

Особенности формирования хронических риносинуситов, ассоциированных с грибами рода *Candida*

З. Х. КАЛИМУЛЛИНА, В. Н. КРАСНОЖЕН. Казанская государственная медицинская академия.

В настоящее время заболеваемость риносинуситами остается на высоком уровне. Распространенность хронического риносинусита (ХРС) грибковой этиологии имеет выраженную тенденцию к росту, особенно за последнее десятилетие (В. Я. Кунельская, 1989; А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев, 2001, 2003). По данным клиники Mayo (США), грибы обнаружены в содержимом околоносовых пазух (ОНП) у 96% больных ХРС. В отечественной литературе эпидемиологические данные по микозам ОНП довольно разноречивы, но совершенно однозначно, что более чем у половины больных ХРС выявлены грибы или грибово-микробные ассоциации (Д. И. Заболотный и соавт., 2002). Наиболее частой причиной развития микозов ОНП являются дрожжеподобные грибы рода *Candida* и плесневые микромицеты (*Aspergillus*, *Penicillium*) (А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев, 2001, 2003; Д. И. Заболотный и соавт., 2002). Наиболее часто встречаются «вторичные» микозы, то есть грибковые инфекции, предшественниками которых были первичные заболевания носа и ОНП (Gomer Lierens T., 1998).

Цель исследования

Провести анализ причин, способствующих активизации грибковой инфекции, осложняющей течение ХРС.

Материал и методы

За период с 2002 по 2004 г. обследованы 113 человек в возрасте от 15 до 70 лет, страдающих ХРС в течение от 2 до 16 лет и имеющих рецидивирующее течение заболевания и резистентность к традиционной терапии. Всем больным проведено культуральное микологическое исследование патологического секрета ОНП и слизистой оболочки полости носа, а также эндоскопическое обследование внутриносовых структур с целью выявления аномалий строения остеомаляльного комплекса. Определение циркулирующего антигена *Candida spp.* в сыворотке крови проводилось пациентам с ХРС, ассоциированным с грибами рода *Candida*, для выявления инвазивных форм кандидоза. Рассмотрены IX групп факторов, которые учитывали историю заболевания и жизни, а также объективное состояние пациента (таблица).

Результаты исследования

При культуральном микологическом исследовании у 83 больных ХРС обнаружены условно-патогенные грибы (73,5%). Из них дрожжеподобные грибы рода *Candida* выделены у 60 обследованных, что составило 72,3% (53,1% в общей структуре заболевания), а плесневые микромицеты (*Aspergillus*, *Penicillium*) — у 23 человек (27,7% и 20,4% в общей структуре заболевания). При ассоциации ХРС с грибами рода *Candida* в 96,7% случаев в сыворотке крови определялся циркулирующий антиген *Candida spp.*, наличие которого подтверждает инвазивные формы кандидоза.

Таким образом, кандидозная инфекция осложняет течение ХРС у каждого второго больного и выявляется как в изолированном виде, так и в ассоциации с бактериальной флорой. Проведено изучение влияния комплекса факторов риска в возникновении ХРС, ассоциированного с грибами рода *Candida* (обследуемая группа), в группе сравнения вошли пациенты с ХРС, осложненными плесневыми грибами, контрольную группу составили 30 больных ХРС бактериальной этиологии.

В таблице отражены актуальные причины развития ХРС в выделенных трех этиологических группах.

У больных ХРС, ассоциированным с грибами рода *Candida*, первое место занимают причины, связанные с использованием медикаментозных препаратов, а именно антибиотиков и топических глюкокортикостероидов в разных лекарственных формах, которые выявлялись в 74,2% случаев. Частое назначение системных антибактериальных препаратов при бактериальном воспалении различной локализации является неотъемлемой частью терапии, однако развившийся впоследствии дисбактериоз респираторного тракта и кишечника приводит к усиленному росту условно-патогенных грибов и, в первую очередь, дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Местное применение антибактериальных препаратов (81,7% случаев), в частности, промывание ОНП растворами антибиотиков, как при пункции, так и в послеоперационном периоде имеет широкое распространение, в связи с чем массивная колонизация грибов рода *Candida* здесь вполне очевидна.

Применение ингаляционных кортикостероидов интраназально как фактор риска развития грибковой инфекции

наиболее выражено в группе сравнения (39,1%) в связи с тем, что рост полипов в ряде случаев индуцирован плесневыми грибами, а применение топических кортикостероидов продлевает ремиссию при данной патологии, но не излечивает от грибковой инфекции. Однако интраназальное введение кортикостероидов имеет больший процент в основной группе (21,6%), что, очевидно, связано с применением этих препаратов инъекционно в среднюю носовую раковину при вазомоторном рините, который, возможно, является начальным проявлением кандидозной инфекции. Ингаляционные кортикостероиды, применяемые при бронхиальной астме (у 20% пациентов), оказывают иммуносупрессивное действие и являются частым спутником колонизации грибов рода *Candida*. Из учтенных нами факторов достоверное влияние на развитие ХРС, ассоциированного с грибами рода *Candida*, оказывают: местное применение антибактериальных препаратов ($r=0,48$, $p<0,001$), длительная комбинированная антибиотикотерапия ($r=0,46$, $p<0,001$), частое назначение антибиотиков ($r=0,37$, $p<0,01$) и интраназальное введение кортикостероидов ($r=0,44$, $p<0,01$).

Одной из причин возникновения грибных поражений являются хронические процессы носа и ОНП (66,8% случаев), нарушающие трофику тканей с развитием гипоксии, способствующие ослаблению местных защитных реакций, угнетающие мукоцилиарный клиренс и нарушающие целостность эпителия, которые имели место. Это, прежде всего, ранее не леченный ХРС, аллергический и атрофический риносинуситы. На примере данной группы подчеркивается «вторичная» природа кандидозной инфекции, которая развивается на фоне хронического патологического процесса разной направленности. При этом выявлена корреляция между патологическим ростом грибов рода *Candida* и не леченным ХРС ($r=0,43$, $p<0,01$).

Различные манипуляции и операции челюстно-лицевой области занимают значительное место в разделе предрасполагающих факторов во всех трех группах и составляют 82,3% в обследуемой группе. Сравнительно показателями, можно отметить, что для кандидозной инфекции наиболее значимым фактором риска является длительное пребывание катетеров в пазухах (36,6%), когда возможно и экзогенное инфицирование. При этом отмечается достоверная корреляция ($r=0,47$, $p<0,001$).

Облегчают кандидозную колонизацию и интраназальные манипуляции ($r=0,26$, $p<0,05$). Однако оперативные вмешательства в полости носа и ОНП, сложное пломбирование и экстракция зубов являются ведущими факторами в развитии воспалительного процесса в группе сравнения, которые вызваны плесневыми грибами. В литературе имеются данные, что оксид цинка, используемый в пломбировочном материале, благоприятствует росту грибов рода *Aspergillus* (Willinger B. et al., 1996).

Группа сопутствующих заболеваний создает благоприятный фон для развития ХРС и в обследуемой группе составляет 87,4%. Из них достоверно оказывает влияние на развитие кандидозной инфекции околоносовых синусов наличие у пациента бронхиальной астмы — 20% ($r=0,32$, $p<0,05$), дерматомикозов — 26,7% ($r=0,39$, $p<0,01$), онхимикозов — 21,6% ($r=0,27$, $p<0,05$), кандидозного вульвовагинита у женщин — 35% ($r=0,42$, $p<0,001$). Таким образом, это грибковая инфекция, которая уже персистирует в организме, а развитие кандидоза на фоне бронхиальной астмы, вероятно, имеет ту же природу, что и при аллергическом риносинусите, кроме того, выраженные метаболические сдвиги, которые наблюдаются на фоне приступов, вероятно, потенцируют развитие грибов рода *Candida*.

Бронхиальная астма в группе сравнения наблюдалась у одного пациента (4,3%) и входила в состав аспириновой триады. Неоднократное удаление полипов носа и ОНП через некоторое время приводило к рецидиву заболевания. Очевидно, в данном случае имеют место факт травматизации слизистой оболочки, угнетение иммунитета и общая сенсibilизация организма. Сахарный диабет также является фактором риска, предрасполагающим к кандидозу ОНП за счет глюкозурии и ослабления функции фагоцитов, и наблюдается у 11,6% пациентов обследуемой группы ($r=0,40$, $p<0,01$).

Аномалии строения полости носа создают еще более сложные взаимоотношения внутриносовых структур и ОНП, затрудняют «нормальную» аэродинамику, способствуют застою содержимого в них и угнетению мукоцилиарного клиренса за счет отека или гиперпластических изменений слизистой оболочки и в обследуемой группе составляют 81,2%. При анализе процентного соотношения каждого из факторов в разных этиологических группах создается мнение, что данные наруше-

Факторы риска развития кандидозной инфекции при хронической патологии носа и околоносовых пазух

Факторы риска	Группы			Факторы риска	Группы		
	Обследуемая	Сравнения	Контрольная		Обследуемая	Сравнения	Контрольная
1. Антибиотико- и гормонотерапия ХР и других заболеваний				5. Аномалии строения полости носа			
1. Частое назначение антибиотиков	63,3±12,2	43,5±18,6	53,3±19,6	1. Искривление носовой перегородки	75,0±13,2*	52,2±20,1	53,3±19,6
2. Длительная комбинированная антибиотикотерапия	61,7±12,1*	21,7±14,5	16,7±13,3	2. Утолщение хрящевого отдела носовой перегородки	18,3±9,9	26,1±14,4	13,3±12,9
3. Местное применение антибиотиков	81,7±13,3*	39,1±15,3	46,7±19,2	3. Вариант строения средней носовой раковины в виде <i>concha bulbosa</i>	61,7±12,1*	34,7±15,2	20,0±15,4
4. Применение интраназальных ингаляционных кортикостероидов (КС)	13,3±8,9	39,1±15,3	-	4. Увеличенная решетчатая булла	13,3±8,9	17,4±13,8	13,3±12,9
5. Интраназальное введение КС	21,6±10,2*	-	6,7±6,6	5. Гипертрофия крючковидного отростка	18,3±9,9	39,1±15,3	23,3±15,7
6. Ингаляции КС	20,0±10,1	4,3±4,2	10,0±9,6	6. Аномалии расположения отверстий ОНП	21,6±10,2	21,7±14,5	30,0±15,6
2. Хронические заболевания носа и ОНП				7. Парадоксально изогнутая средняя носовая раковина	20,0±10,1	13,0±8,9	33,3±15,7
1. ХР не леченный	53,3±11,4*	21,7±14,5	16,7±13,3	6. Вредные привычки			
2. Аллергический риносинусит	20,0±10,1	4,3±4,2	6,7±6,6	1. Активное курение	70,0±13,1	65,2±20,8	50,0±19,5
3. Полипозный риносинусит	3,4±3,1	26,1±14,4*	3,3±3,2	2. Пассивное курение	26,7±10,5	30,4±15,1	33,3±15,7
4. Атрофический риносинусит	6,7±6,5	8,7±8,6	23,3±15,7	7. Макроэкология			
3. Операции и манипуляции в челюстно-лицевой области				1. Близость автомагистрали	53,3±11,4	65,2±20,8	23,3±15,7
1. Оперативное вмешательство в полости носа и ОНП	26,7±10,5	86,9±26,3*	23,3±15,7	2. Экологически неблагоприятный район проживания	61,7±12,1	69,6±20,9	33,3±15,7
2. Пункции верхнечелюстных пазух	70,0±13,1	91,3±28,4	56,7±19,6	8. Микроэкология			
3. Длительное пребывание катетеров в ППН	36,6±10,7*	13,0±8,9	6,7±6,6	1. Проживание в каменных и деревянных домах старой постройки	6,7±6,5	30,4±15,1	6,7±6,6
4. Сложное пломбирование зубов	25,0±10,3	56,5±20,3*	16,7±13,3	2. Длительное пребывания в сырых помещениях	6,7±6,5	21,7±14,5	13,3±12,9
5. Экстракция зубов	5,0±4,8	34,7±15,2	10,0±9,6	3. Длительное пребывания в сырых помещениях	6,7±6,5	21,7±14,5	13,3±12,9
4. Отягощенный преморбидный фон				4. Проживание в новостройках	3,4±3,1	26,1±14,4	10,0±9,6
1. Бронхиальная астма	20,0±10,1*	4,3±4,2	-	9. Профессиональные вредности			
2. Дерматомикозы	36,6±10,7*	13,0±8,9	-	1. Контакт с антибиотиками	6,7±6,5*	-	-
3. Онихомикозы	30,0±10,2*	17,4±13,8	10,0±9,6	2. Химическое производство	5,0±4,9	8,7±8,6	20,0±15,4
4. Кандидозный вульвовагинит	35,0±10,6*	8,7±8,6	16,7±13,3	3. Пыльное производство	3,4±3,1	26,1±14,4*	6,7±6,6
5. Сахарный диабет	18,3±9,9*	-	6,7±6,6	4. Работа на складах, овощехранилищах	-	34,7±15,2	10,0±9,6
6. Частые ОРВИ	81,7±13,3	73,9±26,0	53,3±19,6				
7. Хронический тонзиллит	70,0±13,1	56,5±20,3	66,7±19,8				
8. Хронический отит	15,0±9,0	8,7±8,6	20,0±15,4				

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий.

ния способствуют хронизации воспалительного процесса околоносовых синусов независимо от вида возбудителя. Однако наиболее распространенные аномалии в обследуемой группе — это искривление носовой перегородки (68,3%) и вариант строения средней носовой раковины в виде *concha bulbosa* (53,3%), где и отмечены достоверные корреляции ($r=0,38$, $p<0,01$ и $r=0,36$, $p<0,01$ соответственно).

Вредные привычки у пациентов обследуемой группы отмечались в 71,2% случаев и разделены на активное ($r=0,32$, $p<0,05$) и пассивное курение. Компоненты табачного дыма угнетают местные факторы иммунитета, мукоцилиарный клиренс, ведут к гиперпластическому перерождению слизистой оболочки и изменению количества бокаловидных клеток, формирующих секрет слизистых оболочек. Все это благоприятствует развитию хронической инфекции, в том числе кандидозной этиологии.

Важное место занимают и макроэкологические факторы, включающие в себя проживание в экологически неблагоприятном районе и близость автомагистрали (у 42% больных обследуемой группы), так как ксенобиотики окружающей среды вызывают угнетение Т-клеточного звена иммунитета и способствуют развитию вторичных иммунодефицитов, что является важным условием для развития грибковой инфекции.

Значение микробиологических факторов составляет в обследуемой группе 11,2% и является не столь важным для группы сравнения — 28,2%, так как именно плесневые микроорганизмы, являясь экзогенными, присутствуют не только в строительной, домашней, но и в производственной пыли. Это же относится и к факторам производственной вредности, которые в обследуемой группе составляют 8,3%. Наиболее значимым среди них для кандидозной инфекции является контакт с антибиотиками, он выявлен у 6,7% обследуемых, а коэффициент корреляции составил $r=0,50$, $p<0,001$.

Таким образом, из 42 учтенных нами факторов риска выявлено 16 достоверно связанных с формированием кандидозной инфекции при ХРС, включая частое применение антибиотиков, длительную комбинированную антибиотикотерапию, местное применение антибактериальных средств, интраназальное введение кортикостероидов, не леченный хронический риносинусит, длительное пребывание катетеров в придаточных пазухах носа, интраназальные манипуляции, наличие у пациента бронхиальной астмы, дермато- и онихомикоза, кандидозного вульвовагинита и сахарного диабета, искривления носовой перегородки, варианта строения носовой раковины в виде *concha bulbosa*, а также активное курение и профессиональный контакт с антибиотиками.

Для развития аспергиллезной инфекции при ХРС имеют значение другие факторы риска, такие как: применение интраназальных ингаляционных кортикостероидов, полипозный риносинусит, оперативные вмешательства в полости носа и ОНП, сложное пломбирование и экстракция зубов, проживание в домах старой постройки и в районе новостроек, наличие плесени в доме, работа на пыльном производстве, складах и овощехранилищах.

Таким образом, большинство факторов, способствующих развитию грибковой инфекции при хронической патологии носа и ОНП, являются управляемыми и на них можно воздействовать. Так, прежде всего, необходимо назначение антибиотиков строго по показаниям, с учетом чувствительности определяемой микрофлоры к ним или данных анамнеза (неоднократное применение антибиотика). Применение же топических глюкокортикостероидов при некоторых заболеваниях, таких как бронхиальная астма, является обязательным, и они назначаются на длительный срок, поэтому необходимо помнить о возможности активации грибов рода *Candida* и развитии грибковой инфекции и в связи с этим включать в состав лечения антимикотики. Своевременная санация очагов воспаления в области носа и ОНП, устранение аномалий остеомеатального комплекса предупреждает развитие хронической инфекции, в том числе и кандидозной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. — М.: ООО «Бином-пресс», 2003. — 440 с.
2. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. — М.: «Триада-Х», — 2001. — 472 с.
3. Кунельская В. Я. Микозы в оториноларингологии. — М.: Медицина. — 1989. — 320 с.
4. Заболотный Д. И., Вольская О. Г., Зарицкая И. С. Особенности состава микробиоты при заболеваниях верхних дыхательных путей и уха. // I съезд микологов России. Тезисы докладов. — М.: Изд. «Национальная академия микологии». — 2002. — С. 282.
5. Willenger B., Beck Mannagetta J., et al. Effect of zinc oxide on aspergillus species: a possible causes of local noninvasive aspergillosis of the maxillary sinus. // Mycoses. — 1996. — V. 39. — № 1. — P. 20-25.
6. Gomer Lierens T., Palomar V., Ruiz Giner Egidio A., Lattore J., Romeu C. Fungal sinusitis. Report of four cases. // Acta Otorhinolaringol Esp. — 1998. — V. 49. — № 3. — P. 241-244.