

УДК 616.21 – 002.828
ISBN 978-5-8469-0068-4

А.А. Блоцкий, С.А. Карпищенко, Е.Б. Катинас

Грибковые заболевания ЛОР-органов. – Благовещенск – Санкт-Петербург. – ГБОУ ВПО АГМА, ГБОУ ВПО ПСПБ ГМУ им. акад. И.П. Павлова. – СПб.: Диалог, 2014. – 176 с.

Научное редактирование профессора А.И. Карпищенко, заведующего городским организационно-методическим и контрольным отделом по клинической лабораторной диагностике и А.В. Москалева, профессора кафедры микробиологии Военно-медицинской академии.

Руководство для студентов высших медицинских учебных заведений, врачей-интернов, клинических ординаторов и врачей-оториноларингологов.

Рассмотрены патогенез развития грибковых заболеваний ЛОР-органов и состояние иммунитета при микотической инфекции, отражены клинические проявления микотических заболеваний полости носа, околоносовых пазух, глотки, гортани и уха. Представлены различные методы диагностики, местного и общего лечения грибковой инфекции.

Микроскопическая картина грибов на обложке принадлежит врачу-патологоанатому, ПСПБГМУ им. И.П. Павлова, Швед Нине Викторовне.

ISBN 978-5-8469-0068-4

© Блоцкий А.А., Карпищенко С.А., Катинас Е.Б., 2014
© Издательство «Диалог», 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ПАТОГЕНЕЗ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ	6
Иммунитет при микозах	14
Эпителиарный барьер	18
Фагоцитирующие клетки.....	20
Натуральные киллеры.....	24
Т-лимфоциты	25
Антитела	28
ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ	37
Грибковые заболевания полости носа.....	37
Грибковые заболевания околоносовых пазух	39
Диагностика грибковых заболеваний полости носа и околоносовых пазух	47
<i>Сбор материала</i>	48
<i>Микроскопия</i>	50
<i>Гистологическое исследование</i>	50
<i>Выделение возбудителя с его последующей идентификацией</i>	51
<i>Серодиагностика</i>	52
<i>Аллергологическое исследование</i>	52
<i>Рентгенологическое исследование</i>	52
<i>Компьютерная и магнитно-резонансная томография черепа</i>	54
Лечение грибковых заболеваний носа и околоносовых пазух	57
ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛОТКИ	82
Грибковые заболевания глотки и небных миндалин.....	82
Лептотрихоз глотки.....	88
Диагностика грибковых заболеваний глотки.....	90
<i>Сбор материала</i>	91

Микроскопия.....	91
Гистологическое исследование.....	92
Выделение возбудителя с его последующей идентификацией.....	92
Серодиагностика и аллергологическое исследование.....	93
Лечение грибковых заболеваний глотки.....	94
ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГОРТАНИ	103
Ларингомикоз.....	103
Кокцидиоидоз.....	109
Гистоплазмоз.....	111
Североамериканский бластомикоз.....	113
Южноамериканский бластомикоз.....	115
Криптококкоз.....	116
Диагностика грибковых заболеваний гортани.....	119
Сбор материала.....	119
Микроскопия.....	119
Гистологическое исследование.....	121
Серодиагностика и аллергологическое исследование.....	122
Лечение грибковых заболеваний гортани.....	123
ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ УША	132
Отомикоз.....	132
Диагностика грибковых заболеваний уха.....	137
Сбор материала.....	137
Микроскопия.....	137
Серодиагностика и аллергологическое исследование.....	138
Лечение грибковых заболеваний уха.....	139
ПРОФИЛАКТИКА ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ	149
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ	150
Тестовые задания и клинические задачи.....	150
Ответы на тестовые задания и клинические задачи.....	153
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	157
ЛИТЕРАТУРА	158

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие проблема грибковых заболеваний ЛОР-органов приобретает большую значимость, что обусловлено как распространенностью микотической инфекции, так и ростом частоты грибковых заболеваний.

В пособии рассмотрены наиболее часто встречающиеся микотические заболевания в полости носа, околоносовых пазухах, глотке, гортани, в наружном и среднем ухе, вызываемые различными видами грибов. Представлены основные формы течения грибковой инфекции, микотические проявления со стороны ЛОР-органов, современные методы их диагностики и лечения.

Осведомленность оториноларингологов в вопросах распространенности, патогенеза, клиники грибковых заболеваний позволит своевременно и эффективно проводить комплексную противогрибковую терапию и избежать рецидивирования патологического процесса и развития тяжелых осложнений.

тела в сыворотке крови, связанные лейкоцитами, а также тромбоцитами; сенсбилизацию Т- и В-лимфоцитов. Лечение микотической иммунопатологии инфекционного, иммунодефицитного генеза базируется на антифунгальной терапии в сочетании с иммунокорригирующей терапией; аллергический вариант этой патологии должен включать противоаллергические и антимиediatorные препараты.

ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОСТИ НОСА

Как правило, микозы полости носа развиваются вторично при поражении околоносовых пазух. Однако, достаточно редко, встречаются и изолированные микотические поражения полости носа. По данным В.Я. Кунельской (1989), при подозрении на грибковое поражение полости носа, микоз подтверждается только в 4,8% случаев. Возбудителями заболевания в средней полосе России являются, в основном, плесневые грибы рода *Penicillium*. Чаще процесс развивается в передних отделах полости носа и носит деструктивно-язвенный характер. Заболеванием страдают, в основном, лица старше 50 лет.

Больных, как правило, беспокоят периодические, небольшие носовые кровотечения. Может также в носу наблюдаться зуд и невыраженная болезненность. При риноскопии в передних отделах перегородки носа определяется контактно кровоточащая язва с неровными и инфильтрованными краями. Дно язвы покрыто налетами серого цвета.

В странах с жарким климатом (Западная и Центральная Африка, станы Карибского бассейна, Индия) распространено микотическое поражение полости носа, вызываемое грибами *Conidiobolus coronatus* (Лопатин А.С., 1997). Заболевание передается насекомыми. Для него характерно развитие гранулем или полиповидных изменений слизистой передних отделов полости носа, чаще нижних носовых раковин. Зона поражения часто распространяется на смежную кожу лица. Возбудитель передается насекомыми. Заболевание сопровождается затруднением носового дыхания и вы-

делениями из носа. В последующем может появиться отек, инфильтрация и деформация мягких тканей лица. Отечные ткани имеют при пальпации плотную консистенцию. В ряде случаев к этим симптомам могут присоединиться и проявления вторичного синусита.

Риноспоридиоз – это гранулематозное заболевание, относящееся к группе зигомикозов и вызываемое грибом *Rhinosporidium seeberi*. Инфицирование происходит при купаниях в водоемах со стоячей водой, засоренных испражнениями лошадей и крупного рогатого скота (Vukovic Z. et al., 1995). Как и предыдущее заболевание, риноспоридиоз чаще выявляется у молодых мужчин. Он наиболее всего распространен в африканских странах, Индии, Шри Ланки (Owor R., Wamukota W.M., 1978; Segura J.J. et al., 1981), однако, встречается и в европейских странах (Van der Coer J.M. et al., 1992).

При риноскопии обычно выявляются кровотокащие образования, расположенные в передних отделах перегородки носа и как бы «обсыпанные» спорангиями, что делает их похожими на ягоду малины. Наиболее типичная локализация этих гранул – полость носа, хотя они могут образовываться и в любом другом отделе дыхательных путей, на слизистой оболочке конъюнктивы и гениталий. При данном поражении в полости носа, обычно симметрично, развиваются дольчатые, ярко красного цвета образования, которые могут достигать больших размеров и напоминать обтурирующие полипы. Кроме того, аналогичные изменения могут развиваться на слизистых полости рта, глотки, гортани и коже наружного уха. Описаны и тяжелые диссеминированные поражения *Rhinosporidium seeberi*, как правило, заканчивающиеся летально.

Ряд других видов грибов, таких как *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* и *Sporothrix schenckii*, помимо кожных проявлений могут вызывать также образование мелких гранул и микроабсцессов в полости носа. Хорошо известны и случаи кандидоза

полости носа, который обычно развивается на фоне местного использования антибиотиков и кортикостероидных аэрозолей, а также при иммунодефицитных состояниях. В этих случаях белый мицелий грибка растет на засохшем носовом секрете, находящемся в глубоких отделах среднего или верхнего носового хода, а также в виде отдельных островков на слизистой оболочке полости носа.

ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ¹

Грибковая инфекция может приводить к развитию грибковых синуситов и быть причиной возникновения тяжелых осложнений, приводящих в ряде случаев к летальному исходу.

Наиболее часто микотическому процессу подвержены верхнечелюстные пазухи, реже решетчатые и еще реже лобные и клиновидные пазухи. Наиболее часто грибковые синуситы вызываются грибами родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida*.

Из грибов рода *Aspergillus* наиболее часто возбудителями микоза являются *A. fumigatus*, *A. flavus*. Из грибов рода *Candida* – *C. albicans* и *C. stellatoidea*. Из грибов рода *Penicillium* – *P. tardum*, *P. notatum*, *P. fellutanum*, *P. vestigii* и некоторые другие. Реже причиной микоза бывает сочетание нескольких видов грибов.

Современная классификация выделяет четыре формы грибкового синусита, две из которых являются инвазивными и еще две – неинвазивными.

Классификация микозов околоносовых пазух

Инвазивные формы

1. Острая (молниеносная) форма (основные возбудители – *Mucoraceae*, *Aspergillus*, *Candida*);

¹ Глава написана совместно с Долговым О.И.

2. Хроническая форма (основные возбудители – *Aspergillus*, *Dematiaceous*, *Fusarium solani*).

Неинвазивные формы

1. Мицетома (грибковое тело) (основные возбудители – *Aspergillus fumigatus* и др. виды, *Candida*, *Alternaria*, *Bipolaris*);

2. Аллергический грибковый синусит (основные возбудители (аллергены) – *Dematiaceous*, *Aspergillus*, *Penicillium* и др.).

Различные формы микозов, в ряде случаев, могут переходить одна в другую. Как правило, неинвазивные формы при определенных условиях переходят в инвазивные. Возможно также развитие ассоциативных поражений околоносовых пазух, когда возбудителем являются одновременно два или более видов гриба.

Часто грибковый синусит протекает как банальный воспалительный процесс, однако, есть для него и характерные признаки:

1. Течение – упорное, резистентность к антибактериальной терапии;

2. Заложенность носа – резкая, до obturации одно и двухсторонняя;

3. Приступообразная ринорея, для грибов родов *Penicillium* и *Alternaria* характерно вязкое, тягучее, бело-серое, желтоватое или зеленоватого цвета отделяемое. Для *Aspergillus* отделяемое плотной консистенции, кашицеобразное, кандидозные выделения желтоватого цвета, творожистой консистенции;

4. Головная боль обычная, либо с явлениями невралгии тройничного нерва;

5. Повышенная чувствительность в пазухе – опечность лица с одной или двух сторон – ощущение инородного тела, зуд в носу.

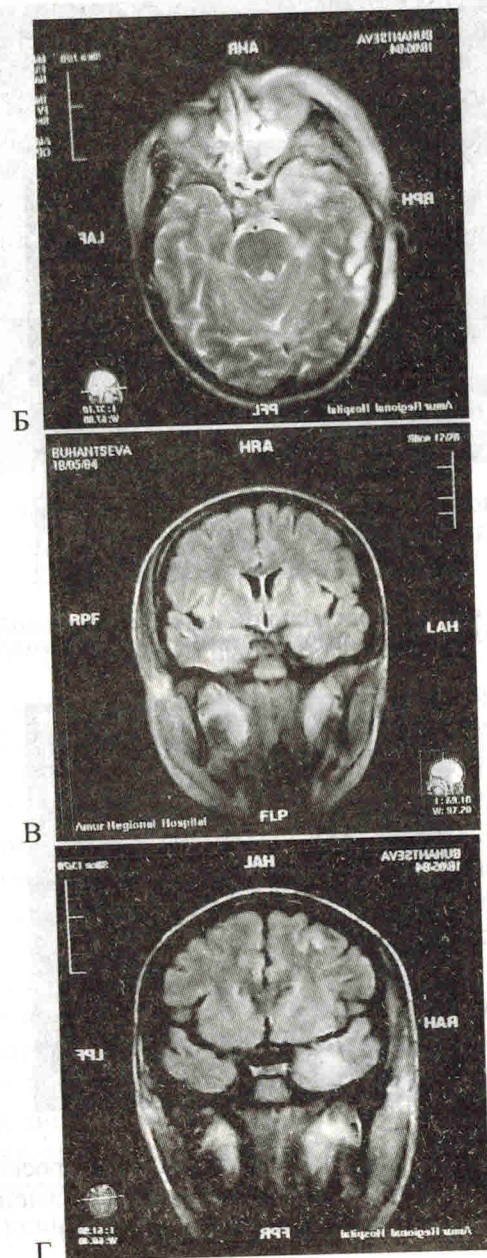
Инвазивные формы микозов околоносовых пазух

В последнее десятилетие наблюдается рост числа поражений ЛОР-органов, обусловленных условно-патогенными грибами, паразитирующими на слизистых оболочках. Это обусловлено существенным увеличением факторов риска их развития, среди которых ведущие позиции занимают иммунодефицитные состояния, вызванные длительным использованием глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов при лечении онкологических заболеваний, болезнях крови, СПИДе, дисбиозе как следствие массивной антибактериальной терапии, а также соматической патологии, в частности при сахарном диабете, бронхиальной астме и др.

Отличительной чертой инвазивных грибковых синуситов является наличие деструкции костных стенок околоносовых пазух и/или наличия сосудистой инвазии.

Инвазивная острая (молниеносная) форма

Данная форма встречается, как правило, при различных иммунодефицитных состояниях у пациентов, перенесших трансплантацию органов, с декомпенсированным диабетическим кетоацидозом, получающим гемодиализ, при ожоговой болезни, выраженной нейтропении, получающих терапию препаратами железа (Sugar A.M., 1992). Чаще всего она вызывается грибами семейства *Mucoraceae*: *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, – реже рода *Aspergillus*. Они редко проявляют свои патогенные качества при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний, вызывающих нарушения в системе иммунитета и обмена веществ. Установлено, в частности, что при кетоацидозе в результате нарушения связей железа с трансферрином в крови повышается содержание железа – элемента, необходимого для жизнедеятельности грибов. Грибковой инвазии способствует и богатая глюкозой кислая среда, создающаяся в тканях. Именно кетоацидоз яв-



При хронической инвазивной форме грибкового синусита на КТ так же может определяться деструкция костных стенок пазухи. Учитывая длительное, хроническое течение заболевания, данный факт часто расценивается как проявление опухолевого злокачественного процесса. На МРТ определяются воспалительно-гранулематозные изменения слизистой оболочки. Характерный МРТ-признак данной формы синусита – наличие области, лишенной сигнала в центральных или медиальных отделах пазухи (Лопатин А.С., 1997).

Томограмма пациентов с мицетомой характеризуется наличием в пазухе неправильной формы образования с интенсивностью сигнала, характерным для мягкотканевых структур. Часто в центре образования определяются интенсивные включения, соответствующие центру грибкового тела (пломбирочный материал).

При аллергическом грибковом синусите данные КТ- и МРТ-сканирования характерны для диффузного полипозного процесса. Также характерно наличие на томограмме гиперинтенсивных включений в полости пазухи, что говорит о наличии солей магния и кальция, выделяемых грибом. Возможно наличие дефектов костных перемычек в решетчатом лабиринте и деформации окружающих костных структур.

ЛЕЧЕНИЕ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

Лечение микозов полости носа и околоносовых пазух сопряжено с определенными сложностями. Заболевание нередко имеет упорное течение и, несмотря на проводимую терапию, склонно к рецидивированию. Трудности при лечении данной патологии обусловлены также особенностью локализации возбудителей в плохо васкуляризованных полостях, внутриклеточно и в очагах некроза. Неудачи терапии, в ряде случаев, связаны с поздним диагностированием

микоза, а также развитием процесса на фоне тяжелых заболеваний (сахарный диабет, рак и другие).

Первоначальный выбор лекарственного средства осуществляется с учетом лабораторной чувствительности штаммов грибов к лекарственным препаратам.

При микозах полости носа применяют различные комбинации антимикотических средств (амфотерицин В, кетоконазол, итраконазол и др.), которые вводятся как внутрь так и местно – выполняются промывания полости носа или аппликации антифунгицидных мазей на поверхность слизистой оболочки. Местное антимикотическое лечение так же желательно проводить с учетом чувствительности штаммов грибов к применяемым препаратам.

При риноспоридиозе консервативное лечение считается неэффективным, в связи с этим производится удаление гранулем из полости носа с последующей антимикотической терапией.

Лечение острой инвазивной формы микоза околоносовых пазух так же должно быть и хирургическим, и медикаментозным. Целью операции является максимально радикальное удаление всех некротизированных тканей. Одновременно, желательно до вмешательства, назначают большие дозы антимикотиков (амфотерицин В – не менее 1 мг/кг).

Рекомендуемые схемы лечения хронических форм микозов околоносовых пазух так же, как и острых включают радикальное хирургическое вмешательство на пораженную пазуху и системное применение противогрибковых препаратов. Возможно выполнение щадящего эндоскопического внутриносового вмешательства, включающего создание широкого соустья с полостью носа и тщательное удаление именной слизистой и патологического секрета в комплексе с правильным ведением послеоперационного периода (Лупатин А.С., 1997). В послеоперационном периоде необходимо вместе с назначением системной антимикотической

терапии регулярно промывать оперированную пазуху растворами антимикотиков.

Методика введения амфотерицина в пазуху следующая: пазуху промывают раствором антисептика до получения чистой промывной жидкости. После чего вводят 5 000 ЕД амфотерицина В, растворенных в 5 мл 5% раствора глюкозы. Препарат в пазуху вводят ежедневно. Для достижения терапевтического эффекта необходимо 8–10 введений.

Мы представляем вашему вниманию три наших наблюдения инвазивного микоза околоносовых пазух, развившегося у иммунокомпроментированных пациентов.

Клиническое наблюдение №1.

Пациентка М., 15-ти лет поступила на ЛОР отделение с диагнозом: инвазивный микоз околоносовых пазух. Острый миелоидный лейкоз, состояние после аллогенной неродственной трансплантация костного мозга.

Из анамнеза: в раннем посттрансплантационном периоде пациентку начали беспокоить головные боли, отмечалось снижение зрения на левый глаз, опущение верхнего века слева, отек щек, слизисто-геморрагическое отделяемое из носовых ходов, ощущение онемения в области лица. При первичной консультации врача-оториноларинголога обнаружено: состояние пациентки тяжелое. Передняя риноскопия: слизистая носа отекая, в носовых ходах серозно-геморрагическое отделяемое. Носовое дыхание умеренно затруднено. Умеренный отек в области щек с 2-х 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. 7). Больная осмотрена офтальмологом, заключение: «Синдром верхушки орбиты, периферический синдром Горнера».

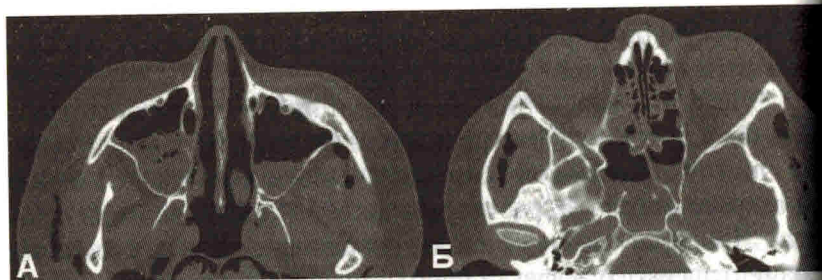


Рис 7. Компьютерная томография околоносовых пазух от 02.03.2012. А – затенение верхнечелюстных пазух; Б – затенение клеток решетчатого лабиринта и клиновидных пазух.

С целью 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 посевах содержимого носовых пазух: рост *Lichteimia corumbifera* (муکورмикоз).

В последующие дни отмечалось отсутствие убедительной положительной динамики. Подкожная эмфизема нарастала, распространялась на ткани лица, отмечалась крепитация в области щек. Из левой половины носа открывалось выраженное кровотечение, ПВХ катетер был удален, кровотечение остановлено при помощи гемостатической губки. Вместе с тем, продолжались ежедневные промывания правой верхнечелюстной пазухи растворами антисептиков и антимикотиков. 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. 8).

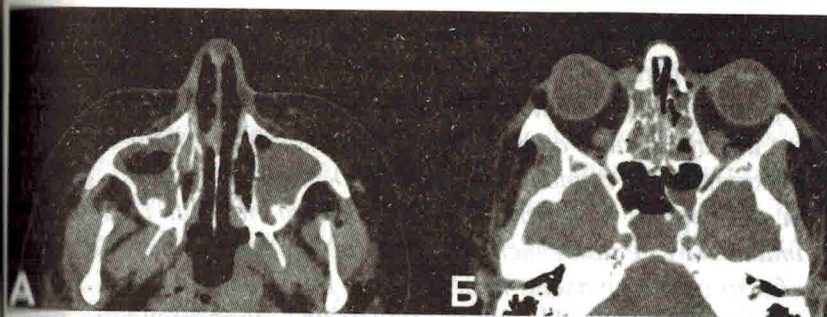


Рис 8. КТ околоносовых пазух от 11.03.2012. А, Б – Картина полипсинусита. Имеются подозрения на деструкцию костной ткани в области средней носовой раковины справа.

Учитывая данные компьютерной томографии, отсутствие положительной динамики, результаты микробиологического исследования, выявившего неблагоприятный прогноз вид возбудителя, с целью санации очага инфекции и предупреждения внутричерепных осложнений принято решение об оперативном лечении прогрессирующего риноцеребрального муکورмикоза. Риск оперативного вмешательства определялся как крайне высокий.

Основные показатели крови на день операции: лейкоциты – $3.4 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты – $2.11 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин – 9 г/л ; гематокрит – 0.220; тромбоциты – $15 \times 10^9/\text{л}$, 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.

Протокол операции: 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-