

Случай риноцеребрального зигомикоза у иммунокомпетентной пациентки

Синцова Т. С., Щербакова Н. В., Кохан М. М.

Уральский научно-исследовательский
институт дерматовенерологии и
иммунопатологии, Екатеринбург

Синцова Татьяна Сергеевна 620076,
Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8
Тел.: +7 (912)612 8252

Case of
rhinocerebral
zygomycosis at
immunocompetent
patient

Sintsova T.S.,
Shcherbakova N.V.,
Cohan M.M.

Зигомикоз — это редкая грибковая инфекция, требующая оперативной диагностики для минимизации последствий и предотвращения летального исхода при развитии процесса в жизненно важных органах и тканях [1]. Данный инвазивный микоз обусловлен зигомицетами, низшими грибами, которые относятся к классу *Zygomycetes*, род *Mucogaseae: Rhizopus* spp. (*R. arrizus*, *R. microsporus* var. *rhizopodiformis*), *Absidia* spp. (*A. corymbifera*, *A. coerulea*), *Mucorspp.* (*M. circinelloides*, *M. indicus*, *M. racemosus*). Зигомицеты распространены повсеместно, обитают в почве, часто встречаются в гниющих растительных отходах, некоторых пищевых продуктах [2; 3]. *Rhizopus* spp. быстро растут при 37 °С, воздушный мицелий обильный, серовато-белого цвета, шерстистый, затем желтовато-коричневый или коричневый. *Absidia* spp. быстро растут при 37 °С, колонии пушистые, вначале белые, затем серые. *Mucorsp.* быстро растут при 22 °С, патогенные виды бурно растут при 37 °С, колонии гладкие, бархатистые, серые. Микроскопически мицелий зигомицетов не септирован (или редко септирован), ветвящийся почти под прямым углом [4].

Инфицирование обычно происходит ингаляционным путем, через поврежденную кожу или перорально. Зигомицеты обладают ангиоинвазивными свойствами, заболевание часто сопровождается тромбозом сосудов среднего калибра с вовлечением окружающих тканей и некротическими изменениями, вызывающими выделение большого количества грибных протеаз, липаз и микотоксинов [1; 5-7]. При поражении орбиты глаз и воздухоносных пазух мицелий гриба может прорасти в полость черепа и вызывать поражение оболочек и вещества головного мозга [5; 7]. Кроме того, придаточные пазухи носа в 5,0-10,0% случаев могут поражаться при инвазивном аспиргиллезе, вызванном микромицетами рода *Aspergillus* [8].

Основными клиническими вариантами зигомико-за являются риноцеребральный, легочный, с первичным поражением кожи и подкожной клетчатки, диссеминированный [4; 8; 9].

Риноцеребральный зигомикоз — наиболее частая форма заболевания, она встречается в 40,0-50,0% всех случаев данного инвазивного микоза. Возможно развитие процесса после оперативного вмешательства на пазухах носа, в результате чего происходит временное нарушение проходимости воздухоносных путей с формированием благоприятных условий существования для микромицетов.

Наиболее частым фактором риска возникновения инвазивного зигомикоза является снижение иммунного статуса, которое может быть связано с сахарным диабетом (чаще II типа) и развитием кето-ацидоза, онкогематологическими заболеваниями, СПИДом, распространенными глубокими ожогами, выраженной нейтропенией (количество нейтрофилов в периферической крови < 500 клеток/мм³ на протяжении более 10 дней), трансплантацией органов и тканей, длительным применением высоких доз глюкокортикостероидов (более 3 недель, при дозе преднизолона более 0,3мг/кг/сут в предыдущие 60 дней) [7; 8]. Фактором риска развития зигомикоза является также лечение препаратом дефероксамин при терапии перегрузки железом при повторных гемотрансфузиях или перегрузке алюминием при гемодиализе. Дефероксамин связывается с железом организма и становится сиде-рофором для зигомицетов [1; 8; 10]. Зигомикоз может быть первым проявлением сахарного диабета. В отличие от некоторых других инвазивных микозов зигомикоз может развиваться у иммунокомпетентных пациентов, например, при обширных травмах кожи и подкожной клетчатки, проведении инвазивных процедур (оперативное вмешательство, установка внутривенного катетера, парентеральное питание). Без раннего хирургического лечения и активной современной антифунгальной терапии обычно инвазивный зигомикоз заканчивается летальным исходом [8; 11].

Случай из практики

В 1950-х годах были описаны острые и хронические варианты легочного зигомикоза, по клиническим проявлениям напоминающие туберкулезную пневмонию. Известны острые и хронические отомикозы и кератиты, вызванные зигомицетами, а также поражения назофарингеальной полости [6]. Существуют описания генерализованного зигомикоза с поражением легочной ткани, селезенки, почек, органов брюшной полости, случаи распространенного микотического перитонита с многочисленными изъязвлениями в кишечнике, с очагами поражения в мозговой ткани и токсическими изменениями (жировое перерождение) печени; при этом заболевание протекало как острое септикопиемическое состояние со смертельным исходом [5; 6].

Нередки осложнения в форме грибковых и бактериальных инфекций, особенно у больных с нейтропенией и /или с формированием вторичного иммунодефицита, ввиду широкого применения методов лучевой и химиотерапии, хирургического лечения, а также терапия цитотоксическими и иммуносупрессивными препаратами [1; 2; 8; 12]. В последние десятилетия частота зигомикоза существенно увеличилась. Так, в стационарах многопрофильных лечебных учреждений экономически развитых стран по данным аутопсий зигомикоз выявляют в 1-5 случаях на 10000 вскрытий. У больных с факторами риска частота этого инвазивного микоза существенно выше, например, в США частота зигомикоза составляет 1,7 случая на 1 млн человек в год.

В Уральском научно-исследовательском институте дерматовенерологии и иммунопатологии диагностирован случай риноцеребральной формы инвазивного зигомикоза у иммунокомпетентной больной. Приводим наше наблюдение.

Больная Л., 40 лет обратилась в клинику УрНИИДВиИ 19 ноября 2009 года для дообследования и уточнения диагноза.

Жалобы на общую слабость, затруднение носового дыхания, постоянное ощущение стекания по задней стенке глотки, снижение зрения на левый глаз, ухудшение памяти, головные боли, темное отделяемое из носовых ходов.

Anamnesis morbi. В 2007 году без видимых причин пациентка стала отмечать появление темного отделяемого из левого носового хода и ощущения

стекания по задней стенке глотки. Пациентка самостоятельно периодически применяла местно раствор фурациллина, но без эффекта. В период с 2007 по 2009 год больная наблюдалась у оториноларинголога с диагнозом: хронический синусит. Получала неспецифическое лечение в виде назальных спреев, антигистаминных препаратов без положительной динамики. В апреле 2009 года в отделении челюстно-лицевой хирургии ОКБ №1 Екатеринбурга было проведено оперативное вмешательство с целью восстановления вентиляции левой пазухи носа в связи с неэффективностью консервативного лечения. Для уточнения диагноза был взят операционный материал слизистой носа. Заключение патоморфолога: фрагменты фиброзной ткани с кровоизлияниями, очагами некроза с нитями псевдомицелия.

Спустя 7 дней после оперативного вмешательства на гайморовых пазухах в связи с сохраняющимися жалобами на ощущение стекания по задней стенке глотки, общую слабость и головную боль, подъем температуры тела до 37,5 °С пациентке в течение 5 дней назначались антибактериальные препараты. Однако состояние ее не улучшалось. После этого пациентке был назначен флуконазол в дозе 150мг/сутки в течение 14 дней. В начале ноября 2009 года пациентка по своей инициативе принимала итраконазол 800мг/сутки на протяжении 14 дней; на этом фоне у нее развилось депрессивное настроение, появились аритмия, кардиалгия, боли в правом подреберье. В результате больная прекратила прием препарата, несмотря на сохраняющиеся прежние жалобы.

В конце ноября в УрНИИДВиИ была проведена дополнительная экспертиза стекол интраоперационного гистологического исследования ткани пазухи носа. Заключение лаборатории клинической микробиологии (заведующая лабораторией, к.м.н. Н.В. Щербакова): при микроскопическом исследовании образца обнаружен обильный широкий мицелий, без регулярных перегородок, ветвящийся преимущественно под прямым углом (зигомицет?). Установлен предварительный диагноз: риноцеребральный зигомикоз. Рекомендовано проведение микологического посева операционного материала (рис. 1, 2).

Проведен микробиологический посев промывных вод пазух носа на кровяной агар, инкубация при 37 °С в течение 2 дней. Заключение:

St. epidermidis — 10^3 . Микромицеты не обнаружены. Повторные неоднократные микологические посева промывных вод пазух носа на жидкую и плотную среду Сабуро с инкубацией 21 день при 37°C роста микромицетов не дали.

Для уточнения соматического статуса пациентки проведен ряд лабораторных исследований:

Общий анализ крови: эритроциты — $3,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 116 г/л, лейкоциты — $4,6 \cdot 10^9/\text{л}$, эозинофилы — 5%, нейтрофилы палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 49%, лимфоциты — 38%, моноциты — 7%, СОЭ — 10мм/час. Общий анализ мочи: в пределах нормы. Биохимический анализ крови: общий холестерин — 6,08 ммоль/л (норма < 5,2 ммоль/л); липопротеины низкой плотности — 3,51 ммоль/л (норма < 2,59 ммоль/л); железо сыворотки крови — 28 мкм/л (норма 6,6-26,0 мкм/л). Развернутая иммунограмма (заключение): в гуморальном и лимфоцитарно-клеточном звене нарушений не выявлено. Функциональная активность нейтрофилов сохранена.

Заключение компьютерной томографии околоносовых пазух (после оперативного вмешательства): гипоплазия, утолщение слизистой оболочки левой верхнечелюстной пазухи. Состояние после оперативного вмешательства на пазухе. Заключение компьютерной томографии грудной клетки: патологических изменений органов грудной полости не выявлено.

Для уточнения диагноза пациентка была направлена в Санкт-Петербургский НИИ медицинской микологии имени П.Н. Кашкина с предварительным диагнозом: риноцеребральный зигомикоз. При повторных посевах отделяемого пазух носа на микромицеты роста не обнаружено; при двукратном определении антигена (галактоманна) грибов рода *Aspergillus* в сыворотке крови с помощью теста *Platelia Aspergillus* — антиген выявлен не был. При проведении экспертизы стекол с интраоперационным гистологическим материалом ткани пазухи носа подтверждено наличие обильного широкого мицелия, без регулярных септ, ветвящегося под прямым углом (*Zygomycetes*), а также найден конидиеносный аппарат *Aspergillus*. Рекомендовано диспансерное наблюдение у клинического миколога и клинико-лабораторное обследование при появлении минимальных жалоб со стороны воздухоносных путей, но не реже чем 1 раз в год.

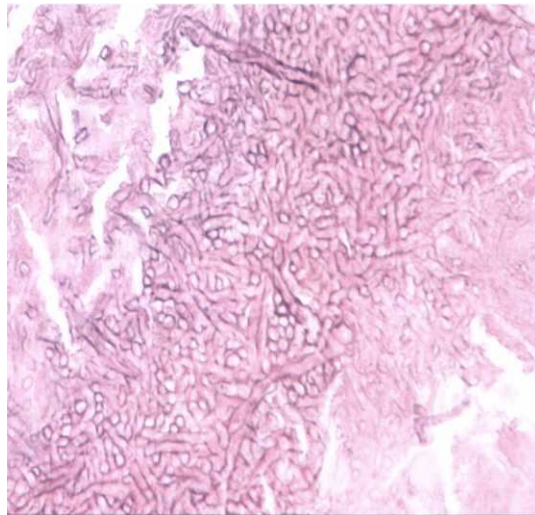


Рис. 1
Больная П.,
гистопатологическая
картина зигомикоза
верхнечелюстного синуса.
Увеличение микроскопа
 $\times 40$ с иммерсией

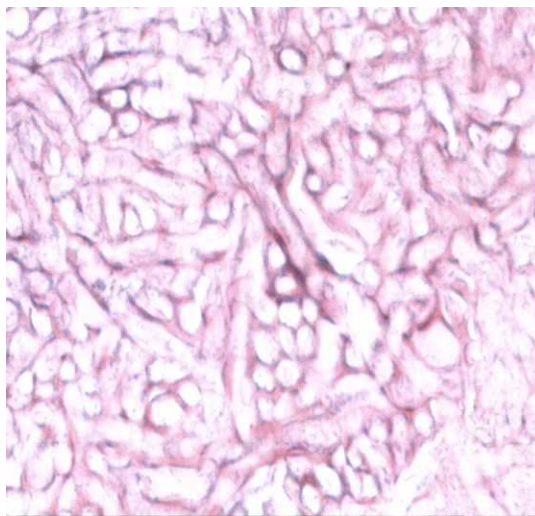


Рис. 2
Больная П.,
гистопатологическая
картина зигомикоза
верхнечелюстного
синуса. Увеличение мик-
роскопа $\times 100$ с
иммерсией

Таким образом, на основании клинических данных и результатов экспертизы образца стекол с интраоперационным гистологическим материалом ткани пазухи носа у пациентки установлен диагноз: риноцеребральный зигомикоз. За период с ноября 2009 по май 2010 года состояние пациентки улучшилось: прекратились головные боли, восстановилась проходимость воздухоносных путей, ощущение стекания жидкости по задней стенке глотки регрессировали полностью, что, вероятно, может быть связано с приемом итраконазола.

Данный клинический случай подтверждает тот факт, что инвазивный зигомикоз — крайне редкая инфекция, но может встречаться у иммунокомпетентных людей при сохраненной функциональной активности нейтрофилов с отсутствием нарушений в гуморальном и лимфоцитарно-клеточном звене с минимальными

факторами риска. Причину благоприятного исхода (отсутствие микромицетов при многочисленных культуральных посевах) у данной пациентки указать сложно, можно лишь предположить, что прием итраконазола в дозе 800мг/сутки общей продолжительностью 14 дней оказал губительное влияние на микромицеты рода *Zygomycetes* и *Aspergillus* благодаря нормальному функционированию иммунной системы, что обеспечило регресс симптомов.

Данный случай свидетельствует также о том, что диагностика инвазивного зигомикоза затруднена в связи с неспецифичностью клинических симптомов. Поэтому в целях раннего установления диагноза необходима настороженность врачей общего профиля и специалистов (дерматовенеролога, аллерголога, оториноларинголога и др.) в отношении возможности развития инвазивных микозов.

Л и т е р а т у р а

8. Кууфман К. А., Манделла Д.Л., Сергеев Ю.В. (ред.) Атлас грибковых заболеваний. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. -240 с.
9. Андреев В. А., Зачиняева А. В., Москалев А.В., Сбойчакова В.Б. (ред.). Медицинская микология: руководство для врачей. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
10. Беляков Н.А., Васильева Н.В., Антонов В.Б. и др. (ред.). Биоповреждения больничных зданий и их влияние на здоровье человека. - СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2008.
11. Аравийский Р. А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. - СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2004.
12. Хмельницкий О. К., Хмельницкая Н. М. Патоморфология микозов человека. - СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005.
13. Кашкин П.Н. Медицинская микология. Краткое руководство для врачей. - Л.: Медгиз, 1962.
1. Хостелиди С. Я. Главное о зигомикозе (обзор) // Пробл. мед. микол. - 2006. - Т. 8, №4. - С. 8-18.
2. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: Руководство для врачей. 2-е изд. - М.: Ви Джи Групп, 2008.
3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.А. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. - М.: Бином, 2008.
4. Severo CB., Guazzelli L.S., Severo I.C. Zygomycosis // J. Bras. Pneumol. - 2010. - Vol. 36, № 1. - P. 134-141.
5. Рунке М. Грибковые инфекции у иммунокомпрометированных пациентов (эпидемиология, диагностика, терапия, профилактика) // Пробл. мед. микол. - 2000. -№1.-С. 4-16.
6. Ribes J. A., Vanover-Sams C. L., Baker D.J. Zygomycetes in human disease // Clin. Microbiol. Rev. - 2000. - Vol. 13. -P. 236-301.