



В завершении отметим, что мы используем описанный способ наведения гортанных щипцов как в клинических, так и в педагогических целях при обучении клинических ординаторов и врачей циклов повышения квалификации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас оперативной оториноларингологии / Под ред. В. С. Погосова. – М.: Медицина. – 1983. – 416 с.
2. Супрунов В. К. Доброкачественные опухоли гортани // В кн.: Хирургические болезни глотки, гортани и пищевода / Под ред. В. Г. Ермолаева. – М.: Медгиз, 1954. – 485 с.
3. Удостоверение на рац. предложение № 1311 от 29.02.88 г. Г. В. Вержбицкий. Способ подведения гортанных щипцов при эндоларингеальных операциях. – Новокузнецк, 1988.

**Вержбицкий** Геннадий Вацлавич – докт. мед. наук, профессор каф. оториноларингологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. Городская Покровская больница. 199106, Санкт-Петербург. В. О., Б. П., д. 85, тел.: 8-812- 322-25-57.

УДК: 612.119-089.843-06:[616.211+616.831]-002.72

## СЛУЧАЙ РИНОЦЕРЕБРАЛЬНОГО МУКОРМИКОЗА У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

С. А. Карпищенко<sup>1</sup>, Е. С. Утимишева<sup>2</sup>, О. И. Долгов<sup>1, 2</sup>, В. Н. Овечкина<sup>2</sup>,  
О. С. Успенская<sup>2</sup>, А. Г. Волкова<sup>2</sup>, Т. С. Богомолова<sup>3</sup>

## CASE OF RHINOCEREBRAL MUCORMYCOSIS IN PATIENT AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION

S. A. Karpischenko, E. S. Utimischeva, O. I. Dolgov, V. N. Ovechkina,  
O. S. Uspenskaya, A. G. Volkova, T. S. Bogomolova

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова

(Зав. каф. оториноларингологии с клиникой – проф. С. А. Карпищенко;

<sup>2</sup>Клиника «Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой»  
(Директор клиники – проф. Б. В. Афанасьев)

<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,  
НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина  
(Директор НИИ медицинской микологии – проф. Н. В. Васильева)

*В статье приведен случай развития инвазивного мукоормикоза у пациентки после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.*

*Подробно описаны клинические проявления заболевания, динамика поражения околоносовых пазух, проведение хирургического эндоскопического вмешательства в условиях панцитопении.*

*Авторы приходят к выводу, что при соответствующей подготовке даже у пациентов с низкими показателями свертывающей системы крови возможно проведение эндоскопической ринохирургии по показаниям. Описываемая в статье риноцеребральная форма мукоормикоза характеризуется высокой летальностью даже при массивной противогрибковой терапии в сочетании с хирургическим лечением.*

**Ключевые слова:** мукоормикоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, эндоскопическая ринохирургия.

**Библиография:** 19 источников.



The article is describe case of invasive form of mucormycosis in patient after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation.

The clinical manifestations of the disease, the dynamics of destruction of the paranasal sinuses and endoscopic surgical intervention in pancytopenia are described in detail.

The main conclusion: this type of laser resection is the most effective in comparison with chordectomy and arytenoidectomy.

The authors conclude, that with appropriate training, even in patients with low levels of blood coagulation, endoscopic sinus surgery may be performed. Despite massive antifungal therapy in combination with surgical treatment, rhinocerebral form of mucormycosis is characterized by high mortality.

**Key words:** mucormycosis, hematopoietic stem cells transplantation, endoscopic sinus surgery.

**Bibliography:** 19 sources.

Воспалительные поражения околоносовых пазух занимают одно из ведущих мест в структуре ЛОР-заболеваний и составляют, по данным различных авторов, от 15 до 36% среди всех больных, находящихся на стационарном лечении [8]. В последнее десятилетие наблюдается рост числа поражений ЛОР-органов, обусловленных условно-патогенными грибами, паразитирующими на слизистых оболочках [2]. Это связано с существенным увеличением факторов риска их развития, среди которых ведущие позиции занимают иммунодефицитные состояния, вызванные длительным использованием глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов при лечении онкологических заболеваний, болезней крови, СПИДе, дисбиоз как следствие массивной антибактериальной терапии, а также соматическая патология, в частности сахарный диабет, бронхиальная астма и др. [5].

Оппортунистические микозы занимают особое место среди всех грибковых заболеваний, поскольку их возникновение и последующее развитие патологических процессов происходят у иммунокомпроментированных пациентов [4]. Реципиенты, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), особенно от неродственного донора, имеют высокий риск развития бактериальных и грибковых инфекций, в том числе вызванных условно-патогенными микроорганизмами за счет длительной гранулоцитопении, дефекта системы фагоцитоза, нарушения клеточного и гуморального иммунитета, функциональной асплинии. Доля больных с гемобластомами, у которых развиваются редкие инвазивные формы грибковых инфекций, имеет тенденцию к увеличению во всем мире [18]. Частота инвазивных микозов у пациентов после алло-ТГСК составляет 7–33%, общая летальность от этого вида осложнений, даже при активной терапии, достигает 90% [6].

В последнее время в мировой литературе стали появляться публикации о случаях инвазивного поражения околоносовых пазух (ОНП), обусловленных зигомикозом (муکورмикозом). Впервые зигомицеты были описаны А. Paltauf в 1885 г. [5]. Эти низшие грибы, патогенные для человека, относятся к отделу *Zygomycota*, подотделу *Mucoromycotina*, порядку *Mucorales* (мукоровые) [10]. Порядок включает, по разным системам, от 6 до 8 семейств (около 250 видов). Они являются самыми многочисленными грибами, включают в себя представителей родов *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichteimia (Absidia)*, *Rhizomucor* и *Apoophysomyces* [3, 9].

Мукоровые грибы распространены повсеместно. Они обитают в почве, часто встречаются в гниющих отходах и пищевых продуктах, особенно в хлебе и зерне [1]. Ведущие пути передачи: дыхательный, чрескожный, алиментарный. Культуры грибов довольно крупные, активно развиваются на искусственных питательных средах, колонии серовато-белого, коричневого или бурого цветов. При микроскопическом исследовании для этого вида грибка характерен широкий ветвящийся несептированный мицелий, на вершине которого в большом количестве формируются спорангиеносцы с темноокрашенными шаровидными спорангиями [3, 9].

Муکورмикоз является третьим по распространенности инвазивным микозом после кандидоза и аспергиллеза, встречающимся у пациентов с гематологическими заболеваниями и перенесших аллогенную трансплантацию стволовых клеток [12].

Основными клиническими вариантами муکورмикоза являются: риноцеребральный, легочный, с первичным поражением кожи и подкожной клетчатки, диссеминированный и гастроинтестинальный [1, 7, 14, 17, 19].

В структуре мукормикозов риноцеребральная форма составляет 50% от общего количества случаев и протекает как острая инфекция, в подавляющем большинстве случаев с летальным исходом [7, 18]. Помимо иммуносупрессии предрасполагающим фактором для развития этого заболевания является наличие у пациента сахарного диабета.

Мы представляем случай риноцеребрального мукормикоза у пациентки после неродственной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

*Пациентка М., 15 лет, находилась на лечении в институте детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой с диагнозом острый миелоидный лейкоз, M2 FAB, t(8; 21) после аллогенной неродственной трансплантации костного мозга, II клиничко-гематологическая ремиссия от 01.2011, аллогенная неродственная трансплантация костного мозга 07.2011. Ранний посттрансплантационный период осложнился острой реакцией трансплантат против хозяина (РТПХ) 1-й степени (кожа 1 ст.). В последующем развилась хроническая РТПХ, распространенная форма с поражением слизистых оболочек (ротовая полость, глаза) и легких. Данное состояние предполагало длительную иммуносупрессивную терапию глюкокортикостероидами, что способствовало развитию стероидного сахарного диабета и инфекционных осложнений. У пациентки диагностирована двусторонняя интерстициальная пневмония смешанного генеза (CMV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis carinii*). Дыхательная недостаточность III степени. Вероятный инвазивный аспергиллез легких (*Asp. fumigatus*, *Asp. nidulans*). На 157-й день после алло-ТГСК возникли пневмомедиастинум, ограниченный пневмоторакс, распространенная подкожная эмфизема. Со стороны гемопоэза наблюдалась гипофункция трансплантата (нейтропения II ст., анемия III ст., тромбоцитопения IV).*

*Консервативная терапия включала иммуносупрессию: такролимус, метипред, сиролимус.*

*Сопроводительная терапия: лейкостим, эуфиллин, флуифорт, сингуляр, омегапризол, инсулин, нутрифлекс, берлитион, церебролизин, мильгамма, октагам, альбумин, смуф-липод, оксена, лазикс, нитроглицерин, реланиум, фентанил, ардуан, прозерин, инфузионно-метаболическая терапия.*

*Противомикробная терапия, которую пациентка получала в период пребывания в стационаре, проводилась в полном объеме и при необходимости корректировалась клиническим микологом. За время пребывания в стационаре пациентка получала ципринол, сумамед, вифенд, бисептол, амоксиклав, сульцеф, ванкомицин, клиндамицин, доксициклин, амфолип, меронем, таваник, зивокс, ноксафил, тазоцин, кансидас.*

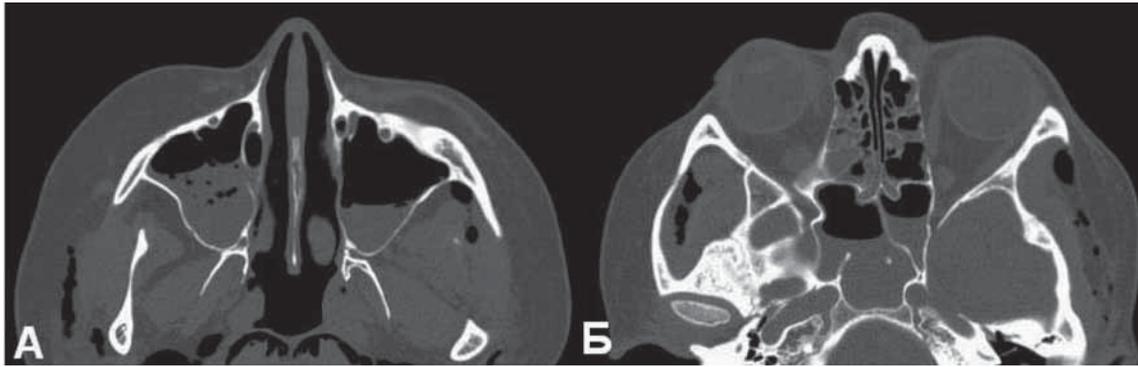
*27.02.2012 пациентку начали беспокоить головные боли, отмечались снижение зрения на левый глаз, опущение верхнего века слева, отек щек, слизисто-геморрагическое отделяемое из носовых ходов, ощущение онемения в области лица.*

*При осмотре: состояние пациентки тяжелое по основному заболеванию и сопутствующей патологии. При пальпации определяется подкожная эмфизема шеи, грудной клетки. Передняя риноскопия: слизистая оболочка носа отечная, в носовых ходах серозно-геморрагическое отделяемое. Носовое дыхание умеренно затруднено. Умеренный отек в области щек с двух сторон, пальпация и перкуссия области проекции верхнечелюстных пазух чувствительны. Отмечен птоз века левого глаза.*

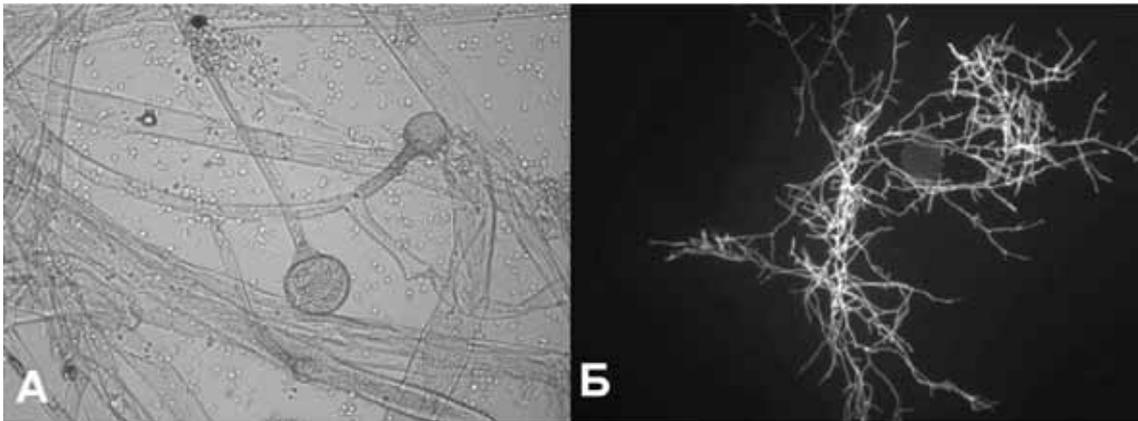
*Выполнена компьютерная томография околоносовых пазух, наблюдается поражение верхнечелюстных, клиновидных пазух и клеток решетчатого лабиринта, костно-деструктивных изменений в зоне сканирования не выявлено (рис. 1). Большая осмотрена офтальмологом, заключение: синдром верхушки орбиты, периферический синдром Горнера.*

*В целях санации очага инфекции и выявления возбудителя под местной анестезией Sol. Lidocaini 10% 2 мл выполнена лечебно-диагностическая пункция верхнечелюстных пазух, получено гнойное отделяемое с обеих сторон, установлен ПВХ катетер в обе верхнечелюстные пазухи. Материал направлен на бактериологическое и микологическое исследование. При микроскопии выявлен мицелий зигомицет. В посеве содержимого носовых пазух: рост *Lichteimia corymbifera* (рис. 2).*

*В последующие дни отмечалось отсутствие убедительной положительной динамики. Подкожная эмфизема нарастала, распространялась на ткани лица, отмечалась крепитация в области щек. Из левой половины носа открылось выраженное кровотечение, ПВХ катетер*



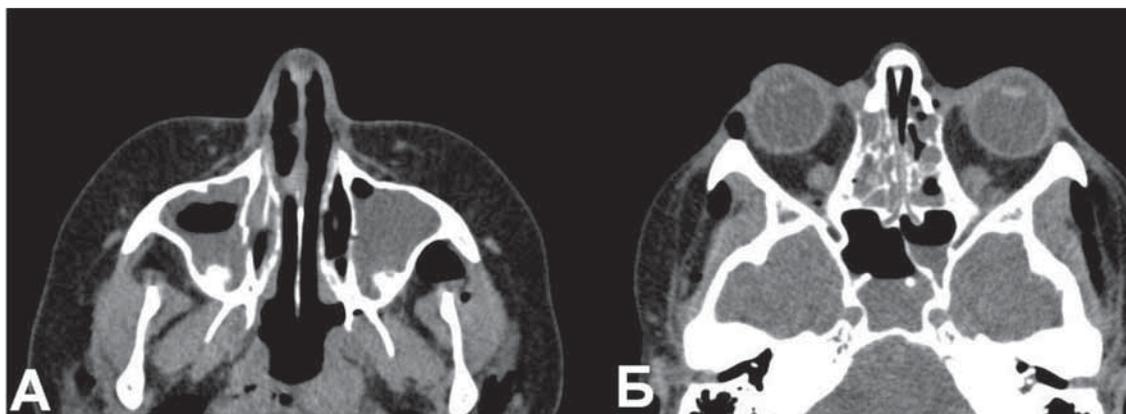
**Рис. 1.** Компьютерная томография околоносовых пазух от 02.03.2012: А – затенение верхнечелюстных пазух; Б – затенение клеток решетчатого лабиринта и клиновидных пазух.



**Рис. 2.** А – несептированный мицелий, делящийся под углом 90° (электронная микроскопия); Б – люминесцентная микроскопия мицелия.

был удален, кровотечение остановлено при помощи гемостатической губки. Вместе с тем продолжались ежедневные промывания правой верхнечелюстной пазухи растворами антисептиков. Спустя трое суток во время очередного промывания возникла отечность щечной области. Повторная компьютерная томография ОНП 11.03.2012 выявила отрицательную динамику со стороны околоносовых пазух, появились подозрения на деструкцию костной ткани в области места крепления средней носовой раковины справа (рис. 3).

В связи с нарастанием подкожной эмфиземы тканей лица, шеи, грудной клетки, пневмомедиастинума в условиях ИВЛ выполнены видеоторакоскопия, дренирование заднего и переднего средостений, левой плевральной полости, биопсия ткани легкого. Состояние прогрессивно



**Рис. 3.** КТ околоносовых пазух от 11.03.2012: А, Б – картина полисинусита; имеются подозрения на деструкцию костной ткани в области средней носовой раковины справа.

ухудшалось, самостоятельное дыхание было неэффективно, реаниматологом принято решение о продолжении искусственной вентиляции легких.

Учитывая данные компьютерной томографии, отсутствие положительной динамики, результаты микробиологического исследования, выявившего неблагоприятный для прогноза вид гриба, в целях санации очага инфекции и предупреждения внутричерепных осложнений принято решение об оперативном лечении прогрессирующего риноцеребрального мукормикоза. Риск оперативного вмешательства определялся как крайне высокий.

Основные показатели крови на день операции: лейкоциты –  $3,4 \times 10^9$ /л; эритроциты –  $2,11 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 69 г/л; гематокрит – 0,220; тромбоциты –  $15 \times 10^9$ /л, протромбин – 75,4 ( $n = 78 - 142\%$ ); МНО – 1,35 ( $n = 0,80 - 1,20$ ), фибриноген – 2,8 г/л ( $n = 2 - 4$  г/л).

Учитывая тяжелую сопутствующую патологию (стероидный сахарный диабет, пневмомедиастинум, полиорганная недостаточность, сепсис, тромбоцитопения), эндоскопический подход, расценивался нами как единственно возможный вариант полисинусотомии.

16.03.2012 в условиях эндотрахеального наркоза под контролем эндоскопа 0, 45 и 70°, расширено соустье с верхнечелюстной пазухой слева и справа, в пазухах обнаружено: слизистая оболочка тотально поражена серо-белыми налетами, легко отслаивается в аспиратор, обнажая костные стенки пазухи (рис. 4). Вскрыты клетки решетчатого лабиринта с обеих сторон, в них обнаружено содержимое слизисто-геморрагического характера, все патологическое отделяемое удалено. Операция дополнена вскрытием клиновидной пазухи. Перед оперативным вмешательством и интраоперационно пациентке было осуществлено переливание тромбоцитарной массы в объеме 630 мл. Интраоперационное кровотечение было сопоставимо с кровопотерей у пациентов, не страдающих патологией свертывающей системы крови, при выполнении операций подобного типа. Гемостаз к концу операции обеспечивался гемостатическими губками и ватно-мазевыми тампонами. Завершающим этапом была трахеотомия.

Из особенностей хода оперативного вмешательства следует отметить самопроизвольное отделение средней носовой раковины справа при резекции крючковидного отростка. На компьютерной томографии в области ее крепления складывалось впечатление о наличии деструкции костной ткани (рис. 4, Б). Это подтверждает наличие костно-деструктивных изменений.

Со стороны полости носа послеоперационный период протекал без особенностей. Отмечалось незначительное геморрагическое пропитывание тампонов.

Несмотря на массивную противомикробную терапию, в связи с нарастанием явлений полиорганной недостаточности через 2 недели (31.03.2012) пациентка скончалась.

Представленный клинический случай демонстрирует специфичность этиологического фактора, играющего роль в развитии воспаления ЛОР-органов у иммунокомпроментированных пациентов. Существует целый ряд доказанных факторов риска развития инвазивного микоза у реципиентов алло-ТГСК, наличие которых должно насторожить врача о возможном развитии грибковой инфекции, в частности мукормикоза.

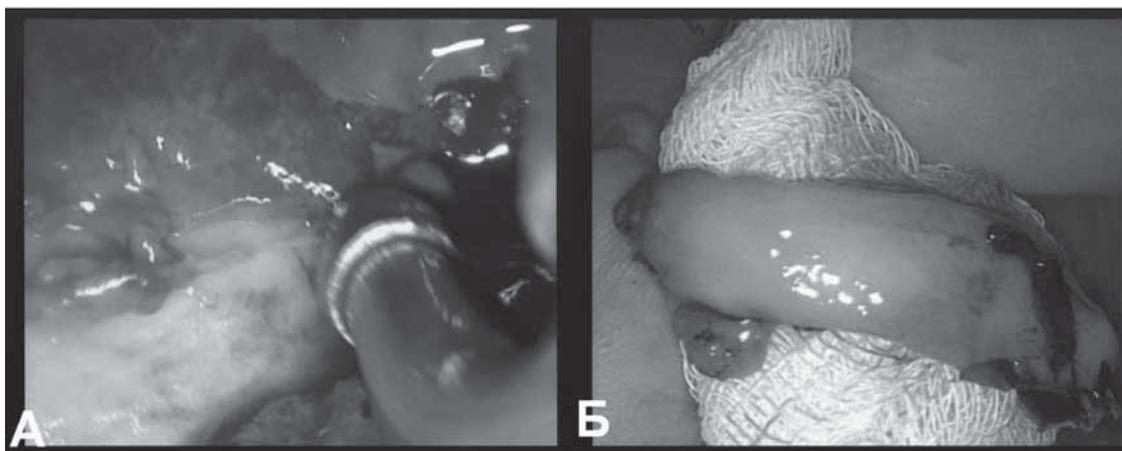


Рис. 4. А – слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи, пораженная грибом, легко отделяется от костных стенок аспиратором; Б – правая средняя носовая раковина.



У пациентки М. такими факторами являлись инвазивный микоз в анамнезе, выбор стволовых клеток периферической крови в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток, немиелоаблативный режим кондиционирования, применение антилимфоцитарного глобулина и флударабина при кондиционировании, нейтропения более 10 дней, тяжелая бактериальная инфекция (сепсис, реактивация цитомегаловирусной инфекции, а также острая реакция «трансплантат против хозяина») [6]. В дополнение следует отметить, что развившийся у пациентки стероидный сахарный диабет также явился отягощающим фактором развития грибковой инфекции.

По данным литературы, успешное лечение мукомикоза основывается на четырех основных элементах: ранней диагностике, агрессивной противогрибковой терапии, хирургической санации очага и разрешении основного заболевания [11, 13, 15, 18].

Эндоскопический подход, по нашему мнению, является методом выбора при проведении хирургических вмешательств на околоносовых пазухах у пациентов с нарушениями свертывающей системы крови ввиду своей малой инвазивности, прецизионности и хорошей визуализации.

К сожалению, даже при проведении современной противомикробной терапии в сочетании с хирургическим лечением прогноз течения риноцеребральной формы мукомикоза остается крайне неблагоприятным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийский Р. А., Климов Н. Н., Васильева Н. В. Диагностика микозов. – СПб., 2004. – 185 с.
2. Блоцкий А. А., Карпищенко С. А., Катинас Е. Б. Грибковые заболевания ЛОР-органов. – СПб.: Благовещенск: Диалог, 2010. – 138 с.
3. Гарибова Л. В., Лекомцева С. Н. Основы микологии. Морфология и систематика грибов и грибоподобных организмов. – М.: Т-во науч. изд. КМК, 2005. – 224 с.
4. Елинов Н. П., Митрофанов В. С., Чернопятова Р. М. Аспергиллезная инфекция: подходы к ее диагностике и лечению // Проблемы медицинской микологии. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 4–15.
5. Кунельская В. Я. Современное состояние вопроса диагностики и лечения грибковых заболеваний ЛОР-органов // Вестн. оторинолар. – 2009. – Ч. 4. – С. 75–78.
6. Попова М. О. Инвазивные микозы у взрослых пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 16 с.
7. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Самочатова Е. В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях: руководство для врачей. – М.: Медпрактика, 2006. – 504 с.
8. Рязанцев С. В., Науменко Н. Н., Захарова Г. П. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. – СПб.: РИА-АМИ, 2005. – 38 с.
9. Хостелиди С. Н. Главное о зигомикозе // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 8–18.
10. Ainsworth & Bisby's Dictionary of the Fungi / P. M. Kirk [et al.] – CAB International. – 2008. – 771 p.
11. Chamilos, G., Lewis R. E., Kontoyiannis D. P. Delaying amphotericin B-based front-line therapy significantly increases mortality in hematologic malignancy patients with zygomycosis // Clin. Infect. Dis. – 2008. – N 47. – P. 503–509.
12. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis / G. Petrikos [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2012, feb. – N 54, suppl. 1. – S. 23–34.
13. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases / M. M. Roden [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2005. – N 41(5). – P. 634–653.
14. Hosseini S. M., Borghei P. Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2005; 262: P. 932–938.
15. Kontoyiannis D. P., Wessel V. C., Bodey G. P. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center // Clin. Infect. Dis. – 2000. – N 30(6). – P. 851–856.
16. Paltauf A. Mycosis mucorina // Virchows Arch. – 1885. – N 102. – P. 543–64.
17. Rhinocerebral mucormycosis complicated by internal carotid artery thrombosis in a pediatric patient with type 1 diabetes mellitus: a case report and review of the literature / J. H. Simmons [et al.] // Pediatr Diabetes. – 2005. – N 6. – P. 234–238.
18. Rhinocerebral zygomycosis after allogeneic transplant: case report and literature review / A. Tănase [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2011. – N 52(2). – P. 715–718.
19. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis with different cerebral involvements: infarct, hemorrhage, and ophthalmoplegia / Z. Koc [et al.] // Int. J. Neurosci. – 2007. – N 117. – P. 1677–1690.

**Карпищенко** Сергей Анатольевич – докт. мед. наук, профессор, зав. каф. оториноларингологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, e-mail: karpischenkos@mail.ru; **Долгов** Олег Игоревич – клинический ординатор каф. оториноларингологии с клиникой СПбГМУ им. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; «Институт детской гематологии и транспланто-



логии им. Р. М. Горбачевой» тел.: 8-921-845-03-51, e-mail: oidolgov@yandex.ru; **Уtimiшева** Екатерина Сергеевна – врач-оториноларинголог клиники «Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой». 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, тел.: 8-921-313-64-70, e-mail: otorino@mail.ru; **Волкова** Алиса Георгиевна – врач-эндоскопист клиники. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, тел.: 8-911-919-01-36, e-mail: alisa-md@inbox.ru; **Успенская** Ольга Семеновна – канд. мед. наук, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для подростков клиники «Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой». 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, тел.: 8-921-917-08-96, e-mail: o.uspenskaya@mail.ru; **Овечкина** Варвара Николаевна – клинический ординатор каф. гематологии, трансплантологии и трансфузиологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, тел.: 8-911-220-82-62, e-mail: ovetchkina@gmail.com; Северо-Западный ГМУ им. И. И. Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина: **Богомолова** Татьяна Сергеевна – канд. биол. наук, зав. НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов. 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28, тел.: 8-921-337-96-55, e-mail: tatiyana.bogomolova@spbmaro.ru

**ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации**

**объявляет конкурс на замещение вакантных должностей:**

*В отдел диагностики и реабилитации нарушений слуха:*

- главного научного сотрудника (0,5)
- научного сотрудника
- младшего научного сотрудника

*В организационно-методический отдел:*

- научного сотрудника

*В отдел патофизиологии голоса и речи:*

- научного сотрудника (0,5)
- младшего научного сотрудника

Срок подачи документов – до 1 октября.  
Справки по телефону: (812) 316-28-52.