

**ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет
имени Абуали ибни Сино»**

УДК 616.24-002.828-07-084

на правах рукописи

ЗОИДБОВА НУРИНИСО ЗУХУРУЛОВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГРИБКОВОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГКИХ:
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА**

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.04 – Внутренние болезни**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Одинаев Шухрат Фарходович**

Душанбе-2021

Оглавление

Перечень сокращений и условных обозначений.....	3
Введение	5
Общая характеристика работы.....	11
Глава 1 Обзор литературы. Современные аспекты грибкового поражения организма человека.....	20
1.1. Грибковая инфекция – как глобальная проблема в медицине.....	20
1.2. Виды патогенных грибов, лёгочные микозы - патогенетическое влияние на организм.....	23
1.3. Иммунологическая защита организма от грибов.....	44
Глава 2 Материал и методы исследований.....	50
2.1. Общая характеристика выполненных исследований.....	50
2.2. Методы исследований.....	55
2.3. Методы статистического анализа.....	61
Глава 3 Клинико-лабораторные особенности и основные факторы риска микотического поражения лёгких.....	62
3.1. Микологический и бактериологический пейзаж мокроты при кандидозе лёгких.....	62
3.2. Основные триггеры роста грибов у пациентов с кандидозом лёгких.	72
3.3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с кандидозом лёгких.....	76
Глава 4 Состояние иммунологического ответа пациентов с кандидозом лёгких.....	93
Глава 5 Сравнительная эффективность производных триазоло для лечения кандидоза лёгких.....	107
Обсуждение полученных результатов.....	123
Заключение	147
Список литературы.....	150

Перечень сокращений и условных обозначений

CD	cluster of differentiation (кластер дифференциации)
Ig	иммуноглобулины
IL	интерлейкин
NK	natural killer cells (естественные киллеры)
PaCO ₂	парциальное давление углекислого газа
PaO ₂	парциальное давление кислорода
TNF	tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АДд	артериальное давление диастолическое
АДС	артериальное давление систолическое
АН	активность нейтрофилов
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БА	бронхиальная астма
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДН	дыхательная недостаточность
ДО	дыхательный объём
ЖЕЛ	жизненная ёмкость лёгких
ЖЁЛ	жизненная ёмкость легких
ИТ	индекс Тиффно
ИФА	иммуноферментный анализ
КОЕ	колониобразующая единица
МВЛ	минутная вентиляция лёгких (%)
МНО	международное нормализованное отношение
МОД	минутный объём дыхания (мл/мин)
МОК	минутный объём кровообращения
НИИ	Научно – исследовательский институт
ОО	остаточный объем

ОФВ	объем форсированный выдох
ПВ	протромбиновое время
ПК	периферическое кровенаполнение
ПТИ	протромбиновый индекс
ПТМвд	пневмотахометрия (мощность вдоха)
ПТМвыд	пневмотахометрия (мощность выдоха)
РДвд	резервный объём вдоха
РДвыд	резервный объём выдоха
ССС	сердечнососудистая система
ФАН	фагоцитарная активность нейтрофилов
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЁЛ	форсированная жизненная ёмкость лёгких
ХБ	хронический бронхит
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. Еще с древних времен человеку были известны клинические проявления грибковых поражений кожи, глаз, внутренних органов. Открытие электронной микроскопии, различных оптических приборов в медицине позволило обнаружить множество микроорганизмов, паразитирующих у человека, в том числе и грибов, вызывающих порой летальные заболевания у человека и животных.

С конца 19 века по сегодняшний день в медицине известны более 300 видов грибов опасных для человека и проблема лечения возбудителей грибковых заболеваний, таких как кандидоз, кератомикоз, геотрихоз, криптококкоз, хромомикоз, споротрихоз и другие плесневые микозы по сегодняшний день остается в числе нерешённых задач [Ю.Т.Дьяков, 2016; Н.П.Елинова, 2013; С.Е.Машина, 2018]. В литературе последних лет многие заболевания, вызываемые грибами и их спорами стали называться оппортунистическими инфекциями и, как показывает практический опыт работы они входят в компетенцию лечения врачей различных специальностей: терапевтов, педиатров, пульмонологов, гинекологов, хирургов, дерматологов, урологов, онкологов и т.д [Б.С.Белов, 2010; В.Г.Корнишева, 2018; Е.И.Шмелев, 2016; A.L.Flores-Mireles, 2015]. Что же все таки послужило значительному росту грибковой инфекции в последнее десятилетие?. Вполне очевидно, что взаимодействие целого комплекса факторов начиная с ухудшения экологических до низкого уровня санитарно-гигиенических условий жизни и неправильного питания и лечения, стало причиной резкого снижения антиинфекционной резистентности [Н.Н.Беляева, 2003; Т.М.Колмиец, 2018].

Помимо того, эти факторы способствовали нарушению баланса между нормальной флорой и иммунным ответом организма, резкой активации условно-патогенных грибов, расширяя спектр возбудителей, вызывающих поражения кожи и внутренних органов. Не последнее место в сложной цепи

факторов риска роста и размножения грибов занимает нерациональная антибактериальная терапия, иммунокорректирующая терапия, цитостатики, гормональные препараты, лучевая и химиотерапия, гемодиализные процедуры, что приводит к селекции устойчивых штаммов микроорганизмов и развитию грибковых осложнений [Е.В.Ачилова, 2018; А.С.Белевский, 2018].

Более того, нельзя не отметить, что большая часть медицинского персонала имеет факт кандидоносительства, что также увеличивает риск инфицирования внутрибольничными штаммами грибов. Нередко встречаются случаи длительного самолечения или нелечения поверхностных или глубоких микозов, (аспергиллез, кандидоз, геотрихоз, зигомикоз, криптококкоз и др.) эндокринных нарушений, туберкулеза, бронхиальной астмы, хронических процессов в лёгких, онкологической патологии, лейкозов, ВИЧ-инфицированных лиц, что вызывает резистентность и устойчивость грибковой флоры к лекарственным препаратам [О.А.Омельчук, 2018; М.Д.Ричардсон, 2014; R.Canton, 2011; L.He, 2011].

Согласно исследованиям экспертов ВОЗ, каждый пятый житель планеты хотя бы один раз перенес грибковое поражение или страдает грибковым поражением хронической формы. На сегодняшний день сложилась ситуация, когда микозы стали по частоте приближаться к простудным заболеваниям. В данном аспекте Республика Таджикистан не является исключением, поскольку официальные статистические данные Министерства здравоохранения позволяют утверждать, что с начала 2014 года по сегодняшние дни распространенность болезней органов дыхания стабильно занимает ведущее место среди других классов болезней, превышая аналогичные показатели в 3 раза по распространенности. Переплетение комплекса этиопатогенетических факторов, антисанитарные условия работы и жизни, отдалённость кишлаков от центральных больниц, отсутствие чистой питьевой воды в кишлаках создают оптимальные условия для роста и размножения различных видов

микрорганизмов, бактерий и грибов [М.М.Негматов, 2000; Н.И.Мустафокулова, 2015; Х.Б.Каюмов, 2018].

Внедрение новых биотехнологических процессов в производствах, токсические, радиационные влияния, а также аллергическая сенсibilизация организма, влияние комплекса профессиональных вредностей (пневмокониоз, асбестоз, лаки, краски, угольная пыль, бисенос, хлопок и т.д.) создают все предпосылки респираторной сенсibilизации грибами, спорами грибов. В этом плане одним из приоритетных направлений является изучение основных триггеров роста грибов. Практическим врачам пульмонологам доподлинно известен печальный опыт работы с пациентами с патологией лёгких, обусловленной грибковой и смешанной инфекцией, поскольку эффективность большинства антимикотиков на поздних стадиях заболевания полностью отсутствует, что ставит врача в тупиковую ситуацию с неблагоприятным исходом для пациента.

К тому же на сегодняшний день многие виды грибов, их патогенность, вирулентность и другие аспекты медицине остаются малоизученными. Рассматривая климато-географические факторы республики надо отметить длительный жаркий период года, сухость атмосферного воздуха, отдалённость от морей и малочисленность рек, осадков, низкую самоочищающуюся способность воздуха, что несомненно способствует развитию вторичной патологии органов дыхания [К.А.Закирова, 2000; М.Якубов, 2008], а также ежегодно расширяющийся круг влияния этиологических факторов, которые практический врач не учитывает при выборе тактики лечения [Н.И.Мустафокулова, 2015; У.Р.Расулов, 2011; Х.Х.Хайдарова, 2004]. В этом плане представляет значительный интерес комплексное обследование больных с грибковыми пневмониями с микологическим изучением мокроты, определением культуры грибов, изучением их иммунологической перестройки, а также выбором тактики адекватного лечения.

Степень изученности научной проблемы

Интерес к изучению данной проблемы возник с истечением времени, когда всё более часто стали регистрироваться случаи неуспешного лечения пневмоний атипичного генеза. В течение многих лет они носили «маску» атипичных форм пневмоний, тогда как наиболее часто встречаемая была грибковая обсеменённость. В диссертации были использованы наработки и развиты идеи российских и зарубежных авторов, относительно неудовлетворительных результатов после лечения грибковых инфекций, а зачастую летальных исходов [В.С.Боровицкий, 2018; Е.П.Киселева, 2010].

Согласно многочисленным исследованиям и научным публикациям современных пульмонологов, вполне своевременно и обоснованно напрашиваются сомнения в тактике ведения пациентов с трудноизлечимыми формами пневмоний, бронхиальной астмой, бронхоэктазами в лёгких и многих других хронических форм заболеваний бронхолёгочной системы. Причём, по собственным практическим наблюдениям, а также ряда авторов, медикаментозное лечение грибковых форм заболеваний лёгких и бронхов, зачастую бывает неэффективным [О.Е.Марфенина, 2007; В.П.Харченко, 1998; З.Р.Хисматуллина, 2018].

На сегодняшний день, множество исследователей и ученых мира проводят испытания новых методов и препаратов для лечения грибковых инфекций. Одним из таких вопросов, по-прежнему остаётся аспект эффективности антимикотической терапии аспергиллёза. Современные сведения показывают, что для каждого третьего пациента грибковая пневмония является летальной. Показатель диапазона резистентности к антимикотикам ежегодно растёт и, в связи с этим, препараты последних поколений являются дорогостоящими [В.Л.Мокеева, 2018; R.Canton, 2011].

При этом, следует учитывать быструю резистентность паразитов-грибов к препаратам, особенно при слиянии сопутствующих патологий или хронических заболеваний, таких как хроническая пневмония, сахарный диабет,

прогрессирующий атеросклероз и т.д. [Б.С.Белов, 2010; D.Kabelitz, 1993]. Изучение вопросов микологии, несмотря на большое количество литературы, в нашей республике не получило дальнейших разработок. Практический опыт и литературные сведения показывают, что врачи в настоящее время назначают различные антимикотики, без учёта чувствительности, зачастую, неадекватно или неправильно, несколько препаратов из одной группы. Учёт этого обстоятельства, позволяет своевременно корректировать состояние бронхолёгочной системы, что дает возможность значительно снизить риск развития осложнений и летальности [С.Н.Куликов, 2012; Н.П.Елинов, 2011; Г.Н.Матюша, 2004].

Теоретическая и методологическая основы исследований. В Республике Таджикистан, на сегодняшний день микологические исследования проводятся крайне редко, тогда как грибковая инфекция присутствует и трансформируется под влиянием различных антибактериальных препаратов, гормонов. Многие малоизвестные вышеуказанные аспекты являются актуальными, что обусловлено климато-географическими условиями республики, факторами питания, экологическими факторами что усугубляет и создаёт дополнительные трудности для врачей. Это обстоятельство, в свою очередь, требует глубокого изучения аспектов микологии, поскольку грибы часто прикрываются и протекают под «клинической маской» бронхиальной астмы, хронического бронхообструктивного синдрома, аллергических заболеваний. В данном аспекте в наших исследованиях изучались патогенные грибы для организма человека, их рост на питательных средах, триггеры их роста и размножения, методы лечения. К тому же, большая часть пациентов обращаются к врачам на поздних стадиях заболеваний, зачастую не выполняют предписаний врача после 1-го курса лечения, а также самостоятельно меняют терапию, нарушают диету и т.д. В дальнейших научных исследованиях, эти аспекты обосновывают необходимость бактериологического контроля за грибковой инфекцией (характер воспаления, органов мишеней, степень и

тяжесть клинической картины). Учитывая вышеизложенное, можно сказать, что в каждой клинике необходимо обеспечение алгоритма тактики диагностики и назначения адекватной антимикотической медикаментозной терапии, с учётом индивидуальных характеристик пациента. Однако, отсутствуют единые диагностические критерии и стандарты клинического лечения «миконосительства» и «микоинвазии», и поэтому частота её выявления в республике низкая [В.Л.Белянин, 2001; А.А.Степанова, 2018].

Общая характеристика работы

Цель работы: изучить микологический пейзаж мокроты, варианты клинического течения и разработать алгоритм ранней диагностики и лечения грибкового поражения лёгких.

Объект исследования

Обследовано 140 пациентов - жителей Республики Таджикистан, страдающих заболеваниями органов дыхания. Среди обследованных, были больные с хроническими и затяжными формами бронхолегочных заболеваний. Среди обследованных с хроническими заболеваниями лёгких было 90 пациентов с кандидозом лёгких - 1 группа обследованных. Обследовано 50 пациентов, у которых регистрировались острые и затяжные формы заболеваний лёгких и бронхов - 2 группа.

Предмет исследования

Предметом исследования было изучение микологического обсеменения лёгких на фоне сопутствующей хронической патологии. При этом, наиболее важным аспектом предмета изучения было бактериологическое выделение гриба-возбудителя, с оценкой его патоморфологических особенностей. Также проведена оценка эффективности антимикотической терапии препаратами из различных групп. Всем обследованным пациентам дана бактериологическая и клиническая оценка в аспекте индивидуальной чувствительности к антимикотической терапии и вида выделенного гриба.

Задачи исследования:

1. Изучить грибковый и микробный пейзаж микрофлоры мокроты у пациентов с кандидозом лёгких.
2. Изучить основные триггеры роста микотической инфекции и варианты клинического течения грибковых и грибково-смешанных пневмоний.
3. Установить основные иммунологические нарушения при кандидозе лёгких с определением критериев ранней диагностики.

4. Разработать алгоритм диагностики и лечения с оценкой эффективности применения триазоловых противогрибковых средств.

Методы исследования

Все исследования проведены на лабораторной базе Таджикского НИИ профилактической медицины. На каждого пациента заполнялась специально разработанная анкета с указанием анамнестических данных, факторов риска формирования бронхолёгочной патологии, общеклинических исследований. Для верификации правильного диагноза применялись современные и адекватные методы исследования: общеклинические и специальные, соответственно пульмонологическому плану. Общеклинические методы исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, ЭКГ. Специальные методы исследования: диагноз кандидоза лёгких у данных пациентов верифицировался на основании данных рентгенологического обследования, компьютерной томограммы, а также микологического анализа мокроты, с выделением гриба в титре более 10^3 .

Также, изучалась иммунологическая реактивность организма при микоинвазии. С целью выявления эффективности лечения, проведены комплексные бактериологические сравнительные исследования при применении различных групп антимикотических препаратов. Иммунологические исследования проведены с целью повышения собственного иммунитета и повышения эффективности основного лечения.

Отрасль исследования

Диссертационная работа посвящена научным проблемам пульмонологии и соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни: подпункт 3.4. Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; подпункт 3.7. Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека. Исследования отражают один из основных разделов внутренней медицины - пульмонологию. Содержание диссертации

полностью отражает исследования по бронхолёгочной патологии, в частности острому бактериальному и грибковому обсеменению лёгких и бронхов. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из результатов проведённых исследований.

Этапы исследования

Написание диссертации проводилось поэтапно. Первым этапом нами была изучена литература по данной проблематике. Затем, была сформирована тема и цель диссертации. Учитывая особенности питания, социально-бытовых условий, а также условий работы и проживания, нами выделены приоритетные триггеры роста грибов у обследуемых пациентов. Следующим этапом нами проводилось распределение пациентов на 2 группы: с хронической и острой патологией лёгких. Следующим этапом оценивалось бактериологическое состояние мокроты и выделение гриба, т.е. всем обследуемым были проведены исследования следующих показателей: бактериологический анализ мокроты, посев мокроты, клиническое обследование, компьютерная рентгенография, ФВД, иммунологические исследования. На заключительном этапе исследования проводилась оценка эффективности терапии антимикотическими препаратами из различных групп и разработка алгоритма диагностики и профилактики миконосительства.

Основная информационная и исследовательская база

В диссертационной работе подробно изучены основные научные труды, посвящённые различным аспектам микологии в различных регионах мира. Изучены материалы Российских научных конференций и научных трудов по различным проблемам микологии и пульмонологии. Проведён анализ научных исследований, трудов и диссертаций, защищённых в Республике Таджикистан. Исследования проводились на базе пульмонологических отделений ГКБ №2 г. Душанбе и клиники профессиональных заболеваний.

Достоверность диссертационных результатов

Подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследования и обеспечены представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

Научная новизна исследования. Диссертационные исследования являются одними из первых в республике по изучению грибковых заболеваний лёгких за последнее десятилетие. Результаты исследований позволили установить основную этиологическую структуру грибковых пневмоний у взрослого населения республики на современном этапе, оценить особенности и варианты клинического течения кандидоза лёгких, обособленного различными видами грибов. Проведена оценка роли и удельный вес различных видов грибов и бактериальной микрофлоры в формировании кандидоза лёгких. Впервые за многие годы, проведен глубокий анализ клинико-лабораторных симптомов грибковых пневмоний, изучены основные иммунологические нарушения, характерные для грибковой инвазии лёгких. Показана взаимосвязь вида сенсibilизации (микогенная или в сочетании с бактериальной) с характером течения заболевания и состоянием иммунной системы. Выявлено, что сенсibilизация макроорганизма к микроорганизму при затяжных и хронических бронхолегочных заболеваниях практически всегда означает микогенную сенсibilизацию, независимо от нозологического варианта. Бактериальная сенсibilизация сопровождает воспаление бронхов и лёгких в тех случаях, когда уже присутствует микогенная сенсibilизация. Изолированно бактериальная сенсibilизация в изучаемых нозологических группах практически не встречается. Со стороны гуморального звена иммунной

системы у больных при микогенной сенсibilизации выявлена выраженная гиперчувствительность (повышение показателя общего IgE сыворотки крови в шесть раз). Достоверно установлено угнетение клеточного звена иммунитета, в виде снижения содержания Т-лимфоцитов в периферической крови.

В настоящей работе, впервые на большом клиническом материале определены частота и основные триггеры роста микогенной инфекции у пациентов групп риска. Отмечена динамика роста и изменения видового разнообразия условно-патогенных возбудителей в патогенезе грибковых заболеваний. Приведена клинико-микологическая классификация наиболее распространенных инфектантов. Предложена принципиальная схема обследования больных при подозрении на глубокие микозы, основанная на комплексном подходе к диагностике грибковых инфекций, с учетом предрасполагающих факторов, клинических и патогенетических особенностей заболеваний и лабораторных методов исследования.

Теоретическая ценность исследования

Заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов. Результаты исследований внедрены в практику стационарной и поликлинической службы ЦГБ г. Нурек, в педагогическую деятельность кафедры внутренних болезней №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино, а также в практическую деятельность пульмонологических отделений ГКБ №2 и клиники профессиональных заболеваний.

Практическая ценность исследования. Проведенные исследования позволяют своевременно выявить пациентов группы риска развития кандидоза лёгких, нуждающихся в проведении дополнительных микологических, бактериальных, иммуноферментных, вирусологических исследований с целью выявления носительства или инвазии/аллергии другой инфекции. Апробирован и внедрен в практическую деятельность оптимальный лечебно-

диагностический алгоритм при сопутствующей патологии. Подтверждено, что взаимоотношения организма с микотической инфекцией и специфическими бактериями определяются как носительство, инвазия и/или аллергия и диктуют необходимость дифференцированного подхода к лечению, поскольку во многом определяют клиническую картину, течение и период ремиссии заболевания. Определен порядок действий практического врача в виде алгоритма ведения детей изучаемых нозологических групп. Комплексное клинико-лабораторное обследование позволяет выделить среди них лиц, с заболеваниями респираторного тракта, в группу больных с риском развития микогенной сенсибилизации. Полученные данные существенно дополняют знания о патогенезе затяжных и хронических заболеваний органов дыхания при микогенной сенсибилизации и позволяют проводить этиотропную и патогенетически обоснованную терапию. Практическая ценность настоящей работы состоит в том, что представленная клинико-микологическая структура грибковых возбудителей позволит врачам-микологам лучше ориентироваться в большом разнообразии инфектантов, наиболее часто встречающихся на территории РТ, и определить тактику лечения больных. Для практического здравоохранения проведена оценка эффективности различных групп противогрибковых средств триазолового и имидазолового ряда. Использование алгоритмов лабораторной диагностики облегчит микробиологам процедуру выделения и определения наиболее распространенных оппортунистических грибковых возбудителей. Принципиальная схема обследования больных при подозрении на глубокие микозы, наглядно способствует выделению группы риска больных, у которых наиболее вероятно развитие грибковых инфекций.

Положения, выносимые на защиту:

- Кандидоз лёгких на современном этапе не протекает изолированно и зачастую, его трудно выделить из общей клинической картины фоновых заболеваний. Наиболее информативными в плане диагностики и дифференциальной диагностики кандидоза лёгких являются компьютерная

томография, цифровая рентгенография, а также миколого-бактериальный анализ мокроты, с выделением культуры гриба.

- Этиологическая структура кандидоза лёгких на современном этапе в большинстве случаев характеризуется сочетанной полимикробной флорой и представлена миконосительством дрожжевых и плесневых грибов, а также бактериальной микрофлоры, что способствует микотическому инфицированию, сенсibilизацию организма и обуславливает хронизацию процесса и основные синдромы основного заболевания.
- Носительство и/или инвазия организма пациентов различными видами грибковой инфекции вторично вызывают сенсibilизацию организма больных, обуславливают тяжесть течения патологии легких и бронхов.
- Кандидоз лёгких и развитие микогенной сенсibilизации связано с угнетением Т-клеточного иммунитета, снижением активности фагоцитов, выраженным повышением общего иммуноглобулина Е сыворотки крови (в шесть раз).
- При инвазивном кандидозе лёгких существует зависимость рентгенологической картины от времени заболевания: очаговые и интерстициальные изменения легких являются ранними признаками инвазивного кандидоза лёгких.
- Своевременная ранняя диагностика и применение в комплексе лечения препаратов из группы триазола или имидазола определяют благоприятный исход основного заболевания, продлевая период ремиссии.

Личный вклад соискателя

Автор является врачом терапевтического отделения ЦГБ г. Нурек и принимала непосредственное участие в разработке целевых программ по реабилитации и санаторно-восстановительной терапии больных с кандидозом лёгких, в клиническом обследовании больных, организации проведения инструментальных, лабораторных исследований, микологических исследований при лаборатории Таджикского Научно-исследовательского

института профилактической медицины (г. Душанбе). Диссертантом самостоятельно выбрано научное направление исследования, разработана специальная карта обследования пациентов, проведены анализ медицинской документации, интерпретация полученных результатов, статистическая обработка и обобщение полученных результатов и написание диссертации.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов

Основные положения работы доложены и обсуждены на 66–й годичной научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» (Душанбе, 2018), а также на XIV международной научно-практической конференции молодых ученых ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Научная дискуссия: Актуальные вопросы достижения инновации в медицине» (Душанбе, 2019). Материалы диссертационного исследования также доложены на научно-практической конференции «Вопросы коморбидности в клинике внутренних болезней» (Душанбе, 2018), а также на Международном конгрессе кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний» (Душанбе, 2019), на Евразийском Конгрессе кардиологов (Ташкент, Узбекистан 2019), на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам (ТГМУ, 2018).

Опубликование результатов диссертации.

Основные результаты диссертации опубликованы в 13 печатных работах, в том числе 3 публикации в изданиях, рекомендованных для изложения диссертационных исследований Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан и 1 учебно-методическая разработка.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 179 странице компьютерного текста (*шрифт Times New Roman - 14, 1,5*) и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования,

методов статистической обработки результатов, трех глав собственных исследований с их обсуждением, заключения, выводов, рекомендаций для практического здравоохранения и списка использованной литературы. Материалы диссертации иллюстрированы 22 рисунками и 20 таблицами. Библиографический указатель содержит 231 источник литературы, из которых 186 на русском языке и 45 иностранных авторов.

Глава 1. Современные аспекты грибкового поражения организма человека (обзор литературы)

1.1. Грибковая инфекция – как глобальная проблема в медицине

Грибы представляют собой (Fungi или Mycota) организмы из живой природы эукариотического типа, т.е. в них совмещены признаки растений и животных [201]. С начала 1970 года прошлого столетия микология получила новое понятие и направление в медицине. Однако, первые источники датированы 1831 годом ботаниками Э. Фрис и Карл Линней. По современным исследованиям, грибы представлены самой разнообразной флорой по сравнению с другими микроорганизмами и некоторые авторы насчитывают от 100 до 250 тысяч, а по некоторым оценкам до 1,5 миллионов разновидностей грибов. По международным классификациям грибов на конец 2014 года в грибном царстве было обозначено 36 классов, 140 порядков, 560 семейств, 8283 употребляемых родовых названия грибов. Проблема грибковых поражений бронхолегочной системы на сегодняшний день является актуальной, из-за неуклонного его прогрессирования, частого сочетания микотической инфекции с другими инфекциями, развитием тяжелых осложнений, приводящим к стойкой утрате трудоспособности и смерти [72, 189].

В настоящее время, в список потенциальных возбудителей микозов включено около 400 видов грибов, при этом отмечается возрастание роли грибов, считавшихся ранее апатогенными. Некоторые виды грибов, избирательно поражают кожные покровы, другие исключительно внутренние органы и лёгкие, вызывая системные микозы [11, 12, 13]. Эволюционный успех грибов объясняется их способностью быстро размножаться, трансформироваться, продуцировать споры [157, 158].

Многие виды грибов являются устойчивыми к различным метеоусловиям, экологическим изменениям и могут жить повсеместно и всегда. Их разновидности и количество в воздухе в различное время зависит от

преобладания ветров, температуры, степени, осадения, сезонных климатических факторов, циклических изменений продолжительности светового периода и темноты, а также влажности атмосферы [47, 150]. В последние годы, всё чаще обращаются пациенты с плесневым поражением бронхолёгочной системы, тогда как остро возникает проблема ранней доклинической диагностики [146].

Почти для всех форм кандидоза лёгких, характерны сложные сочетания симптомов и синдромов, что в практическом плане затрудняет отделить специфическую клиническую симптоматику, обусловленную микогенной сенсibilизацией организма [176, 177]. Значительные трудности представляет интерпретация лабораторных тестов, а информативность показателей порой переменна и зависит от стадии болезни. В тоже время возможности для специфической лабораторной диагностики микоза лёгких или других органов существуют далеко не в каждом крупном лечебном учреждении страны [16].

Во многих странах мира, с целью улучшения своевременной диагностики и лечения грибковых пневмоний принята новая классификация на внутрибольничные и внебольничные пневмонии, внедрены новые стандарты лечения и протоколы обследования [128]. Согласно новым протоколам обследования и лечения, в разных странах приняты различные формулярные направления для лечения: к примеру, в Испании терапия любых видов пневмоний начинается с макролидов, в Германии предпочтение отдают группе тетрациклина, в Италии и Англии терапию начинают с обязательных внутривенных вливаний цефалоспоринов. Так, в Российской Федерации пульмонологи согласно протоколам рекомендуют строить терапию пневмоний в зависимости от выделенных возбудителей: пневмококка, стрептококка, микоплазмы, хламидии, вирусов [85]. Еще с древних времен человеку были известны клинические проявления грибковых поражений кожи, глаз, внутренних органов [37, 85, 189]. Открытие электронной микроскопии, различных оптических приборов в медицине позволило обнаружить множество

микроорганизмов, паразитирующих у человека, в том числе и грибов, вызывающих порой летальные заболевания у человека и животных. С конца 19 века по сегодняшний день в медицине появились многие ранее неизвестные формы грибковых поражений, среди которых наиболее опасными для человека являются следующие: кандидоз, кератомикоз, геотрихоз, криптококкоз, хромомикоз, споротрихоз и множество других плесневых микозов [126].

На наш взгляд, одной из основных причин явилось значительное снижение иммунной системы у населения многих стран, начиная с детского возраста. Этому вполне понятно повлияли такие факторы, как ухудшение экологической обстановки регионов и городов, высокая частота использования химических соединений в быту и сельском хозяйстве, загрязнение воды и рек [2, 183, 225]. Не последнее место в литературе отводится широкому применению антибиотиков, цитостатиков, гормональных средств. Взаимодействие целого комплекса факторов с низкими санитарно-гигиеническими условиями проживания и условий труда послужило причиной резкого роста грибковой инфекции во всём мире.

В нашей республике следует добавить такие факторы как самолечение, неадекватная терапия, что связано с низкой способностью оплатить лечение у большей части населения, также высокий уровень туберкулёза, эндокринопатий [55, 141, 144, 161]. По данным научных публикаций в последние годы увеличилась частота онкологических заболеваний, и как отмечают большинство авторов, наряду с этим, увеличивается частота грибкового инфицирования у онкологических больных [195, 201]. При этом, онкологи отмечают различную частоту и локализацию грибкового поражения: кандидоз вагинальный, волос, ногтей и даже детей и плода [52, 205]. По сведениям научных публикаций акушеров – гинекологов, проблема микозов у беременных и родильниц становится одной из важных проблем, поскольку риск рождения инфицированных детей увеличивает их летальность в первый год жизни [65, 120, 218]. Остро становится проблема во всех медицинских учреждениях,

поскольку риск инфицирования в стационаре возрастает, и присоединение грибов на фоне сопутствующей патологии сводит до минимума эффективность лечения основного заболевания [22, 147]. По данным официальной статистики, в РФ, также наряду с ростом числа онкологических заболеваний, туберкулёза, ВИЧ-инфекции, сахарного диабета, неуклонно возрастает грибковая инфицированность.

Тем временем, внутрибольничное присоединение грибковой инфицированности отмечают травматологи, реаниматологи и хирурги, когда открытая травма или операция приводит к нагноению и инвалидизации, даже на фоне правильно выполненных оперативных вмешательств [39, 164, 170]. Практический опыт работы врачей различных специальностей показывает то, что нередко случаи, когда спасённые человеческие жизни становятся неизбежной и летальной жертвой грибкового поражения, причём быстрого и скоропостижного.

К большому сожалению, многие молодые практические врачи различных специальностей не осознают важность и опасность грибов для организма человека, и хорошо не осведомлены об этой проблеме. С другой стороны, высокостажированные врачи зачастую не способны бороться с данной проблемой и пациент остаётся хронически инфицированным и обречённым в силу различных обстоятельств [61, 63, 111, 188].

1.2. Виды патогенных грибов, лёгочные микозы - патогенетическое влияние на организм

Согласно современным представлениям грибы считаются космополитами, обитающими повсюду от эпицентра ядерного взрыва до космических пространств [3]. Грибы имеют способность к спорообразованию и его обсеменению. Взаимодействие человека с грибами может быть повсеместным от контакта с водой и почвой до контакта с предметами и при определённых условиях, характерных для каждого вида грибов, вызывают

патологические состояния в организме человека и животных [99]. По сведениям исследователей, различают несколько видов патогенетического влияния грибов на организм. Первый это – мицетизм или микотоксикоз [10]. Второй патогенетический момент - это сенсibilизация к грибковым продуктам нетоксического происхождения. Третий важный патогенетический момент грибкового обсеменения организма (микоз). Многие авторы при этом отмечают влияние ассоциаций грибов и бактерий на организм, что повышает их патогенные и вирулентные свойства с низкой и невозможной эффективностью последующего лечения [44, 107, 198].

В практической медицине, самыми частыми среди грибов, возможных поражений организма, встречаются грибы рода *Candida*. В своих исследованиях авторы их относят к оппортунистическим инфекциям или микроорганизмам [17]. Среди их патогенных свойств описаны самые разнообразные типы и локализации поражения: способность к неуклонному росту и размножению на коже и всех слизистых организма. Часть авторов описывают случаи диссеминации процесса и в дальнейшем способность поражать любой орган человека [145]. По данным ВОЗ, большая часть населения всего мира считаются носителями грибов рода *Candida spp.* или хотя, бы раз в жизни имели поражение данным видом гриба. Их рост связывают с широким применением химических соединений в быту, отрицательным воздействием экологии и загрязнением воздуха, бесконтрольным использованием иммунодепрессантов, антибиотиков на фоне снижения иммунологического ответа организма. Данный вид гриба в структуре дрожжевых грибов занимает 4-е место, уступая место после *S. aureus*, *S. Epidermidis* и *Enterococcus spp.* В тоже время, занимает 1-е место по частоте летальных исходов от этого гриба, среди внутрибольничной инфекции [59, 202]. Эпидемиологические исследования показывают, что в ведущих клиниках мира гриб наиболее часто высеивается в ПИТ и хирургических операционных комнатах [82]. Часть исследователей считают, что большая часть таких

инфицированных принадлежит широкому использованию и внедрению катетеров, имплантантов. В литературе описаны случаи возникновения кандемий данным типом грибов, вследствие плохо обработанных рук медицинского персонала во время операций. По сегодняшний день колонизация кожи грибом *Candida spp.* составляет 30-35% ,по данным эпидемиологических исследований [60]. Сообщения авторов указывают, что 55% всех летальных исходов от фунгемий приходится на долю дрожжевых грибов *Candida spp.* и его считают неблагоприятным предиктором летальных исходов [119]. При подсчёте экспертами частоты инфицирования этими видами грибов во многих клиниках Европы установлено, что частота повысилась с 6,0% до 10-11% [231]. Данный тип дрожжевых грибов, как утверждают ведущие биологи, объединяет в свою группу более 150 разновидностей, среди которых 25-30 видов являются патогенными для человека (*Candida spp.*: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae* и др.) [112]. По частоте высеваемости *C. Albicans* является самым частым, а патогенность и вирулентность данного гриба превосходит все остальных дрожжевых грибов. Однако, он подвержен влиянию почти всех антимикотических препаратов. Другим не менее редким является *C. Tropicalis* [58]. Данный вид грибов по патогенности намного уступает *C. Albicans*, но менее чувствителен к антимикотическим препаратам [155].

В этой связи, многие авторы рекомендуют при наличии данного вида грибов лечение комбинированными противогрибковыми препаратами [25]. Редким видом грибов дрожжевого типа является грибок рода *C. Glabrata*. По мнению исследователей, для его роста и размножения необходима чуть большая концентрация глюкозы и, в связи с этим, его присутствие часто регистрируется у больных сахарным диабетом и ВИЧ-инфицированных людей [9]. В литературе последних лет описывается новый вид дрожжевого гриба *C. Parapsilosis*, который по патогенным свойствам схож с *C. Albicans*, а в некоторых случаях, даже превосходит его в несколько раз. Так, авторы при

исследовании данного вида гриба описывают клинические случаи глубокого инвазивного поражения кожи и диссеминированной формы кандидоза [50]. Именно данному грибу принадлежит свойство поражать ногти и волосы человека, вызывая их расслоение и разрушение [54, 202]. За последнее десятилетие открыто множество форм данного типа гриба, среди которых, наиболее опасными и патогенными для человека являются *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Fusarium* - выделенные из крови; выделенные в респираторных секретах — *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Scedosporium*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Rhizopus*, *Candida*, *Mucor*, *Sporotrix*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*; из мочи — *Candida*, *Cryptococcus*. Ученые США в широких эпидемиологических исследованиях, проведённых во многих странах мира, отметили самые разнообразные виды грибов у пациентов в клиниках Непала [221].

Это обстоятельство большинство исследователей связывают с широким и бесконтрольным применением антимикотических и антимикробных препаратов, что является основной причиной резистентности [97, 103, 216]. Так, ведущие биологи мира утверждают, что при определённых условиях дрожжевые грибы могут усиливать свои адаптационные возможности, оптимизировать паразитарность и патогенность. Во многом патогенность дрожжевых грибов определяется их способностью к адгезивным свойствам, имея прямую пропорциональность увеличения адгезии и вирулентности [32; 152]. Именно, адгезивным свойствам гриба (адгезивным рецепторам) принадлежит способность закрепляться и уживаться на основных лигандах органов и тканей и даже, медицинского инструментария, катетерах, протезах, имплантах и т.д.

По утверждению биологов и морфологов, адгезивные рецепторы представляют собой сложные молекулярные белки, которые по своей сущности могут сенсibilизировать организм, угнетать иммунную систему, снижая тем самым эффективность лечения в разы [135, 171]. Причём при внешних

раздражителях эти свойства усиливаются в несколько раз [98]. Несмотря на то, что грибы дрожжевые, относятся к условно-патогенной флоре и могут обитать и паразитировать везде, им может препятствовать нормальная бактериальная флора кожи и слизистых оболочек, а также защитные факторы организма [100, 202, 203]. Макроорганизм или организм человека построен так, чтобы мог всегда защититься от многих видов микроорганизмов, бактерий, грибов и вирусов. Среди патогенетических свойств человека, имеются факторы защиты, которые представлены неспецифическим и специфическим иммунитетом.

Так, к основным факторам неспецифической защиты организма можно отнести кислотно-щелочной баланс внутренней среды человека (кровь, моча, синовиальные жидкости и т.д.). Важное значение сопротивлению грибам в организме принадлежит сапрофитной флоре, которая первой реагирует на попадание в организм грибов и бактерий (кожа, кишечник и т.д.) [23]. Среди иммунологических факторов, большое значение придаётся в литературе системе фагоцитоза и комплементарным реакциям. Немаловажное значение в борьбе с грибами первоначально принадлежит к секретам, выделяемым слизистыми оболочками ротовой полости, бронхов и других органов (лизоцим, связывающий протеин, трансферрин и лактоферрин, церулоплазмин, белки острой фазы, аминокислоты и др.) [102, 139].

К факторам специфического иммунитета, относят иммунологические реакции организма, что обеспечивается активностью Т-лимфоцитов, активацией лимфоцит-активированных Т-киллеров, усилением функции фагоцитарной активности макрофагов, увеличением активности сегментоядерных лейкоцитов, антителобразованием со стороны В-лимфоцитов, комплементарными реакциями белков и другими иммунными механизмами. У лиц, с первоначально сниженным иммунологическим ответом организма, из-за имеющейся какой - либо патологии грибковое поражение встречается наиболее часто и зачастую может приводить к летальным исходам из-за вторичной присоединившейся грибковой патологией. В этой связи, большинство авторов

отмечают формирование и прогрессивное течение кандидоза у лиц, с заболеваниями крови, ВИЧ-инфицированных, онкологических больных, у больных, принимающих иммуносупрессивную терапию, при трансплантации органов, с наличием различных протезов и т. д [33, 52, 159, 208, 215].

Причём, как отмечают авторы, данные процессы протекают на фоне высокой нейтропении. Как известно, нейтропения является неблагоприятным прогностическим фактором формирования дессиминированных и глубоких форм кандидоза и микоза органов [36; 151]. Согласно протоколам лечения, в большинстве стран мира именно нейтропения является основным показанием к назначению системных и комбинированных антимикотиков в больших дозировках, что объясняется высоким риском висцеральных микозов с летальным исходом [178, 179]. Множество сообщений о роли формирования и развития кандидозной инфекции отмечают несколько факторов риска, среди которых, наиболее часто авторы отмечают: сахарный диабет и гипергликемию, длительное функционирование катетеров и протезов, применение антибиотиков и цитостатиков, иммунодефицитные состояния, наркоманию, ВИЧ-инфекцию, длительный бесконтрольный приём гормонов, опухоли различного генеза и лейкопению [56, 62]. Со стороны клеток крови снижение количества нейтрофилов, Т-лимфоцитов [33]. При таких факторах риска высокая вероятность развития дессиминированных форм кандидоза кишечника, пищеварительного тракта, дыхательных путей, мочевыделительной системы и т.д.

Надо отметить, что практическая медицина и современные литературные источники не располагают единой классификацией кандидозной болезни человека. Так, различают поверхностный и глубокий микоз, а также кандидоз органов пищеварительного тракта, дыхательной системы и аллергический бронхолёгочный кандидоз [53, 94, 100, 160]. К сожалению, в доступной литературе нет сведений о классификации тяжести течения грибковой инфекции, степени обсемененности и клинических особенностях. Это, еще раз

подтверждает факт малоизученности данной проблемы, не только в нашей республике, но во многих странах мира. Однако, вполне понятно, что кандидоз может поражать любой человеческий орган вплоть до головного мозга и нервной системы. Отдельно в литературе последних лет стали выделять такие формы кандидоза как: кандидоз ран и травматический кандидоз [143]. Зачастую, неправильные и ненормативные действия врачей при зондировании сосудов, полостей сердца могут вызывать кандидозный миокардит, что также отмечается при установке аппаратов экстракардиальной регуляции сердечного ритма с развитием генерализованных форм. При этом, током крови колонии гриба могут заноситься в любой орган и вызывать микоз (менингит, миокардит, перитонит и т.д.) [44, 78].

В последние годы, как показывает практический опыт работы и данные литературы, увеличились случаи грибкового инфицирования различной локализации на фоне сахарного диабета, заболеваний щитовидной и паращитовидной желез. Рассматривая клинические симптомы заболевания, следует отметить, что практические врачи в своих публикациях описывают клинику классического бронхита при поражении бронхов, с незначительным повышением температуры тела [138, 176]. Рентгенологическая картина напоминает классический бронхит. Большинство больных отмечают острое начало заболевания с повышением температуры тела и появления надсадного кашля. В дальнейшем, отмечают мучительный кашель и выделение гнойной мокроты с прожилками крови. Рентгенологическая картина характеризуется формированием инфильтратов, напоминающих классическую бактериальную пневмонию [34, 181]. Аускультация позволяет выделить единичные влажные мелкопузырчатые хрипы, а со стороны крови- увеличение СОЭ, умеренный лейкоцитоз, и незначительно повышенную эозинофилию. Рентгенологическая картина представлена затемнением в виде снежного крова или облака, особенно в нижних отделах. В процессе образовывается полость распада, которая впоследствии закрывается. Генерализованные формы характеризуются

признаками септицемии, для которой характерно быстрое образование и нагноение полостей в лёгких, что для практического врача напоминает кавернозную форму туберкулёза [97, 108].

Как свидетельствуют литературные источники, клиническая картина кандидоза лёгких и верхних дыхательных путей может широко варьировать и, зачастую как бывает, вызывает трудности в дифференциальной диагностике. В этой связи, нами проведен краткий обзор литературы по вопросам дифференциальной диагностики данного заболевания. Так, основные формы кандидоза лёгких (астматическая) необходимо дифференцировать с классическим бронхитом, туберкулёзом.

Следует отличать лёгочную форму кандидоза от классической крупозной пневмонии. Главным отличительным признаком может служить рентгенология лёгких, которая напоминает «облака» или «снежные бугры». При наличии септической формы кандидоза (осложненная) необходима дифференцировка с инфекционными видами лихорадки (Ку-лихорадка), легочной формой лимфогранулематоза [98]. Следует также помнить, о возможности паразитарных инвазиях лёгких, таких как токсокароз лёгких, пневмохламидиоз, пневмоцистоз, эозинофильный легочный инфильтрат [77]. Также, большинство практических врачей описывает дифференциальный диагноз кандидоза лёгких с другими видами микоза, такими как: аспергиллёз, гистоплазмоз, кокцидиоидоз, споротрихоз [4, 15, 208]. Зачастую, трудности в дифференциальной диагностике представляют специфические заболевания лёгких - открытые формы туберкулёза, онкологические процессы в лёгких (опухоли) [140, 217]. После перенесённой инфекции грибами и в период начала заболевания титр антител, а также IgE могут быть повышенными в несколько раз, что является следствием токсинемии грибов.

Однако, у практически здоровых лиц могут также регистрироваться повышенные титры антител и иммуноглобулинов, поскольку нормальная биотика и нормальная флора человека содержат данные виды грибов. В тоже

время, иммунологическая недостаточность и снижение иммунитета могут способствовать отсутствию или снижению антител и IgE, что не исключает наличие заболевания, создавая трудности диагностики. В этой связи практические врачи для получения достоверных результатов исследуют эти показатели в динамике проводимого лечения. Вышеуказанные обстоятельства диктуют необходимость культурального посева мокроты, смыва бронхов и других биологических материалов на твёрдые питательные среды (Сабуро, Агар и т. д.). Высеивание *C. Albicans* и других грибов микробиологическим методом – это основной метод диагностики. В более сложных случаях, для получения гарантированного результата внутрибрюшинно вводят инокулят мышам или морским свинкам. С этой целью, применяют проростковую пробу для идентификации возбудителя и определения антигенов. Методы серологической диагностики не дают информации и достоверного результата.

Таким образом, диагностика может быть основана не только на микологическом исследовании, но и на клинические, рентгенологические и лабораторные анализы [6, 35, 131, 172]. Современная практическая медицина придерживается основного протокола назначения системных и местных противомикотических средств при кандидозе лёгких:

Показания: к лечению кандидоза легких и/или бронхов [149]:

- Высеивание *Candida spp.* при культуральном микологическом исследовании и/или посевах биоматериала лёгкого;
- Клинические и рентгенологические признаки диссеминированной формы кандидоза, подтверждённые при необходимости томографическим исследованием;
- Лихорадка неясного генеза, нейтропения, наличие 2-3 триггеров роста грибов, признаки грибкового поражения печени, почек и крови.

Лёгочные формы микозов

Кандидоз. Среди всех остальных форм поражения грибковыми заболеваниями, кандидоз является наиболее распространённым и составляет

63% среди других форм. Наиболее часто излюбленной локализацией при кандидозе является бронхолёгочная система. В нормальной флоре имеются отдельные формы сапрофитов и условно-патогенных грибов, а паразитирование происходит при переходе из условно-патогенной флоры в патогенную [153]. Последнее обусловлено нарушениями, как со стороны общего организма, так и со стороны внешних факторов (экология хронические заболевания, иммунодефицитные состояния и т. д.). Паразитирование данных видов грибов имеет самую широкую локализацию: слизистые оболочки, пищеварительный тракт, желчевыводящие пути, мочевыделительная система, травмы, вагинальные кандидозы и т. д. [115, 116]. Своевременно начатая терапия данной формы кандидоза, обеспечивает благоприятный исход заболевания, в противном случае, не исключены микотические осложнения и летальный исход [129, 172, 173].

Геотрихоз. Источником инфицирования является основной гриб *G.candidum*, который высевается не реже предыдущих форм. По данным различных источников, данный гриб выделяется у более 71,5% из всех форм грибов. Наиболее опасными из грибов этого типа различают *G.flavo-brunneum* и *G.capitatum*. Гриб рода *Geotrichum* относится к гифомицетам из класса *Deuteromycetes* [83, 84, 105, 106]. Паразитирование этого гриба отличается от других видов плесневых грибов, поскольку на твердых питательных средах они могут образовывать дрожжевидные колонии. Основными местами паразитирования этого гриба являются слизистые оболочки, и чаще пищеварительный тракт. Диагностика и лечение данных форм микозов очень сложная и отличается от других форм диагностики. Для диагностики этого вида гриба мы ориентировались на титр до 10^3 КОЕ/мл, в мокроте, слюне, носоглотке, в кале до 10^4 КОЕ/мл. Часть авторов считают, что данный вид грибов не может вызывать заболевания *Geotrichum* при условии сниженного титра. Паразитирование начинается только в завышенных титрах и при условии снижения иммунологии [16]. В этой связи при диагностике заболевания

грибами данного рода необходимо не забывать об инфектанте, при наличии выделения гриба рода *Candida* по отсутствию почкующихся клеток гриба [79, 80].

Аспергиллез - одно из опасных микотических заболеваний грибковой природы для человека и животных. По сообщениям ряда авторов, встречаются спорадические эпидемии в отдельных странах, а также может паразитировать в виде эпидемий среди птиц и животных [51, 230]. Этиологическим грибом является грибок *Aspergill*. Это плесневый вид гриба, который может обитать повсеместно в почве, воде, предметах домашнего обихода, в сырых и влажных условиях, и долгое время в пищевых продуктах [28, 118]. Заражение человека происходит алиментарным путём, вдыханием спор гриба в заражённых местностях, или проглатывания спор, или через раневые поверхности, а также не исключается заражение при совместном проживании с заражённым человеком. В этой связи, многие авторы считают его высоко контагиозным заболеванием, особенно при условии сниженного иммунитета. Локализация и патогенность данного вида плесневого гриба весьма разнообразна и различают следующие формы: кожная форма, слизистая, аспергиллёз внутренних органов, органов зрения, лёгких, слуха и т. д. [54]. При заболевании данным видом грибов у человека не исключается вариант генерализации инфекции во всём организме и возможны несколько клинических вариантов течения [21]. В клинической практике возможна первичная и вторичная формы. Как указывается в литературных данных, первичная форма встречается редко и является следствием профессиональной деятельности человека (работа в лесных условиях, подвалах, инфицированных местах, работа с голубями и птицами, профессиональными вредностями, пневмокониозами), а вторичные формы встречаются наиболее часто и осложняют уже имеющиеся какие либо хронические заболевания [19, 40, 142]. Многочисленные клинические варианты и симптомы заболевания чаще проявляются одышкой, интоксикацией, кровохарканьем, аллергическими реакциями [81, 172]. Так, аспергилловая

пневмония зачастую может вызывать микотические осложнения в виде различного размера ателектазы в лёгких [46, 71]. Многие практические врачи отмечают обострение бронхиальной астмы с сенсibilизацией организма именно токсинами этих видов грибов [35, 127, 207, 224]. При диссеминации процесса возможен высокий риск формирования аспергиллёзных плевритов, менингитов, миокардитов и т. д., что зачастую заканчивается летальным исходом. На рентгенологической картине, как уже нами не раз встречались, характерно облаковидные изменения. Возможна также визуализация аспергиллемы, что напоминает опухоль с четкими очертаниями. Для практического врача представляется весьма трудной дифференциальная диагностика, поскольку клинические симптомы заболевания весьма разнообразны и могут быть индивидуально особенными [7, 20]. По опыту предыдущих авторов рекомендуется проведение дифференциальной диагностики с туберкулёзом, аллергиями и хроническими неспецифическими пневмониями, а также другими видами кандидоза лёгких [70, 117]. К настоящему времени, большинство научных публикаций посвящены именно поражению бронхолёгочной системы, что еще раз подтверждает факт оптимального инфектанта аспергилл для лёгких [29, 74]. Диагностика данного вида грибов затруднена и включает в себя микологические исследования, с культуральным выделением грибов, при посеве мокроты, слюны, гное, спинномозговой жидкости, в ногтевых чешуек, биопсийных материалов [5]. На первом этапе проводится обработка гистологическими методами материала (ликвор, мокроты, смыв и т. д.) и в дальнейшем центрифугирование и гомогенизация материала. Окраска и осмотр в электронном микроскопе дают возможность увидеть плесневой мицелий, головки асперигилл, споры, что позволяет выставить окончательный диагноз пациенту. Следующим этапом является инкубирование патологического материала, с посевом на среде Сабуро или другие питательные среды. Грибы такого рода, растут в течение 7-8 дней, при средней температуре тела. Большинство ведущих клиник проводят

одновременный забор и посев на питательные среды воздуха и смыва с медицинского инструментария, для исключения внутрибольничной инфицированности - контрольные посеvy. При положительном росте плесневых грибов (колоний), определяется вид гриба и выращенные культуры микроскопируются нативным методом [57, 194]. При визуализации, конидиеносцев, похожие на шары, или вздутия считается положительным посевом на грибы рода *Aspergillus*. В последние годы, наиболее часто авторы описывают случаи высевания грибов плесневого типа *A. niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*. Реже, в литературе описываются случаи высевания *A. glaucus*, *A. nidulans*, *A. unguis*, *A. oryzae*, *A. candidus*, *A. japonicus* [168]. Микробиологические исследования позволили нам, узнать о патогенетическом влиянии данного рода грибов на организм. Так, исследования свидетельствуют о высокой степени продукции этими грибами ферментов, по типу протеолитического, сахаролитического, липолитического, а также выработку эндотоксинов [84, 197]. Среди наиболее опасных токсинов, авторы отмечают альфа-токсин и глиотоксин, которых гриб может вырабатывать не только в организме, но и выделять в окружающую среду, на предметы обихода и т. д [49]. Токсические соединения, которые вырабатываются грибами, например, сериновые или аспарагиновые протеазы, металлопротеиназы, дипептидилпептидазы или фосфолипазы могут быть источниками мощных аллергенов, не только для человека, но и животных [113, 114]. Следовательно, для пациента, уже имеющего сенсibilизацию организма, выделение таких токсинов является неблагоприятным фактором, поскольку, в терапии такого больного не следует ожидать эффективности [21, 211, 219]. Более того, часть авторов отмечают поражение аллергическим процессом пазух носа, ротоглотки, носоглотки, трахеи, поражения кожи, желудочно-кишечного тракта, головного мозга [94]. Зачастую, такое состояние тяжелое для пациента и ставит в тупиковую ситуацию практического врача. На фоне такого состояния, нередко описаны случаи формирования некротического аллергического бронхита и

формирования бронхиальной астмы и экзогенного аллергического альвеолита [136, 168]. Самыми токсичными и патогенными считаются инфектанты *A. niger*. Это обстоятельство микробиологи и клинические врачи объясняют образованием ферментов каталазы, пероксидазы, полифенолоксидазы, дегидрогеназы. Согласно многолетним исследованиям в области микологии принят перечень заболеваний, повышающий риск инфицирования аспергиллезом [75]. К этому перечню относятся следующие заболевания:

- ✓ длительная нейтропения [бесконтрольный приём кортистероидов, цитостатиков, химиотерапии и т. д.] [48];
- ✓ трансплантация органов, пересадка костного мозга при лейкозах [199, 213];
- ✓ длительный агранулоцитоз при остром и хроническом лейкозе;
- ✓ апластическая и гипопластическая анемии;
- ✓ ВИЧ и СПИД-инфицированные пациенты;
- ✓ сахарный диабет;
- ✓ гранулематоз;
- ✓ алкоголизм с дистрофическими или некротическими процессами в печени, наркомания;
- ✓ Ожоговая болезнь, раны, оперативные вмешательства, травмы;
- ✓ Опухоли различного генеза и новообразования;
- ✓ Бесконтрольная и длительная терапия антибиотиками.

По утверждениям практических врачей микологов, нейтропения является наиболее опасным фактором риска микозов. Наряду с ней, стоят длительный приём кортикостероидов, цитостатиков и антибиотиков [18, 204, 226]. Процессы усугубляются на фоне сниженного иммунного ответа организма. Так, паразитирование грибов в организме сопровождается выработкой антител – как защитный механизм, который обязан обезвредить и уничтожить микроорганизмы, и в частности грибо. В большинстве случаев

защитных факторов организма, ресурсов иммунного ответа недостаточно на ответ паразитированию грибов, что диктует необходимость глубокого изучения микоза, микологического обследования и длительного лечения [26, 108, 200]. Выработка антител начинается с первых дней паразитирования грибов в организме, особенно IgG. По сравнению с IgE, IgA, они дольше сохраняются в организме и могут даже обнаруживаться спустя 12-14 месяцев после заражения. Вполне понятно, что в острой фазе заболевания и в период разгара их титр становится максимальным. Однако, в разгар заболевания максимально регистрируются высокие титры IgG. Сложная цепь иммунологических изменений не всегда может объяснить клиническую картину заболевания, как в острый период, так и в хронической форме. В этой связи, для правильной постановки диагноза применяются следующие критерии [131]:

- Длительное, персистирующее течение кандидоза;
- Рентгенологическая картина инфильтратов, с последующим распадом для аспиргилломы [тип соединения нитей гриба с фибрином] или облаковидных изменений для инфильтративной формы;
- характер изменения в консистенции мокроты (примеси крови, густая мокрота зеленовато-коричневого или серого цвета);
- В общем анализе крови умеренный лейкоцитоз и эозинофилия.

Микоценозы. После аспиргиллёзной инфекции наиболее опасной, по мнению авторов микробиологов, является микоценозная инфекция или микоценоз, что представляет собой сочетание ряда грибковых инфекций, возможно дрожжевых и плесневых форм [39, 206]. Так, наибольшее сочетание регистрируется со стороны *Aspergillus spp.* + *Candida spp.*, *A. niger* + *Penicillium citrinum*, *Geotrichum spp.* + *Candida spp.*, *Geotrichum spp.* + *Candida spp.* Наибольшая частая локализация процесса это бронхолёгочная патология, поскольку слизистая оболочка предрасполагает росту смешанной флоры. Грибковое сочетание *Geotrichum spp.* + *Candida spp.* наиболее часто

паразитирует в желудочно-кишечном тракте. В сочетаниях аспергиллеза + кандидоза наиболее часто высеивается *A. Niger*. В паразитировании с сочетанием геотрихоза+кандидоз, приоритетное место принадлежит *G. Candidum* [41]. Однако, в большинстве случаев, в клинической практике в такого рода смешанной инфекции, выделить основной возбудитель не удаётся. Клиническая картина, в связи с ростом нескольких грибов, приобретает более затяжной характер течения, встречаются часто тяжелые и летальные случаи [70]. Необходимо согласиться с мнением ряда авторов, что при их сочетании, патогенность и вирулентность грибов усиливается в разы [21].

Споротрихоз и хромомикоз. Данные виды микозов относятся к наиболее частым, при поражениях кожи и слизистых оболочек. Возбудители данного микоза остаются малоизученными, поскольку, их выделение и культивирование затруднено. Им принадлежит поражение грибковым инфицированием мест травм, гнойных ран, царапин, фурункулов и абцессов, а также поражение лимфатических путей и узлов, трофических язв, целлюлитов и т. д. [63]. Клиническая картина в течение длительного времени остаётся малосимптомной или бессимптомной. В дальнейшем, присоединяются симптомы зуда, трещин, боли и шелушения вплоть, до разрушения мягких тканей. В этой связи, у большей части больных диагностика и лечение оказываются запоздалыми, а иногда и на несколько лет.

В течение многих лет, такие больные могут лечиться самостоятельно, что приносит лишь, некоторое облегчение на короткий промежуток времени. В большинстве описанных клинических случаях, присоединяется бактериальная флора, процесс носит распространённый характер [90, 132]. В литературе описан случай из клинической практики, когда больной в течение 30 лет не обращался к врачам и занимался самолечением. В конечном итоге, у данного пациента микотический процесс осложнился распространением и присоединением бактериальной флоры [86, 173]. Процесс затронул костную ткань ноги, которую в дальнейшем пришлось ампутировать. Учитывая, что

кожные покровы часто соприкасаются с внешней средой и подвержены внешним воздействиям, лабораторная диагностика бывает затруднена, даже при многократных посевах материала. У больных, с данными формами заболевания, при гистологическом исследовании обнаруживаются «склеротические тельца», характерные для этого заболевания. Не исключается поражение и внутренних органов, слизистых и других систем организма. Лабораторная диагностика имеет свои аспекты: во-первых для правильного забора материала [гной, корки, жидкость, секрет и т. д.] забирают как можно из глубоких слоёв и близко к пораженным участкам. При не вскрывшемся абсцессе, производят биопсийный забор материала. Со слизистых в обязательном порядке забирают смыв. При микологическом исследовании и подозрении на споротрихоз, приготовленный материал исследуют на наличие полиморфных дрожжеподобных грибов. Среди них, наиболее часто встречаются такие формы как: овальные клетки, эллипсоидные, веретенообразные, сигаровидные. В связи со сложностями в диагностике, данные виды микозов остаются без лабораторных исследований, не диагностируются [185]. Лечение всегда эмпирическое.

Актиномикоз лёгких представляет собой грибковое инфекционное заболевание, характерное как для человека, так и животных. Возбудителями являются лучистые грибы, а также актиномицеты, что занимают промежуток между грибами и бактериями [76, 85]. Актиномикоз является чаще эндогенным возбудителем, а в некоторых случаях может быть и экзогенной грибковой инфекцией. Как и для всех микозов, для его паразитирования характерно снижение иммунной системы, приём цитостатиков, гормонов, дисбактериоз [112, 113, 192]. В самом начале заболевания грибок внедряется в слизистую оболочку и подслизистый слой, в дальнейшем формируется гранулематозное поражение. Тем временем, грибы продолжают распространяться по ходу лимфатических путей, а в редких случаях могут проникать в кровь. Клиническая картина укладывается в симптомы

классической пневмонии, с главной особенностью - формирования прогрессивного склероза. Очаги поражения в большей степени на ранних стадиях наблюдаются в центральных сегментах лёгкого, что трудно диагностируется и выявляется рентгенологически. Больного, с таким заболеванием, уже на ранних стадиях начинает беспокоить боль в грудной клетке. Начальная стадия характеризуется мучительным кашлем и лихорадкой неясного генеза. В дальнейшем в процесс вовлекается плевра и формируется фиброзный или серозный плеврит на фоне выраженного склероза лёгких. На поздних стадиях заболевания образуются во всём лёгком очаги инфильтратов плотного характера, твёрдых абцессов. В последующем, после вскрытия инфильтратов и абцессов появляется обильная гнойная мокрота. Именно, в данной форме мокроты обнаруживаются друзы актиномицетов. На начальных стадиях дифференциальная диагностика затруднена и её необходимо проводить с туберкулёзом, пневмонией, кандидозомикозом, абцессом лёгкого. В лечении актиномикоза наиболее эффективным оказываются препараты из группы пенициллина, тетрациклин, стрептомицин, сульфаниламидные препараты. После выздоровления курсы лечения необходимо повторять 2-3 раза в год под контролем микологического исследования [140, 148]. При неэффективности медикаментозной терапии, многие авторы рекомендуют хирургические методы лечения.

Гистоплазмоз - более редкое грибковое поражение, для которого характерно поражение ретикуло-эндотелиальной системы. Характерной особенностью данного заболевания, является эндемичность поражения, что большинство авторов связывают с высокой контагиозностью заболевания. Последние очаги эпидемии встречались в США, Канаде, Африке, на Филиппинах, о. Ява. Возбудитель гистоплазмоза является диморфный вид гриба или так называемый - двухфазный гриб. На стадии паразитирования в организме имеет овальные или слегка круглые клетки, которые чаще всего высеивают из гноя, мокроты и других субстратов. Характерной особенностью

является то, что сапрофитная форма данного гриба содержит мицелий. Человек чаще всего, заражается грибом из воздуха, т. е. аэрогенным путем. Гриб избирательно поражает ретикуло-эндотелиальную систему, внедряется по типу вируса внутриклеточно и вызывает их гибель [91]. При диссеминации процесса, паразитирование может наблюдаться в любом органе человека, с дальнейшим разрушением и деструкцией органа. Поражение лёгочной ткани характеризуется формированием очень плотного очага в виде треугольника. Рентгенологически такая картина напоминает туберкулез, характерный к обызвествлению [222]. Иммуитет после заболевания и проведённого лечения сохраняется на долгое время.

В клинической картине заболевания, большинство исследователей отмечают первичную и вторичную формы. После инкубационного периода [1-2 недели] протекает по типу хронического бронхита и заканчивается полным выздоровлением. Более тяжело протекают вторичные формы заболевания, которые характеризуются образованием кальцификатов в лёгких. На фоне высокой лихорадки, кашля, анорексии развивается тяжелая форма анемии и лейкопении. Больной значительно теряет в весе, возможны аллергические проявления [87, 135]. В дальнейшем, увеличивается печень и селезенка. В лёгочной ткани образуются каверны и фиброз, что осложняется дыхательной недостаточностью. Зачастую, в 90% случаев заболевание имеет летальный исход. Дифференциальный диагноз рекомендуют проводить с болезнью Бекка и ретикулезом [43].

Кандидомикоз - вызывают дрожжевые грибы с поражением кожи и всех слизистых оболочек. В клинической практике различают первичный и вторичный кандидомикоз. По результатам клинических осмотров первичная форма возникает на фоне общих заболеваний организма, без патологии лёгких и чаще на фоне применения больших доз антибиотиков. Вторичные формы чаще возникают на фоне заболеваний лёгких, как пневмоний, туберкулеза, бронхиальной астмы [110]. Возбудителями могут быть все виды дрожжевых

грибов, которые паразитируют повсюду и, будучи сапрофитами, являются обитателями нормальной флоры кожи и слизистых человека, кишечника [23, 93]. Помимо, этого данные виды грибов могут обитать на овощах, фруктах и предметах обихода. Вполне понятно, что источником может являться заражённый человек. Факторами риска являются низкий санитарно-гигиенический уровень жизни человека. Заражение человека происходит зачастую в кишлаках, где отсутствует чистая питьевая вода, в банях, бассейнах, зданиях метро, остановках и т. д. [105-107]. В тоже время, сапрофитная флора под влиянием факторов риска переходит в патогенную. Среди этих факторов, наиболее важным аспектом является снижение иммунной системы. Это в свою очередь, усиливает патогенные свойства грибов. При поверхностном кандидозе, чаще поражаются кожа и слизистые. Поражения слизистых ротовой полости характеризуются появлением молочницы, афт и язв. При генерализованных формах, возможно поражение всех органов, в том числе и лёгких. Неадекватное лечение или нелечение может осложняться кандидозным сепсисом [123]. Поражение бронхов начинается по типу бронхита. В дальнейшем, может присоединяться пневмония, причём рентгенологическая картина изменений, может не выявляться. В большей степени на рентгенограммах в дальнейшем формируются мелкие тени с неправильными очертаниями и нечёткими краями. Инфильтративные тени имеют тенденцию к образованию затемнений с тяжами, идущими к корню легкого. Кандидозные инфильтраты могут подвергаться деструкции, с образованием крупных или мелких полостей. Процесс чаще локализуется в нижних, средних и язычковых долях, но может захватывать и верхние отделы легких [109, 130, 133, 222].

Кокцидиомикоз – эта форма экзогенного микоза, при котором грибами может поражаться кожа и подкожная основа. Возбудителем данного микоза является грибок, который обитает только в почве [106]. Заражение грибом происходит пылевым путём, также через кожу и слизистые. При попадании гриба в бронхи его дальнейшее распространение происходит гематогенным или

лимфогенным путём. Первичная форма протекает по типу острого респираторного заболевания и имеет благополучный исход. Вторичная форма возникает при генерализации процесса и поражает все органы человека, лимфатические узлы, кости, внутренние органы и центральную нервную систему. У большей части больных, на коже формируются плотные инфильтраты, которые в последующем смягчаются и образуются свищи. На коже появляются плотные малоблезненные инфильтраты, которые подвергаются размягчению с последующим возникновением свищей, а в лёгочной ткани формирование аналогичных полостей с последующим распадом и образованием мелких кист. Диагностика заключается в выявлении сферул гриба и посевом на твердые питательные среды (Сабуро). Дифференциальная диагностика проводится с туберкулезом и другими микозами лёгких. Лечение затруднительное и долгое под контролем микопосевов [38, 190]. Детям, подросткового возраста и старше 20 лет назначают противогрибковый антибиотик амфотерицин В или вориконазол [146, 166]. Эффективно сочетание нистатина, сульфадимезина, сульфадиметоксина, производных имидазола [69, 96, 161].

Редкие микозы. Среди очень редких форм микозов, сотрудниками Центра грибковых инфекций России, описаны следующие виды: пенициллез, пециломикоз, цефалоспориоз, зигомикоз, кладоспориоз, гиалогифомикоз [84, 189]. Сообщения литературы указывают на высокую частоту сахарного диабета, у выявленных пациентов с редкими микозами [79-81, 193]. Помимо диабета, у части пациентов отмечалась анемия, нейтропения, массивная внутривенная антибиотикотерапия. В литературе описываются случаи возникновения микоза, после укуса змей, кошек, собак, от царапин или заноз из стружки дерева, а также при повреждениях рук и ног после уличной драки, удаления серной пробки из ушей [111, 169]. Диагнозы этих редких форм микозов, в обязательном порядке устанавливаются культуральными исследованиями. Возбудителями редких форм микозов являются грибы, рода

Penicillium - *P. verrucosum*, *P. purpurogenum* и *P. chrysogenum*, *Cladosporium herbarum* [76]. Бронхолегочный пециломикоз на фоне декомпенсации сахарного диабета часто вызывается *Paecilomyces variotti*. Бронхиальный цефалоспориоз, обусловленный *Cephalosporium acremonium*, зачастую возникает на фоне нейтропении [73, 101]. Таким образом, обзор литературы по микотическим поражениям лёгких показывает их широкое разнообразие, причём с ежегодным увеличением новых случаев атипичных форм, т. е. неизвестных для медицины. Уместно отметить, о наличии грибов в космосе [3]. После трагедии на Чернобыльской АЭС эпицентр катастрофы в течение долгого времени еще был заражен радиоактивно, в сотни раз превышая ПДК. Зона эпицентра взрыва по сегодняшний день покрыта мицелиями неизвестных грибов. Микробиологи до сих пор не могут установить вид, патогенность для человека и животных, такого разнообразия грибов в зоне радиоактивности. В лечении редких форм заболеваний, рекомендуют новые препараты группы имидазола, а также производных ксантона [157, 163, 165].

1.3 Иммунологическая защита организма от грибов

Естественные факторы организма сводятся к защитному барьеру кожи, слизистых, постоянству температуры тела, и кислотно-щелочного состава, а также некоторые секреты типа лизоцима, церулоплазмина, белков острой фазы, которые при нормальной физиологической функции препятствуют росту инфекции в организме. Более сложная организация иммунной системы принадлежит фагоцитозу. Так, макрофаги и нейтрофилы выполняют основную работу по инаktivации грибов рода *Candida spp.* Адгезивные свойства гриба и их закрепление к фагоцитам возможно только при участии рецепторов на их поверхности, с основной функцией опсонинов - антител или факторов комплемента [95].

На макрофагах имеется маннозосвязывающий рецептор, за счёт которого происходит распознавание, в маннозосвязывающий белок, в свою очередь,

препятствует адгезии грибов к фагоцитам. Процесс захватывания клеток гриба *Candida spp.* клетками-фагоцитами не всегда простой, и во многом обусловлен формами и размерами грибковой клетки - псевдогифы и истинной гифы [114]. В дальнейшем порядок инактивации и уничтожения фагоцитированных грибов обеспечивается системой свободных кислородных радикалов, оксидом азота. Немаловажная роль в противогрибковой активности принадлежит концентрации миелопероксидазы, что обеспечивает повышение фунгицидной активности [182]. Функция оксида азота заключается в том, что он способен подавлять влияние почти всех ферментов системы гриба, нарушает гликолиз в клетках гриба, посредством нарушения дыхательных цепей и взаимодействия с протеинкиназами способствует цитостатическому эффекту. Помимо этого, окись азота способна разрушать метаболизм фосфатов и транспортные системы в клетках гриба, что способствует цитостатическому эффекту [42, 229].

Наряду в действии оксида азота, работает кислородная система, которая во взаимосвязи с оксидом азота может только усиливаться. Сбалансированная работа этих систем требует больших энергетических затрат и микроэлементов Fe. В тоже время, для жизнедеятельности роста и размножения гриба также необходимо железо. Тем самым создаётся дефицит железа для грибковой клетки, что обеспечивает фунгицидный эффект. Помимо того, поступление железа в клетки гриба существенно снижается под влиянием оксида азота, из-за уменьшения экспрессии рецепторов к трансферрину. Данный эффект усиливает также лактоферин, являясь надёжным фактором защиты внутри фагоцитов, обеспечивая кровь биологическими жидкостями. Лактоферрин просто отнимает у клеток гриба железо и связывает его для транспортировки в кровь. Важную роль в подавлении грибковой активности играют протеолитические ферменты фагоцитов, лизоцим, рН крови и внутренних сред организма [89]. Действие их, в основном, направлено на разрушение мембран клеток гриба и дестабилизацию вирулентности.

В тоже время процесс активации иммунологического ответа со стороны макрофагов выполняется за счёт цитокинов: IL-1, IL-6, ГМ-КСФ, которые также являются активаторами стимуляции и синтеза белков острой фазы [134]. В патогенетических моментах важная роль принадлежит двум видам цитокинов: IL-10 и IL-12. Именно ими осуществляется активация макрофагального клеточного иммунитета [162, 180, 214].

Функция Т-лимфоцитов сводится к способности связывать клетки гриба и угнетать их размножение, рост, а также им принадлежит функция уничтожения и инактивация инфицированных грибами клеток, тем самым создавая фунгицидное действие [8]. Различные субпопуляции Т-лимфоцитов могут существенно регулировать функцию иммунной системы при кандидозе, через процессы фагоцитоза и взаимосвязи с клонами Т-клеток. При развитии кандидозной инфекции различные субпопуляции Т-лимфоцитов выполняют свои непосредственные функции в уничтожении грибов, создавая фунгицидное влияние.

В своих исследованиях авторы указывают на прямую зависимость активации Т-лимфоцитов от степени кандидозного процесса [66]. Баланс Th1-лимфоцитов и активация их характерна при стадиях выздоровления, тогда как активность Th2-лимфоцитов проявляется перед смертью животных. В свою очередь функция Th2 клеток приводит к подавлению активности Th1-лимфоцитов, способствуя выработке антител и иммуноглобулинов IgA и IgE. Баланс Т-лимфоцитов авторы объясняют характером и видом гриба, длительностью инфекционного процесса. Баланс разных типов Т-хелперов заключается в том, что организм имеет способность выбора более безопасного иммунного ответа Th2-клетками (антительный), в то время как наиболее прогрессивный ответ Th1-клетками (клеточный, иммунный ответ) может способствовать более быстрому разрушению тканей и клеток организма. Функциональные способности CD8⁺лимфоцитов (“киллеров-супрессоров”) в противокандидном иммунном ответе имеют свои особенности, направленные

на уничтожение макрофагов при незавершении процесса фагоцитоза или в расположенных в цитоплазме грибов. Помимо этого, CD8+лимфоциты оказывают прямое фунгицидное действие на клетки гриба, разрушая их мембрану [66, 67].

Любой воспалительный процесс организма, в том числе и кандидозная инфекция, сопровождается выработкой антител, которые представляют собой иммуноглобулины. Именно, им принадлежат свойства специфического гуморального иммунитета [178]. На первом этапе специфического ответа характерно повышение уровня титров IgM. Одновременно, с повышением этих иммуноглобулинов происходит повышение класса IgM, но в течение заболевания постепенно снижаясь. В отличие от них, высокие или нарастающие титры IgM продолжают оставаться высокими на протяжении всего периода разгара болезни и свидетельствуют о наличии активного процесса. На экспериментальных опытах, исследователи доказали защитную роль IgM к маннановой фракции клеточной стенки грибов, которая выполняет основную функцию адгезии. У всех типов микозов практические врачи регистрируют повышенные уровни IgA. Степень нарастания данных типов иммуноглобулинов определяется степенью активности процесса и, следовательно, их показатели можно использовать, как прогностический критерий при глубоких или генерализованных формах микоза. В эксперименте доказано взаимодействие IgA с протеиназами клеточной стенки грибов, их белками и киллерными токсинами [36, 45]. Основными свойствами иммуноглобулинов является прямое фунгицидное влияние, способность препятствовать адгезии грибов, разрушению их стенки и лизису белков гриба [175].

Самым главным патогенетическим механизмом защиты, при внедрении гриба в организм человека, является воспалительный процесс. Ряд публикаций по патофизиологии показывает многогранность воспалительного процесса, который регулируется многими системами организма на молекулярном уровне.

Одним из таких важных моментов в многоклеточном организме, является апоптоз или запрограммированная гибель клетки [14, 225]. Этим моментом клеточный организм регулирует численность и популяцию клеточного состава организма. Активация данного процесса может быть также, обусловлена паразитированием грибов [186, 202]. Путем апоптоза организм контролирует ответную реакцию иммунокомпетентных клеток при воздействии антигенов [27, 209, 212]. При этом, на генном уровне регулируется вид антигена, его тип, характер и возможная длительность формирования иммунологической реактивности и толерантности всего организма. Одним из первых таких рецепторов был открыт рецептор из семейства TNF-рецепторов для индукции апоптоза – CD95 [210]. Сложная цепь регуляции определяется индукторами и активаторами, в числе которых, важную роль играют воспалительные цитокины. Определение данного типа клеток-рецепторов является показателем и предиктором активации иммунопатологического механизма [174, 228].

В сложной цепи иммунологического ответа клетки CD95 взаимосвязаны с Т-лимфоцитами и определяют цитотоксичность. В тоже время, зрелые формы Т-клеток способны распознавать аутоантигены, что обеспечивает процесс удаления активированных лимфоцитов на стадии завершения [67]. Клетки CD95 экспрессируются при активации CD4⁺ и CD8⁺ [1, 223]. Поэтому, снижение процентного содержания лимфоцитов, чувствительных к индукции апоптоза, может быть причиной нарушения процесса элиминации активированных форм лимфоцитов. По сегодняшний день остаются малоизученным функции В-лимфоцитарного звена типа CD20 клеток. Предположительно, авторы считают, его участие в активации и пролиферации В-лимфоцитов. Белок участвует в обеспечении оптимального В-лимфоцитарного иммунного ответа, в частности против Т-независимых антигенов.

При внезапном и остром процессе иммунологического ответа, возрастает количество CD3⁺ и CD25⁺, что свидетельствует о ранних стадиях заболевания.

В тоже время, резкое их снижение свидетельствует о значительном снижении иммунитета, ВИЧ-инфицировании, старении организма, отравлении солями тяжелых металлов. CD25-активированные Т-лимфоциты стимулируют антителообразование и цитотоксичность [71, 166, 223]. Данный показатель отражает способность лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке, характеризует функциональное состояние активированных Т-лимфоцитов. Количество этих клеток возрастает при гиперактивности иммунитета. Снижение наблюдается при недостаточности клеточного звена иммунитета. Регуляторные Т - клетки играют существенную роль в поддержании иммунного гомеостаза. Они могут подавлять активацию, пролиферацию и эффекторные функции широкого круга иммунокомпетентных клеток, включая CD4+ и CD8+ Т-клетки, натуральные киллерные [NK]- и натуральные киллерные Т [NKT]-клетки, В-клетки и антиген-презентирующие клетки [6, 64].

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика выполненных исследований

Представленные диссертационные исследования выполнены на базе пульмонологических отделений клиники профессиональных заболеваний и городской клинической больницы №2 г.Душанбе, где базируется кафедра внутренних болезней №1 ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино», а также терапевтического отделения ЦГБ г.Нурек Республики Таджикистан. За период с 2016 по 2019 г. обследовано 140 пациентов - жителей Республики Таджикистан, страдающих заболеваниями органов дыхания. Среди обследованных были больные с хроническими и затяжными формами бронхолегочных заболеваний. Все обследованные пациенты являлись жителями различных районов Республики Таджикистан, а также города Душанбе. Среди обследованных с хроническими заболеваниями лёгких было 90 пациентов с кандидозом лёгких, продолжительность заболевания у которых была от 1 до 22 лет. Данные пациенты составили 1 группу обследованных. Для проведения сравнительных данных с исследуемыми в показателей крови, мочи, мокроты обследовано 50 пациентов, у которых регистрировались острые и затяжные формы заболеваний лёгких и бронхов. Данные пациенты составили 2 группу обследованных - группу сравнения. В качестве контрольных показателей были использованы клинико-лабораторные данные и показатели 20 практически здоровых лиц - контрольная группа (контроль).

Среди обследованных пациентов 1 группы было 90 человек, среди которых, были пациенты с кандидозом лёгких, на фоне различных бронхолегочных патологий: хроническая неспецифическая пневмония, бронхиальная астма (инфекционно-аллергические формы), хронический атрофический бронхит, хронические обструктивные заболевания лёгких, хронический пневмонический альвеолит и т.д. Диагноз кандидоза лёгких у

данных пациентов верифицировался на основании данных рентгенологического обследования, компьютерной томограммы, а также микологического анализа мокроты с выделением гриба в титре более 10^3 . Поскольку данный титр считается по международным стандартам и протоколам обследования предельным, в этой связи можно было этих пацентов отнести в группу грибково-инфицированных или миконосителей, несмотря на предыдущие диагнозы. Трудность отбора таких пациентов заключалась в том, что выделить пациента с кандидозной инфекцией бывает сложно, из-за общей клинической симптоматики фонового заболевания. В тоже время, остаётся открытым вопрос о первичности возникновения основного фонового заболевания или грибкового поражения. Диагнозы пациентов 2 группы (острые формы), в основном, были представлены острым бронхитом, острой катаральной ангиной и ларингитом, острой пневмонией, затяжной пневмонией (таблица 2.1).

Таблица 2.1. - Нозологическая характеристика обследованных групп (n=140)

Группа	Нозология по группам	Количество больных, абс (%)
1 группа (n= 90) Кандидоз лёгких +	Бронхиальная астма	30 (33,3%)
	Хроническая неспецифическая пневмония	13 (14,4%)
	Хронический атрофический бронхит	12 (13,3%)
	ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких)	10 (13,1%)
	Бронхоэктатическая болезнь	5 (5,6%)
	Хронический альвеолит	3 (3,3%)
	Поликистоз легких	6 (6,7%)
	Пневмокониоз (силикоз)	11 (12,2%)
2 группа(n=50)	Острый бронхит	15 (30,0%)
	Острый ларингит и ангина	17 (34,0%)
	Затяжная пневмония	10 (20,0%)
	Острая пневмония	8 (16,0%)
Всего		140(100,0%)

Обращает внимание, что большая часть в группе больных с грибковыми поражениями лёгких было пациенты с бронхиальной астмой (n=30), причём из них, 22 пациента регулярно принимали перорально кортикостероиды или

аэрозольные препараты (ингаляционные формы) - дитек, беротек, беклозон-эко и т.д. Из 140 обследованных пациентов было 101 мужчина и 39 женщин; возраст обследованных больных от 22 до 63 лет. Из числа лиц 1 группы было 8 пациентов (5,7%) - в возрасте от 22 до 30 лет, 12 (8,5%) - от 31 до 40 лет, 11 (7,8%) - от 41 до 50 лет, 59 (42,1%) - от 51 до 63 лет. Основную массу больных 1-й группы составили лица в возрасте старше 50 лет- 42,1%. Во 2-й группе больных с острыми заболеваниями бронхолёгочной системы преобладали лица до 30 лет - 18 (12,8%) и столько среди лиц старше 50 лет- 18 (12,8%) (таблица 2.2).

Таблица 2.2. - Возрастной состав обследованных пациентов (n=140)

Обследованные лица	Возраст (лет)				Всего
	22-30	31-40	41-50	51-63	
1 группа	8	12	11	59	90
2 группа	18	7	7	18	50

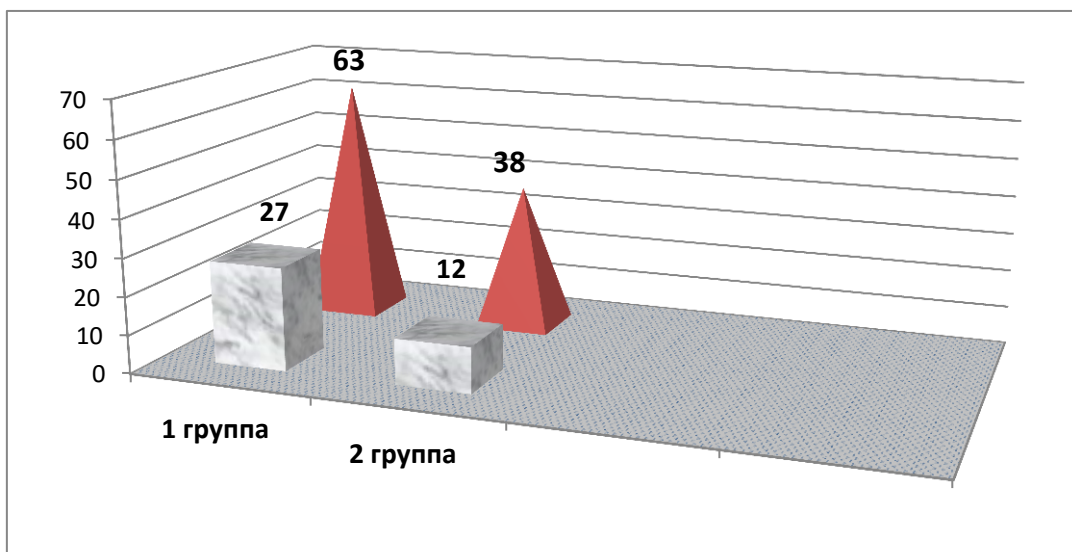


Рисунок 2.1. - Распределение обследованных пациентов по половому составу

Критерии включения пациентов в обследование:

- Длительность заболевания более 1 года (для 1 группы);
- Наличие выраженного бронхообструктивного синдрома, кровохарканья, одышки или БА;

- Наличие специфической рентгенологической картины;
- Наличие документированного подтверждения пневмонии, ХОБЛ, БА, ХБ и т.д.
- Наличие в мокроте грибковой флоры в титре более 10^3 (для 1 группы);
Дополнительно: повышенные уровни противогрибковых антител даже при отсутствии клинической картины заболевания.

Критерии исключения пациентов из обследования:

- Наличие онкологических заболеваний и опухолей
- Наличие специфического процесса в лёгких (туберкулез, онкологические заболевания);
- Несогласие или отказ пациента.

Клиническое обследование включало осмотр врача терапевта, фтизиатра, врача профпатолога, по необходимости врачей других специальностей.

Лабораторное обследование проводилось согласно протоколам обследования и принятых клинических и параклинических методов, а также специальных методов исследования.

Параклинические лабораторные методы включали общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, общий анализ мокроты, микробиологическое исследование мокроты. Помимо общеклинических методов исследования пациентам проводились бактериологические исследования мокроты с определением вида возбудителя, чувствительности к антибактериальным препаратам. Параклинические инструментальные методы включали рентгенографию грудной клетки, по показаниям - компьютерную томографию лёгких, спирометрию. Исследованы основные показатели функции внешнего дыхания: частота дыхания (ЧД), дыхательный объём (ДО), минутный объём дыхания (МОД), жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ), форсированная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), максимальная вентиляция лёгких (МВЛ), остаточный объём лёгких (ОО). Помимо этих показателей нами

определены и спирометрические показатели, позволяющие оценить тип нарушения дыхания (таблица 2.3).

Таблица 2.3. - Общий план выполненных исследований по диссертационной работе

Виды исследований	Группы	
	1 (n=90)	2 (n=50)
Стационарное общеклиническое обследование и лечение	90	50
Бактериологический анализ мокроты	90	50
Определение лекарственной чувствительности к антибиотикам выделенных микробов (биоптата)	90x2	50
Микологическое исследование мокроты	90x2	50x2
Иммуннологические исследования	20	20
ФВД функция внешнего дыхания	60	40
Рентгенологическое исследование	90	50
Компьютерная томография	90	50
Стационарное лечение 1-й этап - Исследование эффективности основных антимикотических препаратов (нистатина, кетоконазола, итраконазола, микосиста)	+	+
Стационарное лечение 2-й этап – Сравнительная эффективность лечения с применением микогала, кетоконазола, микосиста	90	50
Контрольная группа	20	20

Специальные исследование включали в себя микологическое исследование мокроты и анамнеза, с помощью специально разработанной карты на каждого обследуемого пациента. При подозрении или положительном росте аспергилл использовали определение против-аспергиллёзных антител типа IgG (тест-система - ИФА-АНТН-ASP) и специфического IgE с аспергиллезными антигенами (Е А Олейников, 1981).

Стационарное лечение проведено в условиях пульмонологических отделений Республиканского центра профессиональных заболеваний, а также пульмонологического отделения ГKB №2 г. Душанбе. Стационарное обследование и лечение прошли все обследованные и более того за текущий период большинство пациентов неоднократно. Наиболее достоверным и

простым является микробиологический анализ *in vitro*, основанный на способности культур микроорганизмов грибов диффундировать агар. На первом этапе диагностических исследований нами выращивалась культура или по необходимости использовались стандартные тест системы с микробной нагрузкой 1×10^7 КОЕ/мл. Активность противогрибкового функционирования оценивали с помощью стандартных тест систем, предназначенных для плесневых и дрожжевых грибов. Для этого нами применены две системы – для определения активности дрожжевых грибов *Candida albicans*, ATCC-885; для определения активности плесневых грибов *Aspergillus niger* ATCC-16404. Анализ фармацевтического рынка РТ показал, что наиболее востребованными препаратами для данных групп являются нистатин, кетоконазол, итраконазол, микосист, что и послужило для нас обоснованием для исследования их антимикотической активности.

На втором этапе проводилось лечение основными антимикотиками из исследованных препаратов. На следующем этапе исследования, нами в лечении использовались 3 препарата из доступных в аптечной сети антигрибковых групп из группы триазолов. Первым 30 пациентам назначался итраконазол (микогал) ТОО «Абди Ибрахим Глобал Фарм», Казахстан, следующим 30 пациентам - вориконазол Voriconazole, БИОКАД ЗАО (Россия) форма выпуска: лиофилизат д/пригот. концентрата д/пригот. р-ра д/инф.: 200 мг фл., третьей группе, 30 пациентам применялся микосист (в/в Гедеон Рихтер). Оценка эффективности лечения проводилась на основании улучшения клинической симптоматики, уменьшения роста колоний на питательных средах и показателей спирометрии.

2.2. Методы исследования

С помощью разработанного нами опросника, ориентированного на исследование бактериологических и микологических аспектов, проводилось анкетирование пациентов. В предложенной анкете особый аспект уделялся

анализу питания, условий проживания, длительности заболевания и методам лечения. За всеми пациентами велся диспансерный учёт и наблюдение в течение двух лет. Анкета также включала показания анамнестических данных, места проживания, контакта с профессиональными вредностями, аспектов ухода или наличия животных в доме, наличие аллергии к пищевым продуктам и препаратам, виды внелёгочных грибковых заболеваний, сопутствующие заболевания и данные объективного осмотра (АД, ЧСС, Рs, характер мокроты, ЭКГ, ЖЕЛ, ОФВ). У пациентов, принимающих кортикостероиды особое внимание уделялось аспектам предыдущих лечений, поддерживающей дозы гормона, сезонов обострения и ремиссии. Для обработки клинических симптомов заболевания применялась балльная система оценки общего соматического статуса. Для оценки общего статуса пациентов по каждому из параметров рассчитывался средний балл.

- Наличие одышки: нет - 0 баллов; в состоянии покоя - 2 балла, при нагрузке - 1 балл.
- Приступы удушья (кол-во в сутки). Отсутствие – 0 баллов; 1-4 раза - 1 балл, 4-8 – 2 балла; 9-12 и более – 3 балла; ночные и дневные приступы удушья более 13 – 2 балла.
- Кашель. 0 - редкий или отсутствие; 1 – редкий; частый – 2 балла.
- Участие вспомогательной мускулатуры -1 балл; отсутствие - 0 баллов.
- Диффузный цианоз - 2 балла, акроцианоз - 1 балл, отсутствие - 0.
- Дыхательная недостаточность. Отсутствие - 0 баллов; 1 ст - 1 балл; 2 степень - 2 балла, 3 степень - 3 балла.
- Мокрота исследовалась макро- и микроскопическим методом и оценивалась по балльной системе: отсутствие мокроты - 0; мокрота слизистого характера и единичные лейкоциты – 1; гнойно-слизистая - 2; гнойная - 3.

- Отсутствие легочного сердца - 0 баллов, хрон. легочное сердце (компенсированное) - 2 балла, хрон. легочное сердце декомпесированное - 3 балла.
- Наличие пневмосклероза или эмфиземы - 1 балл, отсутствие – 0 баллов.
- Тяжесть течения бронхолегочной патологии: легкая – 1 балл, средняя - 2 балла, тяжелая - 3 балла.

Бактериологическое исследование. Взятие проб, первичный посев клинического материала и идентификация выделенных микроорганизмов осуществлялись согласно утвержденным нормативным документам. Первичный посев мочи, раневого отделяемого и мокроты осуществляли количественным методом на плотные питательные среды: агар с 5% кровью барана, желточно-солевой агар по Чистовичу, Эндо, Сабуро, тиогликолиевая среды. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли общепринятыми методами. Исследование крови проводили качественным методом с использованием аппарата «Bactec» с прилагающимися к нему стандартизированными питательными средами («Bacton Dickinson», США). Антибиотикочувствительность определяли дискодиффузионным методом. Исследовали эффективность цефалоспоринов первого (цефазолин и цефалексин), второго (цефаклор, цефуроксим и цефамандол), третьего (цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим и цефтриаксон) и четвертого поколений (цефепим); карбапенемов – имипенема, меропенема, а в поздние периоды – эртапенема и дорипенема; аминогликозидов второго (гентамицин и тобрамицин) и третьего (амикацин) поколений; тетрациклинов (доксциклин и тигециклин); 14-членных макролидов (klarитромицин и эритромицин); фторхинолонов первого (пefлоксацин, офлоксацин и цiproфлоксацин) и третьего (левофлоксацин) поколений; комбинированных препаратов (амоксициллин + клавулановая кислота, пиперациллин + тазобактам, цефоперазон + сульбактам); ванкомицина, линезолида, рифампицина и линкомицина. Чувствительность к ряду антибиотиков – линезолиду,

ванкомицину, линкомицину, 14-членным макролидам определяли только у грамположительных бактерий.

Иммунологическое обследование включало определение основных показателей иммунного ответа и исследование показателей Т- и В-клеточного иммунитета методом CD-типирования, с использованием моноклональных антител серии ИКО «МедБиоСпектр», Москва, определение иммуноглобулинов А,М,Г (Mancini G et al, 1965), общего IgE методом твердофазного иммуноферментного анализа с набором реагентов ИФА (ЗАО «Алкор Био»).

Микологическое исследование. Активность противогрибкового функционирования оценивали с помощью стандартных тест систем, предназначенных для плесневых и дрожжевых грибов. Для этого, нами применены две системы :

- для определения активности дрожжевых грибов *Candida albicans*, ATCC-885.
- для определения активности плесневых грибов *Aspergillus niger*, ATCC-16404.

Лабораторная диагностика включала микроскопическое и культуральное исследование. Из образцов биосубстратов (мокрота) готовили препараты в просветляющей жидкости (10% раствор КОН в 10% водном растворе глицерина) с добавлением флюоресцирующего маркера (калькофлюор белый). Окрашенный препарат просматривали в люминесцентном микроскопе, отмечали наличие септированных нитей мицелия, ветвящихся под углом 45°. Для определения культуры гриба выполняли посев патологического материала на специализированную среду и инкубировали в течение 10 дней при t° +28 и +37°С. Из материала готовили гистологические препараты, окрашивая срезы гематоксилином и эозином, проводили PAS-реакцию и окраску по методу Грокотта для выявления элементов гриба.

Для получения достоверных результатов, пациентов предварительно проинструктировали о правильности сбора мокроты: исследовали утреннюю порцию мокроты, собранную в стерильные пробирки, с завинчивающейся

крышкой. Перед откашливанием мокроты больной тщательно чистил зубы и полоскал ротовую полость теплой кипяченой водой.

На первом этапе проводили микроскопию окрашенных по Грамму нативных препаратов. При микроскопии выявляли различные элементы гриба: дрожжевые клетки, псевдомицелий, мицелий. Далее, для получения роста культур дрожжевых грибов, мокроту гомогенизировали, разводили в физиологическом растворе до концентрации 10^3 – 10^4 и высевали по 0,1 мл на среду Сабуро (производство "Pronadisa", Испания).

Засеянные среды выдерживали в термостате, при температуре 37°C в течение 48 часов. Через 2 суток проводили отбор характерных колоний, подсчет их, готовили мазки и окрашивали препараты по Грамму для изучения морфологии. В случае отсутствия роста типичных колоний грибов чашки сохраняли до 28 дней для подтверждения отсутствия роста грибковой флоры (в таком случае, результат считался отрицательным). На основе практического опыта работы, в исследованиях нами за нормальные показатели считалась количественная норма грибов в титре КОЕ 10^3 в 1 мл мокроты, смывах бронхов, носоглоточной слизи - до 10^3 КОЕ/мл, в кале - до 10^4 КОЕ/мл. В стерильных жидкостях организма, у здоровых людей (крови, ликворе, желчи, соке простаты, моче) грибы отсутствуют. Для плесневых грибов достаточно выявления элементов плесневого гриба при микроскопии или высева плесневого гриба из патологического материала.

Серологическая диагностика проводилась с помощью специальных тест-систем иммуноферментными анализами. Диагностика пневмоцистоза основывалась на прямой микроскопии полученного материала окрашенными мазками (мокроты или смывов с бронхов), а также методами серологических реакций ИФА. Для диагностики аспергиллёза использовалась «Аспергилл-IgG-ИФА-Тест. Образцы крови в количестве 0,5 мл собирают натощак.

Спирометрия. Функцию внешнего дыхания разделяют на три основные процесса: вентиляцию, диффузию и перфузию (кровоток в капиллярах лёгких).

Чёткая взаимосвязь вентиляции, диффузии и перфузии у здорового человека обуславливает постоянство газового насыщения артериальной крови.

Учитывая эти данные, мы использовали для оценки функции внешнего дыхания определение следующих спирографических показателей: частота дыхания (ЧД), дыхательный объём (ДО), минутный объём дыхания (МОД), жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ), форсированная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), максимальная вентиляция лёгких (МВЛ), остаточный объём лёгких (ОО). Кроме того, определялись также пневмотахометрические показатели: мощность вдоха и выдоха (ПТМ вд.и ПТМ выд.). На основе ФЖЕЛ определяли индекс Тиффно, т.е. измеряли не всю ФЖЕЛ, а ту часть её, которую обследуемый выдыхал за первую секунду. ФЖЕЛ в норме и форсированный экспираторный объём за 1 сек составляет не менее 70% ЖЕЛ. Исследование показателей лёгочных объёмов и вентиляции лёгких проводилось в строго определённых условиях – VTSP, показатели сравнивались с должными величинами, отклонения выражались в процентах. Определяли должную величину выдоха – умножением величины фактической жизненной ёмкости лёгких на 2,2 (36). По соотношению $DV_{\text{выд.}}$ и $FM_{\text{выд.}}$ определяли процент бронхоспазма. Соотношение $M_{\text{выд.}}$ к $M_{\text{вд.}}$ также указывает на состояние бронхиальной проходимости.

Спирографию проводили на аппарате Erich Jaeger GmbH, Germany в хорошо проветриваемом помещении в утренние часы, натощак и в комфортной одежде. За 12 часов до исследования отменяли ингаляцию бронходилататоров. Рассчитывались следующие объёмные и скоростные показатели ФВД: жизненная ёмкость лёгких (ЖЁЛ), максимальная вентиляция лёгких (МВЛ), объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЁЛ), максимальная объёмная скорость на уровне 25%, 50%, 75% ФЖЁЛ (МОС25, МОС50, МОС75), пиковая объёмная скорость (ПОС), средняя объёмная скорость в интервале от 25 до 75% ФЖЁЛ (СОС25/75), индекс Тиффно – $O_{FV1}/F_{J\ddot{E}L}$.

2.3. Методы статистического анализа

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10,0 (Statsoft, США). Нормальность распределения выборки определяли по критерию Шапиро-Уилка. Вычислялось среднее арифметическое значение (M), его стандартная ошибка ($\pm m$), а также медиана (Me) и 25-75 квартили ($25q-75q$). Для относительных величин определялись доли (%). Сравнение нескольких независимых количественных групп проводилось по H -критерию Краскела-Уоллиса. Парное сравнение независимых величин проводилось по U -критерию Манна-Уитни, зависимых – по T -критерию Вилкоксона. Парное сравнение относительных величин проводилось с помощью критерия χ^2 , включая поправку Йетса, и по точному критерию Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Глава 3. Клинико-лабораторные особенности и основные факторы риска микотического поражения лёгких

3.1. Микологический и бактериологический пейзаж мокроты при кандидозе лёгких

Вопросы патогенетического влияния бактериальной и грибковой инфекции на состояние организма пациентов с кандидозом лёгких, являются самыми сложными в практической деятельности врачей-пульмонологов. В тоже время, спектр воздействия токсинов грибов, бактерий на лёгочную ткань и на организм в целом, является очень широким от механического раздражения лёгких до снижения и угнетения иммунитета организма и полной деструкции лёгких. Ведущая роль в формировании кандидоза лёгких по-прежнему остаётся спорной и неразрешимой проблемой, что обусловлено неизвестностью о первичности патогенного влияния грибов и бактерий. Вполне понятно, что клиническое течение заболевания обусловлено не только влиянием инфекционных агентов, но и грибковой микрофлоры с последующей обструкцией бронхов и деструкцией лёгочной ткани путём сенсibilизации организма. На фоне грибов, инфекционные агенты в организме неизбежно могут быть фактором риска роста грибов. При этом, мы понимаем защитные и барьерные функции бронхолёгочного аппарата, иммунитет организма первоначально разрушены бактериями, вирусами и грибами. Патоморфологические изменения в лёгочной ткани и бронхах это наблюдаем только как местное воспаление, возможно, с сенсibilизацией бронхов к различным видам агентов (пищевой, лекарственной, грибами, инфекцией и т.д.). С клинической точки зрения представляет особый интерес изучение спектра этиологически значимых возбудителей при кандидозе лёгких.

Микологический анализ мокроты обследованных пациентов позволил вырастить на твёрдых средах бактериальную и грибковую микрофлору. В мокроте частота встречаемости грибов была выше, чем в других биологических средах. Бактериологическим методом было высеяно более 8 видов дрожжевых

грибов и 6 видов плесневых грибов. Из общего числа выращенных культур, в 2-х группах обследованных пациентов высеяно 148 (85,5%) культур дрожжевых грибов и 25 (14,5%) культур плесневых грибов, что составило в общей сложности 173 (100%) культуры. Общее количество ассоциаций микс и смешанной инфекции составило 33 культуры, при общем подсчёте, поскольку в них наблюдался положительный рост грибковой и бактериальной флоры (рисунок 3.1).

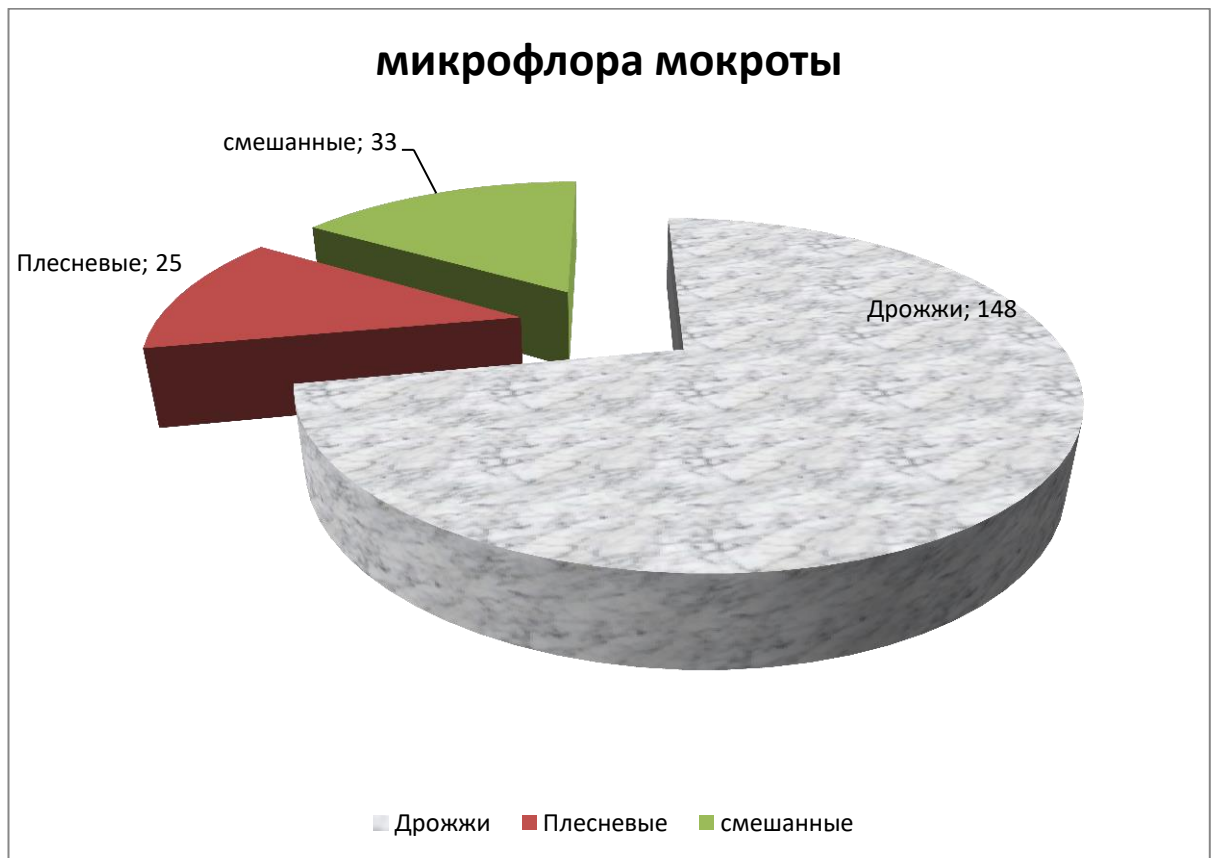


Рисунок 3.1.- Общее количество высеянных культур в двух группах

В контрольной группе высеян единичный рост монокультуры дрожжевых грибов со степенью КОЕ 10^3. Данную долю грибов и вид грибов в контрольной группе можно расценивать как условно-патогенную флору. С клинической точки зрения такой титр грибов не может вызывать опасные заболевания и его следует расценивать как условно-патогенную флору. Однако, при определённых условиях воздействия на организм, такой титр грибов может расти и размножаться и приобретать патогенный и вирулентный характер. Микологический анализ показал, что наибольший рост грибов регистрируется у

пациентов 1 группы с хроническими заболеваниями лёгких (132 культуры - 76,3%), с преобладанием роста грибов у пациентов с бронхиальной астмой. Так, у 30 пациентов с различными формами бронхиальной астмы высеяно более половины всех выявленных грибов. Причём у данного контингента пациентов наиболее часто высевается рост плесневых форм грибов типа *Aspergillus flavus*. Наибольший положительный рост грибов у лиц 1 группы отмечен со стороны типа *Candida albicans*, который составил 35 культур (20,2%) от всех видов высеянных грибов. Наряду с данным видом грибов высокий удельный вес составили грибы вида *Candida utilis* 29 (16,8%) культур (таблица 3.1).

Таблица 3.1. - Общее количество выращенных культур дрожжевых грибов у обследованных пациентов

Вид гриба	Контроль (n=20) КОЕ <10 ³		1 группа (n=90) КОЕ >10 ³		2 группа (n=50) КОЕ >10 ³		P
	абс	%	абс	%	абс	%	
<i>Candida albicans</i>	2	1,2	35	20,2 p ₁ <0,001	5	2,9 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	<0,001
<i>Candida kefyr</i>	1	0,6	20	11,6	1	0,6	>0,05
<i>Candida utilis</i>	-	-	29	16,8	6	3,5	<0,01*
<i>Candida lusitanae</i>	-	-	9	5,2	-	-	
<i>Candida parapsilosis</i>	-	-	6	3,5	2	1,2	>0,05*
<i>Candida glabrata</i>	1	0,6	7	4,0	-	-	<0,05*
<i>Candida tropicalis</i>	-	-	15	8,7	-	-	
<i>Candida krusei</i>	-	-	11	6,4	2	1,2	<0,05*
Смешанные культуры	-	-	21	12,1	12	6,9	>0,05*
Всего культур	4	2,3	132	76,3	16	9,2	

Примечание: % подсчитан от общего количества выращенных культур (n=173) в двух группах (смешанные культуры не подсчитаны), (132+16 культур+25 плесневых=173; p – статистическая значимость различия показателей между группами (*по точному критерию Фишера); p₁ - по сравнению с таковыми в контрольной группе; p₂ - по сравнению с таковыми в 1-й группе (по точному критерию Фишера)

Данные виды грибов являются наиболее широко распространёнными в практике врачей различных специальностей и могут быстро переходить из условно-патогенной флоры в высоко-патогенные штаммы. Более

настораживающим фактом явился рост грибов вида *Candida tropicalis* (15 культур) и *Candida krusei* (11 культур), составляя соответственно 8,7% и 6,4%. Практический опыт работы показывает, что данный вид грибов в микрофлоре пациентов сохраняется в течение многих лет и трудно поддаётся лечению. Помимо вышеуказанных видов грибов, нередко в мокроте выявлены грибы других видов, причём не менее вирулентных и патогенных для организма человека. Среди них *Candida kefyr* 20 (11,6%) и *Candida lusitaniae* 9 (5,2%) представляют наибольшую опасность, что обусловлено относительной редкостью и высокой устойчивостью к лекарственным противогрибковым препаратам.

У лиц 2-й группы, также регистрировался положительный рост грибковой микрофлоры, что можно объяснить активацией условно-патогенных грибов с одной стороны, и появлением новых форм грибов при прогрессировании патологического состояния при длительном остром процессе. Среди них, большую часть составили грибы вида *Candida albicans*- 5 (2,9%) культур, *Candida utilis* - 6 (3,5%) культур. Усугубляющим фактором является факт того, что высеянные грибы регистрировались в титрах более КОЕ 10^3 - 10^7 . С клинической точки зрения, данное обстоятельство должно настораживать врача, поскольку нельзя исключать возможности прогрессивного роста грибковой флоры. Зачастую лечение бактериальной флоры занимает меньший срок по сравнению с грибковой, тем самым оставшаяся часть грибов постепенно прогрессирует и может быть началом миконительства, затем инвазии и кандидоза лёгких.

Большую опасность в плане прогноза заболевания и эффективности лечения представляет положительный рост плесневых видов грибов. При бактериологическом исследовании отмечено, что практически все обследованные пациенты 1 группы, т.е. пациенты с кандидозом лёгких имели положительный рост плесневых грибов (рисунок 3.2).

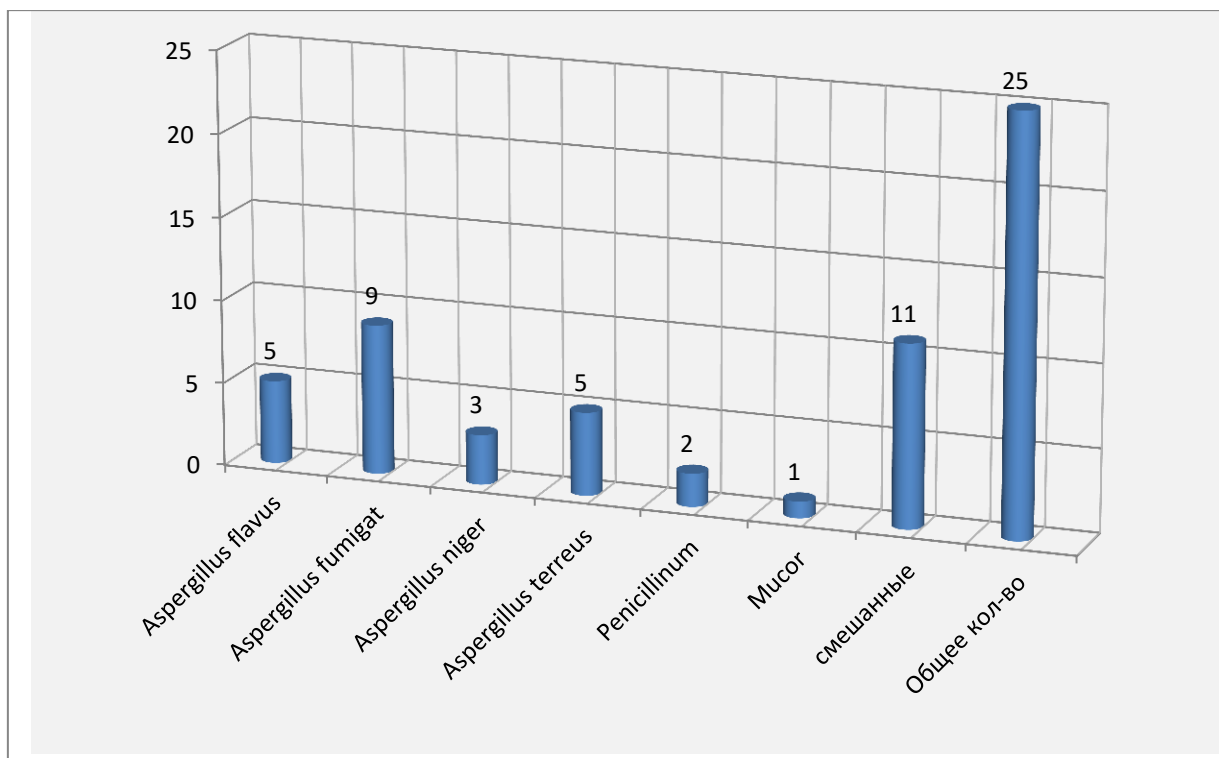


Рисунок 3.2.- Качественный и количественный состав грибковой (плесневой) микрофлоры

Рост такого рода грибов в контрольной группе и во 2-й группе не регистрировался. Однако, в 1-й группе был выявлен один из опасных грибов вида *Aspergillus fumigat* 9 (5,2%) культур от общего количества высеянных. Не менее патогенными для организма человека являются плесневые грибы *Aspergillus flavus* и *Aspergillus terreus*, количество которых, составило по 5 (2,9%) культур. Другими видами плесневых грибов явились высоко-патогенные плесневые грибы *Penicillium* 2 культуры (1,2%), *Mucor* 1 (0,6%) и *Aspergillus niger* 3 (1,7%) культуры (таблица 3.2).

Таблица 3.2.- Общее количество выращенных культур плесневых грибов у обследованных пациентов

Вид гриба	1 группа (n=90) Микоз лёгких КОЕ >10 ³		2 группа (n=50) Острые заболевания лёгких КО >10 ³	
	абс	%	абс	%
<i>Aspergillus flavus</i>	5	2,9	-	-
<i>Aspergillus fumigat</i>	9	5,2	-	-

Продолжение таблицы 3.2

Aspergillus niger	3	1,7	-	-
Aspergillus terreus	5	2,9	-	-
Penicillium	2	1,2	-	-
Mucor	1	0,6	-	-
Всего культур	25		-	-

Примечание: % подсчитан от общего количества выращенных грибковых культур (173 культуры) (смешанные культуры подсчитаны в общем количестве - 33 культуры)

Микологический анализ мокроты наших обследованных указывает на прогрессивный рост смешанной флоры при острых и хронических заболеваниях лёгких, т.е. в 1 и 2-й группах. При этом обращает внимание, что большая часть смешанных микс культур, т.е. микробных ассоциаций, включает грибы и составляет 21 (12,1%) культуру для лиц 1 группы и 12 (6,9%) культур у лиц 2 группы.

Нередко регистрировались ассоциации грибковой и инфекционной флоры, с грамположительными и грамотрицательными бактериями. Это обстоятельство существенно затрудняет дифференциальную диагностику грибов и бактерий, и в связи с этим, нами не учитывались смешанные культуры. В зависимости от нозологии и вида заболевания, наибольшее количество культур выделено у пациентов с бронхиальной астмой, а также хронической неспецифической пневмонией (таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Общее количество выделенных культур и колоний в зависимости от нозологии заболеваемости

	Нозология	Вид гриба	
		Дрожжевые	Плесневые
1 группа- 90 чел	Бронхиальная астма	42	9
	Хроническая неспецифическая пневмония	17	2
	Хронический атрофический бронхит	14	1
	ХОБЛ	21	2
	Бронхоэктазы	11	6
	Хронический альвеолит	9	-
	Поликистоз легких	10	2
	Пневмокониоз (силикоз)	8	3

Продолжение таблицы 3.3

2 группа- 50 чел	Острый бронхит	4	-
	Острый ларингит и ангина	2	-
	Затяжная пневмония	6	-
	Острая пневмония	4	-
	Всего культур	148	25

Бактериальная флора нашла подтверждение при бактериологическом анализе мокроты у всех обследованных пациентов 1 и 2-й групп. Среди бактериальной микрофлоры, наибольший рост получили колонии *Str. pyogenes* и *Str. Pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus Influenzae* (*H. influenzae*). Представители энтеробактерий (*Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp.) выявлялись в 5,4% и 3,1% случаев. Следует отметить, что у 28 (31,1%) пациентов с БА выделялось по два, три и более патогенов.

Обычное культивирование на твёрдых питательных средах в аэробных условиях позволило вырастить 129 культур микроорганизмов бактериальной флоры в 1-й группе и 84 культуры во второй группе обследованных пациентов. В контрольной группе рост патогенных микроорганизмов бактериального генеза в вирулентных титрах не регистрировался. Так, в 1-й группе у пациентов с кандидозом лёгких сравнительный анализ по количеству выращенных культур показал, что в большем количестве выделены культуры стафилококка и стрептококка (17,1% и 15,5%) от общего числа выращенных культур в группе. Другие виды стрептококка типа *Str. Pyogenes*, *Str. pneumoniae* составили соответственно 20 и 16 культур (15,5% и 12,4%) (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Бактериальная микрофлора мокроты у обследованных при росте на твердых питательных средах при аэробных условиях

Вид микроорганизма	1 группа (n=90)		2 группа (n=50)		p
	абс	%	абс	%	
Стафилококк гемолитический	22	17,1	15	17,9	>0,05
<i>Str. pyogenes</i>	20	15,5	12	14,3	>0,05
<i>Str. pneumoniae</i>	16	12,4	7	8,3	>0,05 ¹
<i>S. aureus</i>	15	11,6	11	13,1	>0,05
<i>H. influenzae</i>	8	6,2	-	-	
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	4	3,1	7	8,3	>0,05 ²

Продолжение таблицы 3.4

<i>E. coli</i>	12	9,3	5	6,0	>0,05 ²
<i>M. pneumoniae</i>	7	5,4	7	8,3	>0,05 ¹
Синегнойная палочка	6	4,7	3	3,6	>0,05 ²
Коринебактерии	8	6,2	6	7,1	>0,05 ¹
Сарцины	4	3,1	-	-	
Клебсиелла	7	5,4	11	13,1	>0,05 ¹
Выделено культур	129	100,0	84	100,0	

Примечание: % подсчитан от общего количества высеянных культур в группе. р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , ¹с поправкой Йетса, ²по точному критерию Фишера).

Исследования по вирулентности и патогенности культур стафилококка и стрептококка по способности к коагуляции плазмы и ферментации маннита показали, что абсолютно все штаммы оказались высоковирулентными и патогенными. Во второй группе среди обследованных также регистрировался высокий рост гемолитического стафилококка 15 (17,9%) культур, *Str. Pyogenes* 12 (14,3%) культур из которых, только 8 штаммов оказались способными ферментировать маннит и коагулировать плазму. Данная реакция плазмокоагуляции проведена при выделении значительного роста колоний. Помимо грамположительной флоры были высеяны и грамотрицательные микроорганизмы в виде кишечной палочки 12 (9,3%) культур в 1 группе, и 5 (6,0%) культур во второй группе. Рост в мокроте энтеробактерий преобладал во 2 группе- 7 (8,3%) и 4 штамма в 1-й группе (3,1%). Аналогичная картина регистрировалась со стороны роста клебсиелл, количество которых было выше у лиц 2 группы - 11 (13,1%), и 7 (5,4%) в 1-й группе. Однако, синегнойная палочка в большей степени выделена у пациентов 1 группы и составила 6 штаммов (4,7%) и 3 штамма (3,6%) у лиц 2-й группы. В 4 случаях у пациентов 1 группы с кандидозом лёгких выделены сарцины (3,1%). Рост коринебактерий регистрируется в мокроте одинаково часто у пациентов 1-й группы с кандидозом лёгких и составляет 8 (6,2%), тогда как у пациентов 2-й группы составил 6 (7,1%). Редкие и атипичные формы возбудителей инфекций верхних дыхательных путей встречались не часто и составили *H. influenzae* 8 (6,2%)

культур для пациентов 1 группы. У пациентов 2-й группы рост не регистрировался. Посевы не были стерильными, ни в одном случае (рисунок 3.3).

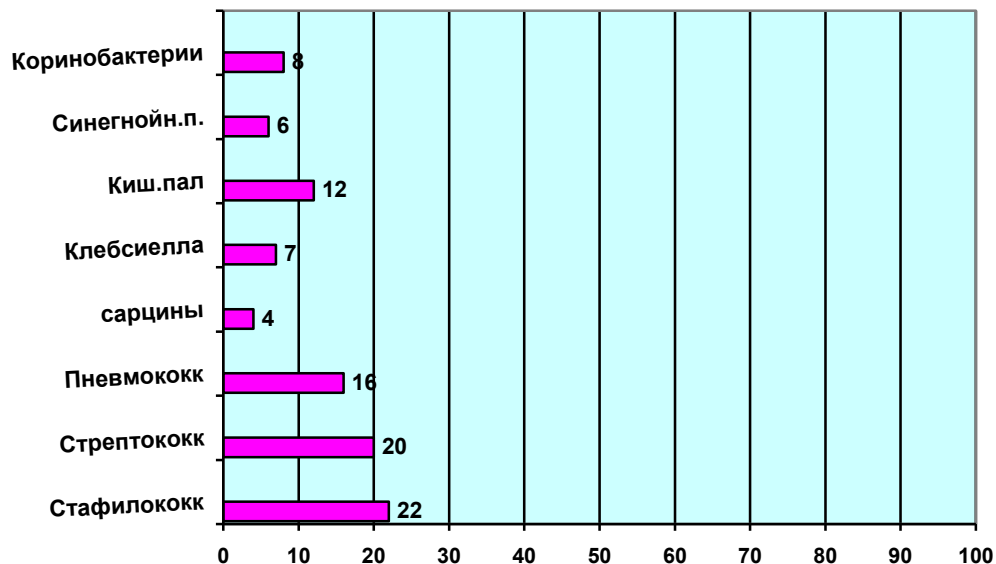


Рисунок 3.3. - Виды возбудителей бактериальной флоры у пациентов 1-й группы с кандидозом лёгких

Однородная монокультура была высеяна только у 11 пациентов 2 группы, когда более чаще регистрировался рост микроорганизмов в ассоциациях. В остальных случаях как в 1-й, так и во 2-й группе пациентов при посевах были выделены ассоциации микроорганизмов. У пациентов 1-й группы наиболее часто выделены ассоциации грамположительной кокковой флоры, с преобладанием ассоциации стафилококка и стрептококка. У пациентов второй группы выделены ассоциации грамположительной и грамотрицательной флоры в сочетании с грибковой флорой. Причём, у пациентов 2-й группы зачастую в мокроте высевались разновидности 2 или 3 видов грибковой флоры.

Таким образом, микологический анализ мокроты 140 пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей позволил выделить у них 173 культуры грибковой флоры. Большая часть грибковой флоры выделена у пациентов с кандидозом лёгких, составляя 132 (76,3%) против 16 (9,2%) культур во 2 группе. При этом выращено более 12 видов грибов, как условно-

патогенных, так и патогенных грибов. Большая часть грибов относится к грибам рода *Candida albicans*. Нередко регистрировался рост высокопатогенных плесневых грибов, большая доля которых, также приходится на пациентов 1 группы. Высеваемость грибов у данных больных составила 100%, причём у некоторых из них выделен рост разнообразной грибковой и смешанной флоры. У 15 пациентов 2 группы также выделен рост грибов, зачастую с условно-патогенной флорой и незначительно превышающим титр более КОЕ 10^3 . Дрожжевые грибы в общем количестве у больных 1 группы составили 132, а у 2 группы 16 культур. Плесневые грибы встречались в 25 случаях. Плесневые грибы в основном представлены грибами вида *Aspergillus flavus* и *Aspergillus terreus*, количество которых составило по 5 (2,9%) культур. Другими видами плесневых грибов явились высоко-патогенные плесневые грибы *Penicillium* 2 культуры (1,2%), *Mucor* 1 (0,6%) и *Aspergillus niger* 3 (1,7%) культуры. В контрольной группе и группе сравнения рост плесневых грибов не обнаружен. На питательных средах также выделены микробные и грибковые ассоциации, т.е. смешанные инфекции в 21 случае в 1 группе, и 12 у больных 2-й группы. Помимо грибковой флоры, зачастую у пациентов с кандидозом лёгких высеивается бактериальная флора, которая представлена разнообразной микрофлорой. Среди бактериальной микрофлоры преобладающий рост регистрируется у стафилококков, стрептококков, а также грамотрицательной флоры в виде энтеробактерий, синегнойной палочки.

Микробиологическое исследование мокроты пациентов с кандидозом лёгких даёт положительный рост грибковой, бактериальной флоры и смешанных ассоциаций. В грибковой флоре преобладают дрожжевые грибы вида *Candida albicans* 35 культур (20,2%); *Candida utilis* 29 культур (16,8%); *Candida tropicalis* (15 культур) и *Candida krusei* (11 культур), составляя соответственно 8,7% и 6,4%; *Candida kefyr* 20 (11,6%) и *Candida lusitanae* 9 (5,2%). Бактериальная микрофлора в основном представлена грамположительными стафилококками и стрептококками (17,1% и 15,5%) от

общего числа выращенных культур в группе. Другие виды стрептококка типа *Str. Pyogenes*, *Str. pneumoniae* составили соответственно 20 и 16 культур (15,5% и 12,4%).

С клинической точки зрения, бактериологический и микологический анализы являются наиболее важными при плановом обследовании пациента, поскольку дают возможность более эффективно проводить терапию и осуществлять контроль за её эффективностью. Это обстоятельство обосновано тем, что в этиологической структуре заболеваемости грибковыми пневмониями, по-прежнему сохраняются ассоциации нескольких видов микроорганизмов, преимущественно с наличием грибов и бактерий.

3.2. Основные триггеры роста грибов у пациентов с кандидозом легких

Результаты анкетного опроса и анамнестические данные позволили нам выяснить наличие множества факторов, способствующих росту и размножению грибов в организме наших пациентов. Так, знание факторов риска (основных триггеров) является важным условием успешного лечения. В этой связи, нами проведен глубокий и подробный опрос всех пациентов на связь с факторами риска. Микологический анализ показал, что постоянный или длительный приём кортикостероидов однозначно сказывается на положительном росте грибов в мокроте, причём плесневых и дрожжевых. Среди всех обследованных было 30 пациентов с бронхиальной астмой. Из них 22 пациента регулярно принимали перорально кортикостероиды или аэрозольные (ингаляционные формы) кортикостероидов (дитек, беротек, беклозон-эко). Необходимо отметить, что у всех пациентов с бронхиальной астмой имелся достоверный рост грибов. Из всех пациентов с бронхиальной астмой, 10 больные регулярно принимали преднизолон в дозировках от 10 до 20 мг/сутки. Результаты показали, что приём гормонов негативно влияет на рост и размножение грибов (таблица 3.5).

Таблица 3.5. - Сравнительное количество выделенных культур у пациентов с бронхиальной астмой, получавших длительную кортикостероидную терапию (n=30)

Тип гриба	Вид гриба	Лечившиеся кортико-стероидами n=22	Не лечившиеся кортико-стероидами n=8	p
Дрожжевые виды	Candida albicans	8 (36,4%)	4 (50,0%)	>0,05
	Candida kefyr	4 (18,2%)	-	
	Candida utilis	2 (9,1%)	-	
	Candida tropicalis	5 (22,7%)	2 (25,0%)	>0,05
	Candida krusei	6 (27,3%)	2 (25,0%)	>0,05
	Candida glabrata	7 (31,8%)	2 (25,0%)	>0,05
Плесневые вид	Aspergillus flavus	2 (9,1%)	1 (12,5%)	>0,05
	Aspergillus niger	1 (4,5%)	-	
	Aspergillus terreus	1 (4,5%)	1 (12,5%)	>0,05
	Aspergillus fumigat	1	-	
	Penicillinum	1	-	
	Mucor	1	-	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между видами лечения (по точному критерию Фишера).

Результаты позволили нам выяснить, что в подавляющем большинстве случаев у обследованных пациентов имелись хронические заболевания лёгких или верхних дыхательных путей. Причём у большей части имелись сочетания хронического бронхита и хронической пневмонии или бронхиальной астмы, т.е. сочетание двух и более мест локализации хронических воспалительных очагов, что регистрировалось в 100% случаях (90 пациентов). Более половины обследованных пациентов отмечали, что самостоятельно при обострениях заболеваний применяли те или иные лекарственные препараты, травы, биологические добавки до улучшения состояния (76 пациентов).

У большинства обследованных пациентов длительность течения заболевания составила более 2 лет. При этом, необходимо отметить, что до 1-1,5 года рост грибковой флоры не регистрировался. По всей вероятности, речь

идёт о длительном контакте и взаимодействии гриба и организма в сторону миконосительства и инфицированности. Это обстоятельство, увеличивает риск сенсibilизации организма, что особенно необходимо учитывать при лечении пациентов с бронхиальной астмой. Не менее важным фактором риска явилась влажность в проживаемых помещениях, а также влажность в помещениях на рабочих местах. Данный фактор риска (влажность) регистрировался у 57 пациентов, а длительность такого фактора составила $1,8 \pm 0,1$ года. (таблица 3.6).

Таблица 3.6. - Основные триггеры кандидоза лёгких по данным клинико-лабораторных и анамнестических показателей (1гр. n=90)

Фактор	Абс (%)
Хронические заболевания бронхов и верхних дыхательных путей.	90 (100,0%)
Неадекватная терапия и самолечение	76 (84,4%)
Длительность болезни (годы $M \pm m$)	$2,2 \pm 0,2$
Нерегулярный приём стероидов более года	30 (33,3%)
Постоянный приём глюкокортикостероидов	22 (24,4%)
Лечение антибиотиками 1 раз в год	88 (97,8%)
Длительность проживания во влажных условиях (годы, $M \pm m$)	$1,8 \pm 0,1$
Влажность	57 (63,3%)
Курение	12 (13,3%)
Сахарный диабет	6 (6,7%)
Возраст пациента (годы $M \pm m$)	$55,0 \pm 1,5$
Тяжесть течения	сред
Наличие аллергии	++
Сенсibilизация к бытовым аллергенам	++
Сенсibilизация к различным антибиотикам	-
Удушье, обструкция	-
Профессиональные вредности (пыль, уголь, асбест)	8 (8,9%)
Проживание или работа в пораженных грибами местах	17 (18,9%)
Хронический алкоголизм	3 (3,3%)
Внелегочные грибковые болезни	18 (20,0%)
Иммунодефицитные состояния	15 (16,7%)

Результаты анамнестического опроса и анкетных данных указали на то, что 17 пациентов проживают во влажных и сырых помещениях, плохо проветриваемых, а также отмечают наличие плесневых покрытий на трубах, во

влажных местах санузлов, на балконах и т.д. При этом, большинство пациентов указывали, что регулярная чистка дезинфицирующими растворами не избавляет полностью от плесневых покрытий. Лица в распределенных группах отличались также по средней продолжительности проживания в вышеуказанных помещениях. Для лиц 1 группы средняя продолжительность болезни составила $2,2 \pm 0,2$ г. До поступления в клинику большая часть пациентов (88 пациентов) принимали различные антибактериальные препараты, сульфаниламиды, и при этом указывали на различные сроки применения без контроля за бактериальной и лекарственной чувствительностью. Однако, достоверно мы не можем судить о взаимосвязи роста грибков с применением антибиотиков. Однако, при этом нами замечено, что у 18 из них, зачастую регистрируются внелегочные микотические поражения и дисбактериоз кишечника (рисунок 3.4).



Рисунок 3.4. - Количество и частота внелегочной локализации грибковой инфекции

Таким образом, результаты анкетного опроса и анамнестические данные свидетельствуют, что среди множества факторов риска роста микотической инфекции наиболее важное место отводится таким триггерам, как длительное применение кортикостероидов, антибактериальных средств, а также проживание и работа во влажных условиях. Немаловажным фактором является

присущий населению и нашим пациентам факт самолечения. При этом, практический опыт работы показал, что многие адгезивные свойства грибов увеличиваются при сочетании двух и более факторов риска, а также усугубляются повышенным уровнем сахара в крови.

3.3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с кандидозом лёгких

Под диспансерным наблюдением и на стационарном обследовании и лечении находилось 90 пациентов с кандидозной формой пневмонии или микозом лёгких. Основная верификация диагноза по этиологической форме основывалась на определении вида и культуры гриба, количественного подсчёта выращенных колоний в образцах мокроты на питательных средах.

Первую группу пациентов составили 90 (64,2%) больных с кандидозом лёгких, который протекает под маской или на фоне различных бронхолёгочных патологий по типу хронической неспецифической пневмонии, бронхиальной астмы, профессиональной патологии (пневмокониозов) и других заболеваний. Средний возраст для пациентов данной группы составил $55,0 \pm 1,5$ года. Все диагнозы выставленные данным пациентам подтверждались на основе общеклинических и специальных методов исследования и были документированы.

В анамнезе наблюдаемых пациентов отмечена высокая частота заболеваемости часто рецидивирующими формами бронхолёгочной патологии, а также сезонные обострения аллергических заболеваний. Со стороны общеклинических анализов обращает внимание общий анализ крови, в котором регистрируется умеренный лейкоцитоз, повышенное СОЭ, незначительный эритроцитоз и тромбоцитоз. В данном аспекте, необходимо обратить внимание, что показатель СОЭ при среднетяжелых и тяжелых формах микоза лёгких повышен умеренно, тогда как, при бактериальной пневмонии регистрируется значительное повышение данного показателя.

Со стороны биохимического анализа крови обращает на себе внимание повышенные уровни фибриногена, протромбинового индекса, что может свидетельствовать о гиперкоагуляционной активности крови.

Среди основных жалоб пациентов в данной группе была мучительная экспираторная одышка, которая сопровождала больных с дебюта заболевания. Большинство больных отмечали появление одышки при умеренной физической нагрузке, разговоре и даже при незначительной физической активности.

Аускультативная картина лёгких у пациентов 2-й группы (n=50) характеризуется наличием чрезмерно жёсткого дыхания в лёгких с удлинённым выдохом, а также двухсторонние сухие рассеянные хрипы на выдохе. Данная аускультативная картина преобладает у большинства обследованных - 42 (84,0%) пациента. В 7 (14,0%) случаях сухие хрипы сочетались с мелкопузырчатыми хрипами, местами крепитирующими хрипами. У 2 (4,0%) пациентов выслушивался шум трения плевры.

Рентгенологическое обследование проводилось всем пациентам, до и после поступления в стационар, согласно общепринятой методике в вертикальном положении. У большинства обследуемых регистрировалось усиление легочного рисунка, за счёт усиления теней интерстициального компонента на фоне мелкоочаговых теней по ходу бронхиального дерева и у корней лёгких возле сосудов. У некоторой части пациентов, регистрировались обширные массивные тени в различных сегментах лёгких по типу «облаков» или «снежного покрова». Во всех рентгенологических картинах были расширены корни лёгких с перибронхиальной инфильтрацией. Тени бронхов, в большинстве случаев имели характерные признаки сужения к концевым отделам. Если, у пациентов первой группы нередко патологический процесс протекал в верхних долях лёгких, то у пациентов 2-й группы особенностью было то, что верхушки лёгких вовлекались в патологический процесс очень редко, за исключением аспергиллом.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были выявлены у 21 пациента, которые проявлялись в виде умеренной тахикардии до 88 в минуту. У 9 пациентов регистрировались изменения геометрии левого желудочка и у 12 пациентов в правых отделах сердца в виде перегрузки и гипертрофии. Помимо этих изменений, у 17 пациентов данной группы выслушивалась приглушенность и глухость тонов сердца и систолический шум на верхушке. Данные изменения расценивались на электрокардио-граммах как диффузно дистрофические в виде деформации зубца R в стандартных отведениях, снижения вольтажа зубца T в 1 и 2 отведениях. Следует отметить, что данные изменения были преходящими и в основном регистрировались на фоне повышенной температуры тела и в период обострения заболевания, т.е. расценивались эти изменения как кардиореспираторный синдром. Систолическое АД (САД) в среднем составило $151,2 \pm 8,3$ мм. рт. ст. (таблица 3.7).

Таблица 3.7. - Основные клинико-лабораторные показатели у пациентов с бронхолегочной патологией

Показатели	Контроль (n=20)	1 группа (n=90)	2 группа (n=50)	p
Гемоглобин, г/л	128,1±7,8	111,4±6,7 p ₁ <0,01	121,3±8,2 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	<0,05
Эритроциты, $\times 10^{12}$	4,2±0,2	4,6±0,3	4,2±0,3	>0,05
Лейкоциты, $\times 10^9$	7,6±0,3	8,6±0,5 p ₁ <0,05	11,6±0,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Гематокрит	42,1±2,3	44,6±3,1 p ₁ >0,05	66,5±4,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Частота дыхания, в мин	18,7±2,1	24,3±2,6 p ₁ <0,01	23,7±2,2 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	<0,05
САД, мм рт ст	123,1±7,4	151,2±8,3 p ₁ <0,001	143,4±7,8 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	<0,01
ДАД, мм рт ст	86,3±4,2	85,1±4,4	80,7±5,1	>0,05
ЧСС, в мин	76,6±3,1	88,2±3,7 p ₁ <0,001	78,4±3,2 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	<0,001

Продолжение таблицы 3.7

RV1+SV5>10,5абс (%)	-	9 (10,0%)	4 (8,0%)	>0,05*
RV5+SV1>20 лев абс (%)	-	12(13,3%)	12(24,0%)	>0,05*
Эозинофилы, %	2,1±0,1	4,3±0,2 p ₁ <0,001	13,6±1,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
СОЭ, мм/ч	12,5±0,4	14,0±0,5 p ₁ <0,01	25,2±1,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Средний возраст	38,6±2,4	52,0±3,5 p ₁ <0,001	46,5±2,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	<0,001
Одышка (баллы), Me(25q-75q)	1,1(1,08-1,11)	6,2(6,1-6,3) p ₁ <0,001	-	
Кашель (баллы), Me(25q-75q)	2,3(2,2-2,4)	3,4(3,3-3,5) p ₁ <0,001	1,2(1,1-1,3) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Участие вспомогательной мускулатуры, Me(25q-75q)	-	5,2(5,0-5,4)	-	
Количество мокроты (баллы) Me(25q-75q)	-	4,2(3,6-4,8)	1,1(1,0-1,2) p ₂ <0,001	
Давность заболевания, мес		38,2±2,4	0,4±0,01 p ₂ <0,001	
ДН (баллы), Me(25q-75q)	-	4,2(3,8-4,6)	1,3(1,1-1,5) p ₂ <0,001	
Эмфизема (баллы), Me(25q-75q)	-	3,3(2,9-3,7)	-	
Пневмосклероз (баллы), Me(25q-75q)	-	3,4(3,0-3,8)	-	
Цианоз (баллы), Me(25q-75q)	-	2,3(1,9-2,7)	1,4(1,2-1,6) p ₂ <0,001	
Приступы удушья (днем) (абс,%)	-	6 (6,7%)	3 (6,0%)	>0,05*
Курс антибиотиков (количество дней год)	1-2 в год	30-32 и более	10-14 дней	
Кортикостероиды мг/курс	-	+	-	
Увеличение л/у	-	6 (6,7%)	1 (2,0%)	>0,05*
Сезонность (весна, осень)	-	12(13,3%)	3 (6,0%)	>0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса); * при сравнении между 1-й и 2-й группами (по точному критерию Фишера); p₁ - при сравнении с таковыми в контрольной группе; p₂ - при сравнении с таковыми в 1-й группе (по U-критерию Манна-Уитни).

Частота пульса в среднем составила $88,2 \pm 3,7$ ударов в минуту. Рентгенологическими исследованиями хроническая пневмония подтверждалась у 62 пациентов. На ЭКГ у 12 больных 2-й группы была нагрузка на правый отдел сердца. Синдром $RV_1 + SV_5 > 10,5$ регистрировался у 12 пациентов в возрасте более 60 лет. Признаки гипертрофии левого желудочка и левых отделов сердца отмечены у 9 пациентов. Среди основных жалоб пациентов данной группы чаще отмечены: мучительный сухой кашель, экспираторная одышка, трудноотделяемая мокрота, головные боли, одышка при незначительной физической нагрузке, аллергия к запахам, приступы удушья, чувство беспокойства, нервозности. Наряду с симптомами поражения лёгочной ткани и сердца, у 6 пациентов отмечались симптомы увеличения шейных и подмышечных лимфатических узлов. В период спорообразования нередко пациенты жаловались на внезапно возникающие боли в желудочно-кишечном тракте, появление мучительной изжоги, нарушения стула (запоры сменяющиеся диареей). Следовательно, период спорообразования характеризуется обострением заболевания, на фоне которого гатроэнтерологический синдром также имеет место.

Вторую группу обследованных составили 50 (35,7%) пациентов, у которых, выявлена острая бронхолегочная патология. В структуре их заболеваемости преобладали катаральные симптомы и наиболее часто регистрировались: острый бронхит, острые пневмонии, обострение или острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, глотки, гортани. Средний возраст пациентов группы составил $46,5 \pm 2,5$ лет.

Аускультативная картина легких и бронхов пациентов с острой бронхолегочной патологией была различная. У пациентов с патологией бронхов в основном превалировали сухие хрипы. У пациентов с пневмонией превалировали влажные хрипы, ослабленное везикулярное дыхание. Рентгенологическими исследованиями пневмония достоверно подтверждалась

у 22 пациентов, рентгенологическая картина острого бронхита регистрировалась у 38 пациентов.

Электрокардиографическое обследование особых отклонений от нормы не выявило. Некоторые отличия наблюдались у пациентов пожилого возраста в виде гипертрофии левых отделов сердца. У пациентов данной группы регистрировались повышенные показатели температуры тела, составляя в среднем $37,4 \pm 1,2^\circ \text{C}$. Среди основных жалоб пациентов данной группы чаще наблюдались: головные боли, повышение температуры тела, кашель, мокрота, одышка. У 12 больных (8 мужчин и 4 женщины) отмечено повышение систолического артериального давления до 150 мм.рт.ст. и выше и диастолического - до 95 и выше. Вредная привычка – курение - отмечалась у 22 пациентов данной группы.

Таким образом, на основании анализа клинико-лабораторных симптомов и инструментальных данных у пациентов с кандидозом лёгких позволил выделить основные симптомы, на которые следует обратить внимание практическим врачам на начальных стадиях хронической патологии бронхолёгочной системы. Так, на первый план выступает постепенное начало заболевания после перенесённых острых заболеваний. Чаще причинами могут стать пневмонии, хронические тонзиллиты и ларингиты. Следует, также обращать внимание на появление различных аллергических проявлений в организме. Как показали результаты клинических наблюдений, у большей части пациентов после острой бронхолёгочной инфекции появляется аллергия на пыльцу растений, домашнюю пыль и другие пищевые и непищевые факторы, по поводу которых долгое время пациенты лечатся симптоматически (таблица 3.8).

Таблица 3.8. - Частота перенесенных заболеваний у пациентов с микозом лёгких (n=90)

Перенесённые заболевания в анамнезе	Количество	%
Острые респираторные заболевания	37	41,1
Частые вирусные заболевания (грипп, простой герпес)	43	47,8

Продолжение таблицы 3.8

Острый бронхит	22	24,4
Острая или затяжная пневмония	12	13,3
Кишечные заболевания	14	15,6
Лямблиоз, токсакароз	11	12,2
Пищевая и лекарственная аллергия	18	20,0
Хронический гастрит	24	26,7
Язвенная болезнь желудка	9	10,0
Заболевания кожи (аллергические дерматиты)	15	16,7

На этом фоне, зачастую появляется бронхообструктивный синдром, который, вполне понятно, сбивает практического врача и наталкивает на основной диагноз «бронхиальная астма» или «бронхообструктивный синдром». Основной жалобой пациента становится мучительная и нарастающая с каждым годом/месяцем одышка экспираторного типа. Периоды обострения и ремиссии основного заболевания сопровождаются далее различными симптомами в виде бронхолёгочной патологии (першение в горле, аллергический ринит, скудное выделение мокроты, общая слабость, потливость, кашель сухой, надсадный и многие другие жалобы). Такое состояние у большинства пациентов сопровождается в течение длительного времени или многих лет. При этом, как показали наши результаты, на фоне общего заболевания появляются внелегочные грибковые поражения (кожи, ногтей, слизистых оболочек рта, мочеполовой системы и других органов). На данной стадии заболевания клиническая картина усугубляется неадекватным лечением со стороны врача или самолечением пациента, поскольку временное симптоматическое лечение без определения вида гриба и его чувствительности к полиеновым антибиотикам приводит лишь к временному облегчению состояния. Мнимое излечение и короткие курсы антигрибковых препаратов создают колонии грибов, а также бактериальную флору резистентную ко многим видам лекарственных препаратов, т.е. формируют устойчивую лекарственную чувствительность. По результатам наших исследований, в период разгара заболевания, спустя 2-3 года, начинается резкое снижение иммунитета и иммунного ответа на различные виды возбудителей, как грибковой, так и

бактериальной флоры. У пациента создаётся порочный круг различных заболеваний, который стимулируется и поддерживается иммунодефицитным состоянием. Рентгенологическая картина лёгких характеризуется прогрессирующей деструкцией лёгочной ткани, слиянием инфильтратов с образованием обширных очагов деструкции. В терминальной стадии основного заболевания практические врачи сталкиваются с ситуацией, когда эффективность противогрибковых препаратов резко снижена, когда формируется микс-инфекция, причём на фоне патологии других органов (внелёгочных грибковых поражений) и систем. На сегодняшний день в медицине известны более 300 видов грибковой инфекции, а идентификация и лечение их современными препаратами возможна только для 20-25 видов. Остается без внимания и лечения большое количество и видов грибов, что способствует высокой частоте летальности таких пациентов.

Предыдущие наши исследования, позволяют говорить о том, что среди факторов, способствующих росту микогенной инфекции среди населения следует отметить микогенную загрязнённость атмосферы (мусорные свалки и т.д.). Необходимо также отметить, что микоз лёгкого не протекает изолированно, а для него характерны различные сочетания клинических симптомов, и в этой связи выделить микоз от общей клинической симптоматики представляется невозможным. Так, анализ клинической симптоматики позволяет выделить основной бронхообструктивный синдром у обследованных пациентов. Причём бронхообструкция у большинства пациентов обратимая, и может долгое время не беспокоить. Второй по частоте синдром это воспалительная инфильтрация, которая у большинства пациентов сопровождалась появлением повышенной температуры тела, лихорадкой, потливостью, слабостью и недомоганием в период обострения заболевания. В большинстве случаев бронхообструкция является следствием воспалительного синдрома. Анализ клинической картины позволил выделить 3 основные типы течения микоза лёгких – 1-й тип астматический вариант течения; 2-й тип -

«классический»; 3 тип - инфильтративный, наиболее редко встречающийся. При первом типе течения заболевания на первый план у пациентов выступали такие жалобы как приступы удушья, а также постоянная экспираторная одышка. При 2-м типе течения у пациентов преобладают жалобы на субфебрильную температуру и выделение густой вязкой мокроты «ржавого» цвета. При 3-м типе течения микоза преобладали умеренная одышка и выделение белой густой мокроты.

Ниже нами приводятся два летальных случая клинического наблюдения, которые должны настораживать врачей терапевтов, врачей ОВП о возможности развития кандидозной пневмонии у больных, принимающих длительно глюкокортикостероиды и антибактериальные препараты.

Клинический случай. Больная Н:

Больная, 25 лет, обратилась в клинику Профессиональных заболеваний с жалобами на приступы удушья по ночам, сопровождающиеся кашлем с выделением слизистой мокроты, временами появляющееся кровохарканье, мелкие геморрагические высыпания на веках, эпизоды повышения температуры тела до 37,5-38,0 °С, резкую общую слабость, отёчность голеней и стоп.

Диагноз при поступлении: бронхиальная астма средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность.

Из анамнеза жизни: единственный ребенок в семье, не замужем, является студенткой университета. В настоящее время проживает в 3-х комнатной квартире со всеми удобствами, с родителями, в кирпичном доме, в удовлетворительных материально-бытовых условиях. Из домашних животных имела кошку в период с 2005 по 2007 г. Вредных привычек не имеет, не курит.

Из анамнеза болезни. Болеет в течение 11 лет. Начало заболевания связывает с перенесенным гриппом, после которого была катаральная ангина в детстве. После успешного лечения ангины ежегодно отмечала появление внезапных приступов удушья, особенно в весенние месяцы, что связывала с появлением пыльцевой аллергии. При этом, отмечала временами выделение

слизистой мокроты. После ежегодного лечения (какими препаратами не помнит) отмечала улучшение состояния. Однако, в межприступные периоды года стала отмечать появление сухого кашля и незначительной одышки, из-за чего, была отстранена от уроков физической культуры в средних общеобразовательных классах. Стала отмечать учащение приступов удушья и одышки, а также частые обострения хронического бронхита и тонзиллита, и к концу 11-класса, по её словам, стала отставать от сверстников в физическом развитии.

Неоднократно лечилась в условиях стационара и амбулаторно. В течение последних 3 лет лечилась дважды в санаторно-курортных условиях в г. Сочи. С начала 2017 года стала отмечать учащение приступов удушья, появления тяжелой одышки при физической активности, что послужило основной причиной академического отпуска по болезни в университете. В очередной раз была госпитализирована в клинику профессиональных болезней с выраженным бронхоспазмом и кровохарканьем.

Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, паротит в раннем возрасте. Аллергические заболевания в семье отрицает. Дважды отмечала и была госпитализирована по поводу острой крапивницы в 2008 и 2009 г., появление которой, ни с чем связать не может. Аллергических реакций на лекарства и пищевые продукты не отмечала.

Объективно: общее состояние больной неудовлетворительное, что обусловлено жалобами больной и резко нарастающей одышкой. Телосложение астеническое, гипотрофична, вес - 47 кг, рост 162 см. Кожа бледная, на веках имеются мелкоточечные высыпания, носовое дыхание несколько затруднено, из-за заложенности, дышит в основном ртом. Область носогубного треугольника цианотична, отмечается одутловатость лица, отёчность стоп и голеней. Грудная клетка не деформирована. Молочные железы не развиты. Область лимфатических узлов пальпаторно безболезненна, не увеличена.

Живот мягкий, умеренно болезнен в области эпигастрия. Стул редкий, нерегулярный, временами отмечает диарею по 3-4 дня подряд.

Аускультативно в лёгких выслушивается резкое ослабленное везикулярное дыхание, в нижних отделах легких и по задней поверхности лёгких с обеих сторон выслушивается мелкопузырчатая крепитация. На фоне удлинённого выдоха по передней поверхности масса сухих хрипов. Частота дыхания в покое 27-28 в минуту. Сердечно-сосудистая система и органы брюшной полости без патологических изменений. Область сердца и крупных сосудов: не изменена. Тоны: приглушенные, глухие. Пульс 98 в мин, правильный. АД D=S 130/70 мм рт. ст.

Результаты исследований. R-скопия грудной клетки: легочные поля прозрачны, легочный рисунок усилен, корни расширены. Диафрагма подвижна. Сердце и крупные сосуды не изменены.

Компьютерная томограмма лёгких - по всей поверхности лёгких визуализируются множественные скопления и полиморфные очаги диссеминации размером 0,5-1,0 см, в нижних долях очаги сливаются с образованием плотных инфильтратов более 1,5 см по типу «матового стекла». Рекомендована консультация врача-фтизиатра (рисунок 3.5).

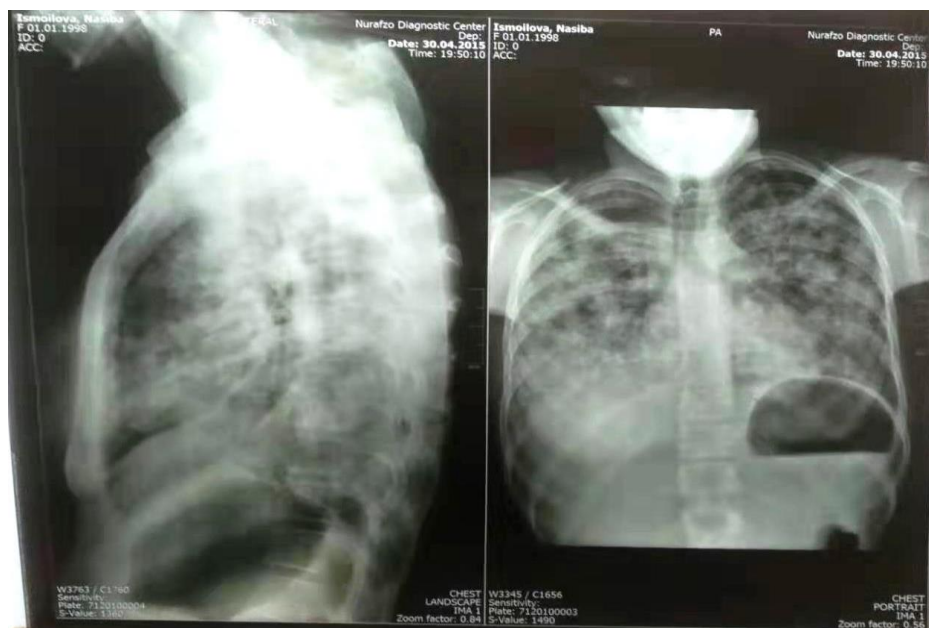


Рисунок 3.5.- Рентгенограмма больной Исмоиловой Н.

Анализ крови: гемоглобин 101 г%, эритроциты $4,87 \times 10^{12}$, цветной показатель – 1,0, лейкоциты – $11,6 \times 10^{12}$, п – 3%, сегментоядерные – 60%, лимфоциты – 33,5%, моноциты – 5%, эозинофилы – 8%, СОЭ – 30 мм/в час, белок 68 г/л.; тромбоциты 360×10^9 , сахар крови - 4,4 ммоль/л., Йодная проба+, Тимоловая проба - 2,7.

Общий анализ мочи: цвет – жёлтый, лейкоциты - 8-12 в поле зрения, эритроциты - 6-7 в поле зрения; белок - 0,266%; соли - ураты в большом количестве.

Исследование мокроты: в общем анализе мокроты большое количество лейкоцитов, элементы воспаления и дистрофии цилиндрического эпителия. Бактериологический посев мокроты - рост колоний грибов *Candida albicans* 1×10^6 ; *Aspergillus flavus* 1×10^4 , рост стафилококка, стрептококка.

Спирограмма: ЖЕЛ в % должной – 91,0, МВЛ к должной – 74%, ФЖЕЛ – 2000 мл, коэффициент ТИФФНО – 61%.

Аллергологическое обследование – скарификационные кожные тесты: домашняя пыль ++, перо подушки +, (внутрикожный тест +++), пыльца +++, шерсть домашних животных ++, синтетика- +.

Паразитологические исследования: токсокароз - отрицательно; лямблиоз - отрицательно; пневмоцистоз - отрицательно; пневмохламидиоз - отрицательно; кал на я/г - отрицательно.

В комплекс лечения включены антибактериальные препараты (глобакт-ампицилин+сульбактам) - 1,5 г/сутки, ингаляции декасаном, антигистаминные препараты (1 табл-зодак на ночь), в/в метронидазол - 5 дней. Противогрибковая терапия включала - амфотерицин В 50000 Ед/сутки (5 дней), Микосист в/в 2 раза в неделю. Гроприноссин - 1 табл - 2 раза в качестве иммуностимулятора.

В динамике проводимого лечения состояние больной улучшилось, что заключалось в нормализации температуры тела, уменьшении одышки и

кровохарканья. Со стороны общеклинических анализов регистрировалось снижение СОЭ до 25 мм/ч, увеличении гемоглобина до 110 г/л,

На фоне лечения отмечалась положительная динамика: уменьшилась одышка, кашель, нормализовалась температура тела. Улучшились лабораторные показатели: СОЭ 31 мм/ч; гемоглобин 128 г/л; тромбоциты 322×10^9 , уменьшилось относительное содержание лимфоцитов 23.0%, лейкоцитоз 10.5×10^9 /л. На контрольных рентгенограммах и КТ-легких динамики не отмечалось.

Выставлен окончательный диагноз: Кандидоз легких. Бронхиальная астма средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность 2-3 степени. Последнее ухудшение состояния отмечала после длительного переохлаждения организма в марте месяце. Со слов больной внезапно поднялась температура тела до 38-38,5°C, стала усиливаться одышка, появились тяжесть и боли в грудной клетке. В течение трех дней лечилась самостоятельно: ампициллин, бисептол, бромгексин. Эффекта от лечения не отмечала. Больная стала отмечать появление обморочных состояния и по мере ухудшения состояния вызвала скорую медицинскую помощь. С диагнозом двусторонняя нижнедолевая пневмония была госпитализирована в тяжелом состоянии в реанимационное отделение. Несмотря на адекватное и комплексное лечение отмечалось усиление гипоксии и гиперкапнии, а насыщение кислородом упало до 42%. Состояние ухудшалось, что выражалось симптомами дыхательной недостаточности 3 степени, что и стало основной причиной смерти с развитием гипоксической комы. В реанимационном отделении больная провела 14 часов.

Посмертный диагноз: Кандидоз легких. Бронхиальная астма средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность 2-3 степени.

Осложнения: Межуточный миокардит, паренхиматозная дистрофия печени, гипотрофия 2-3 степени.

Выше приведённый пример наглядно демонстрирует, что развитию микоза лёгких с дебюта заболевания предшествовал иммунодефицит, который способствовал росту и размножению грибов в лёгких в последующем. Дальнейшая генерализация процесса привела в конечной стадии к микосепсису, что послужило причиной поражения почек, печени, сердца. Не исключается и поражение головного мозга и нервной системы, что и послужило причиной смерти данной пациентки.

Клинический случай №2.

Больная Т., 62 года, поступила в клинику профессиональных заболеваний с жалобами на постоянную одышку смешанного типа, чувство слабости, чувство нехватки воздуха, кашель с трудноотделяемой слизистой мокротой, кровохарканье, общую слабость. Из анамнеза с 10 лет страдает бронхиальной астмой, персистирующей, тяжелого течения, неконтролируемая, гормонзависимая.

В экстренном порядке с подозрением на пневмонию смешанной этиологии госпитализирована в клинику профессиональных заболеваний. При поступлении: общее состояние тяжелое, за счет дыхательной недостаточности. Сознание ясное. Положение пассивное. Повышенного питания. Рост 165, вес 73 кг. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, цианоз губ, крыльев носа. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка эмфизематозна. В легких перкуторно: коробочный звук; ослабленное везикулярное дыхание, сухие свистящие хрипы, влажные мелкопузырчатые хрипы ниже угла лопатки, с обеих сторон. ЧДД 30 в мин. Границы сердца: левая на 1,0 см влево от среднеключичной линии, правая на 2,5 см от правого края грудины, верхняя на 2 межреберье слева. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 78 уд.в мин., АД 130/80 мм.рт.ст. Язык обложен белым налетом, с расположенными поодиночке круглыми афтами. Живот без особенностей.

Лабораторная диагностика:

Общий анализ крови: гемоглобин 111 г/л, эритроциты $4,2 \times 10^{12}$, цветной показатель – 1,1, лейкоциты – $13,6 \times 10^9$, п – 6%, сегментоядерные – 54%, лимфоциты – 31,0%, моноциты – 2%, эозинофилы – 3%, СОЭ – 25 мм/в час, белок 68 г/л.; тромбоциты 360×10^9 , сахар крови - 6,4 ммоль/л., Йодная проба - +, Тимоловая проба - 2,9.

Общий анализ мочи: количество 100,0, цвет желтый, относительная плотность 1018, белок abs, лейкоциты 10-15, грибы Candida+++ (лейкоцитурия, кандидурия).

Биохимический анализ крови: общий белок - 63 г/л; мочевины - 5,9 ммоль/л, креатинин - 65,3 ммоль/л, глюкоза - 6,6 ммоль/л, АСТ- 0,40, АЛТ - 0,43, холестерин - 7,3 ммоль/л.; гиперхолестеринемия. Коагулограмма: ПВ- 16,7; ПТИ- 89,5, МНО- 1,05, АЧТВ- 35,3 (без особенностей);

Общий анализ мокроты: консистенция – жидкая, характер – слизистый, эпителиальные клетки - 1-2 в п/зр, лейкоциты - 20 в п/зр, эритроциты - 1-2 в п/зр.

Бактериологический посев мокроты: грибы рода *Candida albicans* 10^{11} КОЕ/мл, микобактерии туберкулеза не обнаружены.

На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС 90 уд.в мин., вертикальное положение ЭОС, неполная блокада правой ножки пучка Гисса.

На ЭхоКГ - аорта не расширена,

При бронхоскопии - двусторонний, преимущественно слева катарально-гнойный эндобронхит, в стадии обострения слизистой оболочки, периферический бронхоспазм, отечный фон, гипертензионный синдром с рубцовой деформацией трахеи и бронхов.

На обзорной рентгенограмме легких в прямой проекции множественные мелкие очаги, расположенные по периферии. Корни малоструктурны, тяжисты. Легочной рисунок усилен. В синусах жидкость.

Спирография - резко выраженное нарушение легочной вентиляции по смешанному типу 3 степени.

На основании клинической картины болезни - кровохарканье, длительный прием глюкокортикостероидов по поводу бронхиальной астмы, афты во рту, рентгенологическая инфильтрация легочной ткани, высокие концентрации *Candida* в посевах мокроты, анализе мочи, исключение новообразований в легких позволило сделать заключение, что у больной системный кандидозный процесс.

Диагноз: пневмония кандидозной этиологии, 2-3 стадия.

Было назначено лечение: микогал 200мг*1рвд в течение 10 дней, противовоспалительная и бронхолитическая терапия бронхиальной астмы. При выписке в мокроте концентрация *Candida* снизилась до 10^5 , в анализах мочи *Candida* отсутствовала, положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса. Больная была выписана домой с рекомендациями продолжить лечение препаратом Микогал 200 мг*1 рвд не менее месяца, с последующим постоянным контролем анализа мокроты на грибы и рентгенографического исследования легких.



Рисунок 3.6. - Рентгенограмма лёгких больной Т.

Клинико- лабораторные особенности:

- Верификация диагноза кандидоз лёгких целесообразно проводить рентгенографическими и микробиологическими методами исследования с выделением культур гриба.
- Кандидозу лёгких зачастую предшествует хроническая патология лёгких (поликистоз, пневмония, ХОБЛ, пневмокониозы и т.д.).
- До начала развёрнутой клинической картины кандидозной инфекции лёгких в большинстве случаев у пациентов регистрируется сенсibilизация организма и аллергические проявления.
- Клиническая картина кандидоза лёгких зачастую протекает на фоне фоновых хронических заболеваний лёгких, а морфологическая картина характеризуется наличием как грибов, так и бактериальной инфекции.
- У большинства пациентов с бронхиальной астмой и выраженным бронхообструктивным синдромом выссеиваются плесневые виды грибов в титрах более КОЕ 10^3 .
- За исключением аспиргилом патологический процесс захватывает средние и нижние доли лёгких.
- Для начала формирования кандидоза лёгких необходимо наличие 2-3 факторов риска.
- Рентгенологическая картина характеризуется формированием инфильтратов по типу диссеминации, а в некоторых случаях облаковидных теней.
- Для клинической картины кандидоза лёгких характерно 3 варианта течения: астматический, инфильтративный, классический, для которых характерны свои определённые клинические симптомы.
- Кандидоз наиболее часто имеет период обострения весной и осенью, т.е. в период спорообразования.

Глава 4. Состояние иммунологического ответа пациентов с кандидозом лёгких

Клиническая иммунология имеет первостепенное значение в лечении и профилактике патологических состояний у человека. Результаты клинического и лабораторного обследования пациентов показали, что микоз лёгких на фоне длительно протекающих хронических заболеваний лёгких, проходит более тяжело и с высокой частотой осложнений, прогрессированием дыхательной недостаточности, что несомненно является следствием высокой эндотоксинемии патогенными грибами. При этом, неизбежно в патологический процесс вовлекаются не только транскапиллярный обмен в лёгочной ткани, но и процессы клеточного дыхания, что особенно важно для антирадикальной защиты организма.

Помимо этого, изменения иммунного статуса могут быть обусловлены влиянием экологических нарушений, вредных факторов окружающей среды, стрессов и т.д., что определяют во многом течение самого патологического процесса и его исход. В клинической практике большое внимание уделяется детям и пожилым, т. к. именно эта категория лиц имеют наибольший удельный вес от всех иммунодефицитных состояний. Вполне понятно, что снижение иммунологической реактивности при беременности обусловлено множеством физиологических механизмов. Тем не менее, в медицинской практике мы часто сталкиваемся с различными нарушениями иммунного статуса, в основном в виде вторичной иммунологической недостаточности (вторичные иммунодефициты), которые могут иметь место при любом заболевании инфекционной, а также неинфекционной природы. Результаты предыдущих исследований свидетельствуют, что хронический кандидоз лёгких - длительное заболевание, характеризующееся волнообразным течением с периодами обострения, полиморфизмом клинической симптоматики со значительными нарушениями показателей внешнего дыхания.

В последние годы существенное значение при кандидозе придается таким важнейшим регуляторным системам организма, как иммунная и антиоксидантная, состояние которых, с одной стороны, во многом определяет сам факт возникновения клинической манифестации патогенных грибов, а с другой - неизменно меняется в ходе ее развития. В этом плане проведена оценка иммунологической реактивности у пациентов с кандидозом лёгких в сравнительном аспекте с основной группой и контрольной (по 20 чел). Для суждения степени эффективности работы иммунной системы организма обследованных пациентов на первом этапе нами проводилась оценка процентного и абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов крови. Это обусловлено тем, что первостепенная реакция на токсемию грибковыми агентами и их токсинами имеют первоначальный ответ на влияние любых чужеродных для организма токсинов, ядов, аллергических агентов и т.д. В данном случае нами не исключается также влияние бактериальной интоксикации. Однако, необходимо учитывать, что наличие бактериальной флоры в большей степени присутствовало у пациентов, с острыми заболеваниями лёгких с выраженным клиническим синдромом воспалительных проявлений (высокая температура, озноб, потливость и т.д.).

Анализ показателей периферической крови у пациентов с кандидозом лёгких показал, что среднее содержание количества лейкоцитов в крови имеет статистически значимое изменение у пациентов с кандидозом легких в сторону увеличения, и составило $9,2 \pm 1,1 \times 10^9$. Данный показатель лейкоцитов крови достоверно является повышенным по сравнению с показателями контрольной группы - $7,2 \pm 1,1 \times 10^9$ и основной - $5,5 \pm 1,3 \times 10^9$ ($p < 0,001$), соответственно.

Неспецифическая защита, представленная нейтрофилами находила изменения в их количественном содержании в крови, что выразилось повышением у пациентов с кандидозом лёгких, в сравнении с группами сравнения, и составило $68,2 \pm 4,4\%$. Абсолютное количество нейтрофилов также было повышенным, составляя $5,1 \pm 0,22$ в сравнении с группами сравнения

($p < 0,001$). Количество нейтрофилов у лиц с острыми формами заболеваний лёгких не имели статистически значимых изменений с группой контроля, составляя $56,2 \pm 3,2\%$ и $3,7 \pm 0,56$, соответственно. Изменения со стороны факторов неспецифической защиты, представленные активностью нейтрофилов, имели выраженную тенденцию к снижению у пациентов группы сравнения, а в большей степени у лиц с кандидозом лёгких. Так, фагоцитарная активность нейтрофилов у лиц 1-й группы с кандидозом составила $АН-47,2 \pm 2,1\%$ при контрольных показателях $59,3 \pm 2,3\%$. У лиц 2-й группы регистрируется также снижение активности фагоцитоза, однако в меньшей степени, составляя $55,2 \pm 2,6\%$. Представленная динамика изменений согласуется с изменениями повышения интенсивности фагоцитоза (контроль- $1,3 \pm 0,02$), составляя у лиц с кандидозом лёгких $1,6 \pm 0,34$, тогда как у лиц 2-й группы данный показатель не имеет статистически значимых изменений и составил $1,3 \pm 0,42$. У пациентов с кандидозом лёгких регистрируется закономерная тенденция с повышением интенсивности фагоцитоза повышается фагоцитарное число нейтрофилов, которое увеличилось с $1,3 \pm 0,24$ в группе контроля до $3,8 \pm 0,12$ в группе сравнения (таблица 4.1).

Таблица 4.1. - Функциональная активность нейтрофилов крови у обследованных пациентов

Показатель	Контроль (n=20)	1 группа (n=90)	2 группа (n=50)	p
Нейтрофилы, %	$55,5 \pm 3,2$	$68,2 \pm 4,4$ $p_1 < 0,01$	$56,2 \pm 3,2$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$< 0,01$
$\times 10^9$	$3,5 \pm 0,41$	$5,1 \pm 0,22$ $p_1 < 0,001$	$3,7 \pm 0,56$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$
Активность фагоцито- (%)	$59,3 \pm 2,3$	$47,2 \pm 2,1$ $p_1 < 0,001$	$55,2 \pm 2,6$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$
Интенсивность фагоцитоза (y.e)	$1,3 \pm 0,02$	$1,6 \pm 0,34$	$1,3 \pm 0,42$	$> 0,05$
Фагоцитарное число (y.e)	$1,3 \pm 0,24$	$3,8 \pm 0,12$ $p_1 < 0,001$	$1,4 \pm 0,14$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса); p₁ - при сравнении с таковыми в контрольной группе; p₂ - при сравнении с таковыми в 1-й группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Оценка функционального состояния Т-клеточного звена иммунного ответа организма обследованных, проведена с помощью анализа субпопуляционного состава мононуклеарных клеток периферической крови, для чего использованы специфические антитела к их поверхностным антигенам. Так, полученные результаты свидетельствуют о том, что содержание абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови у всех обследованных лиц не претерпевает достоверных изменений в сравнении с контролем. Однако, у пациентов 1 группы с кандидозом лёгких процентный показатель лимфоцитов достоверно снижен, и составляет $26,2 \pm 0,55\%$, при контрольных значениях равных $31,8 \pm 0,77\%$. Количественное содержание зрелых форм лимфоцитов крови, представленных CD3+ клетками, представлено снижением их в первой группе в процентном и абсолютном показателе и составило $34,0 \pm 1,1\%$ и $0,75 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, при контрольных показателях $42,4 \pm 1,5\%$, и $1,1 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$. Согласно цитотоксической функции лимфоцитов исследована группа CD16. Так, по результатам исследования максимальный уровень их снижения регистрируется в первой группе обследованных с кандидозом лёгких и достигает $16,0 \pm 1,3\%$ и $0,44 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Субпопуляционный спектр лимфоцитов у обследованных пациентов

Показатель	Контроль (n=20)	1 группа (n=90)	2 группа (n=50)	P
Лимфоциты %	$31,8 \pm 0,77$	$26,2 \pm 0,55$ $p_1 < 0,001$	$31,3 \pm 0,88$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$
$\times 10^9/\text{л}$	$2,0 \pm 0,12$	$1,9 \pm 0,22$	$1,9 \pm 0,17$	$> 0,05$

Продолжение таблицы 4.2

CD3 %	42,4±1,5	34,0±1,1 p ₁ <0,001	40,1±1,1 p ₁ >0,05	<0,001
x10 ⁹ /л	1,1±0,2	0,75±0,16	p ₂ <0,001 0,97±1,2	>0,05
CD4%	35,1±1,3	26,7±1,1 p ₁ <0,001	34,8±1,7 p ₁ >0,05	<0,001
x10 ⁹ /л	0,88±0,15	0,68±0,22	p ₂ <0,001 0,78±0,20	>0,05
CD8%	20,5±1,3	17,4±1,2 p ₁ <0,01	20,7±1,3 p ₁ >0,05	<0,001
x10 ⁹ /л	0,78±0,19	0,51±0,1	p ₂ <0,001 0,73±0,5	>0,05
CD16%	22,5±1,5	16,0±1,3 p ₁ <0,001	21,8±1,1 p ₁ >0,05	<0,001
x10 ⁹ /л	0,65±0,19	0,44±0,1	p ₂ <0,001 0,63±0,3	>0,05
CD20%	7,5±0,5	12,3±0,6 p ₁ <0,001	11,2±1,1 p ₁ <0,001	<0,001
x10 ⁹ /л	0,14±0,03	0,32±0,02 p ₁ <0,001	p ₂ <0,05 0,37±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	<0,001
CD25%	13,5±0,5	8,3±0,8 p ₁ <0,001	17,2±1,1 p ₁ <0,001	<0,001
x10 ⁹ /л	0,44±0,04	0,32±0,02 p ₁ <0,001	p ₂ <0,001 0,97±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
CD95%	7,7±0,5	14,3±0,6 p ₁ <0,001	7,4±0,7 p ₁ >0,05	<0,001
x10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,24±0,04	p ₂ <0,001 0,18±0,05	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса); p₁ - при сравнении с таковыми в контрольной группе; p₂ - при сравнении с таковыми в 1-й группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Основным регулятором и процессом запрограммированного удаления клеток являются лимфоциты CD95+/. Уровень данного типа клеток при кандидозе лёгких в два раза превышает контрольные показатели и составляет 14,3±0,6% и 0,24±0,04 x10⁹/л. Функциональная способность лимфоцитов к пролиферации наглядно отражается на показателях CD25+ клеток. Так,

результаты количественного содержания указывают на повышение в группе пациентов с острыми заболеваниями лёгких, где они достигают максимальных значений и составляют $17,2 \pm 1,1\%$ и $0,97 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$, превышая контрольные показатели. Это объясняется гиперреактивностью иммунной системы. Обратная картина регистрируется у пациентов 1 группы с длительными хроническими заболеваниями лёгких и кандидозом, где их функциональное состояние снижено и составляет $8,3 \pm 0,8\%$ и $0,32 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$, что статистически значимо ниже показателей контроля. В отношении активности В-лимфоцитарного иммунного ответа важная роль принадлежит функции CD20+ лимфоцитов. Так, показатели их количественного содержания оказались повышенными как в 1-й, так и во 2-й группах. В 1-й группе они достигли максимального значения, составляя $12,3 \pm 0,6\%$, а во 2-й группе $11,2 \pm 1,1\%$, что свидетельствует о напряженной функциональной работе иммунной системы обследованных.

Как показал субпопуляционный состав мононуклеарных клеток крови, у пациентов с кандидозом лёгких, имеются изменения в составе Т-лимфоцитов, которые, в основном, представлены CD3+ лимфоцитами. Их показатель существенно снижен как в процентном соотношении, так и в абсолютном количестве, что может свидетельствовать о снижении факторов иммунного ответа. Практические наблюдения показали, что степень их снижения во многом обусловлена длительностью заболевания и находится в прямой зависимости независимо от пола ($p < 0,001$). Более значительно состояние иммунного ответа у группы пациентов (2 группа) с лёгочным кандидозом усугубляется изменениями со стороны CD4+-лимфоцитов, т.е. Т-хелперными классами. Их количественное и процентное содержание также снижено в сравнении с контролем и группой сравнения (2 группой). Аналогично предшествующему классу клеток их снижение также имеет прямую зависимость от длительности и тяжести заболевания. При инвазии грибами и грибковой интоксикации важное звено иммунного ответа принадлежит

цитотоксическим свойствам лимфоцитов и в частности естественным киллерам. Так называемые NK клетки (natural killer cells - NK-cells) представлены гранулярными лимфоцитами, которые следует рассматривать как отдельный класс лимфоцитов, обладающих цитотоксичностью против опухолевых и зараженных вирусами, а также инфицированных различными токсическими агентами клеток. Они не имеют рецепторов и иммуноглобулинов, а несут на поверхности CD₈⁺, CD16⁺. Маркеры и их уменьшение свидетельствует о трансформации клеток в опухолевые или другие атипичные клетки. В наших исследованиях мы ограничились исследованием только CD16⁺ клеток, уровень которых максимально снижен у пациентов с кандидозом лёгких. Следовательно, данное обстоятельство с клинической точки зрения следует рассматривать как наиболее неблагоприятный фактор в прогностическом плане, поскольку трансформация легочной ткани и клеток под токсическим влиянием патогенных грибов может спровоцировать формирование онкологического и атипичного процессов. Также, такое состояние несомненно способствует прогрессированию процесса, неэффективности терапии, формированию дополнительных осложнений. В наших исследованиях В-лимфоцитарный иммунологический ответ представлен клетками CD20⁺, которые достоверно выше контрольных показателей почти в 2 раза и согласуются с клиническим течением и лабораторными показателями обеих групп обследованных ($p < 0,001$). Поскольку при воспалительных процессах различной этиологии присутствуют активность и пролиферация В-лимфоцитов, то можно и предполагать повышение данного типа клеток. Важная роль в иммунологической реактивности организма отводится активированным Т-лимфоцитам с образованием антител. Однако, по данным наших исследований, в этом плане мы наблюдаем увеличение CD25⁺ в группе пациентов с острыми заболеваниями лёгких, тогда как в группе с кандидозом лёгких наблюдается обратная картина их уменьшения (рисунок 4.1).

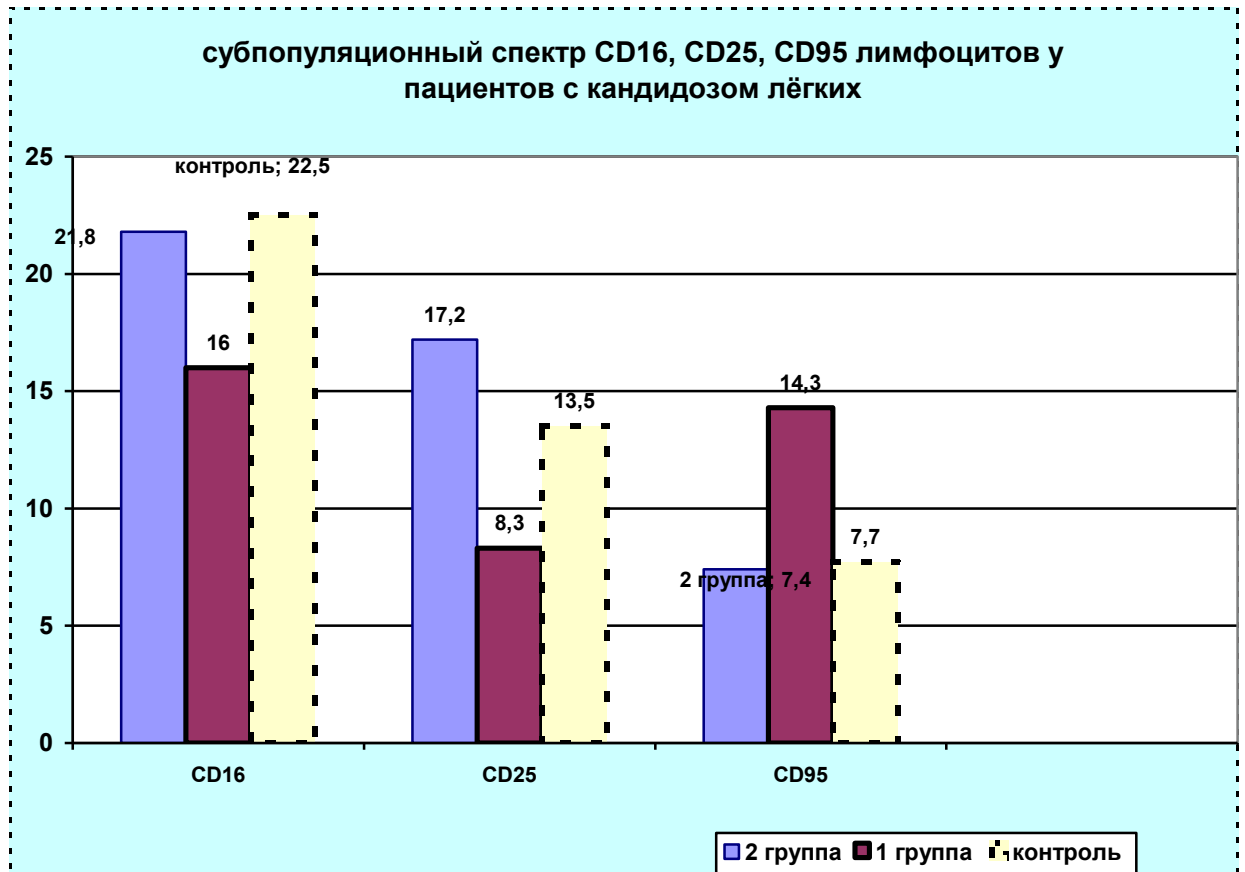


Рисунок 4.1. - Субпопуляционный спектр CD16+, CD25, CD95+ лимфоцитов у пациентов с кандидозом лёгких

По всей вероятности речь идёт о применении многими пациентами препаратов гормонального ряда, высоких доз антиаллергических и /или нестероидных, цитостатиков, когда происходит подавление иммунной системы. Регуляторные Т-клетки играют существенную роль в поддержании иммунного гомеостаза. Путем апоптоза регулируется ответ иммунокомпетентных клеток на антигенные стимулы, определяется характер, динамика и длительность иммунного ответа, формирование иммунологической толерантности. Для обеспечения удаления активированных лимфоцитов в завершающей фазе иммунного ответа должен быть запущен процесс устранения лимфоцитов, в основном CD95. Путем апоптоза регулируется ответ иммунокомпетентных клеток на антигенные стимулы, определяется характер, динамика и длительность иммунного ответа, формирование иммунологической толерантности. Анализ субпопуляционного состава мононуклеарных клеток

периферической крови у обследованных пациентов показал, что при кандидозе лёгких на фоне хронической бронхолегочной патологией регистрируется динамика снижения абсолютного и процентного содержания лимфоцитов, CD3+ и CD4+-лимфоцитов, а также незначительное повышение количества CD20-лимфоцитов (рисунок 4.2).

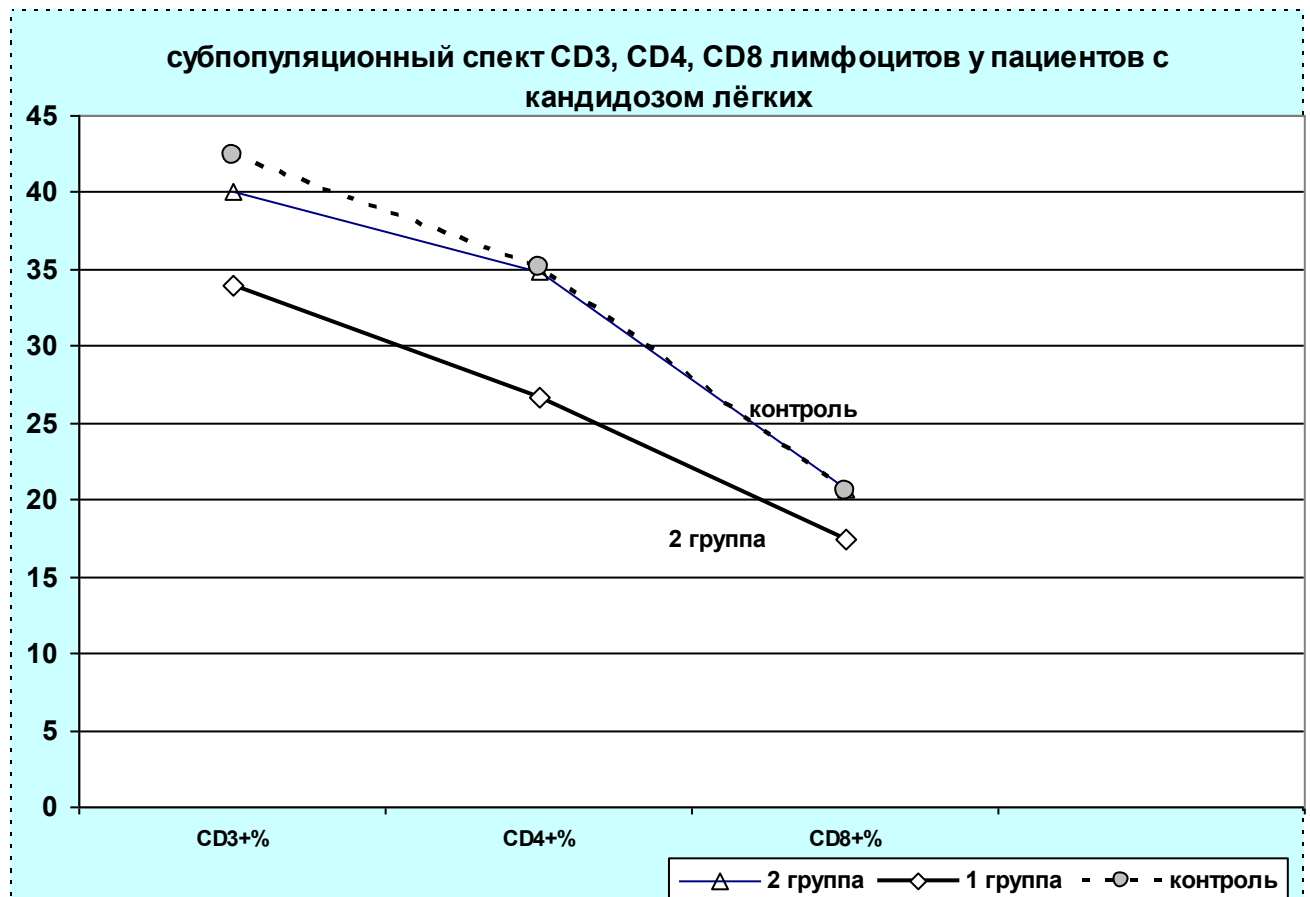


Рисунок 4.2.- Субпопуляционный спектр CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов у пациентов с кандидозом лёгких

Это обстоятельство может свидетельствовать о снижении иммунологического ответа и об увеличении сроков продолжительности заболевания, а также тяжести основного заболевания.

Грибковая интоксикация различной степени тяжести от лёгкой инфицированности до глубокого микоза, несомненно, отражается на функционировании иммунной системы. При этом вырабатываются антитела, которые представлены иммуноглобулинами различных классов. По сегодняшний день вопросы роли иммуноглобулинов и их функции являются

дискутабельными. Однако, следует признать, что специфический гуморальный иммунитет принимает активное участие в инактивации грибковой инфицированности организма. В целом, иммуноглобулины могут активно увеличиваться в крови, причём их титр повышается, начиная с ранних стадий заболевания. По количественной оценке титра иммуноглобулинов в практической деятельности врача можно судить о стадии и форме заболевания, его степени инфицированности, а также выступать в роли оценки эффективности проводимой терапии. С этой целью, для правильной интерпретации фазы болезни, степени инфицированности грибковой инфекции нами определялись основные классы иммуноглобулинов методом иммуноферментного анализа. Количественная оценка состояния иммуноглобулинов у обследованных пациентов представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3.- Показатели иммуноглобулинов у обследованных пациентов

Иммуноглобулин	Контрольная n=20	1 группа n=20	2 группа n=20	p
IgM г/л	1,68±0,13	1,93±0,17 p ₁ >0,05	2,33±0,26 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	<0,05
IgA г/л	1,62±0,05	1,87±0,28	1,70±0,22	>0,05
IgE нг/мл	324,5±16,9	1822,5±18,8 p ₁ <0,001	611,9±10,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
IgG г/л	11,14±0,9	15,2±0,8 p ₁ <0,001	12,2±1,0 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	<0,01

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса); p₁ - при сравнении с таковыми в контрольной группе; p₂ - при сравнении с таковыми в 1-й группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Оценка состояния специфической иммунной системы, основанная на функциональной способности иммуноглобулинов, показала, что уровень иммуноглобулинов IgM имеет тенденцию к повышению в сравнении с контрольными показателями. Это обстоятельство свидетельствует о повышении и напряжённой работе гуморального иммунитета. Так, при контрольных показателях 1,68±0,13 г/л у пациентов с кандидозом лёгких

уровень повысился до $1,93 \pm 0,17$ г/л, а у пациентов с острыми формами бронхолегочной патологии до $2,33 \pm 0,26$ (таблица 4.3). Обращает внимание, что при острых формах бронхолегочной патологии регистрируется более выраженное повышение этого типа иммуноглобулинов, что согласуется с клинической острой формой воспалительного процесса, зачастую на фоне высокой лихорадки и лейкоцитоза. Содержание иммуноглобулинов IgA имеет аналогичную тенденцию к повышению. Однако, уровень повышения данного типа иммуноглобулина более выражен у пациентов с кандидозом лёгких, достигая $1,87 \pm 0,28$ г/л, тогда как у лиц с острыми формами бронхолегочной патологии составляет $1,70 \pm 0,22$ г/л.

Данная иммунологическая картина может свидетельствовать о высокой степени активности процессов антителообразования и клеточной цитотоксичности. Поскольку у пациентов 1 группы заболевание протекает более года, а у некоторых более десятка лет, то это объясняется длительной, персистирующей инфекцией в организме. При этом на фоне длительного инфицирования организма и хронизации процесса не происходит достаточная элиминация токсинов из организма, что объясняет сравнительно высокий уровень IgG, который достигает минимальных значений в группе пациентов с кандидозом лёгких и составляет $15,2 \pm 0,8$ г/л. Это обстоятельство может свидетельствовать о хронизации процесса. Наиболее значимые иммунологические изменения, свидетельствующие об иммунологической недостаточности регистрируются в виде повышения IgE. Так, в 1 группе пациентов данный тип иммуноглобулинов превышает контрольные показатели в 6 раз, составляя $1822,5 \pm 18,8$ г/л, тогда как во 2-й группе этот показатель также увеличен в 2 раза и составил $611,9 \pm 10,5$ г/л (рисунок 4.3).

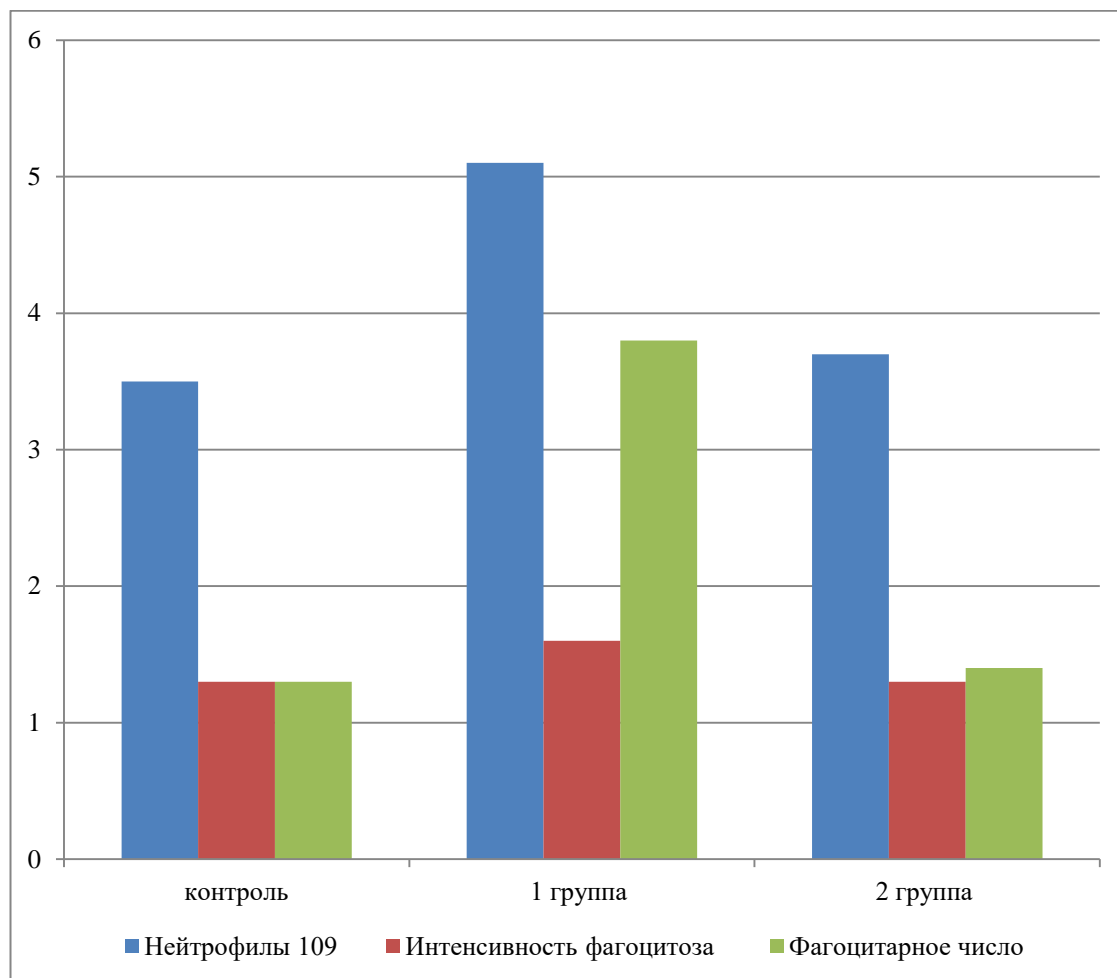


Рисунок 4.3.- Основные показатели фагоцитоза у обследованных больных

Анализ показателей специфического и неспецифического иммунного ответа у обследованных пациентов, свидетельствует о недостаточной иммунологической реакции организма у пациентов с кандидозом лёгких. Результаты их показателей свидетельствуют и о некоторой активации В-клеточного иммунитета с увеличением образования антител, а также повышения фагоцитарной активности. На фоне данных изменений регистрируются угнетения клеточного звена иммунитета, что выражается понижением всех классов лимфоцитов, лимфоцитопенией, понижением количественного содержания субпопуляций CD3 и CD4 клеток. Помимо этого возникший иммунодефицит усиливается активностью CD95 участвующих в апоптозе.

Таким образом, колонизация патогенных и условно-патогенных грибов в лёгочной ткани на фоне хронических воспалительных заболеваний в лёгких, предрасполагающих факторов внешней среды создают предпосылки к росту и активации грибов, с развитием вторичного иммунодефицита. Не исключено также и влияние длительной антибактериальной терапии, стероидной терапии, которые также в большей степени снижают иммунологический ответ. Система мононуклеарных фагоцитов является центральным звеном и играет важную роль в противoinфекционной защите, в том числе и при кандидозе. Проведенные нами исследования выявили у пациентов с хроническим кандидозом статистически достоверное, в сравнении с группой контроля, увеличение показателя ($p < 0,05$). Выявленные изменения были более выраженными в группе женщин с острым кандидозом. Данная картина иммунодефицитного состояния, которое развивается при кандидозе лёгких, обосновывает применение иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении таких пациентов. Обобщая результаты полученных исследований можно сказать, что у обследованных нами пациентов присутствует множество факторов, способствующих снижению иммунологической реактивности организма, среди которых необходимо отметить следующие факторы: бедность, неполноценное питание, длительный хронический стресс, загрязненность окружающей среды отбросами заводов и фабрик, экологическое загрязнение, длительную кортикостероидную терапию, антибиотикотерапию, неадекватность лечения и самолечение. По всей вероятности, в этой связи в последние годы стали появляться хронические формы бронхолегочной патологии, такие как бронхоэктатическая болезнь, хронические неспецифические пневмонии под маской которых зачастую протекает кандидоз лёгких с последующей деструкцией легочной ткани. При нормальной работе иммунной системы мы не нашли бы изменений специфического иммунитета против грибковой флоры, в частности против аспергилл и грибов рода Кандида. Однако, как показали результаты наших исследований, помимо изменений

общего иммунного ответа регистрируются даже случаи смерти, когда нарушается система функций альвеолярных макрофагов и нейтрофилов с выраженной деструкцией лёгких. Что же касается гуморального иммунитета, то результаты показали существенные сдвиги в виде гиперглобулинемии. Изучение количественного содержания иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и E классов показали максимальную их активацию в виде Ig E и и IgG зависимого ответа. Помимо данных изменений, статистически значимо подтверждается угнетение Т-клеточного звена, что нашло отражение в снижении CD4 лимфоцитов, CD25 лимфоцитов, естественных киллеров CD16, а также клеток, готовых к запрограммированной гибели или апоптозу CD95. Обращает также внимание значительное угнетение Т-хелперной активности, с выраженным снижением числа лимфоцитов. Таким образом, результаты полученных исследований позволяют сделать вывод, что у пациентов с кандидозом лёгких имеется выраженное снижение иммунологического ответа, который выражается в угнетении активности нейтрофилов, гиперглобулинемией E, угнетение Т-клеточного звена иммунитета со снижением общего количества Т-лимфоцитов, снижение числа лимфоцитов субпопуляционного типа CD4 лимфоцитов, CD25 лимфоцитов, естественных киллеров CD16, а также увеличение числа клеток, готовых к апоптозу CD95. Со стороны иммуноглобулинов регистрируется повышение IgG с ранних стадий заболевания, и по сравнению с другими иммуноглобулинами они сохраняются в течение длительного времени (более года). Несмотря на мощную систему иммунного ответа организма, нередко встречаются случаи нарушения системы с летальным исходом.

Глава 5. Сравнительная эффективность производных триазолов для лечения кандидоза лёгких

На протяжении многих десятилетий и по сегодняшний день лечение грибковых заболеваний человека и животных оставалось важной проблемой практического здравоохранения. Практический опыт работы показывает, что не всегда лечение кандидозной пневмонии приносит гарантированный результат, а зачастую такие пациенты вновь и вновь обращаются за помощью в медучреждения. Причём у многих из таких пациентов, заболевание прогрессирует несмотря на старательное лечение. К большому сожалению грибковая инфекция спустя годы ставит в тупиковую ситуацию врача и пациента, не оставляя надежд на излечение, и большая часть таких больных умирает в молодом возрасте. На сегодняшний день создание синтетических лекарственных средств из группы имидазола, включающих сульконазол, миконазол, эконазол, изоконазол, тиоконазол, клотримазол, кетоконазол произвели прорыв в лечении микозов. Среди них наиболее распространёнными в практической микологии явились клотримазол, миконазол и кетоконазол, обладающие широким спектром противогрибкового действия. Как известно, многие из препаратов данной группы являются токсичными и негативно влияют на функциональную активность костного мозга, печени, почек и других органов. Собственный опыт работы также показывает, что их длительное применение невозможно из-за множества побочных эффектов. В этой связи, практические врачи испытывают трудности в лечении, профилактики микозов лёгких и надо отметить, что у жителей нашей республики данные аспекты усугубляются экологическим, техногенным влиянием, неадекватностью предварительной терапии, несостоятельностью материальных аспектов в лечении, самолечением населения и другими факторами. Климатические факторы республики в целом, характеризуются длительным жарким периодом, отсутствием осадков на протяжении 5-6 месяцев. Жаркий климат горной местности, отдалённость от морей способствуют низкой самоочищающей

способности атмосферы, особенно низкогорных регионов, что в конечном итоге сказывается на развитии как первичной, так и вторичной патологии органов дыхания. Кроме того, широкое применение антибиотиков, сульфаниламидов привело в последние годы не только к селекции множественно устойчивых штаммов, но и к видоизменению микрофлоры и этиологической структуры бронхолегочной патологии. Анализ литературы по данной проблеме свидетельствует о широком распространении грибковой инфекции в последнее десятилетие. К настоящему времени описано более 150 видов микотической инфекции, патогенной для человека. Учитывая изложенное, в настоящей работе дана оценка эффективности результатов лечения основными антимикотическими препаратами у пациентов с бронхолегочной патологией.

Современные противогрибковые препараты действуют на цитоплазматические мембраны клеточных стенок грибов, подавляют синтез эргостерола, но на разных уровнях формирования клеточной стенки грибов. Азоловые соединения подавляют фермент 14-деметилазу, нарушая превращение ланостерола в 14-деметилланостерол. Все обследованные нами пациенты проходят по сегодняшний день регулярные курсы антимикотической терапии. Среди пациентов с кандидозом лёгких для обследования сравнительной эффективности антимикотических препаратов, из современных групп нами выбраны пациенты в основном из 1-й группы, страдающих кандидозом лёгких на фоне бронхиальной астмы, хронической пневмонией. Стационарное обследование и лечение таким пациентам проводилось на клинической базе ГКБ №2, а также в клинике профессиональных заболеваний. Практический опыт работы с такими пациентами показывает, что не всегда стационарное лечение приносит хороший и длительный терапевтический результат. В этой связи, нами проведена оценка антимикотической терапии современными препаратами, что позволит улучшить качество лечения и добиться длительного периода ремиссии. Для исследования нами были

выбраны препараты из различных антимикотических групп. В соответствии с химическим строением противогрибковые средства классифицируют следующим образом:

- Полиеновые антибиотики: нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В, микогептин.
- Азолы:
- Производные имидазола: миконазол, кетоконазол, изоконазол, клотримазол, эконазол, бифоназол, оксиконазол, бутоконазол.
- Производные триазола: флуконазол, итраконазол, вориконазол. Азолы имеют широкий спектр противогрибкового действия, оказывают преимущественно фунгистатический эффект.
- Мофолины (Аморолфин).
- Пиримидины (флуцитозин).
- Тиокарбаматы (толнафтат, толциклат).
- Аллиламины (производные N-метилнафталина): тербинафин, нафтифин.
- Эхинокандины: каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин.
- Препараты других групп: гризеофульвин, аморолфин, циклопирокс, флуцитозин.

В наших сравнительных исследованиях выбраны препараты из группы новых триазолов второго поколения. При выборе мы руководствовались тем, что они активны в отношении большинства грибов, включая *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*. Однако, нами учитывался тот факт, что на бактерии и простейшие азолы не действуют (за исключением *Leishmania major*). Среди препаратов выбора мы остановились на наиболее доступных в сети аптек – это вориконазол и итраконазол, микосист.

Результат антимикотической эффективности исследуемых препаратов оценивали по степени улучшения общеклинической симптоматики пациентов,

лабораторных анализов крови, иммунологических показателей, бактериологических показателей и микробиологического анализа.

Микробиологическая оценка. Наиболее достоверным и простым является микробиологический анализ *in vitro*, основанный на способности культур микроорганизмов грибов диффундировать агар. На первом этапе диагностических исследований нами выращивалась культура или по необходимости использовались стандартные тест системы с микробной нагрузкой 1×10^7 КОЕ/мл. Активность противогрибкового функционирования оценивали с помощью стандартных тест систем, предназначенных для плесневых и дрожжевых грибов. Для этого, нами применены две системы – для определения активности дрожжевых грибов *Candida albicans* ATCC-885 и для определения активности плесневых грибов *Aspergillus niger* ATCC-16404. Анализ фармацевтического рынка Республики Таджикистан показал, что это наиболее востребованные препараты из данных групп, что и послужило для нас обоснованием для исследования их антимикотической активности (таблица 5.1).

Таблица 5.1. - Определение противогрибковой активности основных антимикотических препаратов

Тип тест систем микроорганизмов	Диаметр зоны задержки роста грибов (мм)				
	Нистатин	Кетоконазол	Итраконазол	Флюконазол	Микосист (Гедеон Рихте Венгрия)
<i>Candida albicans</i> , ATCC 885	12,0±1,2	28,5±2,3	34,0±3,3	16,5±1,3	27,5±2,4
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	0,5±0,1	24,5±2,1	25,5±2,4	0,7±0,1	25,0±2,3

Анализ способности диффундировать агар с двухсуточной суспензией дрожжеподобных грибов с КОЕ 1×10^7 у препарата нистатин составил в диаметре 12,0±1,2 мм, тогда как при нормативных данных этот показатель должен составлять от 30 до 35 мм в зависимости от исследуемой субстанции

(таблица 5.1). Производный имидазола – кетоконазол показал большую активность в сравнении с нистатином и диаметр его диффундирования агара составил $28,5 \pm 2,3$ мм. В тоже время производный триазола итраконазол также показал высокую степень противогрибковой активности к дрожжеподобным грибам и составил $34,0 \pm 3,3$ мм. Препарат этой же группы иного производства (Украина) имеет значительно меньшую активность к грибам и составляет $16,5 \pm 1,3$. Высокую активность к дрожжевым грибам показал препарат Микосист (Гедеон Рихтер), у которого противогрибковая активность составила $27,5 \pm 2,4$ мм (рисунок 5.1).

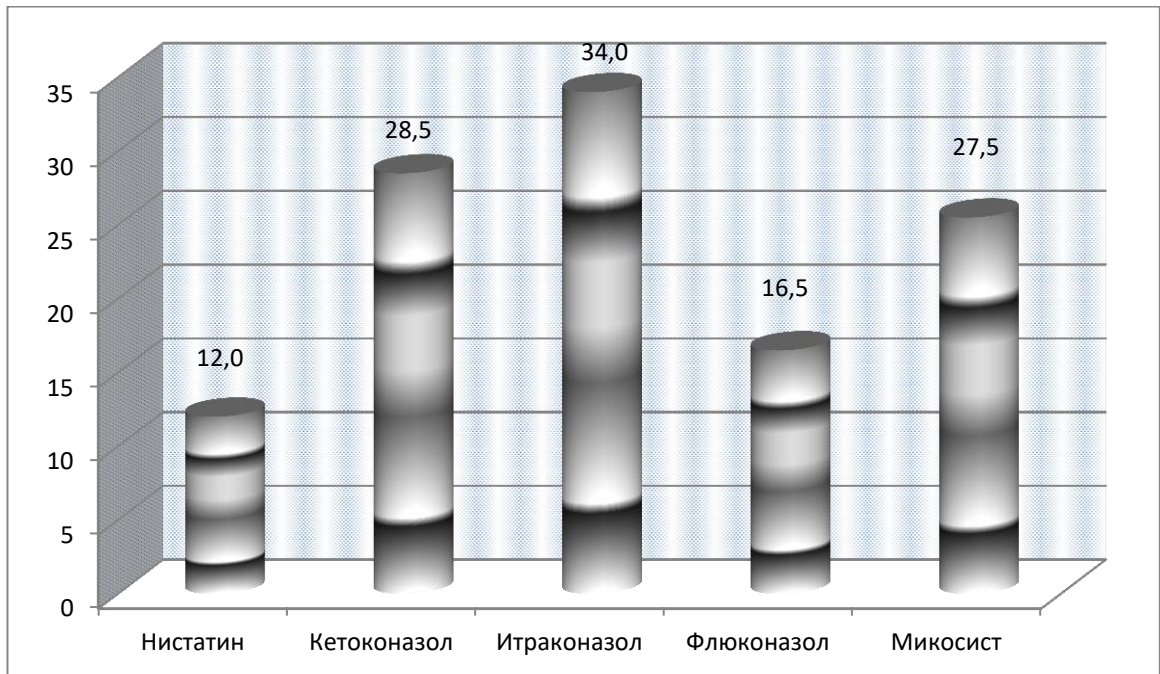


Рисунок 5.1. - Сравнительная оценка основных антимикотических препаратов к дрожжевым грибам

Следовательно, сравнительная эффективность исследуемых препаратов показала максимальную противогрибковую эффективность у препаратов микосист, а также производных имидазола и триазолов (итраконазол, и кетоконазол). Наименьшая активность регистрируется у препаратов нистатин и флюконазол (Украина), показатели которых снижены почти в 1-2 раза по сравнению с другими группами противогрибковых препаратов. Это обстоятельство, в свою очередь, при лечении грибов данного типа потребует увеличения средней терапевтической дозировки в 1,5-2 раза и увеличит сроки

выздоровления. Регистрируется несколько иная картина задержки зоны роста плесневого типа грибов рода *Aspergillus*. Как показали результаты, препарат Нистатин оказался неэффективным по активности к плесневым типам грибов, поскольку зона задержки роста была минимальной и составила $0,5 \pm 0,1$ мм. Аналогичная ситуация обстоит и с показателями диффундирования при применении флюконазола (Украина), у которого данный показатель не превышал $0,7 \pm 0,1$ мм. Следовательно, применение данных препаратов при лечении кандидозной инфекции будет неэффективным и способствующим росту и размножению грибов в организме. Максимальная эффективность регистрируется у препаратов имидазолового и триазолового ряда и составляет соответственно $24,5 \pm 2,1$ и $25,5 \pm 2,4$ мм (рисунок 5.2).

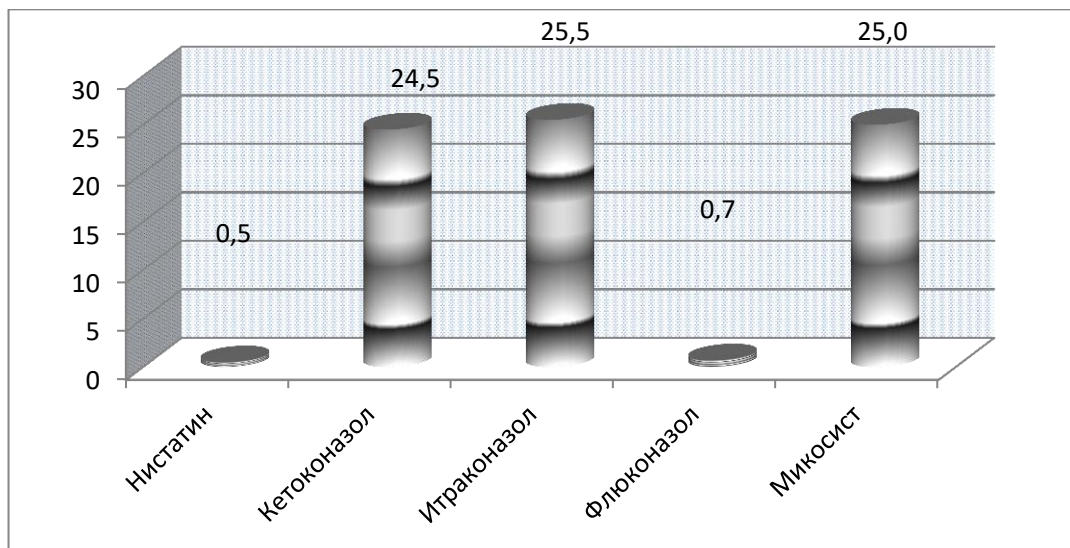


Рисунок 5.2. - Сравнительная оценка основных антимикотических препаратов к плесневым грибам

Клинико-бактериологическая оценка антимикотической терапии. Стационарный курс лечения прошли все обследованные нами пациенты. Для оценки клинического состояния антимикотических препаратов курс лечения прошли терапию 90 пациентов 1 группы с кандидозной пневмонией. Среди пациентов были также гормонзависимые пациенты, с бронхиальной астмой. Учитывая антигрибковую активность предыдущих исследований, на первом этапе исследования нами в лечении использовались 3 препарата из доступных в

аптечной сети антигрибковых групп из группы триазолов. Первым 30 пациентам назначался итраконазол (микогал) ТОО «Абди Ибрахим Глобал Фарм», Казахстан, второй группе пациентов - вориконазол Voriconazole, БИОКАД ЗАО (Россия). Форма выпуска: лиофилизат д/пригот. концентрата д/пригот. р-ра д/инф.: 200 мг фл., третьей группе из 30 пациентам назначался микосист. Флуконазол *in vitro* демонстрирует противогрибковую активность в отношении видов *Candida*, наиболее часто встречающихся, включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, демонстрирует широкий диапазон чувствительности, тогда как к *C. krusei* есть к нему резистентность.

С помощью анкетного опросника оценивали состояние клинической картины до и после стационарного лечения. В анкетных данных в обязательном порядке учитывались пол, возраст, место жительства, социальный статус, профессиональные вредности, курение, анамнестические данные, а также основные жалобы пациентов. Оценка проводилась по 3-х балльной системе (глава 2). Для оценки общего статуса пациентов по каждому из параметров рассчитывалось суммарное общее количество баллов в группе. Анализ клинико-лабораторной динамики на фоне комплексной терапии кандидоза лёгких показал улучшение клинической симптоматики. Так, анкетный опрос пациентов позволяет сказать об уменьшении количества пациентов, которые жаловались на одышку. Их суммарное количество баллов уменьшилось с 120 до 70 баллов (таблица 5.2).

Таблица 5.2.- Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей в 1-й группе больных до, и после лечения антимикотическими препаратами

Показатель	1 группа (n=90)		p
	До лечения	После лечения	
Гемоглобин г/л	111,4±6,7	131,0±7,2	<0,001
Эритроциты	4,6±0,3	4,2±0,3	<0,05
Лейкоциты	8,6±0,5	7,6±0,4	<0,001
Гематокрит	44,6±3,1	44,8±3,4	>0,05
Частота дыхания	24,3±2,6	18,2±1,7	<0,001
САД, мм рт ст	151,2±8,3	125,3±6,4	<0,001

Продолжение таблицы 5.2

ДАД, мм рт ст	85,1±4,4	83,4±3,8	>0,05
ЧСС в мин	88,2±3,7	81,3±3,1	<0,001
Эозинофы, (%)	4,3±0,2	2,1±0,1	<0,001
СОЭ, мм/ч	14,0±0,5	12,2±1,0	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Уилкоксона)

Показатель	До лечения	После лечения
Одышка	120	70
Кашель	74	48
Участие вспомогательной мускулатуры	34	32
Количество мокроты	90	60
Кровохараканье	17	11
ДН (баллы)	37	29
Эмфизема (баллы)	23	23
Пневмосклероз (баллы)	56	56
Легочное сердце	12	12
Приступы удушья (днём)	22	19
Цианоз (баллы)	44	38

Примечание: в таблице подсчитано общее суммарное количество баллов по 1 группе

Большая часть пациентов также отмечала уменьшение количества мокроты и приступов удушья. Причём, к концу лечения не наблюдалось у пациентов гнойной мокроты и количество баллов уменьшилось с 90 до 60. Со стороны клинической картины больные отмечали уменьшение частоты приступов удушья, кашля. Однако, как показывают результаты исследований, часть больных отмечали незначительное улучшение на фоне комплексной терапии. По всей вероятности речь идёт о тяжелых формах кандидозной инфекции, причём о плесневых колониях грибов.

Для оценки вентиляционной способности лёгких до и после применения антимикотической комплексной терапии нами исследованы основные показатели функции внешнего дыхания: частота дыхания (ЧД), дыхательный объём (ДО), минутный объём дыхания (МОД), жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ), форсированная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), максимальная вентиляция лёгких (МВЛ), остаточный объём лёгких (ОО). Помимо этих показателей, нами

определены и спирометрические показатели, позволяющие оценить тип нарушения дыхания. И если до лечения показатели функции внешнего дыхания показывали, что имеется выраженное нарушение по обструктивному типу, то после лечения данные показатели значительно улучшились. Так, показатели контрольной группы не претерпевают изменений по сравнению с литературными и нормативными показателями. У больных с кандидозом лёгких, изменения лёгочной вентиляции были гораздо глубже: МОД возрос и составил $173,5 \pm 9,5$ от должной величины. Возрастание МОД происходило в основном за счет учащения ЧД ($24,3 \pm 2,6$; при сравнении с контролем $p < 0,01$), при снижении величины ДО в мл ($410,0 \pm 12,7$ до лечения). МВЛ снижалась до $50,1 \pm 1,4$ ($p < 0,001$ к контролю), как за счёт инспираторного, так и экспираторного резерва дыхания (таблица 5.3).

Таблица 5.3. - Сравнительные показатели ФВД до и после лечения антимикотической терапией в стационаре

Спирографический показатель	Контроль (n=20)	Больные с кандидозом лёгких (n=90)		p
		До лечения	После лечения	
МОД (л/мин)	$164,7 \pm 11,0$	$173,5 \pm 9,5$	$170,5 \pm 5,1$	$>0,05$
МВЛ (%)	$66,0 \pm 2,2$	$50,1 \pm 1,4^{***}$	$60,0 \pm 3,5^*$	$<0,001$
РД выдоха (мл)	$930,1 \pm 52,2$	$514,3 \pm 34,4^{***}$	$600,5 \pm 22,3^{***}$	$<0,001$
ДО (мл)	$480,2 \pm 13,5$	$410,0 \pm 12,7^{***}$	$435,6 \pm 12,4^{***}$	$<0,001$
Частота дыхания	$18,7 \pm 2,1$	$24,3 \pm 2,6^{**}$	$19,0 \pm 1,0$	$<0,001$
ЖЕЛ (% от должного)	$95,4 \pm 4,5$	$69,5 \pm 3,4^{***}$	$78,3 \pm 4,1^{***}$	$<0,001$
ФЖЕЛ (% от должного)	$95,9 \pm 4,1$	$63,2 \pm 3,2^{***}$	$73,5 \pm 3,5^{***}$	$<0,01$
ФЖЕЛ, мл/с	$2865,8 \pm 45,8$	$1990,0 \pm 35,5^{***}$	$2145,8 \pm 42,6^{***}$	$<0,001$
ОФВ ₁	$96,2 \pm 8,5$	$57,7 \pm 4,5^{***}$	$68,9 \pm 5,1^{***}$	$<0,001$
Индекс Тиффно (%)	$93,4 \pm 8,2$	$66,6 \pm 5,3^{***}$	$71,6 \pm 6,5^{**}$	$>0,05$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Уилкоксона); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе контроля (по U-критерию Манна-Уитни)

Следовательно, при кандидозной инфекции с сочетанными бронхолегочными заболеваниями регистрируются более глубокие нарушения со стороны вентиляции легких. На фоне комплексной терапии показатели

вентиляционной способности лёгких улучшаются, что выражается в достоверной нормализации частоты дыхания, ДО, МВЛ. Однако, указанные показатели не доходят до контрольных величин. Бронхиальную проходимость оценивали на основании ФЖЕЛ и определения индекса Тиффно, т.е. измеряли не всю ФЖЕЛ, а ту её часть, которую обследуемый выдыхал за первую секунду. ФЖЕЛ в норме, форсированный экспираторный объём за 1 сек составляет не менее 70% ЖЕЛ. ОФВ1, ФЖЁЛ, а также относительный показатель – индекс Тиффно, являясь интегральными показателями механических свойств легких, наиболее полно отражают сопротивление дыхательных путей, скорость воздушного потока.

Как показали результаты исследования, у всех обследованных можно выделить нарушение. У всех пациентов обнаружено статистически значимое снижение ЖЁЛ – показателя, характеризующего функциональную способность легких к максимальному растяжению (рисунок 5.3).

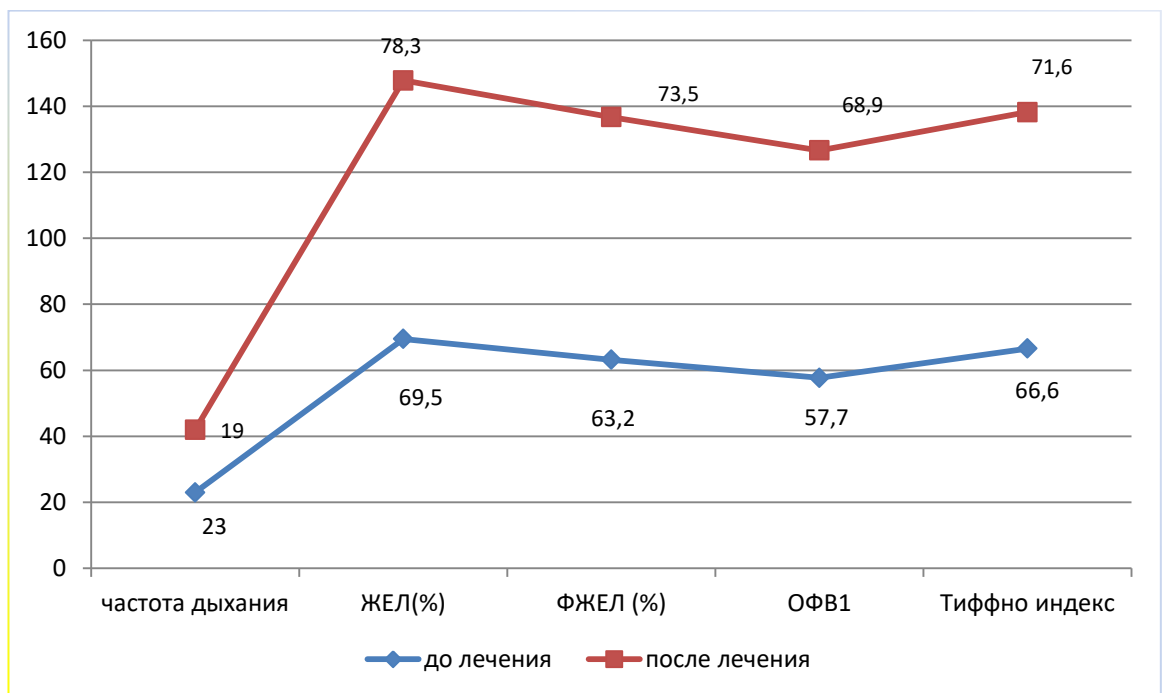


Рисунок 5.3.- Динамика изменения бронхиальной проходимости на фоне антимикотической терапии

Бактериологическая сравнительная оценка. Пациентам 1 группы (30 больным), страдающим различными формами бронхиальной астмы, на фоне

индивидуальной комплексной терапии в течение 21 дня назначался Микогал (итраконазол) – как представитель группы имидазолов. Средняя терапевтическая дозировка составила 600 мг/сутки, по 200 мг 3 раза в день. Оценка бактериологической эффективности стационарного этапа лечения проводилась на основании количественного подсчёта выращенных колоний с титром, превышающим более КОЕ 10^5 . Дополнительно к медикаментозной терапии были применены следующие методы лечения и профилактики (рисунок 5.4).

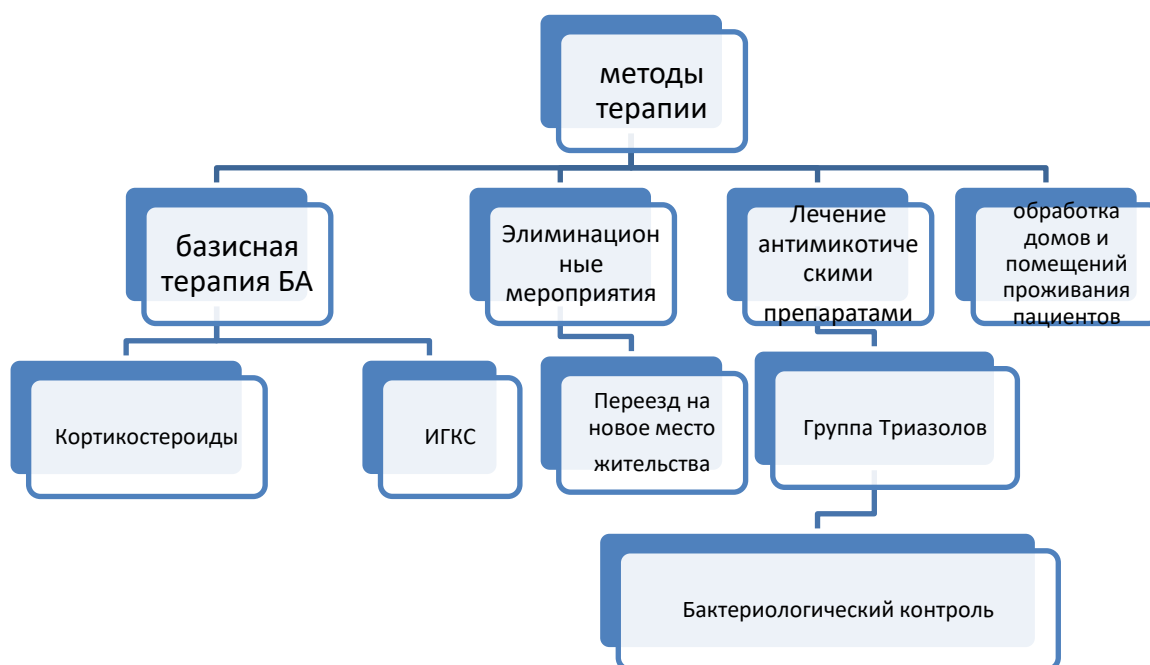


Рисунок 5.4. - Методы комплексной терапии пациентов с кандидозом лёгких

При микологическом обследовании мокроты 30 пациентов 1 группы, страдающих бронхиальной астмой на фоне кандидозной инфицированности лёгких, показало рост 54 культур дрожжевых грибов, самых различных видов, а также 11 видов смешанных культур. В структуре дрожжевых грибов типа *Candida* в мокроте пациентов преобладали грибы типа *Candida albicans*, составляя в общем количестве 15 культур. На фоне лечения микогалом

(итраконазол) общее количество грибов данного вида уменьшилось до 4 культур (таблица 5.4). Грибы рода *Candida utilis* оказались вторыми по численности в мокроте обследуемых пациентов 1 группы. Их общее количество культур до лечения составило 11, а к концу курса лечения их численность снизилась до 1 культуры (таблица 5.4).

Таблица 5.4. - Эффективность антимикотических препаратов группы триазолов при кандидозе лёгких на дрожжевые грибы (n=90)

Дрожжевые грибы	Микогал (итраконазол) БА n=30		Вориконазол n=30		Микосист n=30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечени
<i>Candida albicans</i>	15	4	8	2	12	3
<i>Candida kefyr</i>	7	2	7	1	6	1
<i>Candida utilis</i>	11	1	10	3	8	2
<i>Candida lusitanae</i>	2	1	4	-	3	-
<i>Candida parapsilosis</i>	4	1	2	-	-	-
<i>Candida glabrata</i>	5	2	2	1	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	3	2	5	4	7	3
<i>Candida krusei</i>	7	6	2	1	2	-
Смешанные культуры	11	4	6	2	4	1
Всего культур	54	19	40	13	38	10

Примечание: *подсчитано общее количество штаммов до лечения без смешанных культур

Однако, монокультура при бактериологическом исследовании встречалась редко, о чём свидетельствует большая частота высеваемости смешанных культур грибов, численность которых составила 11 культур. После лечения итраконазолом смешанные культуры уменьшились до 4 культур. Итраконазол показал высокую чувствительность по отношению к грибам рода *Candida*. Однако, результаты повторного посева мокроты после комплексного лечения показали, что абсолютное количество культур *Candida tropicalis* и *Candida krusei* составляли соответственно 3 и 7 культур, а после лечения их количество уменьшается на 1 культуру по каждому из этих видов. Это

обстоятельство, может свидетельствовать о недостаточной эффективности итраконазола или о недостаточности сроков терапии.

Не менее эффективным оказался препарат из этой же группы триазолов – вориконазол, который мы применяли для 30 пациентов из 1-й группы, страдающих различными видами хронических неспецифических заболеваний лёгких на фоне кандидозной пневмонии. Клиническое улучшение состояния отмечали более половины пациентов этой группы (у 22 из 30 больных). Вориконазол лиофилизат для приготовления внутривенного раствора применяли в течение 10-12 дней по 200 мл. Препарат оказался эффективным по отношению ко всем видам дрожжевых грибов, о чём свидетельствуют результаты микологического исследования мокроты. Так, результаты показали исчезновение многих видов грибов при контрольных посевах (рисунок 5.5).

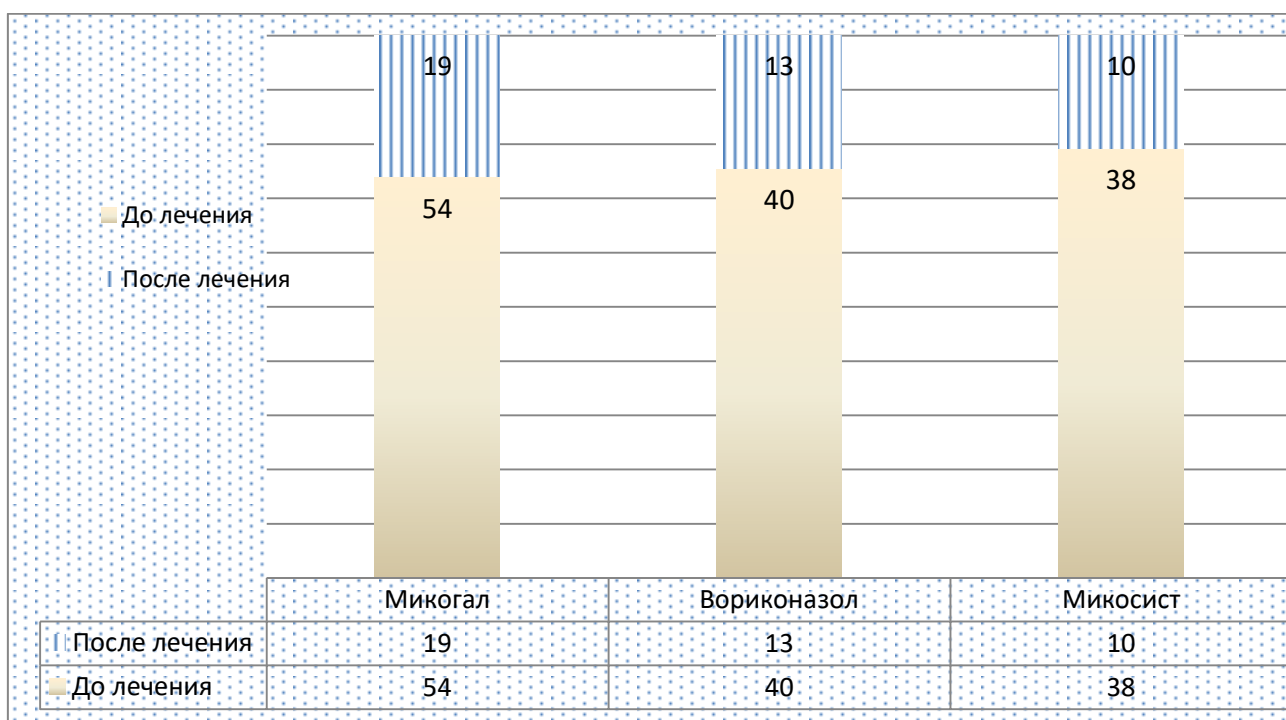


Рисунок 5.5. - Сравнительная эффективность триазолов второго поколения на дрожжевые грибы

Количество культур *Candida lusitaniae* и *Candida parapsilosis* до лечения составили соответственно 4 и 2, тогда как при контрольных посевах их высеваемости не регистрировалась. Обращает внимание уменьшение количества смешанных культур с 6 культур до 2. Количество культур *Candida*

tropicalis и *Candida krusei* уменьшилось незначительно, что настораживает в плане возможного формирования резистентности антигрибковых препаратов к этим видам грибов. Препарат микосист (Гедеон Рихтер) показал высокую антимикотическую активность по отношению к грибам рода *Candida*. Препарат применялся в дополнении к комплексной терапии для 30 пациентов, страдающих пневмокониозами. Высокая активность подтверждена уменьшением культур *Candida albicans*, *kefyr*, *utilis*. Также по окончании курса уменьшается количество смешанных культур от 4 до 1. Таким образом, результаты микологического исследования мокроты до и после лечения антимикотическими препаратами показали высокую степень эффективности препаратов группы триазолов к дрожжевым грибам. Более настораживающими аспектами кандидозной пневмонии на фоне хронической бронхолегочной патологии явился факт высеваемости плесневых грибов. При микологическом исследовании мокроты у обследованных нами пациентов высеяны различные виды плесневых грибов типа *Aspergillus*. Как известно, данный тип грибов в бронхолегочной системе является неблагоприятным фактором, поскольку зачастую грибы являются резистентными к различным антимикотическим препаратам. Согласно Европейским рекомендациям EORTC, при лечении нами применялись представленные препараты второго поколения триазолов. В большем количестве культуры плесневых грибов регистрировались у пациентов с бронхиальной астмой, причём с гормонзависимыми формами. Так, общее количество культур до начала лечения итраконазолом было 15, а к концу их количество снизилось до 4. Этот показатель с клинической точки зрения является успешным. Однако, присутствие их в контрольных микологических исследованиях настораживает. Их остаточное количество, даже в небольших количествах, может через некоторое время стать причиной формирования новых колоний, микс-инфекции и смешанных культур. Более эффективные результаты лечения достигнуты при лечении вориконазолом, т.е. триазолом второго поколения. Как видно из таблицы, к концу курса лечения данным

препаратом количество остаточных культур снизилось до 2 культур, а также 2 культур смешанной инфекции (рисунок 5.6).

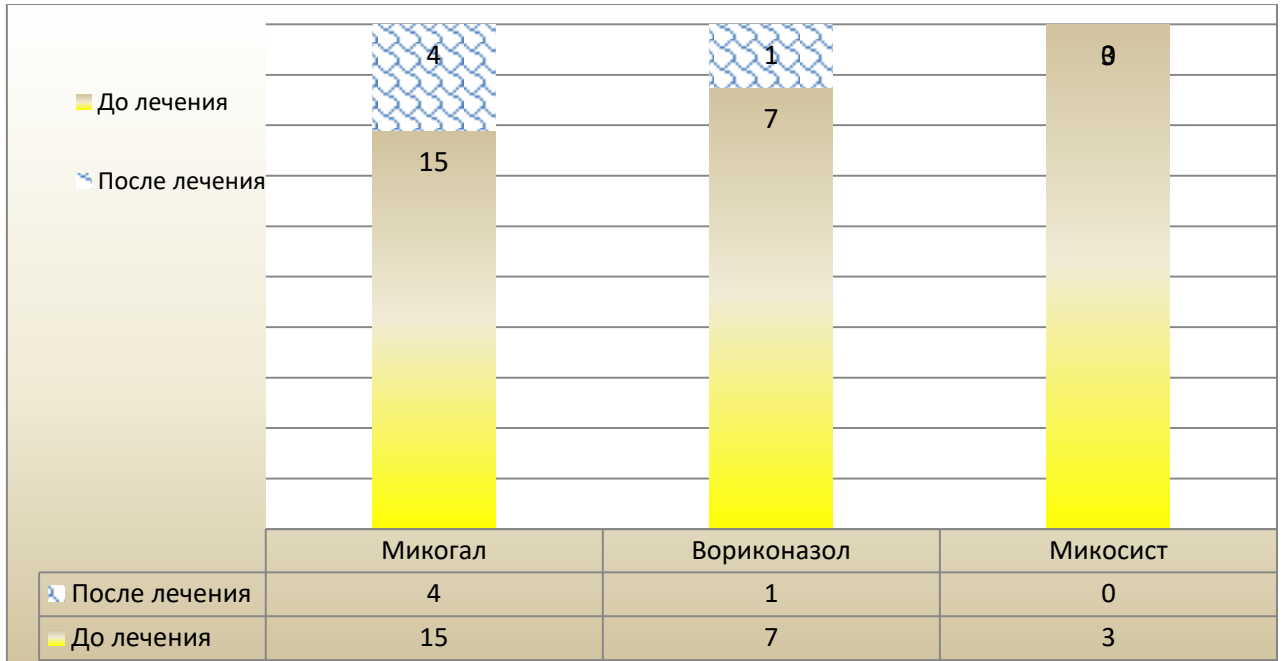


Рисунок 5.6. - Сравнительная эффективность триазолов второго поколения на плесневые грибы

У группы лиц, страдающих пневмокониозами, было высеяно меньше культур плесневых грибов, составляя 3 культуры, а после лечения они не высевались, за исключением смешанных культур. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости повторных курсов лечения, с последующим контролем роста грибов.

Результаты сравнительной эффективности антимикотических препаратов при лечении пациентов с кандидозной инфекцией показали высокую эффективность группы новых триазолов в лечении грибов. Однако, максимального эффективного результата мы не отмечаем при лечении дрожжевых и плесневых грибов. Это обстоятельство, в практическом плане диктует необходимость от врача проведения повторных курсов лечения, до исчезновения грибов в контрольных посевах. Большинство пациентов, на фоне проводимой терапии отмечали улучшение клинической симптоматики, что

выражалось в уменьшении одышки, кашля, мокроты, кровохарканья. Помимо этого, до лечения мы при изучении показателей вентиляционной способности отмечали нарушения по обструктивному и рестрективному типу, когда к концу лечения показатели вентиляции лёгких были улучшены в значительной степени. В заключении необходимо отметить, что мы не должны исключать вероятность формирования новых колоний под влиянием факторов риска. В этой связи, мы настаивали на проведении ряда элиминационных мероприятий в помещениях проживания пациентов.

- При проведении микологических исследований по изучению антимикотической активности препаратов группы триазолов установлена высокая антимикотическая активность по отношению к грибам рода кандиды, а также плесневым грибам. При этом, предпочтение в клинической практике отводится вориконазолу – как представителю второго поколения триазолов.
- Лечение противогрибковыми препаратами должно проводиться не менее 3-4 недель, с последующим контрольным бактериологическим посевом, поскольку результаты исследований свидетельствуют о росте грибов в контроле.

Обсуждение полученных результатов

На сегодняшний день патология органов дыхания становится непосредственной причиной летальных исходов у 240 млн человек в год, опережая во многих странах болезни сердца и сосудов. По данным экспертов ВОЗ, каждый 8-й житель планеты страдает хронической патологией органов дыхания с формированием серьезных осложнений. Финансовые расходы на лечение, реабилитацию и реализацию программ по снижению летальности от болезней органов дыхания в социально-развитых странах превышают 20 млн долларов. Основной ущерб социально-экономическому развитию многих стран стали приносить оппортунистические инфекции лёгких, и в частности грибковые формы пневмоний. Многолетний практический опыт работы свидетельствует о высокой степени летальности от грибковых пневмоний, что непосредственно связано с плохой диагностикой, трудностями в лечении и реабилитации. Необходимо отметить, что общетерапевтические стационары и многие пульмонологические отделения не подготовлены к проведению плановых лечений пациентов с грибковыми формами пневмоний. Тем временем, ежедневно увеличивается количество факторов, способствующих росту грибов, их размножению, повышению их патогенности и вирулентности. К сожалению, многие общеклинические стационары зачастую не проводят диагностические процедуры на миконительство и инвазию грибами. В тоже время, пациенты с кандидозом лёгких и глубокими микозами нуждаются в углубленных исследованиях и особенном подходе. Актуальность выбранной темы научных исследований подтверждается тем, что в данном аспекте Республика Таджикистан не является исключением и более того, во многих регионах республики имеется масса предпосылок для формирования кандидоза лёгких, начиная от нарушения экологических нормативов до низкого уровня санитарно-гигиенического условий жизни. В республике, на протяжении многих лет отсутствовала диагностическая служба по грибковым инвазиям и практическим врачам приходилось лечить пациентов эмпирически. В свою

очередь, в последние годы мы наблюдаем увеличение количества летальных исходов от грибковых пневмоний. Эти вполне обоснованные аспекты и послужили поводом для диссертационного исследования. Для реализации поставленной цели и задач исследований, нами за период с 2016 по 2019 г. обследовано 140 пациентов - жителей Республики Таджикистан, страдающих заболеваниями органов дыхания. Среди обследованных с хроническими заболеваниями лёгких, было 90 пациентов с кандидозом лёгких, продолжительность заболевания у которых была от 1 до 22 лет, которые составили 1-ю группу и 50 пациентов, у которых регистрировались острые и затяжные формы заболеваний лёгких и бронхов - 2-я группа. Анализ возрастного состава показал, что в основной массе больных с кандидозом лёгких возраст составил старше 50 (42,1%) лет, тогда как острые заболевания лёгких, в основном, регистрировались у лиц молодого возраста. Диагноз кандидоза лёгких верифицировался на основании специальных микологических исследований с выделением культуры гриба; рентгенографических исследований, а также иммунологических исследований. Вполне понятно, что выделить группу пациентов с изолированным клиническим течением грибковой пневмонии практически невозможно, поскольку на фоне грибковой флоры зачастую присоединяется либо бактериальная, либо вирусная флора. В дальнейшем, патогенетически выделить влияние грибковой флоры и/или бактериальной, среди клинических симптомов трудно. В этой связи, нами отбирались пациенты, в мокроте которых превалировали грибы в титре КОЕ 10^5 и более. На первом этапе диагностического поиска нами производился микологический анализ мокроты у всех обследованных пациентов и выделение культуры гриба, его вида и количества колоний.

Результат микологического обследования 140 пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей позволил выделить у них 173 культуры грибковой флоры. Большая часть грибковой флоры выделена у пациентов с кандидозом лёгких, составляя 132 (76,3%), против 16 (9,2%) культур во 2 группе. При этом

выращено более 12 видов грибов, как условно-патогенных, так и патогенных грибов. Большая часть грибов относится к грибам рода *Candida albicans*. Нередко регистрировался рост высокопатогенных плесневых грибов, большая доля которых, также приходится на пациентов 1 группы. Высеваемость грибов у данных больных составила 100%, причём у некоторых из них, выделен рост разнообразной грибковой и смешанной флоры. У 15 пациентов 2 группы также выделен рост грибов, зачастую с условно-патогенной флорой и незначительно превышающим титром более КОЕ 10^3 . Дрожжевые грибы в общем количестве у больных 1 группы составили 132, а у 2 группы 16 культур. Плесневые грибы встречались в 25 случаях. Плесневые грибы в основном были представлены грибами вида *Aspergillus flavus* и *Aspergillus terreus*, количество которых, составило по 5 (2,9%) культур. Другими видами плесневых грибов явились высоко-патогенные плесневые грибы *Penicillium* 2 культуры (1,2%), *Mucor* 1 (0,6%) и *Aspergillus niger* 3 (1,7%) культуру. В контрольной группе и группе сравнения рост плесневых грибов не обнаружен. На питательных средах, также выделены микробные и грибковые ассоциации, т.е. смешанные инфекции в 21 случаях в 1 группе и 12 у больных 2-й группы. Помимо грибковой флоры, зачастую у пациентов с кандидозом лёгких высевалась бактериальная флора, которая представлена разнообразной микрофлорой. Среди бактериальной микрофлоры преобладающий рост регистрируется в виде стафилококков, стрептококков, а также грамотрицательной флоры, в виде энтеробактерий, синегнойной палочки. Микробиологическое исследование мокроты пациентов с кандидозом лёгких даёт положительный рост грибковой, бактериальной флоры и смешанных ассоциаций. В грибковой флоре преобладают дрожжевые грибы вида *Candida albicans*, 35 культур (20,2%); *Candida utilis*, 29 культур (16,8%); *Candida tropicalis* 15 культур и *Candida krusei* 11 культур, составляя соответственно 8,7% и 6,4%; *Candida kefyr* 20 (11,6%) и *Candida lusitanae* 9 культур (5,2%). Бактериальная микрофлора в основном, представлена грамположительной флорой, стафилококками и стрептококками (17,1% и

15,5%) от общего числа выращенных культур в группе. Другие виды стрептококка, типа *Str. Pyogenes*, *Str. pneumoniae* составили соответственно 20 и 16 культур (15,5% и 12,4%).

С клинической точки зрения, бактериологический и микологический анализ является наиболее важным при плановом обследовании пациента, поскольку даёт возможность более эффективно проводить терапию и осуществлять контроль за её эффективностью. Для практического врача выделение культуры гриба является наиболее важным, поскольку, как известно, микогенная инфекция способствует выработке IgE, что неизбежно способствует повреждению и атрофии слизистой бронхов и лёгких. Данные виды грибов являются наиболее широко распространёнными в практике врачей различных специальностей и могут быстро переходить из условно-патогенной флоры в высоко-патогенные штаммы. Более настораживающим фактом явился рост грибов вида *Candida tropicalis* (15 культур) и *Candida krusei* (11 культур), составляя соответственно 8,7% и 6,4%. Практический опыт работы показывает, что данный вид грибов в микрофлоре пациентов сохраняется в течение многих лет и трудно поддаётся лечению. Помимо вышеуказанных видов грибов, нередко в мокроте выявлены грибы других видов, причём не менее вирулентных и патогенных для организма человека. Среди них *Candida kefyr* (11,6%) и *Candida lusitanae* 9 (5,2%) представляют наибольшую опасность, что обусловлено относительной редкостью и высокой устойчивостью к лекарственным противогрибковым препаратам. С клинической точки зрения данное обстоятельство должно настораживать врача, поскольку, нельзя исключать возможности прогрессивного роста грибковой флоры. Зачастую, лечение бактериальной флоры занимает меньший срок по сравнению с грибковой, тем самым оставшаяся часть грибов постепенно прогрессирует и может быть началом миконосительства, затем инвазии и кандидоз лёгких. При этом, необходимо учитывать мнения ряда авторов, о том, что большинство грибов могут способствовать формированию резистентности бактериальных

штаммов ко многим антибиотикам. По результатам наших исследований, рост этиологически значимых грибов в основном, регистрируется у пациентов с длительными обострениями, что зачастую регистрируется у больных с бронхиальной астмой. По всей вероятности, речь может идти об отсутствии полной эрадикации гриба во время предыдущего лечения. В большей степени, это относится к пациентам с грибковым поражением лёгких, на фоне бронхиальной астмы и бронхообструктивного синдрома. В данном аспекте, практический врач должен знать, что грибковая инфекция может обладать патогенными и вирулентными факторами, что ведёт к ослаблению иммунологической реактивности организма, мукоцилиарного клиренса. Эти обстоятельства, принимают непосредственное участие в повреждении бронхолегочного эпителия и приводят к формированию хронического воспалительного процесса. Не последнее место, отводится при этом аллергическим процессам, которые могут усугублять патогенетическое влияние и служить поводом к поливалентной аллергии к грибковым аллергенам. В этой связи, у части наших пациентов встречались более тяжелые клинические формы течения заболевания, с низкой эффективностью лечения и даже с летальными исходами. Однако, сложные переплетения патогенетических влияний недостаточно освещены в доступной литературе. При этом, если учитывать особенности климата и низкие санитарно-гигиенические условия проживания наших пациентов, то проблема приобретает довольно сложный характер. Следующим этапом диагностического поиска, явилось изучение основных триггеров роста и размножения грибковой флоры в организме. Этот аспект является наиболее важным, поскольку после стационарного этапа лечения необходима полная элиминация грибов в условиях проживания и работы. В противном случае, у больного появляется новая возможность повторного реинфицирования грибами, причём, повторная инфекция возможна будет более вирулентной и патогенной. Следовательно, знание факторов риска (основных триггеров) является важным условием для успешного лечения и

длительной ремиссии. Результаты позволили нам выяснить, что в подавляющем большинстве случаев у обследованных пациентов имелись хронические заболевания лёгких или верхних дыхательных путей. Причём у большей части имелись сочетания хронического бронхита и хронической пневмонии или бронхиальной астмы, т.е. сочетание двух и более мест локализации хронических воспалительных очагов, что регистрировалось в 100% случаях (90 пациентов). Не менее важным фактором риска является длительность заболевания. Так, у большинства обследованных пациентов длительность течения заболевания составила более 2-3 лет. При этом, необходимо отметить, что до 1-1,5 года рост грибковой флоры не регистрировался. По всей вероятности, речь идёт о длительном контакте и взаимодействии гриба и организма в сторону миконосительства и инфицированности. Микологический анализ показал, что постоянный или длительный приём кортикостероидов однозначно сказывается на положительном росте грибов в мокроте, причём плесневых и дрожжевых. Среди всех обследованных было 30 пациентов с бронхиальной астмой. Из них 22 пациента регулярно принимали перорально кортикостероиды или аэрозольные (ингаляционные формы) кортикостероиды (дитек, беротек, беклозон-эко). Необходимо отметить, что у всех пациентов с бронхиальной астмой отмечался достоверный рост грибов.

Не менее важным фактором риска явилась влажность в проживаемых помещениях, а также влажность в помещениях на рабочих местах. Данный фактор риска регистрировался у 57 пациентов, а длительность такого фактора составила более $1,8 \pm 0,1$ лет. Необходимо отметить, что у одной из пациенток работа была связана со старыми бумагами и во влажном подвальном помещении. Результаты анамнестического опроса и анкетных данных указали на то, что 17 пациентов проживают во влажных и сырых помещениях, плохо проветриваемых, а также отмечают наличие плесневых покрытий на трубах, во влажных местах санузлов, на балконах и т.д. При этом, большинство пациентов

указывали, что регулярная чистка дезинфицирующими растворами не избавляет полностью от плесневых покрытий.

Лица распределенных групп отличались также по средней продолжительности проживания в вышеуказанных помещениях. Для лиц 1 группы средняя продолжительность болезни составили $2,2 \pm 0,8$. До поступления в клинику большая часть пациентов (88 пациентов) принимали различные антибактериальные препараты, сульфаниламиды, и при этом указывали на различные сроки применения без контроля за бактериальной и лекарственной чувствительностью. Немаловажным фактором является присущий населению и нашим пациентам факт самолечения. При этом практический опыт работы показал, что многие адгезивные свойства грибов увеличиваются при сочетании двух и более факторов риска, а также усугубляются повышенным уровнем сахара крови.

Прежде чем рассматривать клинические аспекты грибкового поражения лёгких, хотелось бы сказать, что для практикующего врача пульмонолога эта задача представляется трудной. Клинические симптомы основного заболевания (бронхиальная астма, бронхоэктазы, пневмонии, силикозы и т.д.) на стадиях разгара и обострения трудно выделить из общей клинической симптоматики. Не представляется возможным установить первоначальное патогенетическое изменение грибковой инфекцией, бактериальной, влиянием профессиональных вредностей, аллергической сенсбилизацией организма. Однако, при микологическом носительстве грибов и выделении его культуры в титрах КОЕ 10^3 и более, можно с уверенностью утверждать о влиянии грибковой флоры на организм. Опыт работы с такими пациентами показывает, что для них характерны сезонные обострения весной и осенью, что по всей вероятности связано с периодом спорообразования грибов. В данный период, как утверждают многие исследователи грибы становятся более вирулентными и патогенными. В сравнении с типичными формами пневмоний, нами обращено внимание на тот факт, что в общем анализе крови не имеется столь значимого

повышения уровня СОЭ. В клинической симптоматике практическим врачам следует обратить внимание на следующие моменты: постепенное начало заболевания после перенесённых острых заболеваний. По результатам исследований, наиболее частыми фоновыми заболеваниями являлись хронический бронхит, пневмонии, профессиональные вредности, аллергические заболевания и т.д.

Однако, по мнению ряда практикующих врачей, грибковое поражение может развиваться на фоне резкого снижения иммунитета, путем активации условно-патогенных форм грибов. На этом фоне, зачастую появляется бронхообструктивный синдром, который, вполне понятно сбивает практического врача и наталкивает на основной диагноз «бронхиальная астма» или «бронхообструктивный синдром». Основной жалобой пациента становится мучительная и нарастающая с каждым годом/месяцем одышка экспираторного типа. В этот период, возможно появление аллергии и внелёгочных форм грибкового поражения. В клиническом случае, описанном ранее, нами отмечены случаи появления афтозных высыпаний в ротовой полости у пациентки, страдающей кандидозом лёгких. В данном аспекте хотелось бы отметить ошибочное мнение врачей при стадиях ремиссии, поскольку мнимое благополучие на фоне 3-4 дневного применения антимикотиков способствует более обильному росту колоний грибов, а также вторичной резистентности. Для практического врача необходимо также знание того, что спустя 2-3 года начинается резкое снижение иммунитета и иммунного ответа на различные виды возбудителей, как грибковой, так и бактериальной флоры, следовательно, речь идёт не только о грибковой инфекции, но и присоединении бактериальной, вирусной и паразитарной флоры. Разнообразная рентгенологическая картина лёгких во время обострения и ремиссии основного заболевания, во многих случаях наталкивает врача на вероятность латентного течения дессиминированного милиарного туберкулеза лёгких. Так, на рентгенограмме наблюдается прогрессирующая деструкция лёгочной ткани, слияние инфильтратов

с образованием обширных очагов деструкции. В отдельных случаях, наблюдаются более обширные очаги, напоминающие «облака» или «снежный покров». В терминальной стадии основного заболевания, практические врачи сталкиваются с ситуацией, когда эффективность противогрибковых препаратов резко снижена, когда формируется микс-инфекция, причём на фоне патологии других органов (внелёгочных грибковых поражений) и систем.

На сегодняшний день в медицине известны более 300 видов грибковой инфекции, а идентификация и лечение их современными препаратами возможны только для 20-25 видов. Остается без внимания и лечение большого количества и вида грибов, что способствует высокой частоте летальности таких пациентов. И так, на фоне трёх основных синдромов (инфильтративного, воспалительного и бронхообструктивного) регистрируется 3 вида течения грибкового поражения лёгких: 1-й тип - астматический вариант течения; 2-й тип - «классический»; 3 тип- инфильтративный, наиболее редко встречающийся. При первом типе течения заболевания, на первый план у пациентов выступают такие жалобы, как приступы удушья, а также постоянная экспираторная одышка. При 2-м типе течения у пациентов преобладают жалобы на субфебрильную температуру и выделение густой вязкой мокроты «ржавого» цвета. При 3-м типе течения микоза преобладают умеренная одышка и выделение белой густой мокроты.

Как видно, сложность и запутанность клинической симптоматики при грибковой инфекции диктуют необходимость исследования основных показателей иммунного ответа. Результаты клинического и лабораторного обследования пациентов показали, что грибковая инфекция в организме на фоне длительно протекающей патологии бронхолегочной системы, сопровождается высокой токсемией, что связано с паразитированием грибов в организме. Зачастую, клиническая диагностика грибковой пневмонии бывает затруднена и протекает на фоне других хронических патологий бронхолегочной системы. Изолировать, выделить или установить первоначальность патологии

бывает практически невозможно. Однако, при различных обстоятельствах можно установить форму течения заболевания, а также иммунологический фон организма. Вполне понятно, что патологические изменения могут быть обусловлены не только паразитированием грибов, но и воздействием экологических, технологических факторов, профессиональных вредных факторов, питания и многих других факторов. Тем не менее, в практической деятельности врача обязательным условием успешности терапии будет являться иммунокорректирующая терапия. В этой связи, нами были обследованы пациенты из 2-х групп по 20 человек. Всем обследованным пациентам проведены основные иммунологические исследования, включающие исследования Т-клеточного звена иммунитета, субпопуляционного состава, иммуноглобулинов.

Для суждения степени эффективности работы иммунной системы организма обследованных пациентов, на первом этапе нами проводилась оценка процентного и абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов крови. Это обусловлено тем, что они имеют первоначальный ответ на влияние любых чужеродных для организма токсинов, ядов, аллергических агентов и т.д. Анализ показателей периферической крови у пациентов с кандидозом лёгких показал, что среднее содержание количества лейкоцитов в крови имеет статистически значимое изменение у пациентов с кандидозом легких в сторону увеличения, как процентного их содержания, так и количественного содержания и составил $9,2 \pm 1,1 \times 10^9$ соответственно. Данный показатель лейкоцитов крови достоверно является повышенным по сравнению с показателями контрольной группы $5,5 \pm 1,3 \times 10^9$. Количество лейкоцитов по сравнению с контрольными показателями имеет тенденцию к снижению и составляет $5,5 \pm 1,2$, против $7,2 \pm 1,1 \times 10^9$ ($p < 0,01$). Неспецифическая защита, представленная нейтрофилами, находила изменения в их количественном содержании в крови, что выразилось их повышением у пациентов с кандидозом лёгких, в сравнении с группами сравнения, и составило $68,2 \pm 1,4\%$. Абсолютное

количество нейтрофилов также, было повышенным, составляя $5,1 \pm 0,2$ в сравнении с группами сравнения ($P < 0,01$). Количество нейтрофилов у лиц с острыми формами заболеваний лёгких, не имели статистически значимых изменений с группой контроля, составляя $56,2 \pm 1,2\%$ и $3,7 \pm 0,5$ соответственно. Изменения со стороны факторов неспецифической защиты, представленные активностью нейтрофилов, имели выраженную тенденцию к снижению у пациентов групп сравнения, а в большей степени у лиц с кандидозом лёгких. Так, фагоцитарная активность нейтрофилов у лиц с кандидозом, характеризовалась снижением активности фагоцитоза. Также у пациентов с кандидозом лёгких регистрируется закономерная тенденция повышения интенсивности фагоцитоза, повышением фагоцитарного числа нейтрофилов, которое увеличилось с $1,3 \pm 0,24$ в группе контроля до $3,8 \pm 0,12$ в группе сравнения. Эти данные вполне согласуются с данными литературы. Как свидетельствуют многие литературные источники, такое состояние может наблюдаться не только при кандидозной инфекции, но и других инфекционных заболеваниях. Оценка функционального состояния Т-клеточного звена иммунного ответа организма свидетельствуют о том, что содержание абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови у пациентов 1 группы с кандидозом лёгких выглядит так: процентный показатель лимфоцитов достоверно снижен и составляет $26,2 \pm 0,55\%$, при контрольных значениях равных $31,8 \pm 0,77\%$. Как показал анализ, субпопуляционный состав мононуклеарных клеток крови, у пациентов с кандидозом лёгких имеются изменения в составе Т-лимфоцитов, которые в основном представлены CD3+-лимфоцитами. Их показатель существенно снижен как в процентном соотношении, так и в абсолютном количестве, что может свидетельствовать о снижении факторов иммунного ответа. Более значительно состояние иммунного ответа у группы пациентов с лёгочным кандидозом, усугубляется изменениями со стороны CD4+-лимфоцитов, т.е. Т-хелперными классами. Их количественное и процентное содержание также снижено в сравнении с

контролем и группой сравнения, 2 группой. Аналогично предшествующему классу клеток их снижение также имеет прямую зависимость от длительности и тяжести заболевания. Важной особенностью при инвазии грибами, в иммунитете принадлежит цитотоксическим свойствам лимфоцитов, и в частности естественным киллерам (natural killer cells- NK-cells), представленным гранулярными лимфоцитами, которые следует рассматривать как отдельный класс лимфоцитов, обладающих цитотоксичностью против опухолевых и зараженных вирусами, а также инфицированных различными токсическими агентами клеток. В этом плане, CD16⁺ маркеры и их уменьшение свидетельствует о трансформации клеток в опухолевые или другие атипичные клетки. По всей вероятности, речь идет о трансформации воспалительных и аутоиммунных процессов в онкологические. Этому мнению также придерживаются ряд авторов, установивших закономерность увеличения онкопроцессов с тяжестью и длительностью глубоких микозов.

Важная роль в иммунологической реактивности организма отводится активированным Т-лимфоцитам, с образованием антител. Однако, по данным наших исследований, в этом плане мы наблюдаем увеличение CD25⁺ в группе пациентов с острыми заболеваниями лёгких, тогда как в группе с кандидозом лёгких наблюдается обратная картина их уменьшения. По всей вероятности, речь идёт о применении многими пациентами препаратов гормонального ряда, высоких доз антиаллергических и /или нестероидных, цитостатиков, когда происходит подавление иммунной системы.

Регуляторные Т-клетки играют существенную роль в поддержании иммунного гомеостаза. Путем апоптоза регулируется ответ иммунокомпетентных клеток на антигенные стимулы, определяется характер, динамика и длительность иммунного ответа, формирование иммунологической толерантности. Для обеспечения удаления активированных лимфоцитов в завершающей фазе иммунного ответа должен быть запущен процесс устранения лимфоцитов, что обеспечивается CD95 лимфоцитами. По нашим

данным, их содержание превышает контрольные показатели, так и показатели 2 группы. Несомненно, что на тяжесть заболевания может влиять иммунологическая недостаточность организма. Так, наши данные свидетельствуют, что иммунитет и его ответ у пациентов 2 группы намного снижен, что выражается изменением состава мононуклеарных клеток периферической крови. Регистрируется динамика снижения абсолютного и процентного содержания лимфоцитов, CD3+ и CD4+-лимфоцитов, а также незначительное повышение количества CD20-лимфоцитов. По сегодняшний день в практической деятельности и литературных данных вопросы роли иммуноглобулинов и их функции являются дискуссионными. Однако, следует признать, что специфический гуморальный иммунитет принимает активное участие в инактивации грибковой инфицированности организма.

В целом, иммуноглобулины могут активно увеличиваться в крови, причём их титр повышается, начиная с ранних стадий заболевания. По количественной оценке титра иммуноглобулинов в практической деятельности врач может судить о стадии и форме заболевания, степени инфицированности, а также эффективности проводимой терапии. С этой целью, для правильной интерпретации фазы болезни, степени инфицированности грибковой инфекцией нами определялись основные классы иммуноглобулинов методом иммуноферментного анализа. Оценка состояния специфической иммунной системы, основанной на функциональной способности иммуноглобулинов, показала, что уровень иммуноглобулинов Ig M имеет тенденцию к повышению, в сравнении с контрольными показателями. Это обстоятельство свидетельствует о повышении и напряжённой работе гуморального иммунитета. Обращает внимание, что при острых формах бронхолёгочной патологии регистрируется более выраженное повышение этого типа иммуноглобулинов, что согласуется с клинической картиной острой формы воспалительного процесса, зачастую на фоне высокой лихорадки и лейкоцитоза. Следовательно, мы не можем принять данный критерий во

внимание. Аналогичная картина обстоит и с иммуноглобулинами IgA, хотя его концентрация несколько повышена у пациентов с кандидозом, достигая $1,87 \pm 0,28^*$ г/л, тогда как у лиц, с острыми формами бронхолегочной патологии составляет $1,70 \pm 0,22^*$ г/л. Данная иммунологическая картина может свидетельствовать о высокой степени активности процессов антителобразования и клеточной цитотоксичности. Наиболее настораживающие значимые иммунологические изменения, свидетельствующие об иммунологической недостаточности, регистрируются в виде повышения IgE. Так, в 1 группе пациентов данный тип иммуноглобулинов превышает контрольные показатели в 6 раз, составляя $1822,5 \pm 18,8$ г/л, тогда как, во 2-й группе этот показатель, также увеличен в 2 раза и составил $611,9 \pm 10,5$ г/л. Этот факт, может свидетельствовать как, о наличии специфического иммунитета на грибковые антигены (аспергиллы), так и другие виды грибов. В этой связи, возникает вопрос о повышении данного специфического иммуноглобулина у пациентов с острыми формами. По всей вероятности, это объясняется присутствием условно-патогенной грибковой флоры в организме. Более того, в клинической ситуации мы должны понимать, что данная условно-патогенная микрофлора несколько активизируется. Это даёт обоснование применения с профилактической целью антифунгальных полиеновых антибиотиков.

Анализ показателей специфического и неспецифического иммунного ответа у обследованных пациентов, свидетельствует о недостаточной иммунологической реакции организма, у пациентов с кандидозом лёгких. Результаты и показатели свидетельствуют о некоторой активации В-клеточного иммунитета с увеличением образования антител, а также о повышении фагоцитарной активности. На фоне данных изменений, регистрируется угнетение клеточного звена иммунитета, что выражается понижением всех классов лимфоцитов, лимфоцитопенией, понижением количественного содержания субпопуляций CD3 и CD4 клеток. Помимо этого, возникший иммунодефицит усиливается активностью CD95, участвующих в апоптозе.

Таким образом, колонизация патогенных и условно-патогенных грибов в лёгочной ткани на фоне хронических воспалительных заболеваний в лёгких, предрасполагающих факторов внешней среды создают предпосылки росту и активации грибов, с развитием вторичного иммунодефицита. Не исключено также и влияние длительной антибактериальной терапии, стероидной терапии, которые также в большей степени снижают иммунологический ответ. Обобщая результаты полученных исследований с данными литературы, надо отметить, что у наших пациентов, помимо инфекции грибковой присутствуют целый ряд факторов, снижающих иммунитет, среди которых важными являются бедность, неполноценное питание, длительный хронический стресс, загрязнение окружающей среды отбросами заводов и фабрик, экологическое загрязнение, длительная кортикостероидная терапия, антибиотикотерапия, неадекватность лечения и самолечение. Однако, как показали результаты наших исследований, помимо изменений общего иммунного ответа, регистрируются даже случаи смерти, когда нарушается система функций альвеолярных макрофагов и нейтрофилов с выраженной деструкцией лёгких. Что же касается гуморального иммунитета, то результаты показали существенные сдвиги в виде гиперглобулинемии. Изучение количественного содержания иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и E классов показали максимальную их активацию в виде Ig E и IgG зависимого ответа. Помимо данных изменений, статистически значимо подтверждается угнетение Т-клеточного звена, что нашло отражение в снижении CD4 лимфоцитов, CD25 лимфоцитов, естественных киллеров CD16, а также клеток, готовых к запрограммированной гибели или апоптозу CD95. Обращает также внимание, значительное угнетение Т-хелперной активности, с выраженным снижением числа лимфоцитов.

Таким образом, результаты полученных исследований позволяют сделать вывод, что у пациентов с кандидозом лёгких имеется выраженное снижение иммунологического ответа, который выражается в угнетении активности

нейтрофилов, гиперглобулинемией E, угнетением T-клеточного звена иммунитета, со снижением общего количества T-лимфоцитов, снижением числа лимфоцитов субпопуляционного типа CD4 лимфоцитов, CD25 лимфоцитов, естественных киллеров CD16, а также увеличением числа клеток, готовых к апоптозу CD95. Следовательно, данная картина иммунодефицитного состояния позволяет нам предполагать, что для пациентов на фоне хронической грибковой инфекции, целесообразно проведение иммуномодулирующей терапии. С клинической точки зрения, можно полагать, что уменьшение количественного содержания CD3-, CD4-, CD8-клеток в периферической крови может быть обусловлено длительным воспалительным процессом на фоне повышения CD20-клеток, что, в свою очередь, подтверждает активацию гуморального иммунитета. При этом не исключается влияние ассоциаций бактериальной флоры [Н.Н.Климко, 2014; Г.А.Клясова, 2005]. В свою очередь, бактериальная инфекция, по исследованиям ряда авторов, активизирует патогенные свойства грибов различного рода. Это обстоятельство, только усиливает клиническую картину основного заболевания и сенсibiliзирует организм к антигенам. Именно эти патогенетические механизмы, зачастую становятся условием для формирования бронхиальной астмы, на фоне кандидозного поражения лёгких. При этом, практические врачи отмечают неэффективность терапии, поскольку повышенный уровень иммуноглобулинов E требует коррекцию иммунной системы. Отсутствие в течение длительного времени данной терапии приводит к затяжному или хроническому течению кандидоза лёгких. На основании результатов собственных исследований, а также данных литературных источников, мы ниже приводим схему лабораторных критериев иммунологической недостаточности при кандидозной пневмонии (рисунок 6.1).

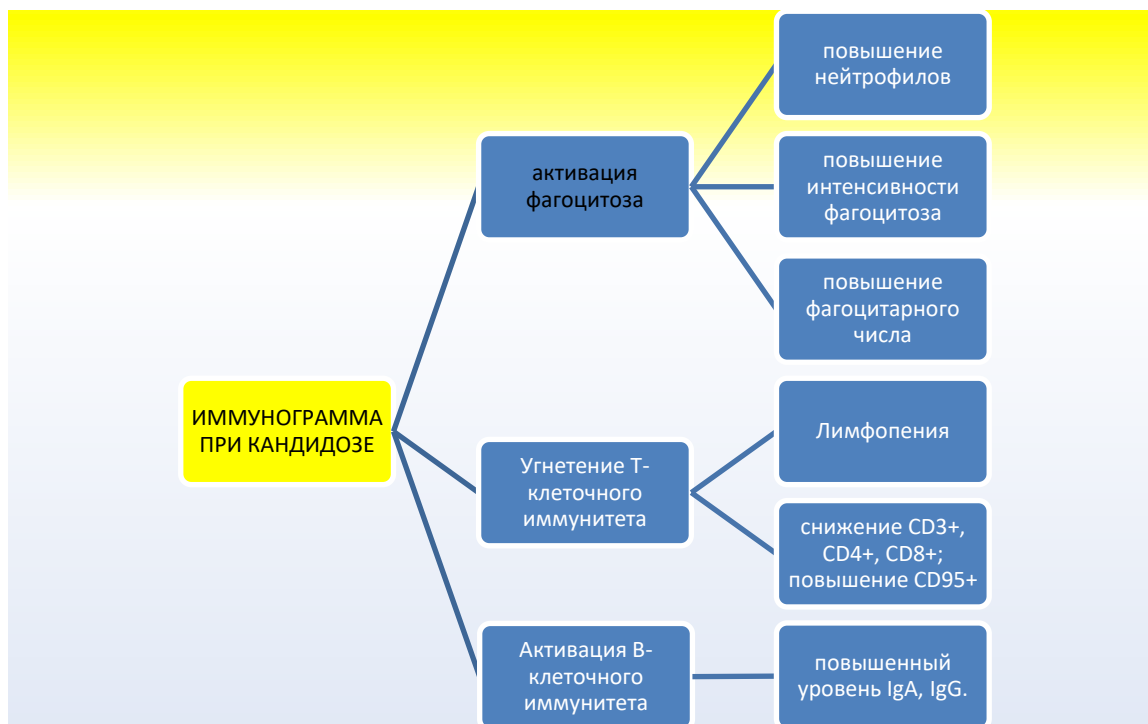


Рисунок 6.1. - Основные критерии иммунологической недостаточности

Практический опыт показал, что лечение бактериальной и грибковой инфекции с увеличением продолжительности заболевания становится трудной задачей для врача. При этом, как показали наши результаты исследований, состояние пациентов усугубляется резким снижением иммунитета и сенсбилизацией организма к различным микотическим компонентам [В.Н.Акимова, 2014; Е.Н.Александрова, 2014]. Большинство практических врачей это обстоятельство связывают со стойкими нарушениями иммунологического гомеостаза, снижением или отсутствием регенеративных способностей органов и систем, длительностью заболевания и приёмом гормонов, антибактериальных средств. Проведённый нами анализ также показал, что инфекция и переплетение множества факторов риска, также усугубляют общее состояние организма. Это подтверждается также выявленной нами устойчивостью организма ко многим антибиотикам и антимикотическим препаратам. При этом, надо отметить, что прогрессирующая резистентность высеянной флоры диктует регулярный бактериологический контроль за

устойчивостью и чувствительностью. Это послужило основанием для сравнительного изучения антимикотических препаратов.

На первом этапе диагностических исследований, нами выращивалась культура или по необходимости использовались стандартные тест системы с микробной нагрузкой 1×10^7 КОЕ/мл. Активность противогрибкового функционирования оценивали с помощью стандартных тест систем, предназначенных для плесневых и дрожжевых грибов. Для этого, нами применены две системы – для определения активности дрожжевых грибов *Candida albicans*, ATCC-885, и для определения активности плесневых грибов *Aspergillus niger*, ATCC-16404.

Сравнительная эффективность исследуемых препаратов показала максимальную противогрибковую эффективность у препаратов микосист, а также производных имидазола и триазолов (итраконазол, и кетоконазол). Наименьшая активность регистрируется у препаратов нистатин и флюконазол (Украина), показатели которых снижены почти в 1-2 раза, по сравнению с другими группами противогрибковых препаратов. Это обстоятельство, в свою очередь, при лечении грибов данного типа потребует увеличения средней терапевтической дозировки в 1,5-2 раза и увеличит сроки выздоровления. Регистрируется несколько иная картина задержки зоны роста плесневого типа грибов рода *Aspergillus*. Максимальная эффективность регистрируется у препаратов имидазолового и триазолового ряда и составляет соответственно $24,5 \pm 2,1$ и $25,5 \pm 2,4$ мм. Аналогично нашим исследованиям, во многих литературных источниках авторы обращают внимание не только на монокультуру, но микс инфекцию. В этом плане, в мокроте наших пациентов, также высеяна разнообразная микрофлора. Помимо грибковой флоры, всё чаще стали высеиваться Гр⁺ и Гр⁻ флоры, причём в некоторых случаях, с преобладанием Гр⁻ флоры. С практической точки зрения понятно, что перекрестная чувствительность к антибактериальным средствам не всегда максимальная и это для нас служит обоснованием того, что монотерапия при

кандидозе лёгких на фоне патологии лёгких, возможно будет недостаточно эффективной.

Для оценки клинического состояния курс лечения антимикотическими препаратами прошли 90 пациентов 1 группы с кандидозной пневмонией. Среди пациентов были также гормонзависимые пациенты с бронхиальной астмой. Учитывая антигрибковую активность предыдущих исследований, на первом этапе исследования нами в лечении использовались 3 препарата из доступных в аптечной сети антигрибковых препаратов из группы триазолов. Первым 30 пациентам назначался итраконазол (микогал) ТОО «Абди Ибрахим Глобал Фарм», Казахстан, второй группе пациентов - вориконазол Voriconazole, БИОКАД ЗАО (Россия) Форма выпуска: лиофилизат д/пригот. концентрата д/пригот. р-ра д/инф.: 200 мг фл., третьей группе 30 пациентов назначался препарат «Микосист».

Анализ клинико-лабораторной динамики на фоне комплексной терапии кандидоза лёгких показал улучшение клинической симптоматики. Так, анкетный опрос пациентов позволяет сказать об уменьшении количества пациентов, которые жаловались на одышку. Их суммарное количество баллов уменьшилось с 120 до 70 баллов. Большая часть пациентов, также отмечала уменьшение количества мокроты и приступов удушья. Причём, к концу лечения не наблюдалась у пациентов гнойная мокрота и количество баллов уменьшилось с 90 до 60. Со стороны клинической картины, больные отмечали уменьшение частоты приступов удушья, кашля. Однако, как показывают результаты исследований, часть больных, отмечали незначительное улучшение на фоне комплексной терапии. По всей вероятности, речь идёт о тяжелых формах кандидозной инфекции, причём о плесневых высоко патогенных колониях грибов.

Оценка состояния ФВД является неотъемлемой частью, поскольку обеспечивает основные процессы дыхания: вентиляцию, диффузию и перфузию (кровоток в капиллярах лёгких), а также поддержание газового состава крови.

Для оценки вентиляционной способности лёгких, до и после применения антимикотической, комплексной терапии нами исследованы основные показатели функции внешнего дыхания: частота дыхания (ЧД), дыхательный объём (ДО), минутный объём дыхания (МОД), жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ), форсированная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), максимальная вентиляция лёгких (МВЛ), остаточный объём лёгких (ОО). Помимо этих показателей, нами определены и спирометрические показатели, позволяющие оценить тип нарушения дыхания. И если до лечения показатели функции внешнего дыхания показывали, что имеется выраженное нарушение по обструктивному типу, то после лечения данные показатели значительно улучшились. Так, показатели контрольной группы не претерпевают изменений по сравнению с литературными и нормативными показателями.

На фоне комплексной терапии, показатели вентиляционной способности лёгких улучшаются, что выражается в достоверной нормализации частоты дыхания, ДО, МВЛ. Однако, указанные показатели не доходят до контрольных величин. Бронхиальную проходимость оценивали на основании ФЖЕЛ и определения индекса Тиффно, т.е. измеряли не всю ФЖЕЛ, а ту часть её, которую обследуемый выдыхал за первую секунду. ФЖЕЛ в норме: форсированный экспираторный объём за 1 сек составляет не менее 70% ЖЕЛ. У части пациентов отмечалось тахипноэ, т.е. необходимость для поддержания уровня минутной вентиляции, соответствующей метаболическим потребностям организма. Учащенное дыхание требует повышенных энергетических затрат и напряжения. У 16,7% всех пациентов частота дыхания была выше 23–25 в минуту, что отражает начинающееся утомление дыхательных мышц [В.Н.Акимова, 2014]. Симптом участия вспомогательных мышц в акте дыхания у 24,5% пациентов также свидетельствует о дисфункции (утомлении и слабости) респираторных мышц. У наблюдаемых больных, дыхание было не только частым, но и поверхностным, что является компенсаторным

механизмом, позволяющим избежать синдрома утомления дыхательных мышц, хотя расплатой за этот путь является задержка углекислоты [А.Б.Антропова, 2018]. Повышенная масса тела оказывает влияние на уровень PaCO_2 и PaO_2 [В.Б.Антонов, 2003]. К тому же, усугубляющим фактором является абдоминально-висцеральное ожирение. В свою очередь, это приводит к ограничению дыхательной экскурсии диафрагмы, что лишь потенцировало у наших пациентов нарушение функционального дыхания и нарастание гипоксического фактора, на фоне роста и токсического влияния грибковой патологии.

Бактериологическая сравнительная оценка. Пациентам 1 группы (30 больным), страдающим различными формами бронхиальной астмы, на фоне индивидуальной комплексной терапии в течение 21 дня назначался Микогал (итраконазол) – как представитель группы имидазолов. Средняя терапевтическая дозировка составила 600 мг/сутки, по 200 мг 3 раза в день. Оценка бактериологической эффективности стационарного этапа лечения проводилась на основании количественного подсчёта выращенных колоний с титром, превышающим более КОЕ 10^5 .

Таким образом, результаты микологического исследования мокроты до и после лечения антимикотическими препаратами показали высокую степень эффективности препаратов группы триазолов к дрожжевым грибам. Как и по данным литературы, незначительная резистентность регистрируется по отношению к грибам рода *Candida tropicalis* и *Candida krusei*. Эффективность применения вориконазола доказана в более ранних исследованиях. Полученные нами результаты еще раз подтвердили, что использование данного препарата достоверно улучшает выживаемость больных.

Результаты сравнительной эффективности антимикотических препаратов при лечении пациентов с кандидозной инфекцией, показали высокую эффективность группы новых триазолов в лечении грибов. Однако, максимального эффективного результата мы не отмечали при лечении

дрожжевых и плесневых грибов. Это обстоятельство, в практическом плане диктует необходимость от врача проведения повторных курсов лечения, до исчезновения грибов в контрольных посевах. Большинство пациентов, на фоне проводимой терапии отмечали улучшение клинической симптоматики, что выражалось в уменьшении одышки, кашля, мокроты, кровохарканья. Помимо этого, до лечения мы при изучении показателей вентиляционной способности отмечали нарушения по обструктивному и рестриктивному типу, когда к концу лечения показатели вентиляции лёгких были улучшены в значительной степени. В заключении, необходимо отметить, что мы не должны исключать вероятность формирования новых колоний под влиянием факторов риска. В этой связи, мы настаивали на проведении ряда элиминационных мероприятий в помещениях, где проживали пациенты (рисунок 6.2).

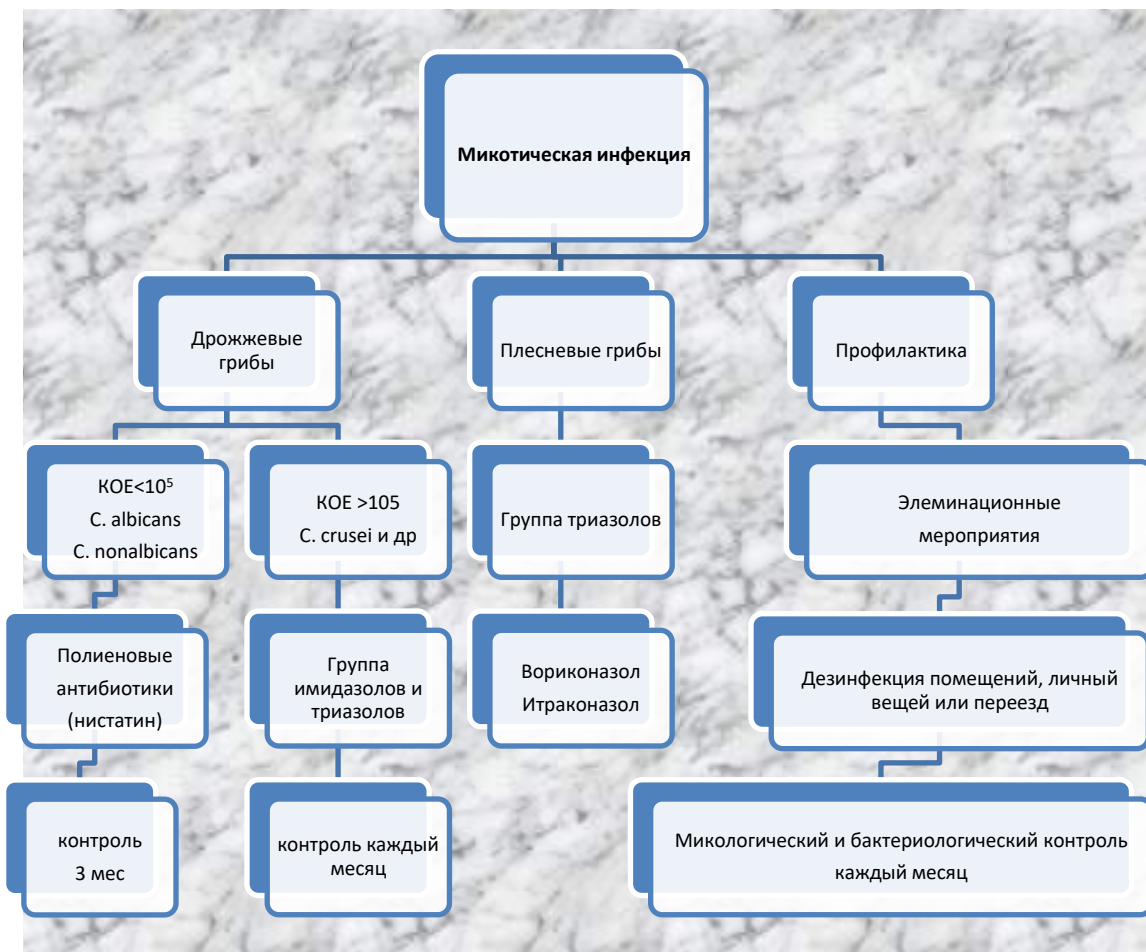
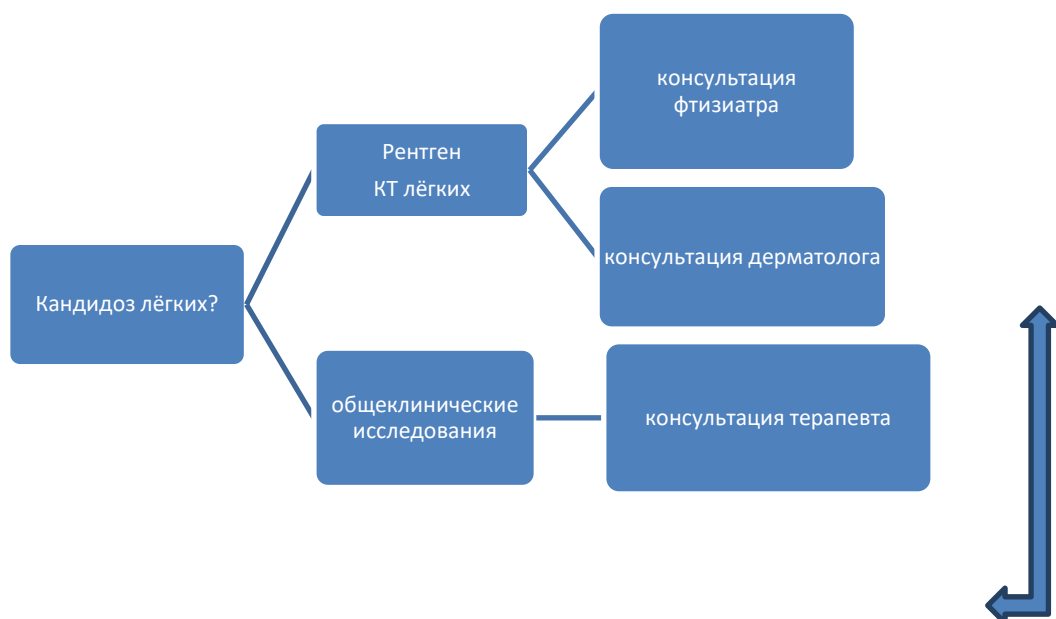


Рисунок 6.2. - Тактика терапии кандидоза лёгких и проведения элиминационных мероприятий

Результаты наших исследований и многолетний опыт работы показал, что микозы лёгких в последние годы приобретают особую актуальность в общей структуре заболеваемости с патологией органов дыхания. В Республике Таджикистан данная проблема усугубляется целым рядом причин, которые совместно способствуют распространению грибов среди населения. С проблемой диагностики и курации данных заболеваний, приходится считаться не только специалистам профильного стационара, но и практикующим врачам общей лечебной сети. И если, в вышеуказанных профильных клиниках с проблемой диагностики и курации микозов все относительно благополучно, то в широкой практике, встречаясь относительно редко, грибковое поражение лёгких вызывает определенные трудности. В связи с этим, информация об особенностях клинического течения, диагностики и выбора эффективного лечения микозов является актуальной и заслуживающей внимание.

Таким образом, на основании собственных результатов исследований, а также данных ряда авторов, в отношении лечения, профилактики, диагностики грибковых поражений лёгких, нами составлен общий алгоритм диагностики пациентов с кандидозом лёгких или подозрением на аналогичные заболевания (рисунок 6.3).



Продолжение рисунка 6.3

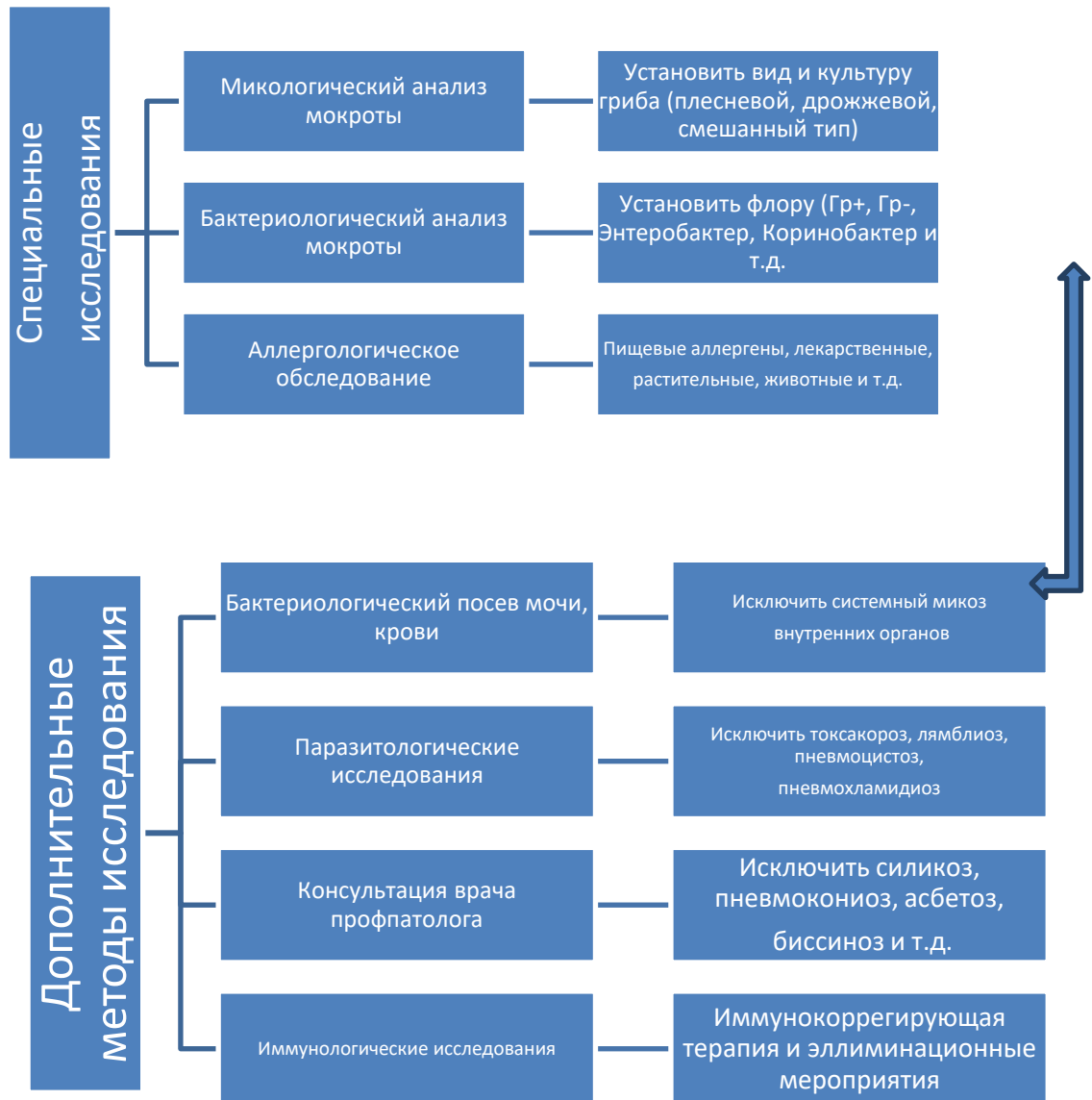


Рисунок 6.3. - Алгоритм диагностических мероприятий больных с кандидозом лёгких

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Длительно протекающий кандидоз лёгких характеризуется снижением иммунологического ответа, что выражается в угнетении активности нейтрофилов, гиперглобулинемией IgG и IgE. Изменения со стороны Т-клеточного звена иммунитета характеризуются снижением общего количества Т-лимфоцитов, общего числа лимфоцитов, субпопуляционного типа CD4 лимфоцитов, CD25 лимфоцитов, естественных киллеров CD16, на фоне увеличения числа клеток, готовых к апоптозу CD95 [1-А, 2 -А].
2. Отличительными клиническими особенностями кандидоза лёгких следует считать, длительно протекающие фоновые хронические заболевания лёгких, такие как БА, ХБ, поликистоз лёгких, хронические пневмонии и т.д., на фоне высокой частоты бронхообструктивного синдрома, частых обострений заболевания, наличием выраженных рентгено-функциональных изменений по типу сочетания очаговых и инфильтративных изменений в легких, преобладанием IgG-типа иммунного ответа и резистентностью к стандартной терапии, а со стороны общего анализа крови умеренный лейкоцитоз и повышенный уровень эозинофилов [4-А, 8-А, 11-А, 12-А].
3. В клинической картине кандидоза лёгких, наиболее часто, встречаются три клинических варианта течения: астматический, инфильтративный и классический. При астмаподобном варианте на первый план выступали ежедневные приступы удушья, т.е. симптоматика персистирующей среднетяжелой или тяжелой астмы, с выделением мокроты своеобразного желто-коричневого оттенка (так называемая «золотая» мокрота), а также субфебрильная температура. Инфильтративный вариант характеризовался выраженным интоксикационным синдромом, с подъемом температуры до фебрильных цифр без ознобов, в сочетании с умеренной одышкой инспираторного характера и отделением белой, прозрачной мокроты. «Классический» или лёгочный кандидоз характеризуется внезапным

началом, мучительным кашлем, со скудной мокротой стекловидного типа, с примесью крови, т.е. вариант характеризовался сочетанием астматических симптомов и воспалительно-инфильтративного синдрома [3-А, 13-А].

4. У пациентов с кандидозом лёгких всегда присутствует сочетание двух или трёх триггеров роста грибковой инфекции, среди которых наиболее часто, регистрируется: приём гормонов, влажность, внелегочные грибковые поражения, аллергические заболевания, сахарный диабет [1-А, 5-А].
5. Наличие стойкой бронхиальной обструкции, аллергические проявления и обильная мокрота на фоне сниженных показателей внешнего дыхания, и появление микотических осложнений по типу рентгенологических признаков инфаркт пневмоний являются неблагоприятным прогностическим признаком исхода заболевания [2-А, 8-А, 5-А].
6. При проведении микологических исследований по изучению антимикотической активности препаратов группы триазолов, установлена высокая антимикотическая активность по отношению к грибам рода кандиды, а также плесневым грибам рода аспергилл. При этом, предпочтение в клинической практике отводится вориконазолу – как представителю второго поколения триазолов [3-А, 9-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При подозрении или высокой степени риска на инвазивный кандидоз лёгких целесообразно проведение двухэтапной компьютерной томографии и цифровой рентгенографии лёгких (в первый и последующие месяцы).
2. В практической деятельности врача необходимо проведение микотического анализа эффективности используемых антимикотических препаратов, с помощью тест систем на дрожжевые и плесневые грибы.
3. Лечение противогрибковыми препаратами должно проводиться не менее 3-4 недель, с последующим контрольным бактериологическим посевом. Поскольку результаты исследований свидетельствуют о росте грибов в контроле. Для проведения эффективного лечения кандидоза лёгких на

современном этапе, целесообразно применять препараты из группы триазола (вориконазол, микогал, микосист) под контролем микологического бактериального посева мокроты, а также иммуномодуляторы при снижении показателей иммунного ответа.

4. Всем пациентам, с бронхиальной астмой (особенно гормонзависимым), хронической пневмонией с бронхообструктивным синдромом, необходимо проведение ежегодного бактериологического и микотического анализа мокроты и определение микотической антигенной нагрузки к грибковым антигенам на предмет микотической сенсибилизации.
5. Патогенетически обоснованным в тактике ведения пациентов с кандидозом лёгких является исследование иммунного ответа, с определением IgE, нейтрофилов, Т-лимфоцитов и их субпопуляционного состава.
6. При наличии сопутствующей бактериальной флоры, на фоне грибковой флоры, пациентам рекомендуется исследование бактериологического пейзажа мокроты и назначение антибактериальной терапии, с учётом определения чувствительности диско-диффузионным методом.
7. Практически здоровым лицам и пациентам, с наличием в условиях работы и/или проживания триггеров роста грибов, необходимо проведение специализированных элиминационных мероприятий.

Список литературы

Список использованных источников

- [1] Акимова В.Н. Экспрессия cd 95 на лимфоцитах периферической крови при острых и хронических абдоминальных заболеваниях/В.Н. Акимова // Современные проблемы науки и образования.-2014.-№1.- С.- 67-75.
- [2] Александрова Е.Н. Анализ некоторых особенностей биологии мицелиальных грибов в связи с профилактикой микозов речных раков /Е.Н. Александрова, К.Л. Тарасова // Успехи медицинской микологии.- 2014.- Т. 13.- С.- 358-361.
- [3] Алехова Т.А. Влияющие на здоровье микроорганизмы, присутствующие на Российском сегменте международной космической станции /Т.А. Алехова, А.В. Александрова//Успехи медицинской микологии.-2014.- Т.12.- С.- 78-80.
- [4] Али-риза А.Э. Двусторонняя субтотальная инфильтрация легких у пациента 11 лет с летальным исходом./ Али-риза А.Э. и др// Практическая пульмонология.-2013.- № 4.- С.- 65–68.
- [5] Альмяшева Н.Р. Скрининг выделения и изучение метаболитов базидиальных грибов с антиоксидантными свойствами /Н.Р. Альмяшева, Е.А. Рогожин//Успехи медицинской микологии.-2018.- Т. 19.- С.- 104-105.
- [6] Ананьева Е.П. Сравнительная оценка антимикробной активности полимерных конъюгатов полимиксина В1 /Ананьева Е.П., Гайдукова В.А., Караваева В.А// Проблемы медицинской микологии.- №2.-Т. 20.- 2018.-С.- 47-48.
- [7] Ананьева Л.П. Раннее выявление идиопатического легочного фиброза: дифференциальная диагностика с интерстициальными поражениями легких при системных иммуновоспалительных ревматических

- заболеваниях /Л.П. Ананьева, А.С. Белевский// Практическая пульмонология.-2018.- №2.- С.-32-36.
- [8] Андропова Н.В. Клинико-иммунологическая характеристика бронхиальной астмы с грибковым инфицированием и сенсibilизацией: автореф. дис. . канд. мед. наук/ Н.В. Андропова М., 1995.- С.-25.
- [9] Антимикотическая активность хитозана и его производных в отношении *Candida albicans* /С. Н. Куликов [и др.] // Проблемы медицинской микологии.- 2012. -Т. 14.- № 4.- С.-50–54.
- [10] Антифунгальная активность штамма *T. citrinoviride* вкпм f-1228 - продуцента пептаиболов в условиях жидкофазного и твердофазного культивирования /В.С.Садыкова [и др.] // Успехи медицинской микологии.-2016.- Т.15.- С.-164-166.
- [11] Антонов В.Б. Микотические поражения легких у жителей мегаполисов /В.Б. Антонов // Тезисы докладов XIII Национального конгресса по болезням органов дыхания.- С-Пб.- 2003.-С.- 397.
- [12] Антонов В.Б. Экологические причины микозов и микогенной аллергии у городских жителей /В.Б. Антонов // Проблемы мед.микологии.- 2002. Т. 4.- №2.- С.- 64.
- [13] Антропова А.Б. Микобиота хостелов г. Москвы /А.Б. Антропова, И.Г. Ахапкина // Успехи медицинской микологии.-2018.- Т.19.- С.-4-6
- [14] Апоптоз в иммунологических процессах / Р.И. Сепиашвили [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2000. – № 1(1). – С.- 15–23.
- [15] Аравийский Р. А. Заболевания, вызванные слабопатогенными грибами / Р.А. Аравийский, В.Л. Белянин // Проблемы мед.микологии.- 2001 .- Т.3.-№ 2.-С.-40-41.
- [16] Аравийский Р.А.Диагностика микозов/Р.А.Аравийский, Н.Н.Климко-СПб.: Издательский дом СПб МАПО.- 2004. –С.- 186.

- [17] Аравийский Р.А. Учебное пособие «Пневмоцистоз»/Р.А.Аравийский.- Москва.- 2012.- 101 с.
- [18] Ариевич А.М. Кандидамикозы и другие микозы как осложнение антибиотикотерапии /А.М. Ариевич, З.Г.Степаншцева // М.: Медицина, 1965.-С.-298.
- [19] Артамонова В.Г. Микромицеты и профессиональные заболевания органов дыхания / В.Г.Артамонова, А.В.Соболев, Ю.А.Кириллов, Л.С.Орешко, Н.Д. Яробкова // Проблемы мед.микологии.- 2000.-Т.2.- №1.- С.- 17-22.
- [20] Асадуллаев С.Х. Комбинированный препарат серетид наиболее эффективный у больных бронхиальной астмой /С.Х. Асадуллаев, С.А. Бадалова// Мат. 59-й науч.-практ. конф. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Роль медицинской науки в оздоровлении общества.- Душанбе.- 2011.- С.- 124-127.
- [21] Аспергиллез легких: две формы - два клинических случая /Морозова Л.В [и др.]// Научные ведомости Белгородского государственного университета.-2017. Серия: Медицина. Фармация.- № 38 (12 (261).- С.- 174-179.
- [22] Ахапкина И.Г. Ростстимулирующие свойства экзопродуктов дрожжевых грибов в отношении культуры клеток эукариот /И.Г. Ахапкина //Успехи медицинской микологии.-2018.-Т. 19.- С.- 98-103.
- [23] Ахапкина И.Г. Сравнительный анализ чувствительности к антибиотикам оппортунистических и патогенных видов дрожжевых грибов, выделенный их природных источников и клинических изолятов /И.Г. Ахапкина, А.М. Глушакова// Успехи медицинской микологии.- Т. 20.- 2019.- С.- 169-171.
- [24] Ачилова Е.В. Противобактериальная активность полимерных производных полимиксина В1 на основе сополимеров

- винилпирролидона /Е.Л.Ачилова, В.В.Шалыгина, С.В.Гурина //Проблемы медицинской микологии.-2018.- Т 20.- №2.- С.- 64.
- [25] Багирова Н.С. Современные рекомендации терапии микозов / Н.С. Багирова // Consilium medicum.- 2006.-Т.8.- № 1.-С.-45-50.
- [26] Бартлет Д.Г. Лечение системных микозов /Д.Г. Бартлет // Consilium medicum.- 2002.- Т. 3,- № 1.- С.- 48.
- [27] Барышников А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин. – М.: Эдиториал УРСС.- 2002. –С.- 309.
- [28] Батурин В.А. Изучение роли хлебопродуктов в сенсбилизации к грибам у больных с пищевой аллергией / В.А. Батурин, А.В. Брыкалов, В.П. Тельбух, В.Н. Краснова // Проблемы мед.микологии.- 2001. Т.3.- № 2.- С.-66-67.
- [29] Бедненко Д.М. Биотехнологический потенциал протеолитических ферментов микромицета *Aspergillus flavus* О-1/ Д.М.Бедненко, В.Г. Крейер Н.А.Баранова //Успехи медицинской микологии.- 2018.- Т. 19.- С.- 108-110.
- [30] Белевский А.С. Значение и возможности сочетания лекарственной терапии хронической обструктивной болезни легких и методов легочной реабилитации (клинические примеры) /А.С. Белевский // Практическая пульмонология.-2018.-№2.-С.-12.
- [31] Белов Б.С. Оппортунистические инфекции в ревматологии: statusPraesens /Б.С.Белов, Е.Л. Насонов// Русский медицинский журнал.-2010.-№ 27.- С.- 16-49.
- [32] Беляева Н.Н. Влияние грибковой обсемененности внутрижилищной среды на цитологический статус слизистых оболочек полости носа и рта / Н.Н. Беляева, А.И. Мельникова, О.В.Чуприна //Тезисы докладов XIII Национального конгресса по болезням органов дыхания.- С-Пб.- 2003.- С.-112.

- [33] Белянин В.Л. Значение специфического и неспецифического звена иммунитета в развитии оппортунистических микозов /В.Л. Белянин, Р.А. Аравийский //Проблемы мед.микологии.- 2001.- Т.3, №2.-С.-33-38.
- [34] Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск /А.Е. Березин// Украинский медицинский журнал «Часопис».- 2009.-№ 2 (70).-С.- 62-68.
- [35] Блинов Н.П. Аспергиллезная инфекция; подходы к ее диагностике и лечению /Н.П. Блинов, В.С. Митрофанов, Р.М. Чернопятова // Проблемы мед.микологии.- 2002- Т.4, № 1.-С.-3-25.
- [36] Боборовская А.А. Протеиназы микромицетов с активностями ферментов системы гемостаза человека /А.А. Боборовская//Успехи медицинской микологии.-2015.- Т. 14.- С.- 414-416.
- [37] Богачева А.В. История становления и развития дальневосточной микологической школы /А.В. Богачева //Успехи медицинской микологии.-2018.-Т19.- С.- 392.
- [38] Борзова Ю.В. Первый случай успешного лечения кокцидиоидоза в России.описание случая и обзор литературы /Ю.В. Борзова // Проблемы медицинской микологии.-2018.-т.20.- №4.- С.- 10-14.
- [39] Боровицкий В.С. Внебольничная пневмония у лиц, отбывающих наказание в учреждении ФСИН в современных эпидемиологических условиях /В.С. Боровицкий// Пульмонология.-2018.-№1 (18).- С.-12-17.
- [40] Буркутбаева Т.Н. Факторы патогенности плесневых грибов, выделенных от больных с грибковыми заболеваниями лор-органов /Т.Н. Буркутбаева, Л.К. Тастанбекова //Проблемы мед.микологии.- 2004.-Т. 6.- № 2.-С.-64-65.
- [41] Буркутбаева Т.Н. Частота выделения и соотношение *Aspergillus species* при микозах лор-органов /Т.Н. Буркутбаева, Л.К. Тастанбекова // Проблемы мед.микологии.- 2004.- Т.6.- №3.-С.- 14-16.

- [42] Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению/С.А. Бутрова // РМЖ.- 2001.-№2.- С.- 56–60.
- [43] Васильева Н.В. Экспериментальная модель мукомикоза лёгких, обусловленного *lichtheimiaornata* /Н.В. Васильева, И.А. Босак// Проблемы медицинской микологии.-2019.- Т.21. №2.- С.- 3-6.
- [44] Ватазин А.В. Возбудители бактериальной и грибковой инфекций в Центре трансплантологии и диализа. Анализ динамики за восемнадцать лет(1998–2015) /А.В. Ватазин// Вестник трансплантологии и искусственных органов.-2016.- Т.XVII.№I №2.- С.- 56-64.
- [45] Внеклеточные протеиназы с выраженной урокиназной активностью, образуемые *Arthrobotrys longa* /Е.И. Корниенко [и др.]// Успехи медицинской микологии.-2015 .- Т. 14.- С.- 434-436.
- [46] Вориконазол препарат выбора в лечении инвазивного аспергиллеза / Г.А. Клясова[и др.] // IV Всероссийский конгресс по мед.микологии.- М.- 2006.-С.-879.
- [47] Гарибова Л.В. Базидиоспоры *Ganoderma lucidum* как перспективный объект биотехнологии и методы стимуляции их образования /Л.В. Базидова, Д.Ю. Ильин, Г.В. Ильина// Успехи медицинской микологии.-2016.- Т.16.- С.- 263-264.
- [48] Грибковая пневмония у детей после полихимиотерапии /А.Салтанов, А.Сотников // Врач. – 2014.-С.-10.
- [49] Громовых Т.И. Исследование токсических свойств штамма Ls-06 *Laetiporus sulphureus* (Bull.) Murril L. и оценка перспектив его использования /Т.И.Громовых, И.Е.Иванова, А.В. Шнырева// Проблемы медицинской микологии.-№4.-Т.-2013.- С.- 63-69.

- [50] Даниляк И.Г. Случай успешного лечения бронхолегочного аспергиллеза / И.Г.Даниляк, Г.А. Плахотная // Тер.архив.- 1987.- №1.- С.- 108-109.
- [51] Данкович Р.С. Патоморфология аспергиллеза полярных сов (*Bubo scandiacus*) /Р.С.Данкович, И.С. Коляда // Научный вестник Львовского университета ветеринарной медицины имени С.З. Гжицького.- 2017.- №73.-С.- 50-54.
- [52] Диникина Ю.В. Инвазивный кандидоз у детей с онкологическими заболеваниями: эпидемиология, диагностика (обзор) /Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова// Проблемы медицинской микологии.-2018.-т.20.- №4.- С.- 3-9.
- [53] Домницкий И.Ю. Глубокие микозы //Т.Ю. Домницкий// Вестник Саратовского госаграрного университета им. Н.И. Вавилова.- 2006.- №5.- С.-9-13.
- [54] Драгун Г.В. Первичный инвазивный аспергиллез кожи /Г.В.Драгун, С.А. Сохар // Проблемы здоровья и экологии.- 2014.- № 42 (4).- С.- 143–147.
- [55] Дьяков Ю.Т. Микология сегодня. Том. 3 / Ю.Т. Дьяков, А.Ю. Сергеев (ред.)// М.: Национальная академия микологии, 2016.-С.- 372 с.: ISBN 978-5-901578-21-6.
- [56] Елинов Н.П. Атлас «Краткий атлас медицински значимых микромицетов рода *Candida*»//Н.П.Елинов- Спб.-2013.- С.-180.
- [57] Елинов Н.П. Учебное пособие "Candida. Кандидозы. Лабораторная диагностика"//Н.П.Елинов- Санк-Перебург.- 2010.-С.-156.
- [58] Елинов Н.П. Учебное пособие "Микроорганизмы – контаминанты и патогены – индукторы процессов старения больничных зданий и помещений медицинского назначения, а также возбудители некоторых заболеваний людей"// Под редакцией проф. Н.П. Елинова. СПб.: Коста, 2009. – С.-224. Илл. 8.

- [59] Елинов Н.П. Учебное пособие «Дерматомицеты» (Лекция)//Е.П.Елинова-СПб.: КОСТА, 2010. – С.-48.
- [60] Елинов Н.П. Учебное пособие «Патогенные и условно-патогенные макро- и микромицеты как объекты царства грибов (Fungi), их характеристика с учетом требований международного кодекса ботанической номенклатуры»//Н.П.Елинов.- Санкт-Петербург.-2011.- С.-176.
- [61] Елинов Н.П. Учебное пособие «Рациональная научно-практическая терминология патогенных и условно-патогенных грибов и вызываемых ими заболеваний»//Н.П.Елинов-2014.-С.- 224.
- [62] Елинов Н.П. Учебное пособие-лекция «Энтомофторамицеты»//Н.П.Елинов, Издание второе, исправленное и дополненное. СПб.: МГК.- 2012. –С.- 190.
- [63] Елинов Н.П. Особенности патогенных и условно-патогенных грибов, механизмов развития микотических процессов *in vivo* / Н.П. Елинов // Проблемы мед.микологии.- 2001.- Т.3, №2.- С.- 39-40.
- [64] Ефимова С.С. Исследование каналобразующей активности полиеновых антибиотиков в липидных биослоях с использованием дипольных модификаторов /С.С. Ефимова, Л.В. Щагина// Acta Naturae (русскаяязычная версия).-2014.-№ 6 (4 (23).- С.-72-85.
- [65] Желнина Т.П. Неинвазивные технологии подготовки к родам и риск возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи у родильниц /Т.П. Желнина, Е.Н. Калугина// Проблемы медицинской микологии.-2018.-№1.- С.- 69-70.
- [66] Жулай Г. А. Анализ клеточного иммунитета при патологиях, сопровождающихся развитием иммунной супрессии /Г.А. Жулай, Е.К. Олейник // Труды Карельского научного центра Российской академии наук.-2014.-№, (5).-С.-228-233.

- [67] Жулай Г. А. Регуляторные Т-лимфоциты cd4 +CD25 +Foxp3 +. Перспективы применения в иммунотерапии /Г.А. Жулай, Е.К. Олейник // Труды Карельского научного центра Российской академии наук.-2012.-№2.- С.- 3-17.
- [68] Закирова К.А. Социально-гигиенические аспекты туберкулеза в современных условиях республики Таджикистан: автореф кан мед наук; 14.00.33 /К.А. Закирова; НИИ социальной гигиены им Н.А. Семашко РАМН.- М.- 2000.-С.- 24.
- [69] Игнатъева В. И. Клинико-экономический анализ использования вориконазола для лечения инвазивного аспергиллеза в российской Федерации /В.И. Игнатъева, М.В. Авсентьева//Онкогематология.- 2015.- № (2).-С.-14-25.
- [70] Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования /Н.Н.Климко и др.// Онкогематология, 2014.- № (2).- С.- 13-19.
- [71] Инвазивный аспергиллез легких / Г.А. Клясова [и др.] // Тер.архив,- 2005.- Т.77.- № 7.- С.- 65-71.
- [72] Исаков В.А. Перспективы терапии респираторных инфекций /В.А. Исаков, Д.В. Исаков//Практическая пульмонология.-2015.0-№1.- С.-14-21.
- [73] Кавас А.С. Производные дитиadiaзолов - гетероциклические соединения, обладающие антифунгальным действием / А.С.Кавас, Е.П.Ананьева, А.С.Кошевенко, И.П.Яковлев // Проблемы медицинской микологии.-2018.- Т. 20.- № 2.- С.- 75.
- [74] Казарова Т.А. Значение грибов рода *Aspergillus* в развитии бронхолегочной патологии / Т.А. Казарова // Проблемы туберкулеза.- 1998.-№ 1.- С.- 57-61.
- [75] Калинина Н.В. Диагностика аллергического бронхолегочного аспергиллеза у больных бронхиальной астмой / Н.В. Калинина, И.Д.

- Апульцина, СЛЮ. Власенко // Тезисы докладов II Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания - Челябинск.- 1991.-С.- 131.
- [76] Каминский Ю.В. Инвазивные и генерализованные микозы /Ю.В. Каминский //ТМЖ.-2007.-№ 30 (4).-С.-50–53.
- [77] Каюмов Х.Б. Паразитологическая обусловленность бронхолёгочной патологии /Х.Б. Каюмов, С.Х. Асадуллаев, Ю.А. Шокиров// Мат. 58-й научно.-практ. конф. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».- Душанбе.- 2010.- С.-288-289.
- [78] Киселева Е.П. Учебное пособие «Новые представления о противоинфекционном иммунитете и защите от грибов» (лекция)//Е.П.Киселева- СПб.: КОСТА.- 2010. –С.-12.
- [79] Климко Н.Н. «Диагностика и лечение зигомикоза»//Н.Н.Климко- СПб.: СПб МАПО.- 2009.-С.- 20.
- [80] Климко Н.Н. «Диагностика и лечение инвазивных микозов, обусловленных гиалогифомицетами» //Н.Н.Климко-СПб МАПО.- 2011.- С.-30.
- [81] Климко Н.Н. «Диагностика и лечение инвазивных микозов, обусловленных редкими дрожжевыми грибами»//Н.Н.Климко- СПб.: СПб МАПО.- 2009. –С.- 24.
- [82] Климко Н.Н. Российские национальные рекомендации «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии»//Н.Н.Климко// - Москва.- 2010.-С.-91.
- [83] Климко Н.Н. Учебное пособие «Аллергический конъюнктивит. Аллергический ринит»//Н.Н.Климко- СПб.: СПб МАПО.- 2010. –С.- 28.
- [84] Климко Н.Н. Учебное пособие «Микозы легких»//Н.Н.Климко, М.: Премьер МТ.- 2005.- С.-96.
- [85] Климко Н.Н. Учебное пособие «Пищевая аллергия»//Н.Н.Климко- СПб.: СПб МАПО, 2010.-С.- 20.

- [86] Климко Н.Н. Учебное пособие «Диагностика и лечение аспергиллеза» //Н.Н.Климко-СПб.: СПб МАПО, 2009. –С.- 60.
- [87] Климко Н.Н. Учебное пособие «Инсектная аллергия»//Н.Н.Климко-СПб.: СПб МАПО, 2010. –С.- 20.
- [88] Козлова Я.И. Диагностические маркеры аллергического бронхолегочного аспергиллеза у больных бронхиальной астмой /Я.И. Козлова, Е.В. Фролова, Н.Н. Климко // Медицинская иммунология.-2018.- №20(4).- С.- 561-570.
- [89] Комаревцев С.К. Подбор условий иммобилизации микромицета *Aspergillus ochraceus* ВКМ F-4104D, продуцента активатора протеина С плазмы крови человека /С.К. Комаревцев, А.А. Осмоловский //Успехи медицинской микологии.-2018.-Т.19.-С.- 135-137.
- [90] Комбинация биологических маркеров в дифференциальной диагностике инвазивных микозов и бактериальных инфекций у пациентов гематологического профиля /И.О. Стома [и др.]// Проблемы медицинской микологии.-2019.- Т.21. №1.- С.- 11-15.
- [91] Корнейникова М.В. Вирулентность потенциально патогенных микромицетов, выделенных из почв Кольского полуострова /М.В. Корнейникова // Успехи медицинской микологии. 2016.- Т. 15.- С.- 26-32.
- [92] Корнишева В.Г. осложнение кандидозной инфекцией афтозного стоматита при болезни Бехчета /В.Г Корнишева, А.А. Вошкевич// Проблемы медицинской микологии.-2018.-№1.- С.- 6-8.
- [93] Котрехова Л.П. «Терапия грибковых заболеваний кожи и её придатков» //Л.П.Котрехова-Учебное пособие.- СПб.: СПбМАПО.-2009. –С.- 32.
- [94] Крюков А.И. Микотические поражения ЛОР органов /А.И. Крюков, В.Я. Куельская, Г.Б. Шадрин// Лечебное дело.-2011.- №3.-С.- 10-16.

- [95] Куварина А.Е. Нерибосомальные пептиды грибов: биологическая активность и перспективы в медицине /Куварина А.Е., Кураков А.В., Громовых Т.И.// Проблемы медицинской микологии.- № 18.- 2016.- С.- 36-41.
- [96] Куликов С.Н. Антимикотическая активность хитозана и его производных в отношении *Candida albicans* /С.Н.Куликов, Д.Р.Шакирова, В.Е. Тихонов //Проблемы медицинской микологии.- №4.-2012.- Т.14.-С.- 50-54.
- [97] Кулько А.Б. Изменчивость клинических штаммов *Aspergillus fumigatus*, выделенных от больных туберкулезом легких / А.Б.Кулько, О.Е.Марфенина, А.Е. Иванова// Проблемы медицинской микологии.-№2.-Т11.-2009.- С.- 80-87.
- [98] Кулько А.Б. Исследование свойств клинических штаммов дрожжевого гриба *Hanseniaspora uvarum* (*Kloeckera apiculata*), способного колонизировать дыхательные пути у больных туберкулезом органов дыхания /А.Б. Кулько, И.А. Максимова //Успехи медицинской микологии.-2018.- Т.18.- С.- 395-398.
- [99] Кураков А.В. Структура биоты сапротрофных микроскопических грибов в почвах /А.В.Кураков// Проблемы медицинской микологии.- №2.- Т.6.-2004.- С.- 89-90.
- [100] Лисовская С.А. Анализ вирулентной активности штаммов *candidaalbicans*, выделенных со слизистой оболочки языка у пациентов с хроническим кандидозным глосситом /С.А. Лисовская, Е.В. Халдеева// Проблемы медицинской микологии.-2018.-т.20.- №3.- С.- 40-43.
- [101] Лиховидов В.Е. Метаболит гриба *Calcarisporium arbuscula* F-80, ауровертин «В», обладающий москитоцидными свойствами /В.Е. Лиховидов, А.В. Александрова // Успехи медицинской микологии.- 2018.- Т. 19.- С.- 153-157.

- [102] Лобко С.С. Общая рациональная фармакотерапия микозов полости рта /С.С. Лобко, А.И. Хоменко // Медицинские новости.- 2016.-№ 2.- С.- 54-60.
- [103] Лопатина Ю.В. Распространение резистентности *Pediculus humanus capitis* L. к перметрину в России /Ю.В.Лопатина//Проблемы медицинской микологии.- 2018.- Т 20.- № 2.- С.- 88-98.
- [104] Мазина С.Е. Видовое разнообразие микробиоты некоторых пещер национального парка Ловчен в Черногории /С.Е. Мазина, Е.В. Козлова, А.А. Концеева //Успехи медицинской микологии.- Т. 8.- 2018.-С.- 18-19.
- [105] Марфенина О.Е. Микромицеты в почво-грунтах некоторых спортивных сооружений (г.Москва) /Марфенина О.Е., Суханова И.И., Иванова А.Е.// Проблемы медицинской микологии.-№8.-Т8.- 2006.- С.- 65-75.
- [106] Марфенина О.Е. Плесневые грибы в воздухе ряда станций Московского метрополитена/Марфенина О.Е., Иванова А.Е., Данилогорская А.А.//Проблемы медицинской микологии.-№2.- Т.13.- 2011.- С.
- [107] Марфенина О.Е. Потенциально патогенные грибы в среде обитания человека / О.Е. Марфенина, Г.М. Фомичева // Материалы V Всероссийского конгресса по медицинской микологии.- М.: 2007.- С.- 57-59.
- [108] Масчан А.А. Методические рекомендации. Лечение аспергиллеза: обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням /А.А. Масчан//Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия.-2008.-№10 (2).-С.-133-170.
- [109] Масюк В.С. Влияние диссеминации грибов и их метаболитов в жилищной среде на здоровье населения /В.С. Масюк // Проблемы мед.микологии.-2005.- Т.7.- № 1.- С.- 14-17.

- [110] Матюша Г.Н. Влияние микозов на течение бронхиальной астмы и особенности ее лечения /Т.Н. Матюша, Р.А. Пospelова, А.А. Самунина //Проблемы мед.микологии.- 2004.- Т.6, № 2.- С.-99-100.
- [111] Микоз кожи, вызванный *nannizzia incurvata* (ранее - *microsporium incurvatum*): описание редкого клинического случая /И.С. Серебрякова// Проблемы медицинской микологии.-2019.- Т.21. №1.- С.- 16-20.
- [112] Микромицеты Государственной коллекции фитопатогенных микроорганизмов, вызывающие микозы и микотоксикозы человека и животных /Т.М. Колмиец, Н.С. Жемчужина, Л.Ф. Панкратова и др. //Успехи медицинской микологии.-2018.- Т. 19.- С.- 371-372.
- [113] Микромицеты рода *Aspergillus* - продуценты протеиназ - активаторов белков системы гемостаза человека /Е.С. Звонарева и др// Успехи медицинской микологии.-2014.- Т.12.-С.- 364-366.
- [114] Миненкова Т.А. Клинико-иммунологические особенности аллергических заболеваний легких у детей с грибковой сенсibilизацией и обоснование их антимикотической терапии /Т.А. Миненкова: автореф. дисс. к.м.н.- 2010.- Москва-2010.-С.-54.
- [115] Мирзабалаева А.К. Учебное пособие «Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков»СПб.: СПб МАПО.- 2009. –С.- 60.
- [116] Мирзабалаева А.К. Учебное пособие «Кандидоз гениталий у женщин в практике акушера-гинеколога» СПб.: СПб МАПО, 2008. –С.- 47.
- [117] Митрофанов В.С. Аспергиллез легких / В.С. Митрофанов, Е.В. Свищевская // С-Пб.: Фолиант.- 2005.- С.-144.
- [118] Мокеева В.Л. Микромицеты - контаминанты муки из пшеницы в процессе длительного хранения /Е.В. Мокеева, Е.Н. Биланенко// Успехи медицинской микологии.- 2018.- Т. 19.- С.- 22-26.

- [119] Морозонова А.И. Дрожжевые грибы Южного Вьетнама (на примере Национального парка Кат Тиен) /А.И. Морозова., Н.А. Киреева, И.А. Максимова//.-2018.- Т-19.- С.- 27-30.
- [120] Мукормикоз у детей: результаты проспективного исследования в Санкт-Петербурге /С.Н. Хостелиди [и др.]// Проблемы медицинской микологии.-2019.- Т.21. №1.- С.- 6-11.
- [121] Мустафакулова Н.И. Ошибки в диагностике бронхиальной астмы /Н.И. Мустафакулова// Вестник Авиценны.- 2008.- № 3 .- С.- 68.
- [122] Мустафакулова Н.И. Современные методы лечения бронхиальной астмы бронхолитическими средствами в зависимости от типа нервной системы /Н.И. Мустафакулова // Вестник Авиценны (Душанбе).- 2007.- № 4.- С.- 40.
- [123] Насруллаева Х.Н. Анализ использования противогрибковых лекарственных препаратов на этапе курсового лечения и определение стоимостной оценки лечения больных с грибковыми поражениями кожи и ногтей /Х.Н. Насруллаева, Р.Т. Алхазова, П.М. Магомедова //Международный научно-исследовательский журнал.-2016.- №5(47).- Часть-5.- С.- 185-188.
- [124] Негматов М.М. Хронические неспецифические заболевания легких в Республике Таджикистан: автореф. док. мед. наук; 14.00.05/ /М.М. Негматов; ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».- 2000.-С.- 41.
- [125] Новые противогрибковые производные олигомицина А /О.А. Омельчук [и др.]//Успехи медицинской микологии.-2018.-Т.8.- С.- 178-178.
- [126] Озерская С..М. Разнообразие патогенных и условно-патогенных грибов в коллекциях мира /С.М.Озерская, Г.А. Кочкина, Н.П.Кириллова //Проблемы медицинской микологии.-№2.-Т.14.-2015.- С.- 117-117.

- [127] Особенности клинического течения интерстициальных заболеваний лёгких в Республике Таджикистан/Н.И. Мустафакулова [и др.] //Мат 63-й науч.-практ. конф. ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» «Вклад медицинской науки в оздоровлении семьи.- Душанбе.- 2015.- С.- 236-238.
- [128] Перечень основных методов и критериев диагностики микозов / Н.Н. Клишко, Н.В. Васильева, Н.П. Блинов, В.Б. Антонов, К.И. Разнатовский, А.Н. Родионов, Р.А. Аравийский, М.А. Шевяков, А.К. Мирзабалаева, З.К. Колб.- С-Пб.- 2001.-С.- 24.
- [129] Первый случай острого диссеминированного кандидоза, обусловленного двумя возбудителями *candida albicans* и *candida glabrata*, у пациентки с лимфогранулематозом /Е.В. Шагдилеева [и др.]// Проблемы медицинской микологии.-2019.- Т.21. №2.- С.-15-22.
- [130] Пересада Л.А. Инвазивный легочной аспергиллез – случай из практики /Л.А. Пересада//Украинский пульмонологический журнал.-2005.-№1.- С.- 23–37.
- [131] Перечень основных методов и критериев диагностики микозов /Н.Н. Клишко [и др]; под ред Н.Н. Клишко. - СПб МАПО.- 2012.-С.- 24.
- [132] Позднякова О. Ю. Структура бактериальной инфекции у пациентов с бронхиальной астмой /О.Ю. Позднякова, В.А. Батурин // Кубанский научный медицинский вестник.- 2012.- №(4).- С.-80-82.
- [133] Попова Т.Н. Особенности клинико-лабораторных проявлений и нутритивного статуса у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом//Т.Н.Попова- Автореф. дис. канд. мед.наук. Тюмень.- 2009.-С.- 24.
- [134] Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами / М.П. Потапнев // Иммунология. – 2002. – № 4. – С.- 237–243.

- [135] Пчёлкин А.В. Антибиотики лихенизированных грибов и проблема антибиотикорезистентности /А.В. Пчелкин, А.Е. Кухта//Успехи медицинской микологии.- Т. 20.- 2019.- С.- 513-515.
- [136] Пчёлкин А.В. Аллергогенность лихенизированных грибов /А.В. Пчелкин, Т.А. Пчелкина //Успехи медицинской микологии.-2014.- Т. 13.-С.- 74.
- [137] Расулов У.Р. Применение сумамеда для лечения внебольничных пневмоний в практике семейного врача /У.Р. Расулов, З.И. Субханова // Здравоохранение Таджикистана.- 2008.- № 3.- С.- 82.
- [138] Расулов У.Р. Современный методы лечения бронхиальной астмы с применением аппарата «ВЛОК» /У.Р. Расулов, Ф.И. Ниязов// Мат. 59-й науч.-практ. конф. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Роль медицинской науки в оздоровлении общества.-Душанбе.- 2011.- С.- 163-165.
- [139] Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.- 2000. – С.- 582.
- [140] Руководство по лечению системных микозов: пер. с англ. /под ред М.Д.Ричардсон - Кокки М. : London, CURRENTMEDICALLiteratureLTD, 2014.-С.- 64.
- [141] Рынок противогрибковых препаратов для лечения заболеваний кожи. //Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике.-2011.- № (10).- С.- 39-42.
- [142] Садыкова В.С.Образование штаммом *Trichoderma citrinoviride* TYVI 4/11 антибиотиков-пептаиболов /В.С.Садыкова, А.В. Кураков//Проблемы медицинской микологии.- № 1.-2015.-С.- 41-46.
- [143] Садыкова В.С. Изыскание антимикробных пептидов грибов, активных в отношении возбудителей пневмомикозов с лекарственной

- устойчивостью /В.С. Садыкова, М.Л. Георгиева //Успехи медицинской микологии.- Т.20.-2019.- С.- 523-525.
- [144] Самедова А. Г. Механизм действия мембраноактивного полиенового антибиотика филипина /А. Али Гасан Самедова //Здоровье. Медицинская экология. Наука.- 2009.- №39-40 (4-5).-С. 163-165.
- [145] Семёнова Р.И. Клиническое наблюдение за больной с кандидозом легких (случай из практики) /Р.И. Семёнова // Вестник Казахского Национального медицинского университета.-2015.- № (4).- С.- 381-382.
- [146] Сергеев А.Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение /А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев.- Триада - X. - 2001 г.-С.- 472.
- [147] Сергеев А.Ю. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. 2-е изд. /А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев.- М.: «Бином-Пресс».- 2008. – С.-480.
- [148] Сергеев Ю.В. Местная и комбинированная терапия онихомикозов /Пособие для врачей. Второе издание. Под редакцией Ю.В. Сергеева. М.: Национальная академия микологии.- 2013. –С.- 40.
- [149] Соколова Т.В. Липофильные дрожжи *Malassezia* spp. – триггерный фактор атопического дерматита. Проблемы медицинской микологии /Т.В.Соколова, А.М.Глушакова // Проблемы медицинской микологии.- № 2-Т10.- 2008.- С.- 80-81.
- [150] Сорокова Е.В. Лихеноиндикация и бактериальная люминесценция в экологическом мониторинге /Е.В. Сорокина, А.П. Зарубина //Успехи медицинской микологии.-2018.-Т.19.- С.- 70-75.
- [151] Сочетание инвазивного кандидоза и инвазивного аспергиллеза у больной с цитопенией неясного генеза. описание клинического случая и результаты проспективного исследования /Е.В. Шагдилеева [и др.]// Проблемы медицинской микологии.-2018.-№1. С.- 9-17.

- [152] Степанова А.А. Ультраструктура клеток штаммов клеток штаммов *Candida albicans* и *Candida parapsilosis* чувствительных к азолам /А.А.Степанова// Проблемы медицинской микологии.-2018.-т.20.- №3.- С.- 44-48.
- [153] Стоянова Л.Г. Антимикотики на основе штаммов *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* с пробиотическим потенциалом /Л.Г.Стоянова//Проблемы медицинской микологии- №2.-Т.18.-2016.- С.- 117.
- [154] Триггерҳои афзоиши сирояти микотики дар пацсиентҳои гирифтори астмаи бронхиали//Х.Б.Қаюмов,Ш.Ф.Одинаев, С.С. Чалилов, Н.З. Зоидбоева- Авчи Зухал.- №1.- 2018.- С.- 64-67.
- [155] Тепеева А.Н. Дрожжевые грибы городских почв, примыкающих к локальным зонам размещения бытовых отходов /А.Н. Тепеева, А.М. Глушакова //Успехи медицинской микологии.-2018.- Т. 19.- С. 76-79.
- [156] Тец В.В. "Эффективность фунгицидных антисептиков в стационарах для лечения заболеваний дыхательной системы" /В.В. Тец, Г.В. Тец// Практическая пульмонология.-2014.-№4.-С.28-29.
- [157] Тец Г.В. "Спорообразующие бактерии - возбудители заболеваний дыхательной системы и предотвращение их распространения в стационаре" /Г.В. Тец, В.В. Тец// Практическая пульмонология.-2015.- №1.- С. 43-45.
- [158] Тренин А.С. Базидиомицеты *Agrocybe aegerita*, *Stropharia rugosoannulata*, *Hericium erinaceus* как источник получения ингибиторов биосинтеза стеролов /А.С. Тренин, Л.М. Краснопольская, О.П. Бычкова//Успехи медицинской микологии.- Т.19.- 2018.- С. 250-252.
- [159] Тилавбердиев Ш.А. Частота инвазивных микозов у иммунокомпроментированных пациентов с ВИЧ-инфекцией и

- больных лейкозом в Узбекистане /Ш.А. Тилавбердиев//Проблемы медицинской микологии.-2018.- Т.20-№2.- С. 119-122..
- [160] Учебное пособие Козлова И.Я. «Микогенная аллергия» Санкт-Петербург.- СПб.: СПб МАПО.- 2010. – С.-24.
- [161] Фармакоэкономический анализ применения микафунгина при лечении инвазивного кандидоза у новорожденных детей /А.С. Колбин [и др.]//Педиатрическая фармакология.- 2011.-№8. (4).-С.-36-44.
- [162] Федотов В.П. Иммунологические изменения у пациентов, страдающих микозами на фоне патологии желудочно-кишечного тракта. / В.П. Федотов, Е.Б. Светлова // Проблемы мед.микологии.- 2004.- Т.6, № 2.- С.126-127.
- [163] Феофилова Е.П. Фундаментальные основы микологии и создание лекарственных препаратов из мицелиальных грибов //Е.П.Феофилова, А.И.Алехин, Н.Г.Гончаров, И.С.Мысякина- М.: Национальная академия микологии.- 2013. –С.- 152.
- [164] Фланаган П. Грибковые инфекции в отделении интенсивной терапии /П. Фланаган, Р. Барнс //Кандидозная инфекция: факторы риска, лечение, профилактика: сборник статей М.- 2000.- С.-23-33.
- [165] Фролов В.В. Противомикробная активность новых производных ксантона в отношении *St. aureus* /В.В.Фролов, И.П.Яковлев, Н.М.Чернов//Проблемы медицинской микологии.-№2.- Т.20.-2018.- С.- 123-123.
- [166] Фунгемия у иммунокомпromетированных больных / Г.А. Клясова [и др.] //Проблемы мед.микологии.- 2004.- Т.6, № 2.- С.-83-84.
- [167] Хайдарова Х.Х. Распространенность бронхиальной астмы у жителей, проживающих в регионе влияния вредных выбросов алюминиевого производства: автореф. канд. мед.наук: 14.00.05 / Х.Х. Хайдарова; Душанбе, ГОУ «ТГМУ».- 2004.-С.- 24 .

- [168] Харченко В.П. Случай множественного аспергиллеза легких / В.П. Харченко, П.М. Котляров Н.А. Глаголев // Пульмонология.- 1998.- № 3.- С.-85-86.
- [169] Хисматуллина З.Р. Атипичные случаи микроспории (обзор)/ З.Р. Хисматуллина, А.Р. Харисова// Проблемы медицинской микологии.- 2018.-№1.- С.- 3-5.
- [170] Хронический аспергиллез у пациентов с деструктивным туберкулезом легких /П.Ю. Евсеев// Проблемы медицинской микологии.-2018.-т.20.- №4.- С.- 24-26.
- [171] Царев С.В. Аллергия к грибам: особенности клинических проявлений и диагностики /С.В. Царев// Астма и аллергия.- 2015.-№ 3.-С.- 3-6.
- [172] Царев С.В. Значение аллергии к грибам микромицетам в клинической практике. /С.В. Царев//Росс.аллергологический журнал.-2010.- № 4.- С.- 11–31.
- [173] Цинзерлинг В.А. Учебное пособие «Инфекционная патология. Принципы морфологической диагностики» Санктпетербург.- 2009.- Авторский коллектив: д.м.н., профессор В.А. Цинзерлинг.-С.-58.
- [174] Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких / Е,Ф. Чернушенко [и др.] // Украинский пульмунологический журнал. – 2010. – № 2. – С.- 39–43.
- [175] Цквитинидзе С.Уровень иммуноглобулинов IgM, IgG и IgA при туберкулезе легких /С. Цквитинидзе, Л. Ахвеледиане// Аллергология и иммунология.- 2012.- №3.-С.-249-251.
- [176] Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I.//А.Г.Чучалин- ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // РМЖ.- 2008;16(2);С.-58.
- [177] Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть II.//А.Г.Чучалин- ХОБЛ и некардиальные поражения // РМЖ. -2008; 16 (5);С.-246.

- [178] Шабашова Н.В. «Грибы и иммунитет (проблемы взаимоотношения грибов и макроорганизма-хозяина: от персистенции до инвазии)» /Н.В.Шабашова//Учебное пособие СПб.: СПб МАПО, Санкт_Петербург.- 2010. – С.-84.
- [179] Шабашова Н.В. Современные представления об иммунопатогенезе микозов / Н.В. Шабашова // Проблемы мед.микологии.- 2001.- Т. 3, № 2-С.-43-44.
- [180] Шатрова А.Н. Поверхностная экспрессия у лимфоцитов человека на разных стадиях запуска пролиферативного ответа. Действие интерлейкина НА-2 /А.Н. Шатрова, В.В. Зенин, Н.Д. Аксенов//Цитология.-2018.-№8.- Т.53.-2011.- С.- 652-658.
- [181] Шмелев Е.И. Микобактериозы в практике врача-пульмонолога: состояние проблемы. /Е.И. Шмелев, М.Н. Ковалевская//Практическая пульмонология.-2016.-№3.- С.- 37-42.
- [182] Экстремофильные грибы - продуценты антимикробных пептидов /В.С. Садыкова [и др.]//Успехи медицинской микологии.-2018.- Т.19.- С. 211-214.
- [183] Юцковский А.Д. Учебное пособие «Роль патогенных и условно-патогенных грибов в жизни человека».-2014.- Под ред. профессора А.Д. Юцковского.
- [184] Якубов М. Микробный пейзаж содержимого бронхов пожилых больных с хронической бронхолегочной патологией /М.Якубов, Одинаев Ш.Ф.// Клиническая геронтология.- 2008 .- Т.14.- № 6.- С.- 35-38.
- [185] Яремчук А.А. Сравнительное изучение противогрибковой активности лекарственных средств /А.А. Яремчук, Н.П. Половко, О.П. Стирилец // Вестник Фармации.-2010.-№1(47).- С.- 56-60.
- [186] Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах /А.А. Ярилин // Иммунология. – 1996. – № 6. – С.- 10-23.

- [187] Abbas T. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities/ T. Abbas, A. Dutta //Nature reviews. Cancer.- 2009; 9 (6):P.- 400-414.
- [188] Aznar J. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002–2010) / J. Aznar, Calvo J, //Rev Esp Quimioter.- 2011.-№ 24 (4).-P. -223–232.
- [189] Anticancer activity of Ophiobolin A, isolated from the endophytic fungus *Bipolaris setariae*./ D.R. Bhatia [et al.]// Natural Product Research.- 2016; 30 (12):P.- 1455-1458.
- [190] Anticancer and antifungal compounds from *Aspergillus*, *Penicillium* and other filamentous fungi. / T.T. Bladt [et al.] *Molecules*.- 2013; 18 (9): 11338-11376.
- [191] Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002–2010)./ R. Cantón, E. Loza, J. Aznar, J. Calvo, E. Cercenado, R. Cisterna //Rev EspQuimioter.- 2011; 24 (4): P.-223–232.
- [192] Asperlin induces G2/M arrest through ROS generation and ATM pathway in human cervical carcinoma cells/ L.He [et al.]//Biochemical and Biophysical Research Communications.- 2011; 409 (3):P.- 489-493.
- [193] Absolute configurations of unique harziane diterpenes from *Trichoderma* species/ F.P.Miao [et al.]//Org. Lett.- 2012;14 (15): P.-3815-3817.
- [194] Asperolides A-C, tetranorlabdane diterpenoids from the marine alga-derived endophytic fungus *Aspergillus wentii* EN-48/ H.-F. Sun [et al.] // *Journal of Natural Products*.- 2012; 75 (5): P.- 148-152.
- [195] Bikbov B.T. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation/ B.T. Bikbov, N.A.Tomilina //1998–2011 Report of Russian RRT Registry. Part 1. *Nefrologiya i dializ*.- 2014; 16 (1): 11–127 [In Russ].

- [196] Buommino E., Boccellino M., de Filippis A., et al. 3-O-methylfunicone produced by *Penicillium pinophilum* affects cell motility of breast cancer cells, downregulating α v β 3 integrin and inhibiting metalloproteinase-9 secretion. *Molecular Carcinogenesis*.- 2007; 46 (11):P.- 930-940.
- [197] Botryodiplodin, a unique ribose-analog toxin/ W.T. Shier [et al.]//*Toxin Reviews*.- 2007; 26 (4):P.- 343-386.
- [198] Bacterial infections in recipients of renal allograft/ A.V. Vatazin [et al.] // *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*.- 2012; 14 (3):P.- 54–59 [In Russ].
- [199] Clinical validation of a highly sensitive assay to detect EGFR mutations in plasma cell-free DNA from patients with advanced lung adenocarcinoma [Electronic resource]/ Y. Li [et al.]// *PLoS One*.- 2017.-P.- 12.
- [200] Caspase-1 inhibitors from an extremophilic fungus that target specific leukemia cell lines/ A.A.Stierle, D.B. Stierle, T. Girtsman//*Journal of natural products*.- 2012; 75 (3):P.- 344-350.
- [201] Díez D. Evolutionary expansion of the Ras switch regulatory module in eukaryotes./ D. Díez, F. Sánchez-Jiménez, J.A. Ranea// *Nucleic Acids Res*.- 2011; 39 (13): P.-526-537.
- [202] Death receptor signaling and its function in the immune system / S. Fas [et al.] // *Curr. Dir. Autoimmun.* – 2006. Vol. 9. – P.- 13-19.
- [203] Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities/ M. Tinelli [et al.]//*J Antimicrob Chemother*.- 2012; 67 (12):P.- 2982–2987. doi: 10.1093/jac/dks300.
- [204] Feng B., Guo Y.W., Huang C.G., et al. 2v-epi-2v-O-acetylthevetin B extracted from seeds of *Cerbera manghas* L. induces cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Chem. Biol. Interact*.- 2010; 183 (1):P.- 142-153.

- [205] Fernandez-Medarde A. Ras in cancer and developmental diseases./A. Fernandez-Medarde, E. Santos// *Genes & Cancer*.- 2011; 2 (3): P.-344-358.
- [206] Frisvad J.C. Chemodiversity in the genus *Aspergillus*./ J.C. Frisvad, T.O.++Larsen// *Applied Microbiology and Biotechnology*.- 2015; 99 (19):P.- 7859-7877.
- [207] Gut feeling on endotoxemia: causes and consequences in chronic kidney disease. / A.B.Hauser [et al.]//*Nephron Clin Pract*.- 2011; 118 (2): P.-165–172. doi: 10.1159/000321438.
- [208] Halsey C. Necrotising external otitis caused by *Aspergillus wentii*: a case report. / C. Halsey, H. Lumley, J. Luckit// *Mycoses*.- 2010; 54 (4):P.- 211-213.
- [209] Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis / M.O. Hengartner // *Nature*. – 2000. Vol. 407. – P.- 770-776.
- [210] Icariin, a natural flavonol glycoside, induces apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells via a ROS/JNK-dependent mitochondrial pathway/ S. Li [et al.]// *Cancer Lett*.- 2010; 298 (2): P.-222-230.
- [211] Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy/ S.J.H.Van Deventer [et al.] // *N Engl J Med*, 344:2011, P.-1099–1100.
- [212] Kabelitz D. Activation-induced cell death (apoptosis) of mature peripheral T lymphocytes / D. Kabelitz, T. Pohl, A. Pechhold // *Immunol. Today*. – 1993. Vol. 4. – P.- 338-339.
- [213] Mitochondrial complex II, a novel target for anti-cancer agents/ K. Kluckova [et al.]// *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*.- 2013; 1827 (5):P.- 552-564.
- [214] Murphy K. Immunobiology/K.Murphy, P.Travers, Walport M. Janeway's// New York: Garland Science.- 2011. —P.- 888. —сд-25
- [215] Prokopenko E.I. Infektsionnye oslozhneniya posle transplantatsii pochki/ E.I. Prokopenko, A.V. Vatazin, E.O. Shcherbakova// M.: IPO «U Nikitskikh vorot».- 2010:P.- 296 [In Russ].

- [216] Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands/M.Koningstein [et al.]//*PLoS One*.-2014; 9 (1): e86634. doi: 10.1371/journal.pone.0086634.
- [217] Review of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for 9 targeting in cancer and other diseases/ J.Morales [et al.]//*Critical reviews in eukaryotic gene expression*.- 2014; 24 (1):P.- 15-28.
- [218] Resistance profile for pathogens causing urinary tract infection in a pediatric population, and antibiotic treatment response at a university hospital, 2010–2011/ C.Vélez Echeverri [et al.]//*Colomb Med (Cali)*.-2014; 45 (1):P.- 39–44.
- [219] Santarpia L.Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy/ L.Santarpia, S.M. Lippman, A.K.El-Naggar//*Expert Opin. Ther. Targets*.- 2012; 16 (1):P.- 103-119.
- [220] Senbanjo L.T.CD44: a multifunctional cell surface adhesion receptor is a regulator of progression and metastasis of cancer cells [Electronic resource]/ L.T. Senbanjo, M.A.Chellaiah//*Frontiers in cell and developmental biology*.- 2017.P.- 5.
- [221] Spectrum of bacterial pathogens and their antibiogram from cases of urinary tract infection among renal disorder patients/ R. Shakya [et al.]// *Nepal Med Coll J*.-2014; 16 (1):P.- 75–79.
- [222] Semiinvasive pulmonary aspergillosis: CT and pathologic findings in six patients/ S.Y. Kim [et al.]// *American Journal of Roentgenology*, 174 (3): 2000.P.-795–798.
- [223] Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis/ Y. Sun [et al.]// *Journal of receptor and signal transduction research*.- 2015; 35 (6):P.- 600-604.

- [224] Synthesis and cytotoxic evaluation of acylated brefeldin A derivatives as potential anticancer agents / B. He [et al.]// *Chemical Biology & Drug Design*.- 2013; 82 (3):P.- 307-316.
- [225] Terrein performs antitumor functions on esophageal cancer cells by inhibiting cell proliferation and synergistic interaction with cisplatin/ Y. Wu [et al.] // *Oncology letters*.- 2017; 13 (4):P.- 2805-2810.
- [226] Unprecedented citrinin trimer tricitinol B functions as a novel topoisomerase II α inhibitor. /L.Du [et al.] // *Journal of medicinal chemistry*.- 2011; 54 (16):P.- 5796-5810.
- [227] Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options./ A.L. Flores-Mireles [et al.]// *Nat Rev Microbiol*.-2015; 13 (5):P.- 269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432.
- [228] Vousden K.H. p53 in health and disease/ K.H. Vousden, D.P. Lane // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*.- 2007;8 (4):P.- 275-283.
- [229] Wentilactone B induces G2/M phase arrest and apoptosis via the Ras/Raf/MAPK signaling pathway in human hepatoma SMMC-7721 cells [Electronic resource]/ Z. Zhang [et al.]// *Cell Death and Disease*.- 2013.P.- 4.
- [230] Wentilactone B from *Aspergillus wentii* induces apoptosis and inhibits proliferation and migration of human hepatoma SMMC-7721 cells/ Z. Zhang [et al.]// *Biol. Pharm. Bull*.- 2012; 35 (11): P.-1964- 1971.
- [231] [231] Zilberberg M.D. Secular trends in gram-negative resistance among urinary tract infection hospitalizations in the United States.- 2000–2009/ M.D. Zilberberg, A.F. Shorr // *Infect Control Hosp Epidemiol*.-2013; 34 (9):P.- 940–946. doi: 10.10.

Список публикации соискателя ученой степени

Статьи в рецензируемых журналах

- [1-М] Зоидбоева Н.З. Манзараи бактериологии микрофлораи шушхо дар беморони дорои пневмонияи музмини номахсус/ Н.З. Зоидбоева, З.М.Зоидбоев, Ш.Ф. Одинаев// Авчи Зухал. Душанбе.- 2019 г.-№4.-С.-67-71.
- [2-А] Зоидбоева Н.З. Иммунологическая характеристика пациентов с микотическим поражением легких/ Н.З.Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев, Ф.И. Одинаев, Н.А. Садуллаева// Журнал здравоохранения Таджикистана. Душанбе.- 2019 г.-№4.-С.- 27-34
- [3-А] Зоидбоева Н.З. Летальный случай пациентки с кандидозом легких/ Н.З.Зоидбоева, Ш.Ф.Одинаев, Н.С.Мирзокаримова, Х.Б.Каюмов// Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – Душанбе.- 2020 г. - №3.-С.- 62-68.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

- [4-А] Зоидбоева Н.З. Микрофлора бронхов и лёгких у пациентов с острой пневмонией/ Н.З. Зоидбоева, Х.Б. Каюмов, Ш.Ф. Одинаев// Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – Душанбе.- 2018. - №4. – С.- 43-45.
- [5-А] Зоидбоева Н.З. Бактериологический состав мокроты у пациентов с хронической пневмонией /Н.З. Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев, З.Б. Бобоходжаева//Материалы 66-й годичной науч.-практ. конф. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Роль и место инновационных технологий в современной медицине», посвященной «Году развития туризма и народных ремесел».-Душанбе.- 2018. – С.-524-525.
- [6-А] Зоидбоева Н.З. Микрофлора легких пациентов с хроническим легочным сердцем/ Н.З. Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев // Тезисы VII Евразийского Конгресса кардиологов. – Ташкент.- 2019.- С.-372-373.
- [7-А] Зоидбоева Н.З. Паразитологическая обусловленность бронхолегочной патологии/ Н.З. Зоидбоева, Н.А. Садуллаева, Ш.Ф. Одинаев // Материалы

Конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе.- 2019. – С.-183.

- [8-А] Зоидбоева Н.З. Микрофлора пациентов с хроническими заболеваниями лёгких/ Н.З. Зоидбоева, Н.А. Садуллаева, Ш.Ф. Одинаев //Материалы Конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе.- 2019. – С.-184.
- [9-А] Зоидбоева Н.З. Микробный пейзаж мокроты пациентов с хроническими заболеваниями лёгких/ Н.З. Зоидбоева, Н.А. Садуллаева //Материалы XIV международной науч.-практ. конф. молодых ученых ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», «Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел». – Душанбе.- 2019. – С.-85.
- [10-А] Зоидбоева Н.З. Оппортунистические инфекции в этиологии бронхолегочных заболеваний /Н.З. Зоидбоева, Н.А. Садуллаева, Ш.Ф. Одинаев // Материалы XIV международной науч.-практ. конф. молодых ученых ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» «Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел». – Душанбе.- 2019. – С.-41.
- [11-А] Зоидбоева Н.З. Микологический пейзаж мокроты при кандидозе легких/ Ш.Ф.Одинаев, Н.З.Зоидбоева, Н.А.Садуллаева// Материалы международной науч.-практ. конф. (67-й годичной), посвященной 80-летию ГОУ « ТГМУ имени Абуали ибни Сино»- Душанбе.- 2019.- С.- 162-164.
- [12-А] Зоидбоева Н.З. Особенности флоры легких у пациентов с хронической неспецифической пневмонией /Н.З.Зоидбоева, Ш.Ф.Одинаев, З.Б.Бобоходжаева, П.Х.Мехмонов // Материалы международной науч.-

практ. конф.(67-й годичной), посвященной 80-летию ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»- Душанбе.- 2019.- С.- 69-70.

- [13-М] Зоидбоева Н.З. Триггерҳои афзоиши сирояти микотики дар
патсиентҳои гирифтори астмаи бронхиалӣ /Х.Б.Қаюмов,
Ш.Ф.Одинаев, С.С.Чалилов, Н.З. Зоидбоева//Авҷи Зухал. Душанбе.- 2018
г.-№1. С.-64-67.