

МИКОЗЫ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «МИКОФИН»

Каф. оториноларингологии Одес. нац. мед. ун-та

На рубеже XIX-XX вв. уже были описаны почти все основные микозы у человека и их возбудители. Имена Вирхова, Груби, Ремарка, Шенлейна, а затем Сабуро тесно связаны с историей становления медицинской микологии. Врачи занимаются в основном борьбой с болезнями, вызываемыми грибами, хотя, на самом деле, роль, которую они играют в природе, невозможно переоценить. Питаясь мертвыми остатками растений и животных, переваривая их, они участвуют в непрерывном круговороте органических веществ на планете. Если бы грибов не существовало, жизнь на Земле остановилась бы...

Столетия тому назад люди придумали применять грибы для приготовления разных пищевых продуктов. При помощи дрожжей они производят вина, пиво, хлеб, квасят капусту, солят огурцы, делают колбасы. В Европе грибы используются при изготовлении сыров — французских рокфора, камамбера, бри, голубого датского, итальянской горгонзолы, английского стилтона. В странах Востока, в Японии *Aspergillus* издавна применяются при производстве спиртных напитков, например, рисовой водки sake, при приготовлении продуктов питания из сои, а также разнообразных соусов. А плесневый гриб *Aspergillus niger* во всём мире до сих пор широко используется в пищевой и фармацевтической промышленности как основной продуцент для производства лимонной кислоты, для очистки сточных вод.

На сегодня описано 100 тысяч видов грибов (а по оценкам, на Земле их существует более 1,5 миллиона видов). Около двух третей из известных относятся к плесневым микроскопическим грибам — мицелиальным (состоящим из ветвящихся нитей - гиф) и

дрожжевым (округлым почкующимся клеткам). Макромицеты с привычными нам плодовыми телами составляют остальную треть.

Человеку в этом смысле не повезло: грибы либо придерживаются в отношении с нами нейтралитета (который, впрочем, весьма условен и может быстро перерасти в конфликт), либо вызывают у человека различные заболевания. Но на этом неприятности от соседства с грибами не заканчиваются: некоторые грибы приводят к поражениям тканей человека, а есть и такие грибы, которые живут на сырых стенах в старых домах и выделяют вредные для человека вещества — микотоксины. Эти же грибы могут вызывать грибковую аллергию.

С грибковыми инфекциями — микозами — цивилизация познакомилась в глубокой древности. Начало изучения микозов относится к античной эпохе и связано с такими именами, как Гиппократ и Гален. Изобретение микроскопа, развитие ботаники и ее раздела микологии (науки о грибах) позволило уже к началу XX в. описать почти все грибковые заболевания человека и их возбудителей. Однако, несмотря на обширные знания в этой области, человечеству пока не просто удастся справиться с микозами, и заболеваемость ими продолжает расти.

При проведении в Украине акции по активному выявлению пациентов, страдающих микозами, оказалось, что более 31% населения страдает грибковыми заболеваниями, возбудителями которых (микозов) являются растительные микроорганизмы — грибы, широко распространенные в природе, при этом они способны паразитировать на животных и человеке. Заражение происходит при контакте здорового с больным человеком или с животным и предметами, содержащими элементы гриба.

Причин роста микозов – масса. Во-первых, повышенная миграция людей (из районов распространения того или иного заболевания его возбудители завозятся в новые места), во-вторых, изменение образа жизни в индустриальных городах, а в-третьих – проблемы с иммунитетом, которые так часты сегодня. Тот факт, что они любят жить в тех же условиях температуры и влажности, что и человек, сегодня создает для нас определенный риск: постоянно поддерживаемая в квартирах температура 18-25°C оптимальна для их роста. Побелка, обои, бумага, ткани, ковры, кожа, деревянная обшивка – всё это подходящие субстраты для роста микроскопических грибов. И плюс к этому герметичные окна, создающие из жилых помещений термостаты с повышенной влажностью, а также использование кондиционеров, на фильтрах которых могут развиваться плесени, в результате чего споры грибов будут уже принудительно «нагоняться» в помещения, и высокий уровень загрязнения внешней среды, в том числе бытовыми органическими отходами.

По данным Всемирной организации здравоохранения (1995), 20% населения всего мира, т. е. каждый пятый житель нашей планеты, поражены грибковой инфекцией. По данным литературы, в настоящее время во всем мире наблюдается тенденция к росту заболеваемости висцеральными микозами, а также генерализованными формами кандидоза. В структуре ЛОР-патологии микозы составили от 0,7 до 5,98%, при этом доля рецидивирующих форм увеличилась в среднем на 1,5-2,3%, особенно у лиц молодого возраста. Наиболее часто микозы встречаются у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов [9]. Микотический процесс часто протекает на фоне или в сочетании с вторичной бактериальной или смешанной инфекцией. В связи с этим в амбулаторной практике нередки случаи длительного неконтролируемого использования антибактериальных средств без предварительного исследования микрофлоры, что может ухудшать состояние больного.

Какие же есть грибы и «грибные» места в нашем организме?

Грибы могут быть условно патогенными, которые в норме живут на нашей коже и слизистой оболочке, не вызывая поражений. Но проблемы с иммунитетом, эндокринные сбои, стрессы, неконтролируемый прием антибиотиков или некоторых других препаратов приводят к тому, что эти грибы активизируются, начинают бесконтрольно размножаться, а это влечет за собой развитие заболевания. К таким, к примеру, относятся грибы рода *Candida*, которые, в частности, вызывают столь знакомую молочницу. Грибы рода *Candida* поражают также ногти и ногтевые валики, кожу в крупных складках и слизистую оболочку рта и глотки.

Другая группа грибов является абсолютно патогенной, т. е. ни о каком мирном сосуществовании, даже при нормальном состоянии иммунитета, речь не идет. Большинство этих грибов является *дерматофитами* (от греческих слов *дерма* – кожа и *фитон* – растение). Их излюбленной пищей служит вещество кератин – белок, составляющий основу рогового слоя кожи, волос, ногтей. 90% дерматофитов, поражающих человека, относится к родам *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*. Живут они исключительно на поверхности кожи – дальше их просто не пускает иммунная система человека. Дерматофитии крайне редки у маленьких детей, потому что у них слишком быстро отшелушивается эпидермис (верхняя часть кожи) и слишком быстро растут ногти – грибок просто не успевает пройти свой полный цикл размножения и вызвать поражения.

Перейдем к собственно грибковым инфекциям. В клинической практике их подразделяют еще и по типу поражений. Микозы бывают:

- поверхностные – поражающие кожу, волосы и ногти (в основном, это именно дерматофитии);
- поражающие кожу и подкожные ткани; причиной таких микозов обычно становятся условно-патогенные грибы, которые проникают так глубоко за счет того, что в норме присутствуют на коже и слизистой оболочке у человека;
- системные (поражающие внутренние органы), которые либо возникают у людей

со сниженным иммунитетом (например, при синдроме иммунодефицита человека), либо являются строго эндемичными, т. е. характерными только для таких определенных регионов, как Африка, Северная и Южная Америка. Но сегодня в связи с повышением миграции людей и с развитием туризма в нашей стране тоже появляются случаи этих заболеваний.

Как же можно заразиться микозом? Если с условно-патогенными грибами все понятно – они у нас есть всегда и просто, затаившись, ждут ухудшения состояния здоровья, то грибами-дерматофитами можно заразиться, если пренебрегать правилами гигиены и ходить босиком в местах общего пользования, например, в саунах или бассейнах. Инфицирование может произойти при хождении по зараженной поверхности, содержащей чешуйки человеческой кожи, в которой возбудители дерматофитий сохраняют жизнеспособность более 12 мес.

Как проявляются грибковые поражения? Наиболее излюбленное место “проживания” грибов-дерматофитов – это наши ноги. Нося закрытую узкую обувь, мы создаем грибам идеальные условия для размножения, своего рода теплицу, в которой тепло и сыро.

ЛОР-микозы – это инфекционное заболевание. Основными возбудителями грибковых заболеваний ЛОР-органов являются дрожжеподобные и плесневые грибы [5]. Однако возбудителями микозов ЛОР-органов могут быть и особо патогенные грибы, вызывающие глубокие микозы: кокцидиоидоз, гистоплазмоз, бластомикоз, криптококкоз, споротрихоз, т.е. заболевания, широко распространенные в эпидемических местностях, но в последние годы эти тяжелейшие микозы появились во многих странах, в том числе СНГ.

Основные моменты механизма развития микозов:

- адгезия (прикрепление гриба к поверхности слизистой оболочки или коже);
- колонизация грибов;
- инвазивный рост;
- генерализация процесса, проникновение возбудителя в кровь с диссеминацией и возникновением вторичных очагов микозов в различных органах и тканях.

Причины адгезии и факторы риска развития, а также тяжелого течения микозов

• **Физиологические состояния:** новорожденность (недоношенность), старость, беременность.

• **Местные нарушения:** мацерация, ожоги, нарушения кровоснабжения и иннервации.

• **Иммунные нарушения:**

а) врожденные (синдром Ди Джорджи, синдром Незелофа, синдром Вискотта-Олдрича, дефицит образования лимфоцитов, хроническая гранулематозная болезнь, дефицит системы комплемента, избирательный дефицит IgA, синдром Чедиака-Хигаши, недостаточность системы миелопероксидазы);

б) приобретенные вследствие перенесенного инфекционного заболевания, длительного белкового голодания, микозы составляют 70% в структуре клинических проявлений ВИЧ-инфекции, 60-90% этих больных страдают различными формами кандидоза, 5-20% погибает от криптококкового менингита, у 60% диагностируется пневмоцистная пневмония, нередко случаи гистоплазмоза и аспергиллеза.

• **Эндокринные нарушения:** повышение уровня глюкозы у больных сахарным диабетом, вследствие чего кандидоз считается парадиабетическим заболеванием, особенно при отомикозе; гиперкортизолизм (синдром Кушинга), гипокортизолизм, гипотиреоз, гипопаратиреоз, дисбаланс половых стероидов, полиэндокринопатии.

• **Медикаментозные факторы:** антибиотики, кортикостероидные препараты, иммунодепрессанты, цитостатики, рентгено- и радиотерапия, применение гормональных контрацептивных препаратов. У 50% пациентов, перенесших полихимиотерапию, обнаруживаются микотические осложнения. Очень высока летальность (25-55% при инвазивном кандидозе и 45-100% при инвазивном аспергиллезе) у больных-реципиентов трансплантатов и с острым лейкозом.

Антибиотикотерапия подавляет рост микробов, не действуя при этом на грибы и тем самым давая им возможность занять место уничтоженных микробов.

• **Хирургические вмешательства и лечебные процедуры:** травматический фактор, особенно при развитии отомикозов, парадоксально повышен у аккуратных людей; инвазия может возникать при повреждении слизистой оболочки полости рта зубными протезами, инородным телом, после интубационного наркоза, при инструментальной травматизации, хирургических вмешательствах, особенно на сердце, катетеризации сосудов, длительном внутривенном введении препаратов, длительной катетеризации полых органов, гемодиализе, искусственной вентиляции легких.

• **Профессиональные вредности:** производство антибиотиков, постоянная мацерация кожи, длительный контакт с растительными продуктами, грибами, воздействии облучения.

• **Истоцирующие заболевания:** опухоли, лейкозы, анемии, обширные ожоги.

Аллергия к грибам известна давно. Уровень микогенной сенсibilизации весьма значителен и колеблется от 5 (Европа) до 40 (США) и 46% (Кувейт) для больных бронхиальной астмой. Аллергены грибов, обладающие протеолитической активностью, являются завершенными аллергенами, т.е. способны вызывать все виды аллергических реакций.

Отомикоз.

Впервые отомикоз был описан Н.В. Мауег в 1844 г., причем у автора не было уверенности в микотической природе данного заболевания. Более полное описание плесневых микозов уха представлено в монографии Siebenmann (1889). В настоящее время, по обобщенным литературным данным, частота развития отомикоза в странах с умеренным климатом составляет от 7 до 26% от всех воспалительных заболеваний уха. Впоследствии к ним присоединяется бактериальная флора, которая успешно поддается применяемому лечению, в то время как при грибковой инфекции добиться излечения трудно, часто она приводит к рецидивированию воспаления. Чаше отомикоз возникает у лиц, занимающихся плаванием («ухо купальщика»). В большинстве случаев отмечается двусторонний отомикоз, причем вызываемый одной и той же фло-

рой. Фактор риска – использование obturirующих слуховых аппаратов.

Наряду с патогенной микрофлорой (*Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*), наиболее часто при наружном отите из слухового прохода выделяется плесневая флора (65%), в частности – *Aspergillus niger*, характеризующийся белесоватым налетом и черными спорами или пленками. Следующий за ним по частоте – *Aspergillus flavus*, колонии которого характеризуются белесоватым налетом и желтыми или белыми спорами, затем *A. terreus* и *A. fumigatus*, а также и грибы рода *Candida* (24%): *Candida albicans* и *Candida tropicalis*, реже – пенициллиоз (10%) [2].

Клинические стадии отомикоза

Предвестники воспаления: жировая пленка на поверхности кожи наружного слухового прохода исчезает в результате повышенной влажности или повторяющегося микротравмирования кожи; возникает отечность, появляется ощущение заложенности в ухе и зуд в нем. Эти симптомы заставляют пациента очищать ухо с помощью различных предметов, что неминуемо приводит к травме кожи.

Стадия острого воспаления: выраженный отек и гиперемия кожи, присоединяется оторрея без запаха, с чешуйками кожи или без них; нарастает боль в ухе, отек, увеличивается количество отделяемого из уха, наблюдается закупорка наружного слухового прохода экссудатом, может появляться лимфаденопатия. Боль в ухе довольно сильная, особенно при жевании. Воспалительный процесс может даже распространяться через санториниевые щели и тимпаномастоидальный костный шов на околоушную слюнную железу и височно-нижнечелюстной сустав, сосцевидный отросток. При хроническом течении и в особо тяжелых случаях воспаление может проникать в подвисочную ямку, поражая при этом кость и вызывая остеоит основания черепа. У больных сахарным диабетом инфекция может приводить к перфорации барабанной перепонки и развитию острого среднего отита.

Микотический средний отит развивается вторично в результате грибковой инфекции на фоне уже существующего вос-

палительного процесса. Может отмечаться регионарный лимфаденит. При отоскопии определяется перфорация барабанной перепонки, обильный рост грануляций со скудным «творожистым» отделяемым в барабанной полости. Отомикоз может возникать в послеоперационной полости у больных, перенесших радикальную мастоидэктомию, наблюдается замедление или отсутствие эпителизации, а также массивные патологические грануляции с большим количеством отделяемого и грибкового мицелия.

При микозах верхних дыхательных путей (ВДП) чаще всего поражается слизистая оболочка глотки как изолировано, так и системно с другими органами – гортань, пищевод, трахея (рис. 1). Действительно, чаще всего клиницисты сталкиваются с кандидозами слизистой оболочки глотки и гортани, но опять же, это объясняется более четкими клиническими проявлениями дрожжевого поражения и лучшей лабораторной диагностикой. На втором месте стоит хронический риносинусит. Но мы думаем, что это не всегда соответствует действительности – трудности диагностики грибкового поражения околоносовых пазух не отражают действительную распространенность этого процесса.

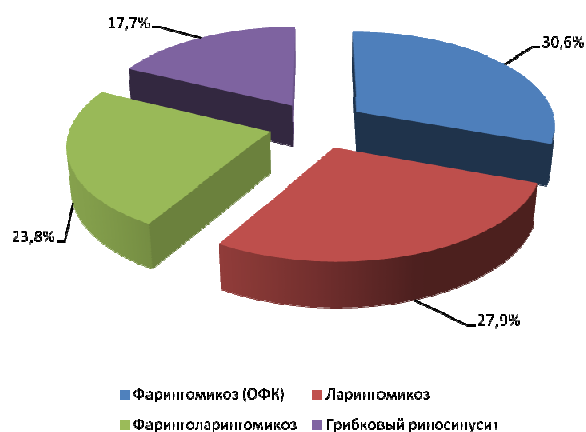


Рис. 1. Нозологическая структура микозов ВДП

Орофарингомикоз. Микотические поражения глотки развиваются на фоне выраженного дисбактериоза — нарушения состава микрофлоры кишечника, обусловлен-

ного дефицитом бифидобактерий и присутствием ассоциации условнопатогенных микроорганизмов, что приводит к беспрепятственному заселению условнопатогенной микрофлорой, в первую очередь грибами, всего желудочно-кишечного тракта. Без восстановления микробиоценоза кишечника практически невозможно вылечить данных больных. Клинические проявления при микозах глотки разнообразны. Преобладающим заболеванием при этом является кандидоз (рис. 2), а излюбленной локализацией грибкового поражения – нёбные миндалины.

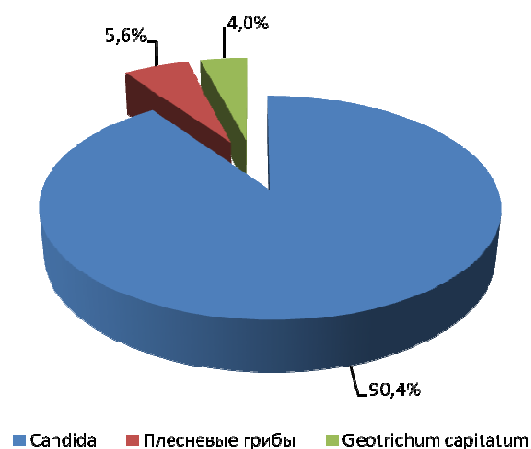


Рис. 2. Спектр микобиоты при ларинго- и фарингомикозах

Признаки тонзилломикоза:

- строгая цикличность рецидивов заболевания;
- выраженная поверхностная сосудистая инъекция слизистой оболочки;
- характерный белый налет, повторяющий рисунок устьев лакун миндалин или в виде рассеянных округлых беловатых пятен;
- распространение микотических налетов на нёбные дужки и внутреннюю поверхность щек с развитием сопутствующего стоматита;
- выраженная регионарная лимфаденопатия, особенно у детей;
- может проявляться в виде гранулематозного воспаления или папилломатозного роста;
- больные отмечают сухость и постоянную ноющую боль в гортле.

Фарингомикоз субъективно проявляется сухостью, першением, царапанием, зудом и жжением в горле, болью при глотании, ощущением наличия инородного тела, навязчивым кашлем, а начинается с небольшого покраснения и сухости слизистой оболочки полости рта, в дальнейшем появляются беловатые творожистые налеты, нередко обширные, захватывающие не только миндалины и дужки, но и мягкое нёбо, заднюю стенку глотки, легко снимаемые ваткой, под ними определяется яркая сочная слизистая оболочка. Учащаются язвенно-плечатые грибковые поражения ротовой части глотки. Язвенный процесс сочетается с гиперплазией лимфоидной ткани. При гранулезной форме фарингомикоза налет выявляется в области лимфоидных гранул, а при боковой – в области боковых глоточных валиков с последующим распространением на задние нёбные дужки. Грибковое поражение глотки часто сочетается с грибковым поражением углов рта в виде трещин и эрозий слизистой оболочки (кандидозные «заеды»), с кандидозным хейлитом, глосситом.

Молочница встречается у грудных и ослабленных детей раннего возраста, при диспепсии. Сначала она может оставаться почти бессимптомной и не вызывать повышения температуры тела. На языке появляются очаги гиперемии, шелушения эпителия, сухость слизистой оболочки; ребенок начинает хуже сосать грудь. Через 2-3 дня на слегка воспаленной слизистой оболочке губ, щек и десен возникают множественные мелкие, белые, рыхлые, иногда сливающиеся высыпания. Налеты плотно сращены с подлежащими тканями, с трудом отделяются, кровоточат и быстро вновь рецидивируют. Через некоторое время налет сам отделяется от слизистой оболочки и легко отходит при снятии пинцетом или даже ваткой. Слизистая оболочка под ним гиперемирована, но не изъязвлена. Этот процесс может распространиться на пищевод, желудок и кишечник, что приводит к диарее и истощению ребенка.

Лентотрихоз глотки вызывается грибом *Lentotrix*. Заболевание наблюдается преимущественно у детей старшего возраста, обычно оно бессимптомное, длительное

и выражается образованием шиповидных, остроконечных, очень плотных выростов (кондиллом) серого или желтовато-серого цвета на поверхности неизменной слизистой оболочки нёбных, язычной, глоточной миндалин, боковых валиков и лимфоидных гранул задней стенки глотки. Эти выросты являются следствием ороговения плоского эпителия, крепко сидят на основании, отрываются с трудом по частям. Чаще дети жалуются на щекотание, неловкость при глотании, ощущение наличия инородного тела. Течение болезни длительное и упорное. Воспалительные изменения слизистой оболочки и лихорадка отсутствуют. Часто характер процесса долго не распознается врачами. Острую грибковую ангину врачи часто ошибочно диагностируют как микробную, нерационально лечат антибиотиками, что способствует утяжелению грибкового процесса, длительному течению, переход в хронический процесс с характерными частыми обострениями (от 2 до 10 раз в год), появлением симптомов общей интоксикации.

Микозы носа и околоносовых пазух (ОНП)

В мировой литературе эпидемиологические данные разноречивы: грибковые синуситы составляют от 5 до 96% в структуре синуситов [8]. Поздняя диагностика микозов приводит к отсутствию адекватного лечения.

Современная классификация:

Инвазивные формы (аспергиллез, мукокороз):

- острая (молниеносная);
- хроническая (гранулематозная, некротическая).

Неинвазивные формы (кандидоз, пенициллиоз):

- мицетома ОНП (грибковое тело, шар, fungus ball);
- аллергический (эозинофильный) грибковый синусит.

Острая форма (инвазивная) является наиболее неблагоприятной, т.к. проявляет себя как нейроинфекция. Предрасполагающий фактор – иммуносупрессия. Первоначальным очагом инфекции служит нос и ОНП. Затем инфекция распространяется по ходу сосудов внутриглазнично и через си-

товидную пластинку в полость черепа (тромбоз кавернозного синуса, абсцессы мозга, сепсис). Залогом успешного лечения становится назначение адекватной терапии в кратчайшие сроки (часы). Необходима комбинация хирургического вмешательства и медикаментозного лечения: максимально возможное удаление некротизированных участков тканей с применением в пред- и послеоперационном периоде системного антимикотического препарата внутривенно. Прогноз – неблагоприятный, летальность достаточно высока – от 50% до 82%.

Ранее **хронический инвазивный синусит** был характерен для стран с тропическим климатом. Но с увеличением иммунодефицита населения эта проблема становится актуальной и для наших широт. Протекает заболевание менее агрессивно, характерно торпидное течение под клиническими масками остеомиелита верхней челюсти, новообразования ОНП, инфекционных гранулем. Нередким является сочетание микотической и бактериальной инфекции. Лечебная тактика основана на применении хирургического вмешательства и назначении антимикотиков. Показатели выздоровления: стойкое отсутствие симптомов в течение года и отрицательные результаты трехкратных микологических исследований. Рецидивирование – до 80%. Прогноз благоприятный при адекватной антимикотической терапии и коррекции иммунных нарушений.

Мицетома ОНП – наиболее часто встречающаяся форма в странах СНГ (до 70%). Возникновение часто связано с попаданием в ОНП инородного тела, в основном, пломбирочного материала. Пути проникновения микромицетов в пазуху:

- аэрогенный – через естественное соустье;

- травматический – имплантационный.

Адекватным является хирургическое удаление грибкового тела с восстановлением нормальной аэрации и дренажа пазухи. В послеоперационном периоде производятся промывания раствором противогрибкового препарата. Прогноз – благоприятный, выздоровление наступает в 90-100% случаев. При длительном анамнезе, иммунодефиците, присоединении бактерий заболевание может переходить в инвазивную форму.

Аллергический (эозинофильный) грибковый синусит чаще встречается в молодом возрасте в сочетании с бронхиальной астмой [14] и протекает в виде полипозного риносинусита, чаще одностороннего, с упорным рецидивированием, кратковременным эффектом после хирургического вмешательства. При риноскопии, помимо полипозной ткани, определяется характерное отделяемое – аллергический муцин вязкой резиноподобной консистенции, желто-бурого цвета. В пораженных пазухах также обнаруживается вязкий секрет. Эффективная схема лечения при аллергическом грибковом синусите в настоящее время не разработана. Тем не менее, определенная лечебная тактика существует:

- Первый этап – эндоназальное хирургическое вмешательство, объем которого зависит от степени распространенности процесса и наличия осложнений (вскрытие пораженных пазух и удаление из них полипозной, гиперплазированной ткани и грибковых масс). Сама операция дает лишь временный эффект.

- Второй этап – медикаментозная терапия: системная кортикостероидная терапия в послеоперационном периоде от 1 до 3 мес. с назначением топических кортикостероидов интраназально, промывания полости носа по Проетцу растворами антимикотиков. В течение полугода рецидивы полипоза носа наблюдаются у 50-60% пациентов [14].

Клинические проявления при синусмикозах разнообразны. В основном, все симптомы, характерные для обычных синуситов – отделяемое из полости носа, заложенность, головная боль, имеют место и при микозах, но они своеобразны [13, 15]. Характерна почти полная заложенность носа и чаще всего постоянная. Неприятные локальные ощущения тяжести, давления в пораженной микозом пазухе пациенты характеризуют как ощущение наличия инородного тела. Отделяемое из носа бывает периодическим приступообразным (зависит от стадии развития грибов) и очень обильным:

- при кандидозах – беловатого цвета и имеет вид творожистых масс;

- при плесневых микозах – более плотное, кашицеобразное, иногда с непри-

ятным запахом (некротические массы с продуктами жизнедеятельности грибов).

Излюбленной локализацией грибкового процесса в полости носа является перегородка в передней или средней ее трети (изолированные язвы, покрытые серовато-белым или желтоватым пленчатым налетом, с неровными инфильтрованными краями), чаще диагностируется у лиц старших возрастных групп с инволютивными изменениями слизистой оболочки.

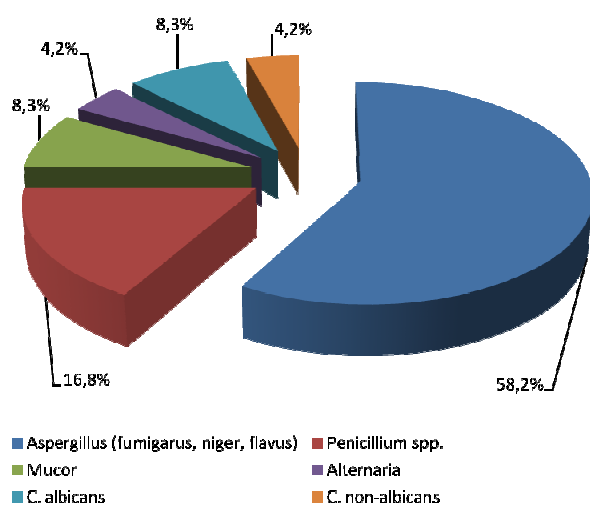


Рис. 3. Спектр микобиоты ОНП при хронических риносинуситах

На рис. 3 видно, что при заболеваниях ОНП ведущее место занимают плесневые грибки, а дрожжевые значительно уступают им в частоте выявления, в отличие от микотических поражений глотки.

Ларингомикозы. Среди всех микотических поражений ВДП микоз гортани составляет 18%. У мужчин его встречаемость в 2 раза чаще, чем у женщин (курение, алкоголь). Доминируют грибы рода *Candida* (в 80%), у 20% больных определяются плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, *Mucor*, *Cephalosporium*. При микотических ларингитах слизистая оболочка гортани обычно гиперемирована, в определенных участках инфильтрована, но неравномерно (встречаются опухолевидные инфильтраты) и частично покрыта налетами, которые могут быть очень тонкими и более плотными, точечными и островча-

тыми. Иногда они распространяются со слизистой оболочки среднего отдела гортани на надгортанник и в ротовую часть глотки или подголосовую полость. Микозы гортани, как и другие виды специфического воспаления, имеют хроническое течение, характеризующееся малозаметным началом заболевания, его постепенным развитием и значительной продолжительностью.

Диагностика микозов у врачей и работников лабораторной службы часто вызывает большие затруднения. Старые методы – микроскопия и посев – во многом зависят от опыта сотрудника лаборатории и качества оборудования, но и не в меньшей степени – от врача, который забирает материал. К сожалению, культура возбудителей грибковых заболеваний из полости носа растет плохо – не более чем в 50% посевов (и это в хороших лабораториях). Однако в большинстве медицинских учреждений и это недоступно. Для поддержания развитой микологической службы нужны не только исправные термостаты и качественные среды, но и подготовленные кадры микологов. Забор материала следует производить пинцетом, щипцами или ложкой Фолькмана. Недопустимо для этой цели использовать ватный тампон, поскольку основная часть липкого патологического содержимого остается на тампоне, в связи с чем при микроскопическом исследовании или посеве возможен ложноотрицательный результат. Собранный материал осторожно наносится на стерильное предметное стекло. Материал нельзя растирать по стеклу, так как при этом могут быть повреждены нежные элементы гриба.

Комплексное лабораторное микологическое исследование:

- микроскопическое исследование патологического отделяемого как в нативных, так и в окрашенных препаратах;
- посеvy патологического отделяемого на различные селективные питательные среды для выделения культур грибов и их родовой и видовой идентификации;
- серологические исследования;
- аллергологические исследования;
- гистологические исследования;
- отомикроскопический способ экспресс-диагностики в активной стадии ас-

пергиллеза, когда образуется много воздушного мицелия.

Количественные высевания могут указывать на развитие микоза. Идентификация характерных признаков может иметь большое диагностическое значение:

- обнаружение ростковых трубок и тем более псевдомицелия указывает на инвазивный характер роста грибов;

- обнаружение только бластоспор скорее свидетельствует в пользу сапрофитизма грибов;

- часто встречающиеся почкующиеся дрожжевые клетки указывают на активное состояние грибов и вероятность инвазии;

- выявление плодовых тел при аспергиллезе, пенициллезе и зигомикозе – рост возбудителя в условиях хорошей аэрации.

Установлено, что существенное увеличение популяции грибов не обязательно свидетельствует о возникновении инвазивного процесса.

Возрастающее значение приобретают цито-гистологические методы, использование которых позволяет выявить инвазию грибов в ткани и тем самым дать неоспоримое обоснование диагноза микотического поражения. Ценным дополнением служит иммунофлуоресцентный метод. На цитологических препаратах мицелий выявляется лучше – он обнаруживается в виде сравнительно длинных нитей, тогда как на срезах он может иметь вид отдельных, не связанных друг с другом фрагментов. Однако при цитологии значительно сложнее, чем при гистологии, сделать заключение о наличии инвазивного процесса. При гистологической диагностике микозов встречается большое количество тканевых структур, способных имитировать клетки патогенных грибов. Нет ни одной окраски, которая могла бы избежать возможности спутать тканевые элементы с клетками или частицами клеток гриба. Порой только опыт может помочь гистологу в проведении дифференциальной диагностики. Нахождение грибов на поверхности слизистой оболочки без признаков инвазии (хотя бы минимальной) не должно квалифицироваться как инвазивный микоз. В этом случае речь идет о миконосительстве или просветочной микопатии.

Если коллеги дерматологи жалуются на высокий процент гипердиагностики, когда любое изменение ногтей расценивается как грибковое заболевание и назначаются противогрибковые препараты, то в оториноларингологии отмечается явная гиподиагностика, особенно при хронических грибковых риносинуситах. Это приводит к необоснованным (многократным) курсам антибиотикотерапии и прогрессированию микотического поражения. Считаем, что при заборе материала необходимо получать его только из пораженной пазухи (при пункции или в ходе операции). Врача-лаборанта необходимо нацеливать на поиск микотической патологии. К совершенно ненужным и даже антинаучным методам можно отнести так называемую «компьютерную диагностику».

Сегодня мы имеем возможность проводить аллергологические тесты (кожные и лабораторные) с грибковыми аллергенами (всего 6 аллергенов). При хронических риносинуситах, хронических отитах мы редко выделяем грибы. Однако при этих заболеваниях, в случае положительной аллергологической пробы, назначалась пациенту противогрибковая терапия вместе с антигистаминными препаратами и практически всегда отмечался стойкий положительный клинический результат. Мы понимаем, что иммунологические критерии не могут надежно дифференцировать носительство и микоз, что связано с наличием антител и сенсибилизации к антигенам грибов у большинства здоровых лиц, однако отсутствие других возможностей для диагностики вынуждает нас прибегать ко всем доступным методам.

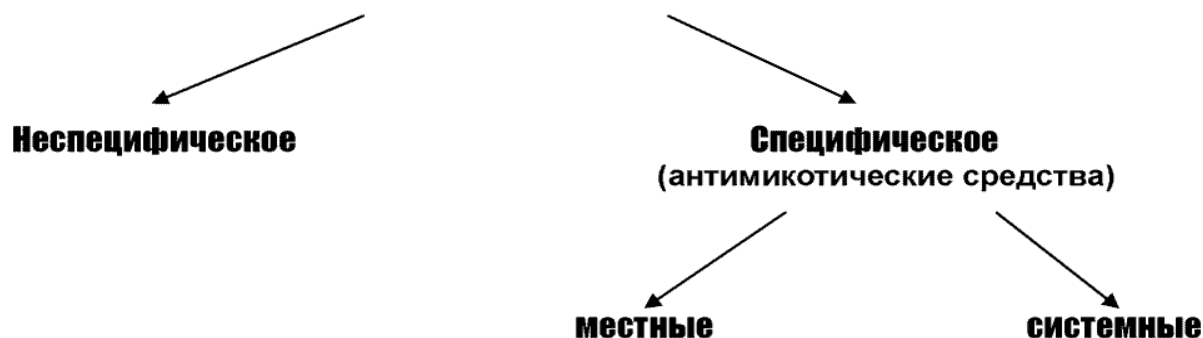
Лечение.

Есть такие ошибки, которые трудно связать с несовершенством отдельных методик или недостаточным опытом врача. Иногда для лечения при микозах предлагаются те методики, которые вообще не имеют доказанной базы: например, воздействие на пораженный орган разными приборами с «излучением» и «токами», ультразвук, физиотерапия, народные снадобья (садовый вар, солидол и всякие технические вещества, чтобы «травить грибок»). Помните, что единственная цель лечения – воздействовать на грибок и восстановить целостность кожи

или слизистой оболочки. Все попытки «поднять иммунитет», «укрепить организм», «устранить внутреннюю причину инфекции» не имеют научного обоснования

и к излечению грибковых заболеваний не приводят. Никакие препараты, кроме специфических противогрибковых, при микозе пользы не приносят.

Медикаментозное лечение при микозах



Основу лечения при микозах составляет применение противогрибковых препаратов (антимикотиков) [6]. При этом у различных видов грибов существует первичная (природная) резистентность к тем или иным антимикотикам, а широкое применение этих препаратов в целях профилактики микозов и терапии в последние годы привело к росту вторичной устойчивости (в первую очередь, к флуконазолу) [10]. Для эффективной терапии при микозах необходимым условием является проведение видовой идентификации и определение чувствительности возбудителей к противогрибковым препаратам [1, 4, 10, 11]. Подбор подходящего антимикотика на основе определения чувствительности возбудителя *in vitro* является экономически более эффективным, чем эмпирическая замена одного препарата другим [1, 10]. Однако отсутствие доступной (простой в исполнении, экономичной и легко воспроизводимой) методики определения чувствительности грибов не позволяет проводить эти исследования в каждой лаборатории клинической микробиологии. Таким образом, изучение спектра возбудителей микозов носа и ОНП и чувствительности к противогрибковым препаратам представляет актуальную проблему оториноларингологии и медицинской микологии

в целом. Её решение в дальнейшем позволит разработать рекомендации для рациональной эмпирической антимикотической терапии при грибковых риносинуситах.

К сожалению, в нашей стране наблюдается дефицит информации по медицинской микологии в целом. У многих отоларингологов (и врачей других специальностей) диагноз «микоз» ассоциируется с назначением нистатина и флуконазола. Для специфического противогрибкового лечения в настоящее время используется целый ряд эффективных препаратов как системно, так и местного применения.

В 1939 г. Райстрик и Симонарт, английские ученые из Оксфорда, получили антибиотик гризеофульвин, который первоначально был применен для борьбы с грибковыми заболеваниями растений. В 1954 г. была обнаружена противогрибковая активность у известного с конца 40-х гг. XX века полиенового антибиотика нистатина, в связи с чем нистатин стал широко применяться для лечения больных кандидозом. Кетоконазол был синтезирован в 1978 г. В 1980 г. синтезирован итраконазол. И наконец, новым классом противогрибковых средств стали производные аллиламина: нафтифин и тербинафин. Нафтифин был открыт в 1974 г. в исследовательском институте

«Сандоз» в г. Вена (Австрия), а тербинафин синтезирован в 1983 г.

Первыми в микологии применялись полиеновые антибиотики нистатин, натамицин, амфотерицин В. Первые два препарата для системной терапии не используются вследствие низкой биодоступности (3-5%). Более 40 лет используется и не потерял своей значимости при глубоких микозах амфотерицин В. Его главное преимущество – наиболее широкий спектр противогрибковой активности. Однако его использование ограничено высокой токсичностью препарата, отсутствием пероральной формы.

Внедрение триазолов (итраконазол, флуконазол) можно справедливо назвать революцией в терапии больных микозом. Впервые стали возможны безопасное лечение и профилактика ряда глубоких микозов. Следует отметить, что первый из предложенных «системных» азолов – кетоконазол после введения в клиническую практику итраконазола свое значение практически утратил ввиду высокой токсичности и в настоящее время чаще используется местно. Иногда у лечащих врачей создается впечатление о клинической равноценности и даже идентичности этих препаратов. Однако итраконазол и флуконазол отличаются друг от друга по основным характеристикам и имеют свои показания и особенности назначения [12].

При наличии огромного количества противогрибковых препаратов лечение при грибковых заболеваниях представляет определенные трудности. Если препарат недостаточно активен в отношении соответствующего возбудителя, а большинство препаратов не являются фунгицидными в истинном смысле этого слова, существует опасность неполного искоренения грибковой инфекции, в результате чего наступает рецидив. В случае многих грибковых инфекций лечение должно быть продолжительным, что влечет за собой дополнительные трудности и проблемы: невыполнение пациентом назначенной схемы лечения и риск неудачного лечения. Поэтому существует высокая потребность в высокоэффективном и в то же время безопасном противогрибковом препарате [3, 7].

Цель работы: Изучение эффективности терапии некоторых микозов верхних дыхательных путей и уха с использованием противогрибкового препарата «Микофин» (крем, спрей, таблетки) (активное действующее вещество «Тербинафин») производства фирмы «Nobel», Турция, у пациентов различных возрастных групп.

Характеристика изучаемого препарата. Противогрибковое средство для перорального и местного применения тербинафина гидрохлорид — синтетическое производное аллиламина, белый или почти белый мелкокристаллический порошок, легко растворимый в метаноле и метилхлориде, растворимый в этаноле, малорастворимый в воде.

Фармакологическое действие – противогрибковое, фунгицидное. Препарат оказывает действие на дерматофиты, дрожжеподобные и плесневые грибы; поражает цитоплазматические мембраны грибковых клеток, специфически ингибирует скваленоксидазу и нарушает синтез эргостерина, обуславливая фунгицидный эффект; активен в отношении практически всех грибов, патогенных для человека, но более всего – красного трихофитона и патогенных дрожжей – плесневых, питириазиса и мицелиальных форм рода *Candida*; быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Из-за эффекта «первого прохождения» биодоступность его составляет около 40%. C_{max} – 1 мкг/мл достигается через 2 ч после приема в дозе 250 мг. В сосудистом русле от практически полностью (на 99%) связывается с белками плазмы. Препарат проходит гистогематические барьеры и распределяется по тканям; высокие концентрации накапливаются в коже (в т.ч. в сальных железах и волосяных фолликулах) и подкожной клетчатке; отличается выраженной эпидермо- и онихотропностью. На 2-й день после приема 250 мг микофина концентрация его в роговом слое кожи возрастает в 10 раз, на 12-й день – в 70 раз. Перед экскрецией он подвергается биотрансформации с образованием неактивных метаболитов. Около 70% принятой дозы выводится с мочой. При внешнем применении всасывается $\leq 5\%$ дозы, поэтому абсорбция тербинафина в системный кровоток незначительная.

Период полувыведения препарата составляет приблизительно 17 ч, не кумулируется в организме. Не выявлены изменения равновесной концентрации тербинафина в зависимости от возраста. Препараты из группы аллиламинов обладают способностью быстро проникать в кожу, создавая в них устойчивые противогрибковые концентрации. Именно поэтому данные препараты при местном применении характеризуются быстрым началом действия и с их помощью можно достичь эффекта даже при кратковременном воздействии на пораженные участки. При наружном использовании минимальная бактерицидная концентрация тербинафина для большинства бактерий составляет от 0,04 до 1,25 %, благодаря чему препарат особенно эффективен при сочетанных бактериально-грибковых инфекциях. Уникальным свойством тербинафина является наличие у него антибактериального действия на грамположительные и грамотрицательные бактерии, которые часто встречаются в ассоциациях с грибковыми поражениями. Кроме того, тербинафин влияет на медиаторы ранней фазы воспаления (простагландины), благодаря чему обладает местным противовоспалительным

эффектом и способствует быстрому исчезновению симптомов воспаления и зуда, который так характерен для микозов. Препарат способствует высокой комплаентности, так как быстро проникает в кожу и создает стойкие противогрибковые концентрации, что позволяет использовать его один раз в сутки. Он не имеет неприятного запаха, быстро всасывается и не оставляет следов на одежде, также имеет высокий профиль безопасности, поскольку практически не всасывается в кровь, а также не метаболизируется микросомальной системой цитохрома Р 450 (не воздействует на печеночные ферменты у человека).

Мы не нашли в доступной нам литературе клинической оценки препарата «Тербинафин» в оториноларингологии, поэтому предлагаем наши результаты.

Материалы и методы исследования

В наше исследование были включены 34 пациента (19 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 25 до 56 лет с различными формами микозов ЛОР-органов. Давность заболевания составила от 6 мес до 10 лет. Клинические разновидности грибкового поражения кожи, выявленные у пациентов, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Структура заболеваемости микозами ЛОР-органов

Клиническая форма	Число больных	
	Абс.	%
Отомикоз	13	38.2%
Хронический риносинусит	7	20,6%
Фарингомикоз	14	41.2%
Всего	34	100, 0%

Для уточнения диагноза производились посевы патологического отделяемого на питательные среды для выделения культур грибов и их родовой и видовой идентификации. Окончательный диагноз отомикоза устанавливался после проведения микроскопической диагностики. Материалом для исследования служили соскобы с участков поражения кожи слухового прохода. Мате-

риалы исследовались в неокрашенных препаратах, предварительно обработанных в 20% растворе щелочи (КОН).

Грибковая природа заболевания была подтверждена микроскопически в 30 клинических случаях. Дрожжевые грибы были выделены у 7 больных отомикозом и у 10 с фарингомикозом. У 4 пациентов отмечалась микст грибковая инфекция – кандиды / пле-

сень. У всех лиц с микотическим риносинуситом выделены плесневые грибы рода *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Alternaria*. Во всех случаях совместно с грибами выделялась кокковая флора – стафилококки (эпидермальный, золотистый, сапрофитирующий), стрептококки.

В 4 наблюдениях для уточнения диагноза применялись аллергологические методы исследования.

Нами был применен метод монотерапии «Микофином» (Тербинафина гидрохлорид) в виде 1% крема (емкость тюбика 15 мг) и таблеток по 250 мг. При отомикозах использовался 1% крем «Микофин», а при фарингомикозе и микозе околоносовых пазух – таблетки по 250 мг. Врач наносил препарат на кожу наружного слухового прохода один раз в сутки в течение 2 недель. Пациенты с фарингомикозами и микотическими синуситами принимали 1 таблетку в день. Курс лечения также составлял 2 недели.

Контроль за эффективностью терапии осуществлялся после 2 и 4 недель лечения. Клиническая эффективность оценивалась по следующим критериям:

1. Выздоровление клиническое — полное отсутствие всех исходных симптомов и признаков заболевания.

2. Выздоровление микробиологическое — отсутствие возбудителя в патологическом материале.

3. Улучшение состояния, но без полного исчезновения признаков и симптомов заболевания.

4. Отсутствие эффекта – не наступало клиническое улучшение или ухудшение на фоне проводимой терапии, возникала необходимость в назначении дополнительного лечения.

5. Рецидив — выздоровление к концу лечения с последующим ухудшением или повторным появлением заболевания.

Результаты и их обсуждение

В нашем исследовании не зарегистрировано ни одного случая как индивидуальной непереносимости, так и аллергических реакций на препарат. Пациенты отмечали хорошую впитываемость крема, экономичность и удобство применения как крема, так и таблеток (1 раз в сутки), исчезновение клинических симптомов заболевания уже на первой неделе терапии. Трое пациентов указали на ощущение небольшого жжения после нанесения крема, проходящее через 5-7 минут. Результаты клинической эффективности терапии представлены в табл. 2.

Таблица 2

Клиническая эффективность «Микофина»

Диагноз	Всего пациентов	Клиническое и микробиологическое излечение	Клиническое улучшение	Без эффекта	Клиническое ухудшение	Рецидив
Отомикоз	13	12	1	-	-	-
Микотический риносинусит	7	5	1	1	-	-
Фарингомикоз	14	12	2	-	-	-
Всего	34	29 (85%)	4 (11.8%)	1 (3.25)	-	-

К концу 2-й недели лечения у 29 (85%) пациентов отмечено клиническое и микробиологическое излечение, у 4

(11,8%) – клиническое улучшение (остались жалобы на незначительный зуд в слуховом проходе, хотя кожа была без проявлений

микоза). При риносинуситах у 1 больного не было отмечено улучшения клинических проявлений, а ещё у 1 сохранился умеренный отек в полости носа и редкое скудное отделяемое из полости носа. У 2 человек с фарингомикозом на фоне клинического улучшения сохранялся возбудитель при бактериологическом исследовании.

Контрольный забор материала из больного органа через 4 недели показал сохранение грибкового возбудителя (аспегиллюс флавус) у 5 лиц, что вынудило нас отнести их в соответствующие группы по критериям оценки.

Следует отметить также, что еще одним достоинством препарата является его отчетливый противовоспалительный эффект, благодаря которому достигается быстрый регресс отсроченных воспалительных явлений, вызванных как самим грибом, так и аллергической реакцией макроорганизма на микотический процесс.

Выводы

1. Результаты терапии при грибковом поражении кожи кремом и таблетками

«Микофин» (активное вещество «Тербинафин») показали выраженную эффективность (регресс клинических проявлений уже спустя 1 неделю и полное излечение более 85 % пациентов после двухнедельного курса лечения) данного препарата как при изолированной микотической инфекции, так и при воспалительном процессе, осложненном вторичной пиодермией.

2. Препарат обладает высокой комплаентностью, что позволяет использовать его один раз в сутки.

3. Сочетание в препарате антибактериального, противовоспалительного и антимикотического эффекта значительно расширяет спектр использования «Микофина». Кроме того, препарат обладает высоким профилем безопасности, что позволяет применять его у пациентов всех возрастных групп.

4. Таким образом, предпочтение по терапевтической широте и эффективности, а также по эстетичности и удобству применения среди назначаемых в настоящее время местных и системных антимикотиков может быть отдано «Микофину» как препарату выбора.

1. Аравийский, Р.А. Диагностика микозов / Р.А. Аравийский, Н.Н. Климко, Н.В.Васильева. – СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2004. – 186 с.
2. Борисенко О.Н. Отомикоз: клиника, диагностика, лечение / www.otology.kiev.ua/borisenko_001.shtml.
3. Веселов, А.В. Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам: результаты исследования ARTEMIS Disk / А.В.Веселов [и др.] // *Клин. микробиология и антимикроб. Химиотерапия.* – 2005. – Т. 7, №1. – С. 68-76.
4. Елинов, Н.П. Аспергиллезная инфекция: подходы к диагностике и лечению/ Н.П. Елинов, В.С. Митрофанов, Р.М. Чернопятова // *Проблемы медицинской микологии.* – 2002. – Т.4, №1. – С.1-14.
5. Заболотный, Д.И. Роль грибов в патологии верхних дыхательных путей и уха / Д.И. Заболотный, И.С. Зарицкая, О.Г. Вольская // *Журн. ушных, носовых и горловых хвороб.* – 2002. – №5. – С. 2-15.
6. Климко, Н.Н. Новые препараты для лечения инвазивных микозов / Н.Н. Климко, А.В. Веселов // *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия.* – 2003. – №4. – Т.5. – С. 342-353.
7. Климко, Н.Н. Принципы лечения микозов / Н.Н. Климко // *Микозы: диагностика и лечение: руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Климко.* – М., 2007. – Гл.3 – С. 35-87.
8. Лопатин, А.С. Грибковые заболевания околоносовых пазух / А.С. Лопатин // *Рос. ринология.* – 1999. – №1. – С. 46-48.
9. Семак, Л.И. Синуситы в структуре госпитальной ЛОР-патологии / Л.И. Семак, А.Р. Сакович // *Новые технологии в оториноларингологии: материалы VI съезда оториноларингологов РБ, Гродно, 15-16 мая 2008г. / Грод. гос. мед. ун-т, редкол.: А.Ч. Буцель [и др.].* – Минск, 2008. – С. 131-132.
10. Сергеев, А.Ю. Современные антимикотики и принципы противогрибковой терапии / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев // *Грибковые инфекции: руководство для врачей / Под ред. А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев.* – М., 2004. – Гл.2. – С. 55-143.
11. Тастанбекова, Л.К. К вопросу изучения плесневых грибов при микозах ЛОР-органов / Л.К.

- Тастанбекова // Вестн. Казахского Нац. мед. ун-та. – 2004. – №1(23). – С. 78-80.
12. Martin, M.V. The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of Candida albicans infections: a review / M.V. Martin // J. Antimicrob. Chemother. – 1999. – Vol.44. – P. 119-137.
 13. Metson, M.D. Fungal sinusitis // M.D. Metson, S.N. Mardon, B. Ralph // The Harvard medical school guide to healing your sinuses / M.D. Metson, S.N. Mardon, B. Ralph. – New York, 2005. – P. 153-157.
 14. Ponikau, J.P. The Diagnosis and Incidence of Allergic Fungal Sinusitis / J.P. Ponikau [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – September., 1999. Vol. 74. – P. 877-884.
 15. deShazo R.D. Fungal Sinusitis / R.D. deShazo, K. Chapin, R.E. Swain // New England J. of Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 254-259.

Поступила в редакцію 27.12.10.

© С.М. Пухлик, О.В. Титаренко, 2011

МІКОЗИ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЇ

Пухлік С.М., Титаренко О.В. (Одеса)

Резюме

Було проведено бактеріологічне та алергологічне обстеження 34 пацієнтів на отомікоз, мікотичний риносинусит і фарингомікоз. Для лікування мікозів був застосований метод монотерапії препаратом Мікофін. Враховуючи широкий антимікотичний спектр, високу безпеку, можна рекомендувати цей препарат щодо лікування грибкових захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха.

MYCOSES IN OTORHINOLARYNGOLOGY

Pukhlik S.M., Titarenko O.V. (Odessa)

Summary

Bacteriological and allergological examination of 34 patients with otomycosis, mycotic rhinosinusitis and pharyngomycosis was conducted. The method of monotherapy by Mikofin in the treatment of fungal infections was applied. Given the wide antimycotic spectrum, high security we can recommend this drug in treatment course of fungal infections of upper respiratory tract and ear.