов полипоза носа. У 50-75% таких больных выявляют бронхиальную астму. При тяжелом течении заболевания возможно вовлечение в патологический процесс структур глазницы и полости черепа с развитием экзофтальма и других осложнений [9].

В 1994 году Bent J. и Kuhn F. опубликовали свои диагностические критерии, которые основывали по гистологическим, рентгенологическим и иммунологическим характеристикам заболевания.

Таблица

Диагностические критерии Bent и Kuhn, 1994

Большие критерии	Малые критерии
1. 1 тип аллергических реакций	1. Бронхиальная астма
2. Назальные полипы	2. Односторонний характер поражения
3. Характерные КТ признаки	3. Костные эрозии
4. Эозинофильный муцин без инвазии	4. Выделение культуры микромицетов
5. Положительная кожная проба с грибковым антигеном	5. Кристаллы Шарко-Лейдена
	6. Эозинофилия сыворотки крови

В настоящее время эти критерии можно использовать в качестве стандартов диагностики АМРС. Для постановки диагноза необходимо, чтобы у пациента присутствовали все большие критерии. Малые критерии служат для подтверждения диагноза и могут быть описаны в отдельных клинических случаях.

При осмотре больных АМРС обычно выявляют признаки хронического риносинусита с явлениями отека, гиперемии слизистой оболочки и наличие полипов. Далее для подтверждения критериев диагностики используют эндоскопические, гистологические, микологические (культуральные, микроскопические), рентгенографические (КТ и МРТ) и лабораторные методы.

При проведении эндоскопии полости носа и околоносовых пазух выявляют аллергический муцин (золотисто-коричневый секрет густой консистенции, напоминающей арахисовое масло). Слизистая оболочка околоносовых пазух гипертрофирована и полипозно изменена. При АМРС процесс часто односторонний. Отметим, что именно уникальный аллергический грибковый муцин, а не окружающая слизистая оболочка является надежным индикатором болезни. С помощью эндоскопии полости носа и околоносовых пазух можно также произвести прицельную биопсию патологически измененных тканей для дальнейшего гистологического исследования.

Решающее значение для подтверждения диагноза имеет гистологическая картина. Выявляют плотно спаянные грибковые гифы, окруженные слизью с обилием эозинофилов, и кристаллы Шарко-Лейдена, что формирует аллергический муцин. При АМРС не должно быть инвазии микромицетов под эпителий слизистой оболочки. Микроскопическое исследование мазка из полости носа и околоносовых пазух направлено на выявление мицелия грибов. При культуральном исследовании происходит окончательная верификация микромицетов.

Наиболее информативным методом лучевой диагностики для этой формы хронического риносинусита является рентген-компьютерная томография, с помощью которой наиболее точно можно идентифицировать массы высокой плотности в просвете пазух, а также обнаружить признаки эрозии и деформации кости (проптозы). При подозрении на вовлечение в процесс структур орбиты или полости черепа проводят МРТ-исследование. Участие костных структур в патологическом процессе в 10 раз выше при АМРС, чем при других формах хронического риносинусита. Ремоделирование и истончение костных стенок устанавливают в большом количестве случаев (до 56%), чаще на орбите, а затем – в передней, задней и средней черепной ямке [14]. Некоторые авторы зафиксировали высокий уровень экзофтальма, особенно, в педиатрической практике. По данным Campbell J., примерно 50% детей, страдающих АМРС, имели орбитальные эрозии [15].

Из лабораторных признаков АМРС основными являются увеличение количества эозинофилов в периферической крови, повышение уровня общего IgE, выявление специфических IgE и IgG к грибковым антигенам в сыворотке крови. Уровень общего IgE при АМРС обычно высокий и составляет более 1000 ЕД/мл [10]. В своих исследованиях Mabry R. и соавторы (1998; 2000) обнаружили у больных АМРС сенсibil-

лизацию к широкому спектру грибковых и негрибковых аллергенов и подчеркивали, что все больные, как правило, страдали атопией.

При проведении кожного тестирования для АМРС характерна положительная проба с *Bipolaris* spp., *Aspergillus* spp. и другими грибковыми аллергенами.

Лечение.

Для выбора правильной тактики лечения нужно учитывать все особенности патогенеза АМРС. Оптимальная терапия должна включать следующие этапы [9]:

- элиминацию аллергена;
- противоаллергическую терапию (назальные стероиды, антигистаминные препараты);
- оральные глюкокортикостероиды;
- хирургическое лечение (удаление аллергического муцина и дренаж синусов);
- иммунотерапию (направленную на грибковые, бытовые, пыльцевые, эпидермальные аллергены).

Применение комплексного лечения, а именно – активной лекарственной терапии в комбинации с хирургическим вмешательством, позволяет добиться наилучших результатов и является важным аспектом для предотвращения рецидивов заболевания. Лекарственная терапия чаще всего предполагает подготовку к операции.

Хирургическое лечение АМРС направлено на удаление аллергического муцина, как антиген-стимулирующего фактора. Ранее традиционные операции были более агрессивными, с удалением слизистой оболочки. В настоящее время широко применяют мало инвазивные способы оперативного лечения. Использование современных эндоскопических методов для удаления полипов позволяет сохранить целостность невовлеченной в патологический процесс слизистой оболочки [16]. К сожалению, даже, несмотря на проведение хирургического вмешательства в полном объеме, часто возможен рецидив заболевания. Медленное накопление аллергического муцина и грибковых гифов может имитировать инвазию и привести к сдавливанию жизненно-важных структур. Кроме того, развивающиеся носовые полипы способствуют искажению анатомии и увеличивают риск кровотечений в операционном поле.

Оральные кортикостероиды стали использовать для лечения АМРС после их успешного применения у больных аллергическим бронхолегочным аспергиллезом. Эффективность оральных кортикостероидов описана в литературе. На фоне их применения рецидивы заболевания протекают в более легкой форме, увеличивается время между ревизионными операциями, уменьшается слизистая оболочка, снижается уровень общего IgE в сыворотке крови [17]. Оптимальной дозы кортикостероидов для лечения АМРС нет. Обычно назначают преднизолон из расчета 0,5 мг/кг/сут. Рекомендуют предоперационную

терапию в течение недели для улучшения хирургического воздействия и уменьшения кровопотери, затем после операции – курс кортикостероидов, продолжительность которого, в среднем, составляет один месяц. Прерывистая терапия может быть использована, если пациент переносит ОРВИ. Применение топических кортикостероидов без хирургического вмешательства является малоэффективным. Обычно их назначают с целью длительной профилактики после завершения курса системных кортикостероидов [8-10].

В последние десятилетия иммунотерапию также считают эффективным методом лечения АМРС. Впервые Mabry R. и соавторы опубликовали результаты применения иммунотерапии у больных АМРС в 1993 году. Курс начинали через 4-6 недель после операции, которая включала полное удаление аллергического муцина для снижения антигенной нагрузки. На фоне лечения пациенты не нуждались в применении оральных кортикостероидов. Однако оптимальная продолжительность иммунотерапии в настоящее время не определена.

Результаты применения антимикотических препаратов для лечения АМРС в настоящее время многочисленны и противоречивы. Kennedy D. и соавторы не выявили улучшения состояния больных после перорального приема тербинафина в течение 6 недель [18]. Некоторые исследователи предлагали вводить препараты интраназально [19]. Таким образом, использование антимикотических препаратов при АМРС требует дальнейшего изучения и не может быть рекомендовано для широкого применения у данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АМРС является относительно новой формой хронического риносинусита. Возможность развития именно микотического поражения носа и околоносовых пазух нужно принимать во внимание при обследовании всех пациентов с трудно поддающимися лечению риносинуситами. Прогноз заболевания серьезный. Нераспознанный АМРС может вызывать значительные повреждения костной ткани, создавая изменения лицевого скелета. Присоединение бактериальной инфекции может способствовать развитию внутричерепных и орбитальных осложнений. В основе патогенеза лежат IgE-опосредованная реакция (тип I) и возникновение иммунных комплексов (тип III). Каскад воспалительных реакций может включать в себя ранее не распознаваемый ответ организма на грибковую инфекцию.

В настоящее время наиболее широко признанными диагностическими критериями являются критерии Bent J. и Kuhn F. Лечение состоит из комбинации хирургического вмешательства с оральными кортикостероидами. Антимикотические препараты в терапии АМРС не используют, хотя и здесь необходимы дальнейшие исследования.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Taxy J.B.* Paranasal Fungal Sinusitis: Contribution of Histopatology to Diagnosis. A Report of 60 Cases and Literature Review // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2006. – Vol. 30. – P. 713-720.
2. *Лопатин А.С., Гамов В.П.* Острый и хронический риносинусит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения. Учебное пособие. – М.: Мед. информ. агентство, 2011. – 72с.
3. *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.: Нац. акад. микологии, 2002. – С. 81-82.
4. *Красножен В.Н., Хайритонов З.Х., Глушко Н.И.* Роль плесневых и дрожжевых грибов в формировании хронических риносинуситов // *Успехи медицинской микологии.* – 2003. – Т. 2. – С. 246-247.
5. *Климко Н.Н.* Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
6. *Пискунов Г.З.* Рецидивирующий риносинусит. Справочник поликлинического врача. – 2005. – №3. – С. 57-60.
7. *Морозова О.В.* Роль грибковой инфекции в этиологии риносинуситов // *Практическая медицина.* – 2012. – №2(57). – С. 201-203.
8. *Морозова О.В.* Особенности диагностики и лечения синуситов, ассоциированных с грибковой инфекцией // *Рос. Оториноларингология.* – 2011 – № 6(55). – С. 101-105.
9. *Glass D., Amedee R.G.* Allergic fungal rhinosinusitis. A Review // *The Ochsner J.* – 2011. – Vol. 11. – P. 271-275.
10. *Marple B.F.* Allergic fungal sinusitis: A review of clinical manifestations and current treatment strategies // *Medical Mycology.* – 2006. – Vol. 44. – S277-S284.
11. *Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В.* Диагностика микозов. – СПб.: СПбМАПО, 2004. – 186 с.
12. *Collins M., Nair S., Smith W., et al.* Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis // *Laryngoscope.* – 2004. – Vol. 114, №7. – P. 1242-1246.
13. *Pant H., Kette F.E., Smith W.B., et al.* Fungalspecific humoral response in eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis // *Laryngoscope.* – 2005. – Vol. 115, №4. – P. 601-606.
14. *Ghegan M.D., Lee F.S., Schlosser R.J.* Incidence of skull base and orbital erosion in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) and non-AFRS // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2006. – Vol. 134, №4. – P. 592-595.
15. *Campbell J.M., Graham M., Gray H.C., et al.* Allergic fungal sinusitis in children // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – Vol. 96, N2. – P. 286-290.
16. *Schubert M.S.* Allergic fungal sinusitis: pathogenesis and management strategies // *Drugs.* – 2004. – Vol. 64, №4. – P. 363-374.
17. *Ryan M.W., Marple B.F.* Allergic fungal rhinosinusitis: diagnosis and management // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2007. – Vol. 15, №1. – P. 18-22.
18. *Kennedy D.W., Kuhn F.A., Hamilos D.L., et al.* Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: a double blind, placebo-controlled study // *Laryngoscope.* – 2005. – Vol. 115, №10. – P. 1793-1799.
19. *Stankiewicz J.A., Musgrave B.K., Scianna J.M.* Nasal amphotericin irrigation in chronic rhinosinusitis // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 16, №1. – P. 44-46.

Поступила в редакцию журнала 14.10.2013

Рецензент: А.В. Соболев

