

*Лечебный факультет
Университет Зармед
помощник учителя*

Жалалова Нигина Мехриддиновна.

ЭТИОЛОГИЯ РИНОСИНУСИТА ПРИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Аннотация

Всего было обследовано 297 пациентов с хроническим риносинуситом (ХГ) в возрасте от 17 до 60 лет. Различные формы грибкового риносинусита были выявлены у 44 пациентов - 15,4% обследованных пациентов с ХР: мицетома (грибковый комок) околоносовых пазух (59%), поверхностный синоназальный микоз (15%), хронический инвазивный грибковый синусит (3,7%), ХР, ассоциированный с грибковой инфекцией (22%).. В результате микологического посева в 68% случаев были обнаружены грибы рода *Aspergillus*, а в 28,9% - грибы рода *Candida*.

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

*Faculty of Medicine
Zarmed University
Teacher's Assistant*

Jalalova Nigina Mehriddinova.

ETIOLOGY OF RHINOSINUSITIS IN FUNGAL INFECTIONS

Abstarct

A total of 297 patients with chronic rhinosinusitis (HCG) aged 17 to 60 years were examined. Various forms of fungal rhinosinusitis were detected in 44 patients - 15.4% of the examined patients with XP: mycetoma (fungal lump) of the paranasal sinuses (59%), superficial sinonasal mycosis (15%), chronic invasive fungal sinusitis (3.7%), XP associated with fungal infection (22%).. As a result of mycological sowing, fungi of the genus *Aspergillus* were found in 68% of cases, and fungi of the genus *Candida* in 28.9%.

Key words: fungal rhinosinusitis, mycetoma, chronic rhinosinusitis, risk factors.

За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении респираторных заболеваний, в частности различных форм синусита, патологии, которой страдает более 20% населения земного шара [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 позволили успешно бороться с различными видами возбудителей инфекций. Внедрение в практику микрохирургических методик, разработка малоинвазивных методов хирургического вмешательства определили

качественно новый подход к лечению гайморита. Однако ни новые молекулы, ни современная хирургическая техника не снизили процент заболеваемости этой патологией среди населения [8]. Более того, в последние годы наблюдается значительный рост синуситов, вызванных атипичными возбудителями, сапрофитной флорой, в частности грибковой, которая обычно не вызывает воспаления при микробиозе здоровой слизистой оболочки [3-5, 11]. Первые описания микозов придаточных пазух носа относятся к концу XIX века. В 1883 году П.Шуберт, а затем, в 1889 году, J. Mackenzie и N. Siebermann опубликовали наблюдения за грибковыми поражениями верхнечелюстных пазух, вызванными грибами рода *Aspergillus*. Аспергиллез лобных пазух был впервые описан в 1933 году W.Adams. Все авторы подчеркивали исключительную редкость подобных наблюдений. За последние десять лет 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 российских авторов, более половины пациентов с хроническим синуситом имеют грибки или грибково-микробные ассоциации [1, 2]. У многих пациентов наблюдаются стертые субклинические формы. Возможность развития грибкового поражения следует учитывать при обследовании пациентов с неясными, трудно поддающимися лечению, активно развивающимися формами заболевания полости носа и придаточных пазух. Часто течение острого бактериального синусита осложняется сочетанием грибковой инфекции после двух или более курсов антибактериальной терапии, которая редко диагностируется практикующим врачом из-за недостаточной осведомленности. Наиболее частой причиной микоза полости носа и придаточных пазух носа являются грибы рода *Candida*, *Aspergillus*, многие авторы придают значение грибам рода *Penicillium*.

Реже встречаются плесневые микромицеты *Alternaria*, *Rhizopus*, *Absidia*. Часто хронический гайморит бактериальной этиологии предшествует грибковой инфекции. В таких случаях исследование выделений из полости носа или придаточных пазух может выявить бактериальные смеси, связанные с условно-патогенными грибами. При микроскопии в околоносовых пазухах обнаруживаются некротические массы, мицелий гриба с инвазией в ткани или без нее [6, 11, 13]. В качестве причин, вызывающих развитие грибкового воспаления, в первую очередь выступают состояния, сопровождающиеся иммунологической недостаточностью: первичный иммунодефицит, сахарный диабет, СПИД, онкопатология, аутоиммунные процессы и т.д. [11, 13].

У пожилых людей или детей раннего возраста грибковые воспаления могут развиваться из-за нестабильности комменсальной флоры, населяющей слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

Длительная антибактериальная терапия, прием цитостатиков, глюкокортикостероидов также способствуют развитию грибковой инфекции.

Из всех форм синусита грибковой этиологии наиболее распространены поверхностный синоназальный микоз, хронический инвазивный грибковый синусит и грибковый шар (мицетома) придаточных пазух носа [6]. Грибковый налет в верхнечелюстной пазухе часто имеет одонтогенную природу и вызывается попаданием пломбировочного материала в верхнечелюстную пазуху во время пломбирования верхнего ряда зубов. Однако в последние годы грибковые шарики были обнаружены и в других околоносовых пазухах, лобных и клиновидных.

В этих случаях одной из причин колонизации грибом может быть недостаточная аэрация околоносовых пазух из-за аномального строения остеомаатального комплекса, нарушение функции мерцательного эпителия в результате хронического воспаления, способствующего застою слизи [7, 9, 14]. В большинстве клинических наблюдений грибковый комок является неинвазивной формой грибкового гайморита. Между тем, в некоторых случаях благоприятное течение может осложняться проявлениями агрессивности грибковой инфекции и переходом заболевания в инвазивную стадию. В связи с этим во время хирургического вмешательства необходимо провести 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, аномалии анатомических структур, характер содержимого играют определенную роль в диагностике и тактике лечебных мероприятий. При поверхностном синоназальном микозе на поверхности слизистой оболочки определяются грибковые колонии в виде корочек, иногда напоминающих по внешнему виду заплесневелый хлеб. Часто это является характерным симптомом присоединения грибковой инфекции после различных хирургических вмешательств, манипуляций, длительного нахождения тампона или интубационной трубки, длительного нахождения тампона или интубационной трубки. Помимо характерных налетов, вы также можете обнаружить вязкий слизистый экссудат - аллергический муцин, мягкую творожистую массу (от белого до коричневого или черного цвета), коричневатые конкременты, гранулематозные массы в полости носа или доступных для осмотра околоносовых пазухах. Эндоскопия полости носа и околоносовых пазух также позволяет провести прицельную биопсию тканей, которая может быть высокоинформативным исследованием на предоперационном этапе. Обзорная рентгенография околоносовых пазух неинформативна. В некоторых случаях наличие грибкового шарада можно предположить по имеющимся гиперэкстенсивным включениям в проекциях пазух носа на фоне общего снижения пневматизации. Более достоверную информацию можно получить при использовании рентгеновской компьютерной томографии околоносовых пазух. В одной, реже в нескольких

околоносовых пазухах обнаруживаются гиперинтенсивные включения различного диаметра, расположенные в центре менее плотного образования. Часто мягкотканное образование заполняет весь просвет пазухи или выходит за ее пределы. При других формах грибкового синусита результаты КТ могут быть неспецифичными, характерными для диффузного полипоза или секреторного воспалительного процесса [6, 13]. Разрушение костной ткани, распространение воспалительного процесса на соседние участки свидетельствует об инвазивном характере процесса, что требует проведения дифференциальной диагностики со злокачественным новообразованием.

Во время хирургического вмешательства желательно также провести гистологическое исследование, при котором могут быть обнаружены гифы или мицелий гриба, а также определить глубину поражения тканей: проникновение грибка в более глубокие слои слизистой оболочки с вовлечением сосудистой стенки, что свидетельствует инвазивный характер грибкового воспаления. Наконец, этиология заболевания, а также верификация грибкового возбудителя подтверждаются культуральным микологическим исследованием.

Цель: повысить эффективность диагностики различных форм грибкового синусита.

Материал и методы: под нашим наблюдением находились 297 пациентов с хроническим синуситом в возрасте от 17 до 60 лет, 175 женщин и 122 мужчины. По результатам культурального микологического исследования грибковая этиология заболевания была установлена у 43 пациентов. В данной работе мы использовали комплексное диагностическое обследование, включающее клинический осмотр с выяснением факторов риска в анамнезе, характера и тяжести заболевания. Обследование ЛОР-органов включало эндоскопию полости носа и околоносовых пазух с использованием жестких и волоконистых эндоскопов диаметром 2,8 и 4,0 мм с нулевой, 30-градусной и 70-градусной оптикой. Для рентгенологического исследования была использована цифровая объемная (3D) томография придаточных пазух носа. Проведено культуральное микологическое исследование содержимого полости носа и околоносовых пазух с использованием среды Сабуро и среды анапек на плесневые грибы. Иммунологическое обследование включало изучение иммунного статуса. Было проведено гистологическое исследование фрагментов слизистой оболочки носа и придаточных пазух носа, взятых у 25 пациентов во время эндоскопического обследования.

Результаты исследования и их обсуждение: В результате обследования пациентов с хроническим риносинуситом различные формы грибкового синусита были выявлены у 14,4%.

Грибковый комок был обнаружен у 25 пациентов (58%). Локализация в верхнечелюстной пазухе наблюдалась у 22 пациентов (88%), в лобной у одного пациента (4%) и в клиновидной пазухе у двух пациентов (8%).

Диагноз поверхностного синусита был поставлен 6 пациентам (14%): 2 женщинам и 4 мужчинам. Хронический инвазивный грибковый синусит был выявлен у 2 пациенток (4,7%). Хронический риносинусит, связанный с грибковой инфекцией, был обнаружен у пациентов (23%): 3 мужчин и 7 женщин.

Из данных анамнеза было установлено, что 5 пациентов (11,6%) страдали сахарным диабетом различной степени тяжести. 2 пациента (4,6%) получали длительную терапию кортикостероидами по поводу бронхиальной астмы. 3 пациента (7%) отметили неблагоприятные условия труда, связанные с высокой влажностью, наличием плесени в помещении. 9 пациентов (20,9%) прошли более 2 курсов антибактериальной терапии. 20 пациентов с мицетомой верхнечелюстной пазухи (46,5%) страдали от сложного пломбирования верхнего ряда зубов. 3 пациента (3%) перенесли операцию в полости носа несколько недель назад.

При эндоскопии полости носа были обнаружены следующие патологические изменения: сухие гнойные корочки на слизистой оболочке полости носа, напоминающие заплесневелый налет - у 6 пациентов (14%), вязкий слизистый секрет - у 14 пациентов (32,6%), зернистые воспалительные изменения или небольшие полипы в среднем носовом ходе - у 16 пациентов (37%) некротические образования 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%).

При микроскопическом исследовании мазков из полости носа и околоносовых пазух мицелий гриба был обнаружен только у 36 пациентов. Посев культур оказался более продуктивным. Мицетома (грибковый шар), по данным культурального исследования, была представлена грибами рода *Aspergillus fumigatus* в 18 случаях (75%), *Aspergillus niger* - в 4 (13%), *Aspergillus flavus* - в 3 (9%), *Candida albicans* - в 2 случае (5%). У пациентов с поверхностным синоназальным микозом культуральное исследование выявило грибы *Candida* в 4 случаях (51%), *Aspergillus fumigatus* - в 3 (32%), *Penicillium* - в 1 случае (18%). При хроническом бактериальном синусите в ассоциации со стрептококковой и стафилококковой флорой грибы рода *Candida* были высеяны у 10 пациентов (80%), аспергиллез (20%) был обнаружен у двоих. Грибковая флора у пациентов с инвазивной формой была представлена в одном случае *Aspergillus fumigates*, в другом - родом *Mucor*.

Изучение иммунного статуса пациентов с мицетомой и поверхностным микозом придаточных пазух носа не выявило существенных патологических изменений. Наиболее выраженные нарушения иммунного статуса по сравнению с исходными значениями наблюдались у пациентов с хроническим инвазивным грибковым синуситом: снижение абсолютных ($0,41 \pm 0,14$ $p < 0,001$) и относительных ($24,1\% \pm 0,8$ $p < 0,01$) величин

CD4+ Т-лимфоциты, снижение соотношения CD4+/CD8+, относительного количества CD3+ Т-лимфоцитов ($48,6\% \pm 1,5$ $p < 0,01$). Исследование средних показателей гуморального иммунитета выявило

снижение сывороточных IgG ($17,3 \pm 1,7$) и IgM ($2,65 \pm 0,8$) при нормальных значениях IgA. Также было отмечено 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 NBT-теста - $28,3 \pm 1,8$ ($p < 0,001$) и фагоцитарного резерва ($5,1 \pm 2,8$ $p < 0,001$). В случаях хронического риносинусита, связанного с кандидозной инфекцией, у 85% пациентов наблюдались Т-клеточные нарушения: снижение соотношения CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ и фагоцитарной активности нейтрофилов, что, по согласованию с клиникой, указывало на развитие вторичной иммунологической недостаточности.

При гистологическом исследовании слизистой оболочки околоносовых пазух у 6 пациентов с мицетомой околоносовых пазух (24%) и у пациентов с хроническим синуситом бактериальной и грибковой этиологии выявлены воспалительные изменения различной степени с наличием полиморфноядерных лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток и в 5 случаях - мицелия околоносовых пазух. Грибковая инвазия с поражением глубоких слоев и вовлечением сосудов была выявлена у 2 пациентов, что подтвердило клинические данные об инвазивном грибковом процессе.

Полученные данные:

1. Грибковое поражение придаточных пазух носа встречается у 14% пациентов с хроническим риносинуситом. В 67% случаев были обнаружены грибы рода *Aspergillus*, в 27,9% - грибы рода *Candida*.
2. Среди факторов риска, выявленных у пациентов с грибковым синуситом, наиболее значимыми были нерациональная антибактериальная терапия в 20,9% случаев, сахарный диабет в 11,6%, ятрогенные причины в 49,5% и плохая экологическая обстановка в 7% случаев.
3. Комплексное обследование пациентов с подозрением на грибковые инфекции носа и придаточных пазух носа с использованием клинических, эндоскопических, микологических, рентгенологических (КТ), гистологических исследований повышает уровень диагностики заболевания.
4. Иммунологическое обследование выявило снижение клеточного и гуморального иммунитета, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов у пациентов с инвазивной формой грибкового риносинусита. В случаях хронического риносинусита, связанного с грибковой инфекцией - нарушением клеточного звена и фагоцитарной дисфункцией. В случаях мицетомы (грибкового комка) и поверхностного синоназального микоза существенных нарушений иммунного статуса выявлено не было.

5. Гистологическое исследование в дополнение к морфологическим изменениям воспалительного и деструктивного характера позволяет выявить инвазивную грибковую инфекцию.

Литература

1. Бабанов С. А. Лекарственные поражения легких и другие побочные эффекты лекарственных препаратов: научное издание // Медицинская сестра. - М., 2015. - №8. - С. 43-46
2. Байбак О.И. Инвазивные микозы, вызванные *Trichosporon mucoides*: научная публикация // Вопросы гематологии и иммунопатологии в педиатрии - М., 2017. - Том 16. №1. - с. 49-53.
3. Базикон И. А. Инновационный и целенаправленный подход к лечению микозов: Российско-Китайский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии и клинической микологии (XX Кашкинские чтения): Тезисы докладов // Проблемы медицинской микологии - Санкт-Петербург, 2017. - Том, 19. №2. - с. 36-37
4. Байдик О.Д., Сысолятин П.Г. Хронический инвазивный аспергиллез слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи (морфологическое исследование) // Проблемы медицинской микологии.-2011. - Т.13, -С.30-35.
5. Безрукова Е. В., Хмельницкая Н. М. Микотические поражения слизистых оболочек верхних дыхательных путей: тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции по медицинской микробиологии и клинической микологии (XIX Кашкинские чтения), II Проблемы медицинской микологии. - Санкт-Петербург, 2016. - № 18. - С. 43.
6. Заболотный Д.И., Волосевич Л.И., Карась А.Ф. и др. Роль грибковой микрофлоры в развитии полипозного риносинусита // I Конгресс микологов России. Тез. отчет - М.: Национальная академия микологии, 2002. - С. 81-382.
7. Красножен В.Н., Хайритонов З.Х., Глушко Н.И. Роль плесневых и дрожжевых грибов в формировании хронического риносинусита // Успехи медицинской микологии. Материалы первого Всероссийского конгресса по медицинской микологии. - М., 2003. - Т. 2. - с. 246-247.
8. Кунельская В. Я., Шадрин Г. Б., Мачулин А.И. Лечебно-диагностический алгоритм при грибковых поражениях уха / Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции по медицинской микробиологии и клинической микологии (XIX Кашкинские чтения) // Проблемы медицинской микологии. - СПб, 2016. - Том 18. №2. - с. 84.
9. Лонаж Д.А., Карнаухова О.Г., Коган Г.Ю. Частота выделения и лекарственная устойчивость грибов рода *Candida* у ВИЧ-

инфицированных пациентов в Иркутске // Сибирский медицинский журнал. - 2013. №5. - с. 57-59

10. Дэвис-Нанна А. И др. Влияние Ras1-цАМФ фарсенола и додеканола на сигнальный путь *Candida albicans* и регуляцию морфогенеза // Мол. журн. Микробиол.- 2008. - Том 6. - С. 47-62.

11. Де Лука К., Гульельминетти М., Феррарио А. и др. Кандидемия: виды, факторы вирулентности и восприимчивость к противогрибковым препаратам // Новая микробиология. -2012. № 35. -С. 459-468.

12. Гири С., Киндо А.Дж. Список видов *Candida*, вызывающих инфекцию кровотока // Indian J. Med. Микробиол. -2012. –Т.30, №3. –С. 270-278.

13. Нетайсвайя С., Крутивенти А.К., Добл М. Синергизм между натуральными продуктами и антибиотиками в борьбе с инфекционными заболеваниями // Фитомедицина. -2008. - Том 15, с. 639-652

14. Караман Э., Энвер О., Алимоклу Ю. Изменения флоры ротоглотки после тонзиллэктомии // Журнал "Отоларингология головы и шеи", 2009, ноябрь. 141 (5). -С.609-613.

15. Karthaus M., Buchheidt D. Invasive aspergilliosis: new insights into disease, diagnostic and treatment // Curr.Pharm.Des.-2012. -R. 234-237.