Г.С. Короленко [1]
О.М. Усова [1]
О.О. Бондаренко [1]
А.А. Бакаєв [2]

[1] Дніпровський державний медичний університет
[2] КП "Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова" ДОР
Дніпро, Україна

Надійшла: 12.09.2024
Прийнята: 06.10.2024

DOI: https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.50-54

УДК: 616.992:582.282.123.4]-036.21:616.21-002-02

ПРОБЛЕМА РОЗВИТКУ ТА ПОШИРЕННЯ ЕНДЕМІЧНИХ МІКОЗІВ У СУЧАСНИХ УМОВАХ. ВИПАДОК З ПРАКТИКИ: АСПЕРГІЛЬОЗ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ

Korolenko H.S., **Usova O.M.** ✉, **Bondarenko O.O.**, **Bakaiev A.A.** **The problem of endemic mycoses development and spread in modern conditions. Case report: aspergillosis of the maxillary sinus.**
Dnipro State Medical University, Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnikov, Dnipro, Ukraine.
ABSTRACT. Background. Endemic mycoses are an important cause of morbidity and mortality in immunocompromised individuals, but the issues of prevention, diagnosis and therapy remain incompletely resolved, when there is a high probability of this pathological condition atypical forms development. Local forms of mycosis can sometimes imitate other pathology, therefore, to verify the diagnosis, it is important to conduct a pathohistological examination using specific dyes. The **objective** of the study is to emphasize the relevance of the development and the risk of an increase in the number of cases of endemic mycoses in modern conditions, a review of a clinical case of aspergillosis of the maxillary sinus with a comparative analysis of the results of the conducted research with data from the world literature. **Methods.** The post-operative material of the patient with a diagnosis of chronic right-sided maxillary sinusitis with pronounced pain syndrome was examined in the study. The obtained sections of the lesion were stained with hematoxylin and eosin according to the standard method, as well as with the use of Schiff-iodic acid (PAS reaction) in order to identify the pathogenic factor. **Results.** The patient had complaints of discomfort, pain and periodic swelling in the area of the right maxillary sinus in combination with mucous and purulent secretions from the nasal cavity and difficult nasal breathing for a year and a half. Fluctuations in blood glucose levels in the anamnesis. During computer tomography, a rounded dense formation with clear contours, up to 1.5 cm in diameter, was detected in the right maxillary sinus. During the operation, a dense formation of yellow-brown color, rounded shape, 1.7x1.5x1 cm in size was removed. According to the results of histopathological research among the tissue elements of the removed formation revealed various growth forms of *Aspergillus*. **Conclusion.** Cavities of the human body are a substrate for the development of invasive forms of mycosis, which require the early application of modern diagnostic methods in order to verify the diagnosis. The final diagnosis depends on the detection of fungi in smears of aspirate or biopsy material. To differentiate the type of fungal pathogen, it is better to use India ink or Schiff-iodic acid (PAS reaction). It is possible to assume that global climate changes, which are expected in the future, will lead to an increase in the insemination of the macroorganism by fungal flora.
Key words: mycosis, mycetoma, sinusitis, aspergillosis, molds.

Citation:
Korolenko HS, Usova OM, Bondarenko OO, Bakaiev AA. [The problem of endemic mycoses development and spread in modern conditions. Case report: aspergillosis of the maxillary sinus]. Morphologia. 2024;18(3):50-4. Ukrainian.
DOI: https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.50-54

Korolenko H.S. 0000-0003-3234-2868; Usova O.M. 0000-0001-8505-2309;
Bondarenko O.O. 0000-0002-9739-9219; Bakaiev A.A. 0000-0003-4192-7614
✉ **dr.olgausova@gmail.com**
© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

На сьогоднішній день ендемічні мікози залишаються важливою причиною захворюваності та смертності людей з ослабленим імунітетом. Зі збільшенням кількості імуноскомпроментованих

осіб у всьому світі очікується також зростання захворюваності на ендемічні мікози, які можуть проявлятися нетипово, перебігати більш важко, дисеміновано та призводити до підвищення показника летальності. Глобальні кліматичні зміни, які очікуються у майбутньому у зв'язку з діяльністю людини (зростання рівня атмосферних парникових газів) та природніми змінами довкілля (підвищення глобальної температури, танення материкового льоду та розширення океанів), призведуть до ще більшої політичної нестабільності, конфліктів та війн, бідності та голоду, а, відповідно, і до поширеності стресу та інфекційних захворювань, зниження імунітету, що у свою чергу стане платформою для обсіменіння макроорганізму у тому числі і грибковою флорою [1-2]. Незважаючи на значні досягнення у медицині та мікробіології упродовж останніх років, досі залишаються не до кінця розв'язаними питання профілактики, діагностики та терапії ендемічних мікозів саме у хворих з ослабленим імунітетом, коли високою є вірогідність розвитку атипових форм даного патологічного стану. Так, наприклад, грибкова інфекція вважається поширеним фактором розвитку хронічного синуситу у осіб з обтяженим анамнезом, що підтверджують описані у сучасних наукових джерелах випадки розвитку інвазивних мікозів верхніх дихальних шляхів у осіб з імунодефіцитами та хронічною патологією (ВІЛ-позитивним статусом, травмами та запальними процесами верхніх відділів респіраторного тракту, неконтрольованим перебігом цукрового діабету, нейтропенією), некоректним застосуванням антибактеріальних, імуносупресивних препаратів, кортикостероїдів, тривалою променевою терапією [3-6]. Наразі виділяють три групи грибів: дріжджові (округлі або овальні одноклітинні гриби з розмноженням поділом або брунькуванням, які інколи формують ланцюжки – псевдогіфи), плісняві гриби (багатоклітинні організми, які утворюють розгалужені нитки – септовані та несептовані гіфи, які розташовуються під різними кутами) та диморфні гриби з морфологічними особливостями як дріжджових, так і пліснявих грибів, прояви яких залежать від зовнішніх умов) [7]. Найбільш поширеним етіологічним фактором розвитку грибкового синуситу є рід грибів Aspergillus, який відрізняється тим, що може проявляти диморфізм, тому що при кімнатній температурі даний гриб росте у формі плісняви, а при температурі тіла людини – у формі дріжджів. На даний момент встановлено, що 10% інвазивних аспергільозів, у тому числі й локалізованих у навколоносових пазухах, обумовлені грибом Aspergillus flavus [8], морфологічними особливостями якого є формування везикул, однорядних стеригм (з віком – дворядних) з колонками радіальних ланцюжків, грушоподібних або закруглених конідій діаметром 3-6 мкм [7]. У зв'язку з тим, що локальні форми мікозів в окремих випадках можуть імітувати іншу патологію, наприклад, пухлинну, для правильної верифікації діагнозу важливо проводити гістологічне дослідження вмісту навколоносових пазух [9-11].

Метою даної наукової роботи є підкреслення актуальності розвитку та ризику зростання кількості випадків ендемічних мікозів у сучасних умовах існування населення світу, огляд клінічного випадку аспергільозу верхньощелепної пазухи з порівняльним аналізом результатів проведеного дослідження з даними світової літератури для кращого розуміння особливостей перебігу захворювання та морфологічних змін у макроорганізмі при інфікуванні грибами роду *Aspergillus*.

Матеріали та методи: У даній науковій роботі досліджено післяопераційний матеріал, отриманий у ході хірургічного лікування хворої 41 року, яка перебувала на лікуванні у відділенні оториноларингології №1 КП "Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова" Дніпропетровської обласної ради у 2023 році з діагнозом «Хронічний правобічний верхньощелепний синусит з вираженим больовим синдромом. Міцетома справа». Оперативно видалений матеріал було фіксовано у розчині 10% нейтрального забуференого формаліну та доставлено у відділення загальної патології КП «Дніпропетровське обласне патологоанатомічне бюро», де після планової проводки матеріалу через серію спиртів з отриманих парафінових блоків зроблено зрізи товщиною 4 мкм. Наступним етапом були депарафінізація та регідратація зразків з фарбуванням їх гематоксиліном та еозином за стандартною методикою, а також фарбуванням з використанням Шифф-йодної кислоти (PAS-реакція) з метою ідентифікації патогенного фактора. Цифрові фотографії були отримані за допомогою кольорової камери ZEISS Axiocam 512 під мікроскопом Axio Imager.A2 (збільшення ×200/400).

Результати та їх обговорення. Хвору А. у віці 41 року було госпіталізовано до відділення оториноларингології зі скаргами на дискомфорт, біль та періодичний набряк у ділянці правої верхньощелепної пазухи у сполученні зі слизово-гнійними виділеннями з носової порожнини та утрудненим носовим диханням. З анамнезу відомо, що перераховані скарги мали місце упродовж півтора року, але погіршення стану хвора зазначала в останні два тижні, наявні дані про коливання рівня глюкози крові. При огляді пацієнтки було виявлено викривлення носової перегородки у правий бік з утворенням шипа, хибну гіпертрофію нижніх носових раковин, слизово-гнійний вміст у загальних носових ходах; інші ЛОР-органи не мали візуальних ознак патологічних змін. Під час комп'ютерної томографії у правій верхньощелепній пазусі визначалося округле щільне утворення з чіткими контурами, діаметром до 1,5 см (рис. 1.А). За результатами загального аналізу крові визначалося підвищення рівня лімфоцитів до 47,6%

(при референтних значеннях 19-37%); біохімічного дослідження крові – підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) до 66 Од/л (при референтних значеннях до 40 Од/л), аспартатамінотрансферази (АСТ) – до 54,6 Од/л (при референтних значеннях до 40 Од/л); коагулограма виявила зниження активованого часу рекальцифікації (АЧР) до 52 секунд. У ході застосування інших інструментальних методів діагностики видимих ознак розвитку патологічних процесів не було виявлено. Після проведення необхідних діагностичних процедур хвору було прооперовано (хірургічне втручання – ендоскопічна ендоназальна гайморотомія справа з видаленням утворення; підслизова резекція носової перегородки; радіохвильова дезінтеграція нижніх носових раковин), у ході операції видалено щільне утворення жовто-коричневого кольору, округлої форми, розмірами 1,7x1,5x1 см (рис. 1.Б). У післяопераційному періоді хвора отримала курс антибактеріальної, протизапальної та симптоматичної терапії. Жінку виписано на 10-у добу під спостереження ЛОР-лікаря за місцем проживання.

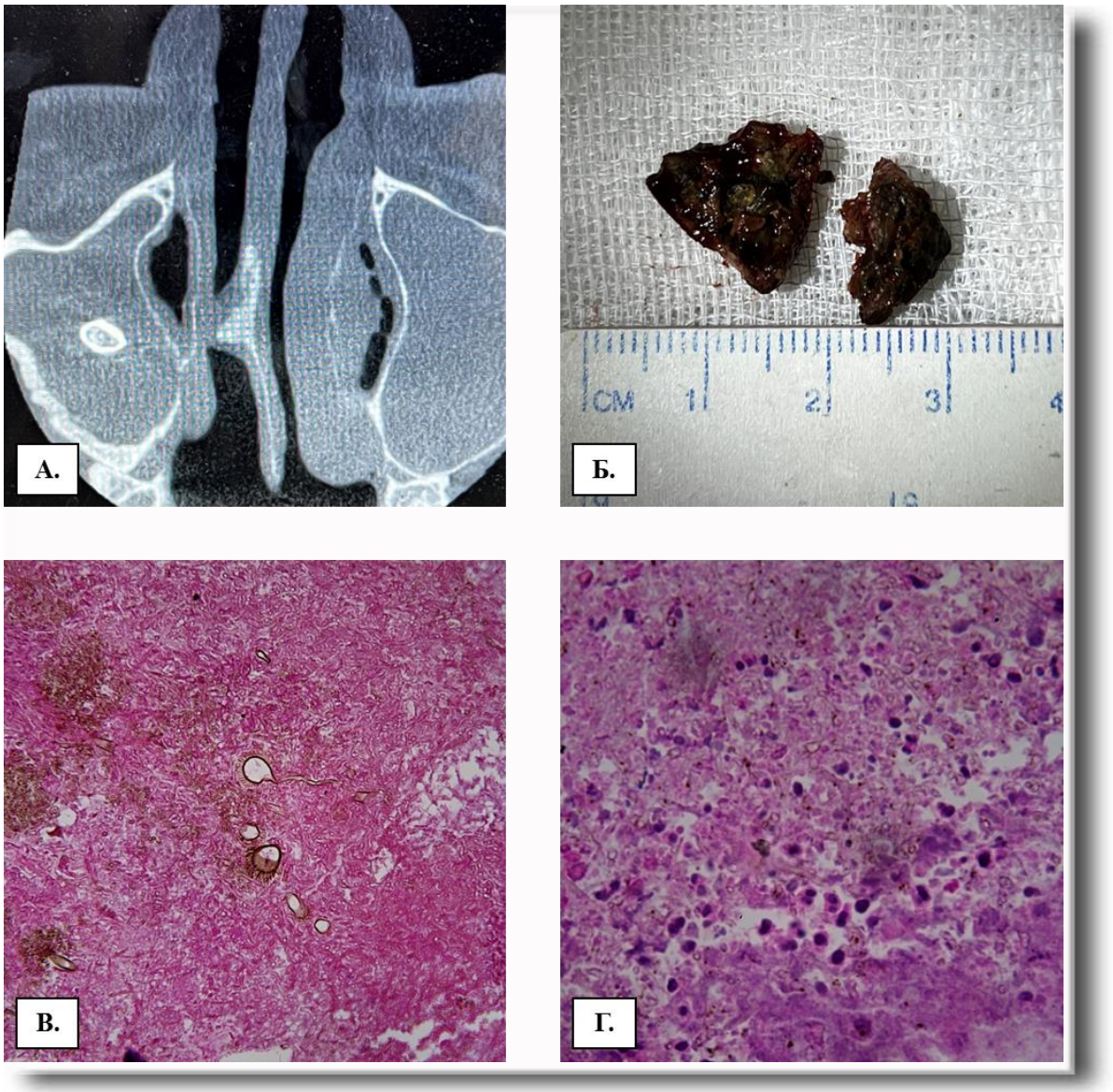

Рис. 1. А. Округле щільне утворення з чіткими контурами у правій верхньощелепній пазусі (дані комп'ютерної томографії). Б. Фрагменти утворення, видалені в результаті хірургічного втручання. В. Різні форми росту *Aspergillus* на тлі вогнищевих крововиливів, PAS-реакція, ×200. Г. Вогнищеві скупчення еозинофілів, нейтрофілів, окремих лімфоцитів, еритроцитів у центрі утворення, ГЕ, ×400.

Біологічний матеріал, отриманий у результаті хірургічного втручання, було передано до відділення загальної патології для проведення планового патогістологічного дослідження, у ході якого серед тканинних елементів видаленого утворення були виявлені клубкові скупчення грибів. Дані скупчення вивчено детальніше на більшому збільшенні та визначено різні форми росту

гриба *Aspergillus*, які мали морфологічні ознаки як пліснявих, так і дріжджових грибів (рис. 1.В). Інфікування пацієнтки саме Aspergillus підтверджувала наявність чітко окреслених конідієносців за типом «булави», які мали чисельні конідіальні головки та стеригмами на поверхні, а також специфічних гіфів з грубими стінками та перегородками, розгалуженими під гострим кутом. У якості підтвердження того, що дія токсинів Aspergillus на макроорганізм супроводжується розвитком алергічної реакції, було виявлено вогнищеві скупчення еозинофілів, нейтрофілів та окремих лімфоцитів навколо тканинного детриту, у центрі утворення візуалізувалися скупчення еритроцитів (рис. 1.Г).

Висновки

1. Порожнини організму людини, утворені як природнім, так і патологічним шляхом (бронхоектази, кісти легень, туберкульозні каверни, навколоносові пазухи тощо) можуть стати субстратом для розвитку інвазивних форм мікозів, наприклад, аспергільоми, особливо на тлі вже існуючої хронічної патології, у тому числі й імунодефіцитних станів.

2. Інвазивні форми ендемічних мікозів потребують раннього застосування сучасних діагностичних методів з метою верифікації діагнозу та виключення розвитку інших патологічних процесів зі схожою макроскопічною морфологією, наприклад, пухлин, що суттєво вплине на правильність вибору лікувальних засобів та формування алгоритму подальшого ведення таких пацієнтів.

3. Оскільки не завжди рутинні візуалізаційні методи дослідження є остаточними у диференціюванні інвазивних ендемічних мікозів від інших патологічних процесів, остаточна діагностика залежить від виявлення грибів у мазках аспірату або біопсійному матеріалі, отриманому з уражених ділянок. У зв’язку із тим, що при трафаретному гістологічному забарвленні гематоксиліном та еозином виявляються не всі види грибів, дріжджові форми найкраще візуалізувати за допомогою використання методу імпрегнації сріблом. Для диференціювання різновиду грибкового збудника краще застосовувати індійські чорнила або Шифф-йодну кислоту (PAS-реакцію). Отже, при отриманні адекватного та репрезентативного матеріалу можна сформулювати достовірний діагноз, оскільки ідентифікація роду збудника має епідеміологічне значення, таким чином вона допомагає діагностиці у складних випадках.

4. Можливо допустити, що глобальні кліматичні зміни, які очікуються у майбутньому, призведуть до росту обсіменіння макроорганізму грибковою флорою.

Перспективи подальших розробок полягають у системному та комплексному вивченні випадків ендемічних мікозів у зв’язку із впливом сучасних умов існування населення світу.

Конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела
References

1. Malcolm TR, Chin-Hong PV. Endemic mycoses in immunocompromised hosts. Curr Infect Dis Rep. 2013;15(6):536-543. DOI: 10.1007/s11908-013-0387-4

2. Paulussen C, Hallsworth JE, Álvarez- Pérez S, Nierman WC, Hamill PG, Blain D, Rediers H, Lievens B. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of Aspergillus fumigatus and some other Aspergillus species. Microb Biotechnol. 2017;10(2):296-322. DOI: 10.1111/1751-7915.12367

3. Al-Dousary SH. Allergic fungal sinusitis: radiological and microbiological features of 59 cases. Ann Saudi Med. 2008;28(1):17-21. DOI: 10.5144/0256-4947.2008.17

4. Chen CY, Sheng WH, Cheng A, Chen YC, Tsay W, Tang JL, Huang SY, Chang SC, Tien HF. Invasive fungal sinusitis in patients with hematological malignancy: 15 years experience in a single university hospital in Taiwan. BMC Infect Dis. 2011;11:250. DOI: 10.1186/1471-2334-11-250

5. Panjabi C, Shahcorresponding A. Allergic Aspergillus sinusitis and its association with allergic bronchopulmonary aspergillosis. Asia Pac Allergy. 2011;1(3):130-137. DOI: 10.5415/apallergy.2011.1.3.130

6. Shetty S, Chandrashekar S, Aggarwal N. A Study on the Prevalence and Clinical Features of Fungal Sinusitis in Chronic Rhinosinusitis. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;72(1):117–122. DOI: 10.1007/s12070-019-01769-w

7. Shyrobokov VP, Klymniuk SI, Poniatovskyi VA, Bobyr VV, Vynohrad NO, Voitsekhovskyi VH, Halkin OY, Danyleichenko VV, Dziublyk IV, Dyment HS, Yevtushenko OI, Zadorozhna VI, Koval HM, Kovalchuk VP, Korniichuk OP, Kremenchutskyi HM, Kurchenko AI, Loban HA, Minukhin VV, Palii HK, Rudenko AV, Salamatin RV, Filimonova NI, Yankovskyi DS, authors. Medychna mikrobiolohiia, virusolohiia ta imunolohiia [Medical microbiology, virology and immunology]. Vinnytsia: Nova Knyha; 2011. 952 p. Ukrainian.

8. Peral-Cagigal B, Redondo-González L-M, Verrier-Hernández A. Invasive maxillary sinus aspergillosis: A case report successfully treated with voriconazole and surgical debridement. J Clin Exp

Dent. 2014;6(4):448–451. DOI: 10.4103/0970-9371.101171

9. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: pathophysiology, diagnosis and management. Medical Mycology. 2009;47(1):324–330. DOI: 10.1080/13693780802314809

10. Sharma D, Mahajan N, Rao S, Khurana N, Jain S. Invasive maxillary aspergillosis masquerading as malignancy in two cases: Utility of cytology as a rapid diagnostic tool. J Cytol. 2012;29(3):194–196. DOI: 10.4103/0970-9371.101171

11. Soontrapa P, Larbcharoensub N, Luxameechanporn T, Cheewaruangroj W, Prakunhungsit S, Sathapatayavong B, Chongtrakool P, Leopairut J. Fungal rhinosinusitis: a retrospective analysis of clinicopathological features and treatment outcomes at Ramathibodi hospital. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2010;41(2):442–449. PMID: 20578529

Короленко Г.С., Усова О.М., Бондаренко О.О., Бакаєв А.А. Проблема розвитку та поширення ендемічних мікозів у сучасних умовах. Випадок з практики: аспергільоз верхньощелепної пазухи.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Ендемічні мікози є важливою причиною захворюваності та смертності у імуноскомпроментованих осіб, але залишаються не до кінця розв'язаними питання профілактики, діагностики та терапії, коли високою є вірогідність розвитку атипових форм даного патологічного стану. Локальні форми мікозів інколи можуть імітувати іншу патологію, тому для верифікації діагнозу важливо проводити патогістологічне дослідження із застосуванням специфічних барвників. **Метою** роботи є підкреслення актуальності розвитку та ризику зростання кількості випадків ендемічних мікозів у сучасних умовах, огляд клінічного випадку аспергільозу верхньощелепної пазухи з порівняльним аналізом результатів проведеного дослідження з даними світової літератури. **Методи.** У роботі досліджено післяопераційний матеріал хворої з діагнозом «Хронічний правобічний верхньощелепний синусит з вираженим больовим синдромом. Міцетома справа». Отримані зрізи утворення фарбували гематоксиліном та еозином за стандартною методикою, а також з використанням Шифф-йодної кислоти (PAS-реакція) з метою ідентифікації патогенного фактора. **Результати.** Хвору мала скарги на дискомфорт, біль та періодичний набряк у ділянці правої верхньощелепної пазухи у сполученні зі слизово-гнійними виділеннями з носової порожнини та утрудненим носовим диханням упродовж півтора року. В анамнезі – коливання рівня глюкози крові. Під час комп'ютерної томографії у правій верхньощелепній пазусі визначалося округле щільне утворення з чіткими контурами, діаметром до 1,5 см. У ході операції видалено щільне утворення жовто-коричневого кольору, округлої форми, розмірами 1,7x1,5x1 см. За результатами патогістологічного дослідження серед тканинних елементів видаленого утворення були виявлені різні форми росту гриба *Aspergillus*. **Висновки.** Порожнини організму людини є субстратом для розвитку інвазивних форм мікозів, які потребують раннього застосування сучасних діагностичних методів з метою верифікації діагнозу. Остаточна діагностика залежить від виявлення грибів у мазках аспірату або біопсійному матеріалі. Для диференціювання різновиду грибкового збудника краще застосовувати індійські чорнила або Шифф-йодну кислоту (PAS-реакцію). Можливо допустити, що глобальні кліматичні зміни, які очікуються у майбутньому, призведуть до збільшення обсіменіння макроорганізму грибковою флорою.

Ключові слова: мікоз, міцетома, синусит, аспергільоз, плісняві гриби.