

## **ГЛАВА 2**

---

# **ПОДКОЖНЫЕ МИКОЗЫ ГЛУБОКИЕ, ОСОБО ОПАСНЫЕ И ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ МИКОЗЫ В СПЕЦИАЛЬНОЙ КЛИНИКЕ**

## АКТИНОМИКОЗ В ПРОКТОЛОГИИ

**Багдасарян Л. К.**

*ГКБ № 81*

*Москва*

Принято считать, что актиномикотическое поражение промежности и смежных областей встречается крайне редко. Так, по данным Г. С. Пинзур (1969 г. ), актиномикоз составляет 7,5% среди больных с воспалительными заболеваниями параректальной и ягодичных областей.

В центре глубоких микозов (ГКБ № 81) по архивным историям болезни проанализированы результаты лечения больных актиномикозом промежности, крестцово-копчиковой параректальной и ягодичных областей с января 1997 по январь 2002 года. Всего наблюдалось 216 больных, среди них мужчин было 128 (68,5%), женщин 48 (22,2%), возраст варьировал от 21 до 72 лет, причем трудоспособный возраст составлял 84%. У всех больных отмечено длительное течение заболевания (от 2-х до 12 лет до поступления в ЦГМ) и многократные оперативные вмешательства в анамнезе.

По этиопатогенезу среди больных, изучаемой локализации, мы выделяли пациентов страдающих:

1. проктологической патологией, осложненной актиномикозом (например, свищи прямой кишки различной степени сложности, эпителиальный копчиковый ход со свищами и др. ),
2. актиномикозом промежности и смежных областей без связи с прямой кишкой или первичными отверстиями копчикового хода,
3. сочетанными формами актиномикоза.

По клинической симптоматике и характеру гнойного воспаления различали инфильтративную, свищевую, инфильтративно-свищевую формы.

В свою очередь, каждая из перечисленных форм по распространенности заболевания была ограниченной (в пределах одной анатомической зоны) или распространенной (две и более зон).

У 134 (62%) изучаемых больных, процесс был распространенным, имел признаки инфильтративного воспаления и наличие свищевых ходов. Такое деление, а также определение топографической локализации, имели практическое значение для выбора оптимальной хирургической медикаментозной тактики.

Лечение больных параректальным актиномикозом было комплексным и включало в себя специфический иммуномодулятор актинолизат, антибиотики, общеукрепляющие средства, физиотерапию. Для достижения четкого отграничения очага актиномикоза от здоровых тканей, максимального уменьшения воспаления, повышения общей сопротивляемости организма, крайне важное значение имела тщательная предоперационная подготовка, включающая противовоспалительную терапию, промывание свищей растворами антибиотиков и антисептиков, актинолизатотерапию (по 3 мл в/м 2 раза в неделю, 15-25 инъекций) и ультразвуковую физиотерапию. Радикальные операции в остром периоде при актиномикозе были противопоказанны, однако, при наличии явных участков абсцедирования (размягчения) в по-

раженных тканях перед радикальной операцией производили вскрытие и рациональное дренирование. Оперативное лечение локализованного, ограниченного актиномикоза было одномоментным, а при обширности распространённости процесса — поэтапным, с интервалами между операциями 2-3 месяца. Хирургическая тактика заключалась в широком, в пределах здоровых тканей, радикальном иссечении всех пораженных тканей, включая кожу, подкожную клетчатку, мышцы, фасции, лимфатические узлы. Во время операции особое внимание уделяли свищам, их количеству, форме, разветвленности и их связи с прямой кишкой, т. к. в ряде случаев до операции установление этих факторов оставалось затруднительным. Интраоперационная топическая диагностика включала в себя обязательное зондирование и прокрашивание метиленовой синью или раствором бриллиантового зеленого с 3% перекисью водорода всех свищевых ходов, имеющих, как правило, многочисленные изгибы и разветвления. В процессе работы выявлена важная особенностью актиномикоза, а именно: одновременное поражение двух и даже 3-х анальных крипт, связанных со свищами и инфильтратами, что крайне редко бывает при обычных «банальных» свищах. Подкожно-подслизистые и чрессфинктерные свищи иссекали в просвет кишки, при сложных свищах предпочтение отдавали лигатурной методике. Наряду с «радикальностью» и обширностью иссечения, одним из принципов оперативной техники являлось открытое ведение послеоперационных ран или их частичное ушивание, что позволило исключить нагноение и свести к минимуму рецидивы заболевания.

В послеоперационном периоде лечение ран проводилось по общехирургическим правилам и включало специфическую терапию актинолизатом внутримышечно и наружно.

Таким образом, комплексный подход к лечению больных актиномикозом промежности, параректальных и ягодичных областей позволил достичь полного выздоровления у 160 (74,1%) больных, остальные продолжают наблюдение и поэтапное хирургическое лечение в ЦГМ.

---

## КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

**Багдатыев В. Е., Бурова С. А., Смирнов А. В.**

*Кафедра неотложной медицины РМАПО,  
городская клиническая больница № 81  
Москва*

В последние десятилетия значительно возросла роль *Candida spp.* как возбудителя нозокомиальной инфекции в отделениях интенсивной терапии, в частности, в отделениях общего профиля. Так, с 1980 по 1990 гг в США частота внутрибольничных микозов в университетских клиниках увеличилась почти в 5 раз. По данным исследования, проведенного в 1992-1993 гг в 112 отделениях интенсивной терапии общего профиля в 97 больницах США,

грибы, главным образом *Candida spp.* занимают 4 место среди возбудителей нозокомиальной ангиогенной инфекции и 1-е место при уроинфекции. Нозокомиальная кандидемия возникает у 0,05-0,1% больных, госпитализированных по экстренным показаниям. В отделениях интенсивной терапии общего профиля среди всех нозокомиальных пневмоний 14%- кандидозные. Кандидемия составляет 5-10% от всех случаев сепсиса, развившихся в стационарах. Общая летальность при кандидемии колеблется от 25 до 60%. Системный кандидоз значительно увеличивает продолжительность стационарного лечения — на 8-30 суток. Несмотря на то, что в литературе отсутствуют данные о воздействии смешанной бактериальной / грибковой инфекции, можно полагать, что подобное сочетание более неблагоприятно в отношении летальности. Для ранней диагностики кандидемии очень важным является значение факторов риска ее развития. К ним относят: нарушение целостности кожи, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта; длительная катетеризация венозных сосудов и мочевого пузыря; длительная искусственная вентиляция легких; абдоминальная хирургия; мукозит; диарея; полное парентеральное питание; применение антибиотиков широкого спектра действия и противоопухолевых препаратов; заболевание почек и проведение гемодиализа; трансплантация органов и иммунодефицитные состояния; избыточная масса тела; ожоги и травма; «тяжелые» инфекции.

Кроме того, необходимо знать «отделения риска развития кандидемии». Это в первую очередь отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и взрослых; отделения трансплантации костного мозга и онкологические; хирургические отделения, в которых выполняют операции на органах брюшной полости.

Обладая определенным опытом диагностики и лечения кандидозной инфекции в отделении интенсивной терапии общего профиля, мы считаем, что для раннего определения локального или системного кандидоза следует брать пробы не только крови, но также мочи, из ротоглотки, носа, половых органов.

Для больных групп риска необходимо проведение профилактической или эмпирической терапии флуконазолом в дозе 50 мг ежедневно или через день. При микробиологическом подтверждении кандидоза дозы флуконазола следует увеличить до 300 мг в сутки.

---

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ХРОМОМИКОЗА ОРУНГАЛОМ

**Барабанов Л. Г.**

*Белорусская медицинская академия последипломного образования  
Минск, Беларусь*

Хромомикоз является наиболее частым заболеванием из группы глубоких микозов. В течение 5 лет мы наблюдали в Беларуси 3 больных хромомикозом. Все больные — мужчины в возрасте соответственно 62, 65 и 68 лет. У 2 больных очаг хромомикоза располагался на коже ягодицы, а у 1 больного

— на коже голени. Первичным элементом во всех случаях были бугорки темно — красного цвета. При локализации на ягодицах вблизи начального элемента и на некотором расстоянии от него возникли новые такого же типа элементы. Давность заболевания на момент осмотра у одного больного составляла 2,5, а у другого — 1,5 года. Очаг был представлен бляшкой диаметром 2 x 3 и 2,5 x 3 см. Бляшка возвышалась над уровнем окружающей здоровой кожи, имела неровную поверхность. По периферии очага выявлялись бугорки диаметром в горошину, четко отграниченные друг от друга и окружающей здоровой кожи, местами покрытые желтовато — коричневатой коркой. На отдельных элементах после снятия корок отмечались бородавчато — папилломатозные разрастания. Обоим больным устанавливался предварительный диагноз туберкулеза кожи, однако при проведении гистологического исследования установлен диагноз хромомикоза. Гистологически отмечен акантоз эпидермиса, в дерме как — в сосочковом, так и подсосочковом слоях выявлен значительный инфильтрат из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, эозинофилов и фибробластов. Среди густого инфильтрата отмечались микроабсцессы из лейкоцитов, эпителиоидных клеток без казеозного некроза с гигантскими клетками типа Пирогова-Лангханса по периферии. В микроабсцессах выявлены сферические тельца темно — желтого цвета с двухконтурными толстыми стенками, расположенные одиночно.

У больного с очагом на голени давность заболевания составила около 9 месяцев. Первичным элементом также был бугорок, вокруг которого затем появились 5 элементов такого же типа и размеры очага составили 1,5 x 2 см. Корочек в очаге не отмечено, что, по — видимому, связано с использованием для наружной терапии дезинфицирующих мазей. Диагноз также был установлен после гистологического исследования. На основании клинических и гистологических данных всем трем пациентам установлен диагноз хромомикоза, бугорковой и бугорково — бляшечной формы.

Для лечения заболевания больные получили препарат орунгал, большая часть которого была выделена представительством фирмы Янссен-Силаг в Беларуси. Пациенты с очагами на ягодицах получали только консервативное лечение. Орунгал назначался по 200 мг 2 раза в день в течение 2 месяцев, а затем по 100 мг 2 раза в день 4 месяца (фирма рекомендует — 6 месяцев). Отчетливый регресс элементов отмечен уже через 1 месяц после начала лечения — очаги уменьшились в размере, бугорки уплостились и через 2 месяца сравнялись по рельефу с окружающей здоровой кожей. К концу 4 месяца терапии отмечались лишь шелушение и пигментация на месте бывших бляшек. К концу лечения очаги разрешились бесследно. Наблюдение за больными в течение 3 и 3,5 лет позволило констатировать полное выздоровление. Третьему больному с очагом на голени лечение было начато орунгалом в дозе 200 мг 2 раза в сутки и к концу первого месяца отмечен значительный регресс элементов, что позволило предпринять хирургическое иссечение очага. Затем доза орунгала была снижена до 200 мг в сутки, а курс лечения проведен в течение 4 месяцев. Наблюдение в течение 1 года дает основания утверждать полное излечение заболевания.

Таким образом, наш опыт использования орунгала для лечения больных бугорково-бляшечной формой хромомикоза показывает его высокую эффективность как в виде монотерапии, так и в сочетании с хирургическим иссечением очага. Предоперационное назначение орунгала позволяет уменьшить размеры иссекаемого очага поражения, а радикальное иссечение очага позволяет сократить общую продолжительность приема препарата.

---

## РОЛЬ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* В РАЗВИТИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

**Бажукова Т. А., Лебедева О. В., Анисимова Е. Н.,  
Чумакова Г. Н., Буланов Р. Л., Малыгина О. Г.**

*Областная детская клиническая больница,  
Архангельск*

В последние годы возросла роль грибов рода *Candida* в развитии гнойно-воспалительных процессов у новорожденных. Это связано прежде всего с возрастанием грибковой этиологии в возникновении различных воспалительных процессов у матерей связанных с участием данных грибов. Таким образом, представляет интерес изучение высева грибов рода *Candida* из различных биологических субстратов у новорожденных госпитализированных в областную детскую больницу с различными заболеваниями. В связи с этим нами было проведено микологическое исследование у 1617 новорожденных госпитализированных в 1 и 2 соматические отделения ОДКБ. Среди обследованных детей преобладали пациенты с инфекциями мочевыводящих путей (670 новорожденных), дети с респираторной патологией составили 262 ребенка, с конъюнктивитами 253 человека, 98 с омфолитами, у 96 новорожденных было подозрение на внутриутробную инфекцию, 121 ребенок были с различной степенью недоношенности, 53 ребенка поступили по поводу гнойных поражений кожи и у 58 поражения нервной системы. Исследования проводились с 2000 по 2002 годы.

Анализ полученных данных позволил установить, что грибы рода *Candida* выделяли в среднем у 9,2% новорожденных. Выявлена зависимость частоты выделения изучаемых грибов от нозологии, так чаще грибы выделяли при респираторной патологии (22,1%) и у недоношенных детей (19%), реже грибы *Candida* высевали при гнойных поражениях кожи (15,1%) и внутриутробных инфекциях (9,4%), со слизистой глаз грибы обнаруживали у 7,9% пациентов, из ликвора грибы регистрировали в 5% случаев, при уроинфекциях в 4,9% и из пупочной ранки лишь у 4,1% обследованных детей. Чаще грибы рода *Candida* выделяли в 2001 году в среднем у 9,7% пациентов. Отмечалось колебание частоты их высева от 3,2% при уроинфекциях до 25,7% при недоношенности. Следовательно, можно уверенно сказать, что гри-

бы рода *Candida* являются этиологическими агентами развития различных гнойно-септических процессов у новорожденных.

Нами за анализируемый период было выделено от новорожденных 147 культур изучаемых грибов. Анализ видового пейзажа грибов позволил выявить преобладание *C. albicans* (73,7%), остальную долю составили грибы *C. tropicalis* (15,1%), *C. kefyr* (5,9%) и *C. krusei* (5,1%). Динамика видового пейзажа данных грибов позволила выявить снижение удельного веса выделения вида *C. albicans* с 75% до 66,7% случаев. В то же время отмечено возрастание удельного веса *C. tropicalis* в 3 раза (с 7,1 до 22,2%), и снижение высева *C. krusei* с 12 до 5,5%. Частота выявления *C. kefyr* оставалась практически в равных соотношениях и колебалась незначительно от 5,4 до 7,1%. Таким образом, наблюдается возрастание доли участия грибов *Candida* «non-albicans».

У всех выделяемых грибов проводили определение чувствительности в противогрибковым препаратам (леворин, нистатин, амфоглюкамин, амфотеррицин В, низорал, дифлюкан и клотримазол). Нами было установлено, что все выделяемые грибы рода *Candida* имели высокую чувствительность к нистатину (от 70,4% до 82,7%) исключение составляли *C. krusei*, лишь 14,2% выделенных штаммов были чувствительны к данному препарату. Практически все выделенные штаммы грибов *Candida* были резистентны к клотримазолу и амфоглюкамину. Чувствительность к низоралу также была невысокой и колебалась от 14,2% (*C. krusei*) до 31,3% (*C. kefyr*). Чувствительность к дифлюкану варьировала от 0 (*C. krusei*) до 44,8% (*C. tropicalis*).

Таким образом, грибы рода *Candida* являются этиологическими агентами при развитии гнойно-септических процессов у новорожденных. В связи с этим необходимо проводить микологическое исследование биологических субстратов при данной патологии у новорожденных с обязательным проведением идентификации выделяемого гриба и определения его чувствительности к антимикотикам для назначения целенаправленной этиотропной терапии.

---

## КАНДИДОЗ ЛОР-ОРГАНОВ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СПИД

**Бессараб Т. П., Мокина Т. А.**

*Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД,  
Москва*

ВИЧ-инфекция и СПИД уже вошли в десятку главных причин смертности в мире. В дальнейшем, урон, наносимый этой болезнью, будет еще больше. Во-первых, потому что ВИЧ-инфекция распространяется очень быстро. Во-вторых, потому, что многие годы уйдут на разработку эффективной вакцины и еще больше времени — на поиск средств для лечения, несмотря на большие успехи в создании современных антиретровирусных препаратов.

В России проблема ВИЧ-инфекции в оториноларингологии интенсивно изучается с середины 90-х годов. Выделены и описаны СПИД-индикаторные заболевания, симптоматика поражения ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных.

Известно, что подавляющее большинство ВИЧ-инфицированных пациентов колонизированы *Candida*, при этом часто у миконосителей выявляются мицеллярные формы гриба без какой-либо клинической симптоматики. Среди выделенных и описанных СПИД-индикаторных заболеваний кандидоз — одна из оппортунистических инфекций — является наиболее распространенным признаком и регистрируется у ВИЧ-инфицированных в стадии лимфаденопатии в »45% случаев, а при СПИД — в 85–95%. Более чем у 60% больных в течение 3 месяцев после лечения возникает рецидив. Более 15% больных СПИД страдают кандидозным эзофагитом.

Кандидоз — острое или хроническое поражение слизистых оболочек носа и его придаточных пазух, полости рта, глотки, пищевода, гортани, трахеи, среднего уха, вызванное диморфными грибами рода *Candida*. Наибольшее значение в развитии грибковой патологии у человека при ВИЧ-инфекции имеют кандидозы, обусловленные *C. albicans* var. *albicans*, *C. albicans* var. *stellatoidea*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitanae*. В последнее время возрастает число штаммов *C. albicans*, устойчивых к флюконазолу. У ВИЧ-инфицированных более 90% всех кандидозов вызывает *C. albicans* серотипа В. Следует отметить наличие кандидо-бактериальной ассоциации (*S. aureus*, *S. anginosus*, *S. agalacticae*). При умеренных нарушениях иммунитета, как правило, поражается ротоглотка и полость носа, при тяжелом иммунодефиците развивается глубокий кандидоз с поражением пищевода, гортани и нижних дыхательных путей. Через альтерированную слизистую грибы могут проникать в кровь, вызывая фунгемию и сепсис.

По данным Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД в настоящее время орофарингеальный кандидоз — наиболее распространенная патология ЛОР-органов при ВИЧ-инфекции на стадии первичных проявлений (острая лихорадочная фаза — ст. IА, персистирующая генерализованная лимфаденопатия — ст. IВ); вторичных заболеваний (ст. IIIА–В). Орофарингеальный кандидоз может иметь место и при бессимптомном носительстве ВИЧ (ст. IБ), но, безусловно, чаще эта патология развивается при снижении абсолютного количества  $CD4^{+}$ -лимфоцитов в крови  $<200/mL$ . Кандидоз полости рта и глотки у ВИЧ-инфицированных указывает на прогрессирование заболевания.

За период 1996–2002 гг. мы наблюдали более 300 клинических случаев кандидоза ЛОР-органов: орофарингеальный кандидоз 73,9%; ангулярный хейлит 18,1%; кандидозный глоссит (включая ромбовидный глоссит и «резиновый» язык) 5,8%; кандидозный риносинусит 4,5%; кандидозный средний отит (мастоидит) 0,9%; кандидозный эзофагит 11,9%; кандидоз гортани 1,9%; кандидоз трахеи 0,4%. Последние три формы кандидоза рассматриваются как СПИД-индикаторные, так как они редко развивается при абсолютном количестве  $CD4^{+}$ -лимфоцитов в крови  $>100/mL$ .

Анализ жалоб обследованных лиц с орофарингеальным кандидозом показал, что чаще всего они жаловались на сухость, жжение и першение в горле, ощущение инородного тела в горле. Клиническим проявлением орофарингеального кандидоза чаще всего являлся псевдомембранозный мукозит («молочница»), также отмечался острый эритематоз, хронический атрофический кандидоз и хронический гиперпластический кандидоз. Объективно при эндоскопии отмечался отек и гиперемия слизистой оболочки с творожистыми, легко снимающимися беловатыми наложениями. Яркие клинические проявления кандидоза ЛОР-органов, как правило, имели место при снижении абсолютного содержания  $CD4^+$ -лимфоцитов  $<50/mL$  и высоком уровне вирусной нагрузки. Дифференциальный диагноз при псевдомембранозном кандидозе проводился с «волосатой» лейкоплакией языка, рта; герпетической инфекцией; остроконечными кондиломами; географическим языком; волосатым черным языком; красным плоским лишаем; травматическим повреждением слизистой оболочки зубами; медикаментозным (аллергическим) стоматитом; сифилитическими папулами; при атрофическом кандидозе — с красным плоским лишаем. Этиологическая верификация позволяет установить вид возбудителя при посеве, а микроскопия препарата, обработанного гидроксидом калия, обнаруживает нити псевдомицелия и почкующиеся клетки *Candida spp.*

В развитии кандидоза обращает на себя внимание неблагоприятный преморбидный фон: язвенно-некротическая форма герпетической инфекции, туберкулез, цитомегаловирусная инфекция, саркома Капоши, анемия, ВИЧ-энцефалопатия, *wasting*-синдром. Установить продолжительность ВИЧ-инфицирования нередко не представлялось возможным. Всем больным была проведена фунгицидная терапия по разным схемам и лечение, как правило, было высокоэффективным.

Своевременная диагностика и рациональная фунгицидная терапия позволяют избежать осложнений и улучшают качество жизни больных ВИЧ-инфекцией.

---

## МОНИТОРИНГ СИСТЕМНОГО МИКОЗА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ

**Бронин Г. О., Демина А. М., Высоцкая Т. А., Харазова Л. В.,  
Бойко Н. Б., Тимаков А. М., Минаев В. А., Кондратчик К. Л.**

НИИ Детской гематологии МЗ РФ, ГосНИИ Биологического  
Приборостроения, Российский Государственный Медицинский Университет,  
ДГКБ № 13 имени Н. Ф. Филатова, Морозовская ДГКБ  
Москва

Системный микоз является наиболее частым осложнением современной полихимиотерапии гемобластозов. Рутинные методы диагностики системной грибковой инфекции (выделение и идентификация возбудителя из сте-

рильных источников) малоэффективны и требуют временных затрат. Поэтому в последнее время широко распространена практика раннего эмпирического назначения противогрибковых препаратов широкого спектра действия (на основе амфотерицина В). Кроме того, культуральные исследования неприменимы для мониторинга с целью изучения системного микоза и оценки эффективности его терапии, поскольку в условиях раннего и агрессивного применения антимикотиков невозможно получить диагностически доступную для данного метода концентрацию грибов в кровяном русле. В последние годы широко изучаются некультуральные методы диагностики, не обладающие указанными недостатками.

Целью нашего исследования явилась оценка некоторых информативных показателей сыворотки больных с диссеминированным микозом в динамике в процессе лечения. Была выбрана когорта детей (15 человек) от 2 до 14 лет, больных острым лейкозом, получавших различные блоки полихимиотерапии. Осуществлялся забор сыворотки крови каждые 48 часов после окончания блока на протяжении всего периода аплазии кроветворения вплоть до нормализации гемограммы и клинического статуса больного (96 проб). Пробы сыворотки были подвергнуты анализу с целью определения уровней некоторых моносахаров (D-арабинитола, маннозы, галактозы, маннитола), являющихся частью клеточной стенки или метаболитами грибов. Уровень свободных сахаров определялся методом газожидкостной хроматографии с применением пламенно-ионизационного детектора. Анализ выполнялся на кварцевой капиллярной колонке с неподвижной метил-силиконовой фазой длиной 25 м и диаметром 0,2 мм. Углеводы анализировали в виде триметилсиаловых производных с последующей экстракцией гексаном. Одновременно фиксировались основные показатели состояния больного (лихорадка, мукозит, микотические очаги в органах, уровни гранулоцитов и креатинина сыворотки). Кроме непосредственного определения уровней сахаров проводилась оценка интегральных показателей (соотношения D-арабинитола и креатинина, галактозы и маннозы). Результаты оценивались с помощью специальной программы, позволяющей создавать и проводить статистическую обработку клинических и хроматографических показателей, в системе компьютерной математики MathCAD 2000.

Отмечалась жесткая корреляция между уровнями маннозы и галактозы сыворотки крови и степенью мукозита, глубиной и длительностью аплазии. При повторении данного исследования в динамике в процессе лечения мы также отмечали корреляцию клинических и хроматографических показателей. Это позволило нам сделать вывод о высокой чувствительности данных показателей (галактозы и маннозы) для определения тяжести микоза. Данный метод оказался также высоко специфичным для диагностики микоза: в пробах сыворотки, взятых у тех же детей в период клинического благополучия, не отмечалось повышения уровней исследуемых моносахаров. В меньшей степени отмечалась корреляция уровней галактозы и маннозы и температуры тела в день забора крови.

Уровень D-арабинитола сыворотки и соотношение D-арабинитол/креатинин, используемые достаточно часто в последние годы в широкой клини-

ческой практике для экспресс-диагностики микоза, в нашем исследовании не показали значимой корреляции с основными клиническими признаками грибковой инфекции: степенью мукозита, глубиной и длительностью нейтропении. Однако при этом не отмечено повышения уровня D-арабинитола у тех же детей в отсутствие клинических признаков грибковой инфекции. Это может свидетельствовать о специфичности метода и необходимости использования определения уровня D-арабинитола наряду с уровнями галактозы и маннозы для комплексной оценки течения системного микоза у детей.

При определении уровня маннитола в сыворотке крови, являющегося маркером аспергиллезной инфекции, мы не обнаружили стойкого повышения данного показателя в серии проб у каждого исследуемого пациента. При этом мы не наблюдали и клинико-рентгенологических признаков инвазивного аспергиллеза ни у одного из исследуемой группы больных. У многих больных мы отмечали резкие спонтанные повышения уровня маннитола сыворотки, остававшиеся единичными и в серии проб в дальнейшем не повторявшиеся. Мы не отмечали при этом также никаких резких изменений в клиническом статусе больного, и лишь некоторые из этих пиков можно было связать с назначением содержащих маннитол препаратов. Это позволило сделать нам вывод о низкой специфичности маннитола при единовременном определении его уровня в сыворотке. Вместе с тем, значение определения профиля маннитола, особенно для диагностики аспергиллезной инфекции, требует дальнейшего изучения.

При исследовании серий проб в процессе лечения отмечалась жесткая корреляция между изменениями уровней моносахаров и коррекцией терапии. Мы наблюдали резкие изменения хроматограмм во время увеличения, уменьшения доз, отмены и смены препарата. Таким образом, определение моносахаров крови дает возможность оценки эффективности и адекватности проводимой терапии. Кроме того, было отмечено появление повышенных уровней моносахаров прежде проявления клинических признаков микоза. Это может свидетельствовать о том, что данный метод открывает возможности для ранней диагностики и раннего начала лечения грибковой инфекции. Мы отмечали также сохранявшиеся повышенные уровни моносахаров после исчезновения клинических признаков микоза и нормализации гемограммы. В ряде случаев в дальнейшем это приводило к появлению очагов в печени и селезенке, более тяжелому и активному обострению микоза во время следующего периода аплазии кроветворения. Контроль профиля моносахаров позволяет избежать ранней отмены антифунгальных препаратов после нормализации клинической картины заболевания, а также чрезмерно продолжительной противогрибковой терапии и, как следствие, ее осложнений.

Выводы: моносахара сыворотки крови являются информативными показателями течения системного микоза.

Для корректной оценки течения грибковой необходимо исследование серии моносахаров многократно в процессе лечения.

Определение профиля моносахаров позволяет осуществлять мониторинг системного микоза, а также контроль проводимой терапии.

## ОТОМИКОЗЫ

**Бурова С. А., Макова Г. Н., Клешнин Д. А.**

*Центр глубоких микозов, ГKB № 81  
Москва*

Удельный вес отомикозов среди отитов другой этиологии, по данным НИИ оториноларингологии, составляет 18% у взрослых и 26% — у детей. Встречаются грибковые поражения ушной раковины, наружного слухового прохода, среднего уха и даже послеоперационных полостей.

Многочисленные исследования показали недостаточную осведомленность населения о путях распространения грибковой инфекции и мерах ее профилактики. В свою очередь, не все врачи-оториноларингологи хорошо знакомы с данной патологией. Поэтому в нашу клинику часто обращаются больные с хроническим рецидивирующим процессом, как правило, развившимся на фоне неадекватно проводимой антибиотикотерапии.

Под наблюдением находилось 38 пациентов, из них: у 4 было поражение наружного слухового прохода, у 15 — среднего уха и у 19 отмечено поражение грибковой инфекцией слухового прохода и среднего уха одновременно. При микробиологическом исследовании отделяемого из уха обнаруживали дрожжеподобные грибы кандиды (12), плесневые грибы аспергиллы и пенициллы (34), бактериальную флору, в том числе актиномицеты (16).

При подборе комплексной терапии руководствовались выделенной микрофлорой, чувствительностью к антибиотикам, давностью заболевания, глубиной поражения, данными иммунограммы и др. Из противогрибковых средств предпочтительным был препарат «Орунгал» по 100 мг внутрь 14–21 дней. Наружно применяли раствор нитрофунгина, микозон 2% крем, тридерм и экзодерил. В качестве иммуномодулятора назначали актинолизат по 3 мл 2 раза в неделю 10 инъекций, эхинацею внутрь и внутримышечно. Использовали гомеопатические препараты, содержащие микродозы серы. По показаниям проводили физиопроцедуры, антибактериальную и десенсибилизирующую терапию.

После одного курса лечения выздоровление населения наступило у 32 (84,2%) больных, улучшение — у 6 (15,8%).

---

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

**Кулагин В. И., Бурова С. А.**

*РГМУ, ЦГМ, ГKB № 81  
Москва*

За последнее 1,5 года в Московском центре глубоких микозов было обследовано и пролечено 442 больных (148 мужчин, 294 женщин) в возрасте от 65 лет до 81 года, страдающих поверхностными или глубокими формами

микозов, в том числе кандидозом кожи (9), онихомикозом (98), кандидозным бронхитом (102), кандидозной пневмонией (45), фарингомикозом (39), смешанным пневмомикозом (16), аспергиллезом (21), отомикозом (2), диссеминированным кандидозом (31), кандидозным стоматитом и глосситом (52), эзофагитом (2), кандидозом мочевыделительной системы (13), кандидозным вульвовагинитом (4), кандидозом желудочно-кишечного тракта (2), споротрихозом (2), феогифомикозом (4). У 9 (2%) больных была выявлена анемия, у 17 (4%) — хронический пиелонефрит, у 24 (5,45%) — сахарный диабет (СД).

Необходимо отметить, что, по данным Комитета экспертов ВОЗ, сахарный диабет является серьезным фактором риска развития грибковых заболеваний. Поражение сосудов нижних конечностей у больных СД происходит в 20 раз чаще, чем у здоровых лиц. Снижение кровотока в нижних конечностях — также немаловажный фактор риска развития онихомикозов.

Важными патогенетическими факторами, создающими благоприятные условия для возникновения и более тяжелого течения грибковых заболеваний, являются длительная декомпенсация СД, диабетическая полинейропатия, тканевая гипоксия, расстройство системы гемостаза, нефропатия, нарушение липидного обмена, жировая дистрофия печени, а также ослабление защитных сил организма за счет резкого снижения показателей Т-клеточного иммунитета.

Учитывая наличие основной и сопутствующей патологии, хронизацию процесса и давность заболевания, больные нуждаются в назначении комплексных схем этиопатогенетического лечения.

Кроме системных антимикотических препаратов пациенты получали общеукрепляющую терапию, направленную на подъем защитных сил организма (стимуляторы Т-клеточного иммунитета, гипофиза, комплекс витаминов с макро- и микроэлементами).

Больным СД необходим регулярный контроль гликемии, коррекция уровня сахара путем парентерального введения инсулина или приема таблетированных форм сахароснижающих препаратов, коррекция сосудистых изменений, прием антиоксидантов и гепатопротекторов.

Все лекарства, в том числе и антимикотики системного действия, применяли с учетом замедления фармакокинетических процессов в стареющем организме — от процесса всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте до экскреции и элиминации его из организма через почки. Лечение поверхностных и глубоких микозов антимикотиками проводили на минимальных и сниженных дозах, так как у большинства больных имела место патология печени и снижение активности печеночных ферментов, а следовательно, была высока вероятность развития токсических реакций.

Курс лечения системными антимикотиками (орунгал, ламизил) составлял 2-2,5 месяца. Особого внимания заслуживает назначение пульс-терапии орунгалом больных онихомикозами, у которых нередко выявлялось несколько возбудителей (от 1 до 4), что было вполне адекватным, учитывая широкий антимикотический спектр этого препарата. Для лечения висцеральных микозов использовали дифлюкан (50-200 мг в сутки, 7-14 дней), орунгал (100 мг 2 раза в сутки, 10-20 дней), ламизил в сочетании с азолами

в половинных дозах, амфотерицин В (ингаляторно по 25000 ЕД 2 раза в сутки, 10-14 дней).

Применение наружных противогрибковых средств (лаки «Батрафен», «Лоцерил») позволяло сократить прием антимикотиков системного действия. В качестве самостоятельного лечебного мероприятия эти препараты были эффективны лишь при небольшой давности заболевания и без выраженного гиперкератоза ногтевых пластинок.

При лечении кандидоза кожи применяли 2% крем «Низорал», спрей «Ламизал», 1% крем «Батрафен», мазь «Клотримазол».

Снижение доз антимикотиков, дифференцированные курсы лечения в условиях физиологического старения органов и тканей у пожилых людей не приводили к уменьшению эффективности терапии.

---

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ СИСТЕМНЫХ МИКОЗОВ

**Бурова С. А., Курбатова И. В.**  
Центр глубоких микозов ГKB № 81  
Москва

В настоящее время в мире описано и изучено более 69000 видов грибов. Возбудителями заболевания человека признаны 400 видов, 100 из которых выделяются наиболее часто. Особую тревогу у клиницистов вызывает рост оппортунистических системных микозов, которые обычно возникают на фоне основного заболевания, осложняя его течение. Ежегодно в мире насчитывается около 2 млн случаев системных микозов, смертность при этом составляет 0,1%.

К классическим оппортунистическим системным микозам относятся: системный кандидоз, криптококкоз, аспергиллез, пенициллиоз, системный псевдоаллергический, системный гистоплазмоз, системный феогифомикоз, зигомикоз. В нашей стране из перечисленных заболеваний часто встречаются кандидоз и аспергиллез, редко — пенициллиоз, зигомикоз, криптококкоз и некоторые другие микозы.

В клинической микологии возбудителей системных микозов объединяют в различные группы на основе их клинико-морфологических признаков: 1) дрожжеподобные грибы: *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Trichosporon spp.*, и др.; 2) мицелиальные гиомицеты *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.*, *Acremonium spp.*, *Fusarium spp.*, *Cladosporium spp.*, *Cunninghamella spp.* и др.; 3) мицелиальные зигомицеты *Mucor spp.*, *Absidia spp.*, *Rhizopus spp.*, и др.; 4) диморфные грибы (*Sporothrix schenckii*, *Penicillium marneffeii*, *Blastomyces dermatitidis* и др.).

В Центре глубоких микозов за последние 5 лет было обследовано 4438 больных, из них у 1369 (30,8%) пациентов подтверждено грибковое заболевание. Установлены следующие диагнозы: кандидоз — 920 (67,2%) случаев,

аспергиллез — 185 (13,5%), смешанные микозы (кандидоз и аспергиллез, кандидоз и геотрихоз) — 169 (12,3%), геотрихоз — 41 (3%), редкие микозы (пенициллиоз, гиагофимикоз, псевдоаллешерииоз и др.) — 54 (4%) случая.

Лабораторное микологическое исследование различного патологического материала проводилось классическими методами культуральной диагностики в сочетании с исследованиями мазков препаратов, окрашенных по Граму. При установлении диагноза кандидоза учитывались количественные нормативы содержания грибов *Candida* в различном патологическом материале у здоровых людей. В некоторых случаях наличие системного микоза подтверждалось при исследовании гистологических препаратов, окрашенных по Гомори-Грокотту, гематоксилин — эозином и др.

Таким образом, культуральные исследования являются достаточно эффективными и недорогими методами диагностики системных микозов. Для более быстрого и более точного диагноза грибкового заболевания оптимальным является комплексный подход к диагностике оппортунистической инфекции, основанный на сочетании культуральных, гистологических, иммунологических и молекулярно-биологических методов.

---

## ПОДКОЖНЫЕ МИКОЗЫ (ХРОМОМИКОЗ, СПОРОТРИХОЗ)

**Бурова С. А.**

*Центр глубоких микозов ГKB № 81  
Москва*

Принято считать, что хромоммикоз (ХМ) и споротрихоз (СТ) встречаются редко, однако за последние годы зарегистрированы десятки случаев этих заболеваний, которые из-за глубины поражения по международной классификации относятся к подкожным микозам (Subcutaneous mycoses).

Мы наблюдали 32 случая ХМ и 8 случаев СТ. Почти все больные до направления в наш Центр длительное время ошибочно лечили по поводу хронической пиодермии, туберкулеза кожи, гранулирующих язв, гидраденита, фурункулеза, саркомы, микробной экземы, псориаза и др.

Методы лечения ХМ и СТ зависят от стадии и формы заболевания. Так, при локализованных формах лечение более эффективно, чем при диссеминированных. Применяемая схема комплексного лечения, разработанная нами, включала противогрибковые и антибактериальные лекарственные препараты, общеукрепляющую и симптоматическую терапию, ангиопротекторы, препараты йода, дезинтоксикационные средства, электрокоагуляцию и криотерапию, хирургическое лечение, местное применение наружных средств.

Из противогрибковых препаратов для лечения ХМ и СТ мы использовали амфотерицин Б, 5-флюороцитозин (анкотил), кетоконазол, ламизил,

орунгал, а также противопаразитарный препарат «Тиабендазол». Наиболее эффективными из современных препаратов оказались итраконазол и тербинафин.

Механизм действия орунгала основан на ослаблении эргостерола — компонента клеточной мембраны гриба. Локализованные формы ХМ лечивали за 3 месяца итраконазолом в дозе 200 мг в сутки с криотерапией жидким азотом, а распространенные формы — по 400 мг в сутки. Препарат был показан также при СТ в дозе 100-200 мг/д (3-7 месяцев).

Тербинафин (ламизил) благодаря выраженной липофильности и концентрации в коже и подкожной клетчатке, оказывал фунгицидное действие на возбудители ХМ и СТ. Мы назначали Ламизил по 250 мг в сутки в течение 1-2 месяцев. После достижения клинического улучшения, исчезновения островоспалительных явлений, уменьшения выделения гноя прибегали к оперативному лечению, активно использовали антибиотики, витамины, физиотерапию и наружное лечение, заключающееся в обработке пораженных участков кожи перекисью водорода, антисептиками, наложении повязок с 10% спиртовым раствором йода, жидкостью Кастеллани, раствором бриллиантовой зелени, амфотерициновой мазью и др.

---

## ПСЕВДОАЛЛЕШЕРИОЗ — РЕДКИЙ ПОДКОЖНЫЙ МИКОЗ

**Бурова С. А., Курбатова И. В., Локшина И. М.**

*Центр глубоких микозов, ГКБ № 81*

*Москва*

Микроскопические грибы, относящиеся к условно-патогенным микроорганизмам, широко распространены в окружающей среде: почве, воде, воздухе, помещениях, на органических остатках, растениях, продуктах питания и т. д.

Экзогенное внедрение инфекта в организм человека при вдыхании спор, травматическом повреждении кожи и подкожной клетчатки, полостных операциях, переломах, огнестрельных ранениях, катетеризации сосудов и т. д. может привести к развитию грибкового заболевания.

Среди возбудителей микозов у человека все чаще выявляются редкие виды грибов, одним из которых является *Pseudallescheria boydii*.

Отличительной особенностью возбудителя псевдоаллешериоза является наличие в культуре характерного конидиального аппарата. Поэтому для диагностики псевдоаллешериоза требуется лабораторное культуральное исследование гноя, гнойных корок, чешуек кожи и экссудата из очага поражения. *P. boydii* прекрасно растет на общепринятых в микологической лаборатории средах при температуре от 26 до 37° С в течение 10 дней. В культуре образуются быстрорастущие мицелиальные колонии серовато-белого цвета, со временем темнеющие.

В Центре глубоких микозов (ЦГМ) мы наблюдали несколько случаев псевдоаллергического поражения кожи и подкожной клетчатки, которые впервые зарегистрированы в нашей стране.

Лечение этих больных было успешным и включало системный антимикотик орунгал, наружную и физиотерапию, а также хирургические методики.

Операции проводились после тщательной медикаментозной подготовки и заключались в иссечении патологических тканей в пределах видимо здоровых тканей с наложением сближающих накожных швов под внутривенным наркозом.

---

## ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СИСТЕМНЫХ МИКОЗОВ

**Бурова С. А.**

*Центр глубоких микозов ГKB № 81  
Москва*

Кандидозная инфекция является наиболее изученной и более частой среди другой грибковой патологии внутренних органов и систем. Микробиологическое подтверждение кандидоза (К.) является обоснованием назначения противогрибкового лечения, однако, известно, что кандидоз при жизни по ряду причин часто установить не представляется возможным, поэтому вопрос об эмпирической терапии остается актуальным.

Цель исследования. Изучение эффективности проведения эмпирической антифунгальной терапии в группах риска по развитию грибковых осложнений.

Материалы и методы. Обследовано 17 пациентов: 8 больных с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, 2 — после трансплантации почек, 6 — в отделениях интенсивной терапии, 1 больной бактериальным сепсисом. Для проведения эмпирической терапии был выбран флуконазол (дифлюкан), который по сравнению с другими имидазолами и полиеновыми антимикотиками выгодно отличается крайне низким уровнем побочных действий и высокой противогрибковой активностью. Проводили лечение дифлюканом, не отменяя, но максимально снижая антибактериальную, гормональную и цитостатическую терапию.

Результаты исследования. Изучены клинические проявления основных заболеваний, иммунный и гормональный статус. Выявлен высокий риск развития форм К., таких как диссеминированный К., кандидемия, К. эндокардит, К. межпозвоночных дисков, К. дыхательной, пищеварительной и мочевыделительной систем. Всем больным назначали дифлюкан в дозе 50-200 мг в день от 2 недель до 1 месяца. Под влиянием эмпирической противогрибковой терапии удалось предотвратить грибковые осложнения у 11 (64,7%) больных. Выводы: 1. Назначение противогрибковой терапии в группах риска является обязательным. 2. Степень эффективности зависит от тяжести заболевания и правильно подобранной дозы дифлюкана.

## **ТЕРАПИЯ КАНДИДОЗА ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ ТЕСТИРУЕМЫМИ ДОЗАМИ НИСТАТИНА, ОПРЕДЕЛЯЕМЫМИ ИНДИВИДУАЛЬНО В ПРОЦЕССЕ НЕИНВАЗИВНОГО ЭКСПРЕСС- МЕТОДА**

**Джумаева Н. Э., Ибадова Г. А.**

*НИИ Эпидемиологии, Микробиологии и Инфекционных Заболеваний  
МЗ Р. Узбекистан, Ташкент, Узбекистан*

В течении последних десятилетий регистрируется увеличение заболеваемости микозами, из них наиболее распространенным является кандидоз. Нами проведено исследование терапии кандидоза органов пищеварения тестируемыми дозами противогрибкового препарата нистатин, определяемыми индивидуально в процессе электропунктурной диагностики по Р. Фоллю. Исследования включали: микроскопические и культуральное изучение смыва (соскоба) со слизистой ротоглотки, посева кала. Проводили эндоскопические исследования со взятием гистологического образца тканей пищевода, желудка. Бактериологические исследования (посев) из зева, кала проводили с целью изучения сопутствующего микробного пейзажа. С целью определения разовых и суточных доз фармакологических препаратов был применен метод электропунктурной диагностики по Р. Фоллю (ЭАФ). Известна методика «медикаментозного тестирования» по ЭАФ разовых доз фармакологических препаратов. Впервые нами в процессе проводимых исследований были разработаны и запатентованы метод тестирования суточных доз фармакологических препаратов, а также новый подход к тестированию разовых и суточных доз препарата нистатин у больных с кандидозом органов пищеварения. Всего с подозрением на грибковую инфекцию было обследовано 67 больных, из них у 45 больных в возрасте 18-45 лет был установлен диагноз кандидоз. Основная группа из 27 больных (10 мужчин, 17 женщин) была пролечена тестируемыми дозами нистатина. Контрольная группа из 18 больных (6 мужчин, 12 женщин) получала нистатин в общерекомендуемых дозах по обычной схеме. Клинико — лабораторные данные позволили нам диагностировать следующие клинические формы кандидоза органов пищеварения: орофарингеальный кандидоз у 9 больных: у 5 (18,5%) в основной группе и у 4 (22,2%) в контрольной группе; кандидозный эзофагит у 2 (7,4%) больных основной группы; кандидоз желудка у 9 больных: у 5 (18,5%) больных основной и у 4 (22,2%) больных контрольной групп и кандидоз кишечника у 25 больных: у 15 (55,5%) больных основной и у 10 (55,5%) больных контрольной групп. Бактериальная флора была представлена штаммами *Streptococcus viridans* и *Staphylococcus aureus* и их ассоциациями у 72% больных. Клинические проявления заболевания у наших больных не отличались от клиники заболевания другой этиологии и протекали типично. Дополнительными признаками заболевания были наличие рыхлых налетов белого цвета у корня языка и на задней стенке глотки у больных с орофарингеальным кандидозом. У больных с кандидозом пищевода при проведении эзофагогастроскопии (ЭГС) определилось наличие

разрыхленной и гиперемированной слизистой с многочисленными округлыми белыми налетами размером от 2-4 мм. У больных с кандидозом желудка при ЭГС имели место признаки эрозивного гастрита и эрозивного бульбита. У части больных на поверхности складок желудка регистрировалось наличие фибриновых наложений. Нами, для проведения терапии кандидоза органов пищеварения был выбран полиеновый антибиотик нистатин. Низкая всасываемость, выведение значительной его части из желудочно-кишечного тракта в неизменном виде позволили использовать этот препарат в дозах, значительно превышающие рекомендуемые. «Медикаментозное тестирование» с подбором разовых и суточных доз нистатина показало, что рекомендуемые в лечебной практике дозы этого препарата для терапии кандидоза органов пищеварения не соответствуют полученным в процессе ЭАФ-диагностики данным. Так, по нашим данным, суточная доза нистатина колебалась от 4 500 000 ЕД до 13 500 000 ЕД препарата. При этом было установлено, что тестируемая доза нистатина на протяжении желудочно — кишечного тракта колеблется в значительных пределах. В связи с этим, нами была выбрана тактика назначения максимально тестируемой дозы препарата. Доза нистатина рекомендуемая для терапии кандидоза органов пищеварения составляет до 6 000 000 ЕД препарата в сутки сроком до 10 дней. По этой схеме, мы назначали нистатин больным контрольной группы. В комплексное этиопатогенетическое лечение входили общеукрепляющие средства, ферментативные препараты, зубиотики, антибиотики, десенсибилизирующие средства, местная терапия. В основной группе больных с орофарингеальным кандидозом курсовая доза нистатина составляла 23 250 000 ЕД-54 750 000 ЕД препарата с длительностью терапии от 7 до 10 дней. В группе больных с кандидозным эзофагитом курсовая доза нистатина составляла 23 250 000 ЕД-44 250 000 ЕД со сроком терапии 7-10 дней. В группе больных с кандидозом желудка курсовая доза нистатина составляла 23 250 000 ЕД-66 750 000 ЕД с длительностью терапии 7-12 дней. В группе больных с кандидозом кишечника курсовая доза препарата составляла 28 500 000 ЕД- 80 250 000 ЕД с длительностью терапии 8-13 дней. В контрольной группе больных со всеми формами кандидоза курсовая доза нистатина составляла 60 000 000 ЕД препарата с длительностью терапии 10 дней. Различность сроков терапии у больных основной группы объясняется принципом болюс-терапии примененной нами и проводимой под контролем ЭАФ-диагностики. Положительный эффект проводимой терапии наблюдался: в группе больных орофарингеальным кандидозом у 4(80%) больных основной и у 1(25%) больного контрольной группы; у всех больных с кандидозным эзофагитом была достигнута полная санация слизистой оболочки пищевода от грибов рода *Candida*. Положительный эффект терапии в группе больных с кандидозом желудка наблюдался у всех больных основной группы и у 1(25%) больного контрольной группы. В группе больных с кандидозом кишечника признаки клинико-этиологического излечения наблюдались у 14(93,3%) больных основной и у 3(30%) больных контрольной группы. Мы не наблюдали побочных эффектов и осложнений от использования нистатина в тестируемых дозах.

Сравнение полученных данных показывает, что препаратом выбора для терапии кандидоза органов пищеварения рекомендуется использовать препарат нистатин и его назначение желательно проводить индивидуально с подбором разовых и суточных доз каждому больному в процессе «медикаментозного тестирования» по Р. Фоллю.

---

## ГРИБКОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ГЛАЗ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

**Евсегнеева И. В.**

КБ №83 «Медбиоэкстрэм» при МЗ РФ  
Москва

Сахарный диабет — заболевание, являющееся фоном для микозов разных локализаций и этиологии (микозы стоп, мукорозы, кандидоз и др. ) В их числе оказываются и грибковые кератиты — одни из тяжелых заболеваний роговицы. Зачастую они составляют от 30 до 50% случаев всех микробных кератитов. Наиболее частыми возбудителями являются грибы родов *Fusarium*, *Aspergillus* и *Candida*.

Наиболее часто грибковая инфекция возникает после травматического повреждения роговицы, при длительном лечении бактериальных и аллергических кератитов антибиотиками и кортикостероидами, а также при заболеваниях, связанных с иммунной недостаточностью и сахарным диабетом. По нашим данным, при сахарном диабете нарушается локальное образование ряда цитокинов и изменяется экспрессия рецепторов межклеточного взаимодействия, обеспечивающая местный иммунологический надзор. Особенностью грибковых кератитов является выраженная воспалительная реакция, сопровождающаяся возникновением глубоких дефектов. Поздняя диагностика приводит к необоснованному местному применению антибиотиков и кортикостероидов, что может приводить к перфорации роговицы и инфицированию передней камеры и цилиарного тела. Наиболее тяжелые кератомикозы вызываются *Aspergillus fumigatus* и *flavus*, что связано с тем, что они продуцируют коллагеназу.

У больных пожилого возраста и сахарным диабетом 2 типа кератомикозы протекают более тяжело. В клинической картине у таких больных преобладают симптомы воспаления с выраженной болью, что обычно сопровождается значительным уменьшением остроты зрения и покраснением глаза, отеком, светобоязнью, блефароспазмом. При обследовании отмечается помутнение роговицы, значительный инфильтративный дефект при окраске флюоресцином и выраженная инфильтрация краев с нечеткими границами. В тяжелых случаях может присутствовать гипопион в передней камере с геморрагиями и отеком радужки. Локализация грибов в строме роговицы и наличие некроза затрудняет диагностику. В ряде случаев при подозрении на кератомикозы и отрицательных результатах культивирования и при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии прибегают к биопсии. Под

операционным микроскопом выделяют кусочек инфильтрированной роговицы, который разделяют на две части — одну для культивирования, другую для гистологии. Парацентез и посев гипопиона не результативен, так как гипопион при данном заболевании стерилен, а угроза занесения в переднюю камеру бактериальной инфекции очень высока.

Лечение связано с определением чувствительности к противогрибковому препарату и проникновению его в роговицу. Нистатин токсичен для роговицы, плохо проникает в глаз, амфотерицин В также токсичен, но обладает хорошей проникающей способностью и используется при поверхностных кератитах в виде 0,15% раствора. Фунгистатическое действие производных имидазола в отношении широкого спектра грибов, их хорошая проникающая способность делает их препаратами выбора при местном применении в виде 1% клотримазола. Хороший эффект достигается при введении кетоконазола, который используется местно, субконъюнктивально или системно. Мы использовали системный антимикотик итраконазол («орунгал») при грибковых конъюнктивитах, вызванных *Aspergillus*. Основанием для его системного применения явились данные по его высокой эффективности при экспериментальных кератитах у кроликов и данные по активности *in vitro*. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать данный препарат в виде монотерапии для лечения кератомикозов.

---

## ФУНГЕМИИ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

*Фалалеева Н. А., Багирова Н. С., Алексеева Т. Р.,  
Дмитриева Н. В., Волкова М. А.  
РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН  
Москва*

Грибковые инфекции занимают важное место в структуре инфекционных осложнений у больных с онкогематологическими заболеваниями. Частота встречаемости грибов в гемокультурах у этой категории больных составляет 12-13% по данным РОНЦ РАМН и не изменялась последние 10 лет.

Цель исследования. Анализ клинических проявлений фунгемий у онкогематологических больных.

Материалы и методы. В исследование были включены 14 больных различными гемобластозами, у которых во время пребывания в отделении химиотерапии гемобластозов РОНЦ РАМН была диагностирована фунгемия. Среди них 4 пациента с НХЛ, 6 больных острыми лейкозами, 1- лимфогранулематозом, 1 — волосатоклеточным лейкозом, 2 пациента с множественной миеломой. Ввиду специфики терапии у всех включенных в исследование больных был установлен центральный венозный катетер. Для получения гемокультур образцы крови засеивали в коммерческие флаконы «Becton Dickinson» с последующей инкубацией в автоматическом анализаторе BACTEC, и дальнейшей идентификацией с использованием хромогенной

среды *CHROMagar*, системы идентификации «*Auxacolor*» и других современных методов. Гемокультуры, полученные в течение недели от одного и того же больного, были учтены как одна. Для лечения использовались: флюконазол («Дифлюкан») в дозе 2-5 мг/кг/сутки внутривенно капельно, ежедневно; амфотерицин Б («Фунгизон») в дозе 0.8-1 мг/кг/сутки (в возрастающей дозе) в виде 6-часовой инфузии, с использованием в качестве растворителя 5% раствор глюкозы, через день.

Результаты. От 14 больных было получено 15 гемокультур грибов. В 46,6% случаев положительная гемокультура была получена исключительно при посеве крови из катетера. У 26,7% больных рост грибов был получен только из вены, у оставшихся 26,7% больных — из катетера и из вены. Чаше всего (таблица 1) из крови этих больных выделялись дрожжевые грибы, не относящиеся к виду *Candida albicans*, что свидетельствует о назокомиальной природе инфекции.

Таблица 1

### Структура возбудителей фунгемии

| <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida albicans</i> | <i>Candida tropicalis</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida inconspicua</i> | <i>Rhodotorula rubra</i> | Всего    |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|----------|
| 46. 7%(7)                   | 26. 7%(4)               | 6. 65%(1)                 | 6. 65%(1)             | 6. 65%(1)                  | 6. 65%(1)                | 100%(15) |

Известно, что наличие у больных тех или иных факторов риска могут способствовать развитию фунгемии (таблица 2).

Таблица 2

### Частота встречаемости факторов риска

| Фактор риска                                                                | Частота встречаемости |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Центральный венозный катетер                                                | 93. 3%                |
| Мукозит, энтеропатия                                                        | 66. 7%                |
| Применение антибиотиков широкого спектра действия в течение 14 дней и более | 60%                   |
| Нейтропения 3 и 4 степени по классификации ВОЗ                              | 60%                   |
| Применение глюкокортикоидов                                                 | 40%                   |
| Химиотерапия                                                                | 93. 3%                |
| Колонизация грибами не менее 2 открытых биотопов                            | 100%                  |
| Сахарный диабет                                                             | 6. 7%                 |

Следует подчеркнуть, что сам факт наличия гемобластоza, особенно протекающего с вовлечением костного мозга, следствием чего является нейтропения, также является фактором риска развития фунгемии. Демонстрирует этот факт получение одной гемокультуры от пациента с волосатоклеточным лейкозом, ранее никогда не получавшего цитостатической терапии.

Косвенным доказательством этому может служить и тот факт, что у больных с лейкозами фунгемия чаще диагностировалась в острый период, в то время как у больных НХЛ, особенно без поражения костного мозга, — после многократных курсов полихимиотерапии. После проведенного цитостатического лечения фунгемия была отмечена в среднем на 15 день, при средней продолжительности предшествующей нейтропении 12 дней. При этом в 6-ти (40%) случаях положительная гемокультура была получена на фоне восстановившегося числа нейтрофилов. Клинические проявления у больных с фунгемией были разнообразны и, зачастую, неспецифичны: у 5 (35. 7%) больных отмечалась лишь лихорадка (выше 37 С), резистентная к терапии антибиотиками широкого спектра действия, причем фунгемия была выявлена в среднем на 15 день от подъема температуры тела. У 5 (37. 5%) больных при рентгенологическом исследовании легких были выявлены воспалительные изменения в легочной ткани, причем лишь у 2-х пациентов рентгенологическая картина более всего соответствовала грибковому поражению легких (при этом выявлялись округлые очаги с полостями распада и нечеткими наружными контурами). При выполнении ультразвуковой компьютерной томографии у 2-х больных были обнаружены очаговые изменения в печени, которые трудно было расценить как проявления основного заболевания. Морфологической верификации очаговых изменений в легких и паренхиматозных органах не проводилось. У 1 больного была диагностирована кандидурия (*C. inconspicua*  $1 \cdot 10^5$  которая совпала по времени с гемокультурой. Кроме того, у одного больного (*C. parapsilosis*) была отмечена папулезная сыпь на туловище и конечностях, резистентная к антибактериальной и противовирусной терапии, которая, с учетом наличия в этот момент фунгемии могла быть расценена как поражение кожи при остром диссеминированном кандидозе. Чрезвычайно интересно подчеркнуть, что в одном случае фунгемия, обусловленная *Rhodotorula rubra*, совпала лишь с однократным повышением температуры до фебрильных значений с последующей ее спонтанной нормализацией. Лечение в этом случае не проводилось. Противогрибковая терапия была проведена 13 больным, всего больные получили 15 курсов терапии. 8 больных получали амфотерицин Б, положительный эффект был отмечен у 5 больных: у 3 больных нормализовалась температура тела, у одного больного исчезли и у одного уменьшились очаги в печени. 3 больных получали флюконазол, положительный эффект был получен у одного больного и выражался в нормализации температуры тела. 2 больных получили по 2 курса лечения: сначала флюконазол, затем амфотерицин Б. Положительный эффект (уменьшение легочных инфильтратов) был отмечен у обоих больных лишь после применения амфотерицина Б. У 5 больных улучшения в состоянии отмечено не было. Результаты аутопсий умерших больных известны у 2/6. У одного из них был выделен тот же вид *Candida* (*Candida parapsilosis*), что и при прижизненных посевах; у второго грибы не были найдены (вероятно, грибы были элиминированы в процессе лечения). Не прослежены 4 больных, из которых 3 выписаны с ухудшением и, вероятно, умерли. Четверо больных живы и не имеют признаков грибковой инфекции в настоящее время. Следует подчеркнуть, что у 3-х из них

фунгемия не сопровождалась никакими клиническими проявлениями за исключением лихорадки, и лишь у одного больного была диагностирована пневмония, которая разрешилась на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия.

Выводы. Проблема грибковых инфекций у онкогематологических больных является чрезвычайно актуальной и требует активных действий для выработки оптимальных диагностических и лечебных подходов с обязательным учетом эпидемиологических особенностей каждого конкретного стационара.

---

## СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА МИНИМИЗАЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ АМФОТЕРИЦИНОМ В

**Филатов Л. Б.**

*Городской гематологический центр, ЦГБ №7  
Екатеринбург*

Актуальными проблемами современной медицины являются профилактика и лечение инвазивных грибковых инфекций, которые остаются главным осложнением и ведущей причиной смертности гематологических больных, прежде всего пациентов с нейтропенией. Амфотерицин В (Амф-В), являясь основным препаратом, используемым при лечении системных микозов, может вызывать негативные эффекты. В частности, он оказывает токсическое воздействие на почки. В качестве его критерия одними исследователями рассматривается повышение уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным на 100% [Wingard J. R. et al, CID, 1999: p. 1403], другими — достижение этим показателем величины  $>0,12$  ммоль/л [Cannon J. P. et al, Pharmacotherapy, 2001: p. 1108].

Наиболее серьезным осложнением, обусловленным применением Амф-В, является *острая почечная недостаточность* (ОПН), характеризующаяся ростом уровня креатинина по сравнению с исходным на 50% с пиком  $>0,2$  ммоль/л. Тяжелая форма ОПН определяется как двукратное увеличение креатинина с пиком  $>0,3$  ммоль/л [Bates D. W. et al, CID, 2001: p. 687]. Частота развития нарушений функции почек в ходе лечения Амф-В высока и, по данным различных исследователей, составляет — 49-65% [Deray G. JAC, 2002: p. 37].

Существует несколько **основных факторов риска** нарушения функции почек вследствие применения Амфотерицина В.

1. Ежедневная доза. Нефротоксичной считается доза, превышающая 35 мг [Harbarth S. et al, AmJMed, 2001: p. 528-534] или 0,5 мг/кг. Увеличение ежедневной дозы на 0,1 мг/кг сопровождается возрастанием риска нефротоксичности в 1,8 раза [Fisher M. A. et al, AmJMed, 1989: p. 547-552].

2. Дегидратация. Одновременный прием Амф-В и мочегонного препарата существенно (в 12,5 раз) усиливает токсическое влияние Амф-В на почки [Fisher M. A. et al].

3. Кумулятивная доза. Вероятность развития ОПН у пациентов, получающих Амф-В, в значительной степени зависит от общей дозы препарата. Если она  $<0,5$  г, то ОПН возникает у 23% больных, если доза Амф-В находится в интервале от 0,5 г до 0,9 г, ОПН развивается у 30%. При дозе препарата от 1,0 г до 1,4 г функция почек нарушается у 37% пациентов. В группе больных, получавших Амф-В от 1,5 г до 1,9 г, ОПН была отмечена у 40%, 2 г — у 43% пациентов [Bates D. W. et al, p. 689]. При дозе препарата 5 г развитие ОПН практически неизбежно. При кумулятивной дозе более 4 г нарушение функции почек может быть необратимым. [Deray G., p. 39]

4. Исходное нарушение функции почек. ОПН возникает чаще у пациентов, имеющих до начала терапии Амф-В повышенный уровень креатинина и/или снижение клубочковой фильтрации. Такие больные относятся к группе высокого риска.

5. Сочетание Амф-В с нефротоксичными препаратами (циклоспорин А, аминогликозиды, ванкомицин, цефалоспорины, фуросемид, допамин, препараты платины, ацикловир, нестероидные противовоспалительные средства, рифампицин, котримоксазол (внутривенный)). Наиболее агрессивным является сочетание Амф-В с циклоспорином А. Вероятность развития осложнений, вызванных нефротоксическим воздействием Амф-В, зависит от количества нефротоксичных препаратов, получаемых одновременно с ним. При монотерапии Амф-В (0,6 мг/кг) или в случае его сочетания с одним нефротоксичным препаратом осложнения развиваются у 15,2% больных; при проведении курса лечения, включающего наряду с Амф-В 2 нефротоксичных средств, — у 40,5% пациентов, при одновременном приеме 3 препаратов, оказывающих токсическое воздействие на почки, и Амф-В — у 45,4% [Walsh T. J. et al, NEJM, 1999: p. 769].

6. Характер патологии, вид трансплантации. К группе высокого риска развития ОПН в результате лечения Амф-В, относятся в первую очередь, пациенты после аутологичной и аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ). Нарушение функции почек, обусловленное нефротоксичностью Амф-В, несколько реже возникает у больных с нейтропенией (без трансплантации) и после трансплантации органов.

7. Мужской пол. В качестве одного из факторов риска развития ОПН при лечении Амф-В ряд авторов рассматривают мужской пол пациента [Bates D. W. et al, p. 689, Harbarth S. et al].

8. Вес пациента 90 кг [Harbarth S. et al].

Выявлена зависимость нарушения функции почек от количества факторов риска [Harbarth S. et al]. Пациентов, имеющих несколько факторов, следует также отнести к группе высокого риска, которая требует особого подхода при выборе антимикотического препарата.

При развитии ОПН значительно возрастает вероятность гибели пациента. Показатель смертности в группе больных с возникшей на фоне лечения Амфотерицином В острой почечной недостаточностью существенно

выше, чем в группе пациентов без ОПН, и составляет 54,2% и 16,0% соответственно [Bates D. W. et al, p. 688].

Использование маннитола не решает задачу снижения нефротоксичности Амфотерицина В.

В качестве профилактической меры с некоторым успехом применяется солевая нагрузка и гидратация.

Данные о роли снижения скорости инфузии в обеспечении уменьшения токсического воздействия Амф-В на почки достаточно противоречивы [Ellis M. E. et al, AAC, 1992: p. 172-179; Eriksson Urs et al, BMJ, 2001: p. 579-582].

Применение смеси Амфотерицина В с интралипидом вызывает негативные последствия (снижение антимикотической активности, тромбоцитопения, нарушение печеночной функции, холестеаз и легочная токсичность); вследствие этого было рекомендовано отказаться от ее практического использования [Derau G. p. 37].

Степень нефротоксического воздействия липидных форм Амф-В (липосомальный, липидный комплекс и коллоидная дисперсия) ниже, чем у Амфотерицина В.

Анализ литературы, посвященной данной проблеме, а также обобщение собственного опыта позволяют, на наш взгляд, предложить стратегию минимизации риска развития острой почечной недостаточности при лечении Амфотерицином В.

Первое направление действий, обеспечивающих минимизацию риска развития ОПН — снижение токсичности Амфотерицина В: Проведение гидратации до/после инфузии Амф-В и в течение недели после отмены препарата; Осуществление натриевой нагрузки (1000 мл 0,9% раствора NaCl), Отказ от бессолевой диеты (при отсутствии

противопоказаний), от мочегонных препаратов (за исключением калийсберегающих (амилорид, спиронолактон)); Снижение скорости инфузии Амф-В (желательно длительное введение); Ограничение применения нефротоксичных препаратов, исключение (при возможности) из протокола эмпирической антибиотикотерапии цефалоспоринов, аминогликозидов, ванкомицина; Недопущение (при возможности) превышения кумулятивной дозой препарата величины 4 г.

Второе направление — выявление до начала лечения больных, относящихся к группе высокого риска развития ОПН (пациенты с нарушением функции почек (креатинин выше нормального значения или клубочковая фильтрация <50 мл/мин. ); больные после трансплантации костного мозга; пациенты, имеющие несколько факторов риска нарушения функции почек при лечении Амф-В), и назначение им липидных форм Амф-В в качестве первой линии терапии.

Третье направление — раннее определение токсичности Амфотерицина В и замена препарата на липидные формы: Контроль над уровнем креатинина в сыворотке крови и клубочковой фильтрацией; Замена Амф-В на липидные формы при увеличении уровня креатинина на 25% по сравнению

с исходным или снижении клубочковой фильтрации на 50%. В первую очередь, смена препарата необходима больным после трансплантации почки, трансплантации костного мозга и пациентам, которым планируется проведение ТКМ.

---

## **ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ВЫЗВАННОЙ АМФОТЕРИЦИНОМ В (ОПИСАНИЕ ДВУХ СЛУЧАЕВ)**

**Филатов Л. Б.**

*Городской гематологический центр, ЦГБ №7  
Екатеринбург*

Терапия инвазивного аспергиллеза (ИА) является одной из важнейших проблем, возникающих при лечении гематологических больных с фебрильной нейтропенией, основным элементом эмпирической терапии которой является Амфотерицин В (Амф-В).

Больная С., 42 лет, поступила в отделение Городского гематологического Центра (ОГГЦ) 07. 03. 02 с диагнозом Острый Миелобластный Лейкоз (ОМЛ, M1-FAB, первая полная ремиссия (ПР)) для проведения второго курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме «7+3+VP-16». Во время первого индукционного курса признаков грибковой инфекции зафиксировано не было, и эмпирическая антимикотическая терапия не назначалась. Уровень креатинина в сыворотке крови был 0,04 ммоль/л. С первого дня второго курса осуществлялась селективная деконтаминация кишечника котримоксазолом (960 мг х 2/д. ) и противогрибковая профилактика дифлюканом (100 мг/д. ).

1-ый день после «7+3»: развился агранулоцитоз и была зафиксирована фебрильная лихорадка (38,2°). Была начата эмпирическая антибиотикотерапия (фортум (4 г/д. )+амикацин (1,5 г/д. )), на фоне которой появилась выраженная кожная сыпь красного цвета без зуда. 4-ый день после «7+3»: отрицательная динамика нарастала: температура — 39,8°, генерализация кожной сыпи, которая была расценена как аллергическая реакция на антибиотики. Они были заменены на ванколед (2 г/д. ) и ципрофлоксацин (0,4 г х 2/д.).

6-ой день после «7+3»: температура повысилась до 41,2°, начато лечение Амфотерицином В (фунгизон — 50 мг/д., 0,8 мг/кг). Уровень креатинина перед назначением препарата — 0,04 ммоль/л. 8-ой день после «7+3»: уровень креатинина — 0,168 ммоль/л, доза Амф-В была снижена до 35 мг. Состояние больной резко ухудшилось, частота дыхания достигла 24 в минуту, снизился диурез (300 мл/д. ). 9-ый день после «7+3»: утром была субфебрильная температура, уровень креатинина — 0,279 ммоль/л, клубочковая фильтрация —

7,1 мл/мин. Амфотерицин В был отменен, общая доза препарата составила 135 мг.

10-ый день после «7+3»: было решено прервать цитостатическую терапию (вепезид не введен). 11-ый день после «7+3»: к лечению были добавлены Г-КСФ (нейпоген — 300 мг/д. п/к) и дифлюкан (400 мг/д. в/в). Был удален подключичный катетер.

12-ый день после «7+3»: пациентка вышла из агранулоцитоза (продолжительность — 11 дней),  $L - 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов — 73%. Сохранялась фебрильная температура ( $38,4^\circ$ ), была выраженная одышка в покое. С помощью реакции латекс-агглютинации в сыворотке крови был определен галактоманнан. Поставлен диагноз — ИА, и начата терапия Амбизомом (50 мг/д., в последствии — 150 мг/д.). Лечение проводилось на фоне острой почечной недостаточности (ОПН), пик креатинина составил  $0,3 \text{ ммоль/л}$ . Рентгенологическое исследование (РИ): усиление легочного рисунка в средней и нижней доле справа. 14-ый день после «7+3»: РИ пазух носа — отмечено снижение пневматизации правой гайморовой пазухи. 19-ый день после «7+3»: при РИ изменений в легких не обнаружено, фебрильная температура сохранялась ( $38,3\text{--}38,5^\circ$ ). 22-ой день после «7+3»: сделана пункция гайморовых пазух с промыванием Амф-В, в тот же день температура нормализовалась. 27-ой день после «7+3»: Амбизом был отменен, общая доза препарата — 1900 мг. Больная была выписана из стационара на 27-ой день после «7+3», с уровнем креатинина —  $0,15 \text{ ммоль/л}$  и клубочковой фильтрацией —  $24,7 \text{ мл/мин}$ . Был рекомендован орунгал (200 мг/д. в течение двух недель).

В дальнейшем в соответствии с протоколом пациентке были проведены два курса высокодозной консолидации цитарабином ( $3 \text{ г/м}^2$ ) с даунорубицином. Уровень креатинина был  $0,04 \text{ ммоль/л}$ . Для сокращения периода агранулоцитоза использовались Г-КСФ. Рецидива ИА не было. Терапия прекращена.

Больная Б., 35 лет, поступила в ОГГЦ 24. 01. 02 с диагнозом ОМЛ (М4, первая атака) с лихорадкой ( $38,2^\circ$ ). Были назначены: максипим ( $2 \text{ г} \times 2/\text{д. в/в}$ ) и дифлюкан (200 мг/д. перорально). Курс ПХТ по схеме «7+3+VP-16» был начат 26. 01. 02. 3-ий день ПХТ: температура нормализовалась. 7-ой день ПХТ: развилась лейкопения ( $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ ), был зафиксирован рецидив лихорадки ( $38,2^\circ$ ), к лечению был добавлен ванколед ( $2 \text{ г/д.}$ ).

9-ый день ПХТ: отсутствие эффекта через двое суток лечения обусловило назначение Амфотерицина В (50 мг/д.,  $0,93 \text{ мг/кг}$ ). 14-ый день ПХТ: нормализовалась температура, РИ изменений в легких не выявило. 18-ый день ПХТ: Амф-В было решено вводить через день.

6-ой день после ПХТ: новый подъем температуры ( $38,2^\circ$ ). Амф-В стал вводиться ежедневно. 8-ой день после ПХТ: температура —  $39,2^\circ$ . Отменены максипим и ванколед, назначен меронем ( $1 \text{ г} \times 3/\text{д. в/в}$ ). 11-ый день после ПХТ: температура —  $40,4^\circ$ , уровень креатинина —  $0,19 \text{ ммоль/л}$ . Амфотерицин В был отменен, его суммарная доза составила 900 мг. К лечению был добавлен ципрофлоксацин ( $0,4 \text{ г} \times 2/\text{д.}$ ) и дифлюкан (600 мг/д. в/в), был удален центральный катетер, но эффекта от проводимой терапии не было.

13-ый день после ПХТ: возникла некротическая язва на твердом небе (3x1,5 см). Был назначен нейпоген (300 мг/д.). 16-ый день после ПХТ: появились галлюцинации, развилось психомоторное возбуждение, расцененное как соматогенный психоз. 17-ый день после ПХТ: количество нейтрофилов — 74%,  $L = 1,7 \times 10^9/\text{л}$ , длительность агранулоцитоза составила 32 дня. Начался кашель со скудной мокротой, лихорадка сохранялась.

19-ый день после ПХТ: РИ в верхней доле правого легкого выявило очаговую инфильтрацию малой интенсивности с нечеткими контурами и реакцией междолевой плевры, усиление сосудистого рисунка в верхней доле справа. В посеве с язвы твердого неба обнаружен рост *Aspergillus* spp. Уровень креатинина — 0,294 ммоль/л, клубочковая фильтрация -17,9 мл/мин. УЗИ: гепатоспленомегалия, двухсторонний экссудативный плеврит, асцит. Поставлен диагноз (на 14-ый день лихорадки третьей волны): ИА легких и твердого неба, ОПН лекарственного генеза. Начато лечение Амбизомом (150 мг/д., 2,78 мг/кг). *Aspergillus* spp. высевался с поверхности язвы еще три раза, в сыворотке крови был определен галактоманнан. 24-ый день после ПХТ: на фоне максимального подъема креатинина (0,3 ммоль/л) доза Амбизома была снижена до 50 мг/д. 26-ый день после ПХТ: зафиксирована ПР. 27-ый день после ПХТ: РИ легких — на фоне исчезновения прежних изменений возникла инфильтрация в средней доле справа. Появилась рвота после еды, данные ФГС и РИ: стеноз нижней трети пищевода. Доза Амбизома была увеличена до 100 мг/д., а через два дня — до 150 мг/д. 33-ый день после ПХТ: температура стала субфебрильной. 38-ый день после ПХТ: температура нормализовалась. Инфильтрации в легких при РИ не обнаружено. Уровень креатинина нормализовался. 41-ый день после ПХТ: клиника стеноза уменьшилась, Амбизом был отменен, суммарная доза — 2950 мг. Больная была выписана из стационара с уровнем креатинина — 0,095 ммоль/л. Был назначен орунгал (200 мг/д. в течение двух недель).

51-ый день курса ПХТ: появилась бластемия, признаки полной ремиссии сохранялись лишь 26 дней. 10.05.02 больная погибла от прогрессирования ОМЛ.

Заключение В описанных случаях лечение проводилось у пациенток, относящихся к группе высокого риска развития ОПН при лечении Амфотерицином В. Анализ выявил у больных следующие факторы риска: 1. Фебрильная нейтропения. 2. Сочетание Амфотерицина В с нефротоксичными препаратами. Одной пациентке вместе с Амф-В были назначены три нефротоксичных препарата (фортум, амикацин и ванкомицин). Терапия второй больной включала одновременно с Амф-В два нефротоксичных препарата (ванкомицин и максипим). 3. Ежедневная доза Амф-В была 50 мг/д. (0,8 мг/кг и 0,93 мг/кг).

Препарат был отменен в первом случае при уровне креатинина — 0,279 ммоль/л, клубочковой фильтрации — 7,1 мл/мин., во втором — уровень креатинина в сыворотке крови был 0,190 ммоль/л. Период лечения Амфотерицином В составил 3 и 18 дн. соответственно.

Применение Г-КСФ содействовало выходу из агранулоцитоза до назначения Амбизома, который был эффективен при лечении ИА, развившегося на фоне фебрильной нейтропении, у больных с тяжелой формой ОПН, вызванной Амф-В. Функция почек восстановилась.

## ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Галил-Оглы Г. А., Паклина О. В., Бальшун Д. Г.  
Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ  
Москва

Оппортунистические грибковые инфекции продолжают оставаться одним из главных осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями. Пациенты с новообразованиями предрасположены к развитию агрессивных грибковых инфекций в результате ухудшений механизмов иммунной защиты вследствие фармакологической иммуносупрессии при цитотоксической химиотерапии, кортикостероидной и лучевой терапии. Увеличение спектра и доз цитостатиков и антибактериальных препаратов, расширение оперативных вмешательств, приводит к снижению естественного иммунитета.

Прогноз этих заболеваний плохой. Как правило, они приводят к вынужденной отсрочке специфической противоопухолевой терапии, осложнениям и увеличению летальности. Особенно грозным осложнением являются грибковые пневмонии. Клинические признаки часто отсутствуют. Единственным проявлением, наряду с ухудшением состояния, является лихорадка. Только в единичных случаях, и обычно после того, как проходит нейтропения, могут выявиться некоторые клинические особенности, в виде появления легочной псевдоопухоли и гепатоспленомегалии. В большинстве случаев, диагноз зависит от комбинации клинических, микробиологических, гистологических и серологических данных.

В последнее время основными этиологическими агентами оппортунистических микозов у онкологических больных являются разные виды грибов родов *Candida* и гораздо реже *Aspergillus*.

Мы наблюдали 10 случаев легочных микозов у онкологических больных. Основные заболевания были: в шести случаях — рак легкого, в трех — лимфогранулематоз и лимфома. Только в одном случае рак легкого сочетался с аспирогеллезом, у остальных больных раком легкого выделили *C. albicans* и *C. krusei*. У больных лимфогранулематозом выделили *C. guilliermondii* и *C. pseudotropicalis*, лимфомой — *C. brumptii*. Титры антител во время болезни колебались от 1:400-1:1000. Практически во всех случаях грибы высевались в ассоциации с бактериальной флорой. В случаях с *Aspergillus*, *C. albicans* и *C. guilliermondii* бактериальная флора была представлена золотистыми стафилококками и стрептококками пневмонии, в остальных — микоплазмами.

## КАНДИДОЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

**Гранитов В. М., Никулина М. А., Николаева Е. Ю.**

*Алтайский государственный медицинский университет,  
Барнаул, пр. Ленина, 40*

В связи со значительным ростом ВИЧ-инфекции на территории России все больше стало встречаться инвазий грибковой природы. При этом у ВИЧ-инфицированных частота носительства кандид в полости рта достигает 80%, тогда как у практически здоровых она составляет 46-52%. У 49% носителей кандид в смывах со слизистых обнаруживается нитчатая форма гриба (псевдомицелий). Последний рассматривается как инвазивная форма, и если у ВИЧ-инфицированных подобные находки не сопровождаются клиническими проявлениями кандидоза, то у обычных больных инвазивная форма — важный диагностический признак тканевых поражений.

Род *Candida* насчитывает около 200 видов, из которых наиболее патогенными для человека являются 6. Из них на первом месте стоит *C. albicans*, на втором — *C. tropicalis*. Чаще всего заболевание протекает по типу эндогенной инфекции. Кандидоз может протекать в острой или хронической формах. Различают 4 типа течения кандидозов: 1) поверхностный кандидоз слизистых оболочек, кожи, ногтевых валиков, ногтей; 2) хронический генерализованный (гранулематозный); 3) висцеральный кандидоз различных органов; 4) вторичные аллергические заболевания кандидозной природы.

Особенностью клиники кандидоза у ВИЧ-инфицированных является высокая частота поражения ротоглотки и пищевода при отсутствии поражения кожи и ногтей.

Под нашим наблюдением находился 61 больной с ВИЧ-инфекцией (49 мужчин и 12 женщин), в стадии ЗБ — 11 больных, ЗВ — 44 больных, 4А — 3 больных, 4Б — 2 больных и 4В — один больной (классификация В. И. Покровского, 2001).

Из общего числа больных кандидоз выявлен у 44 больных, в том числе кандидоз полости рта — у 25 больных, у 15 кандиды выделены со слизистой рта и в мокроте, у 4 — из рта и кала, у 3 — со слизистой рта, в мокроте и кале и у одного из крови при многократном исследовании. Степень роста грибов при ЗБ стадии составила  $2,8 \pm 0,84$ , ЗВ стадии —  $3,2 \pm 0,86$ .

Поражения на слизистой рта характеризовались в начальном периоде темно-красной окраской слизистых, затем появлялись возвышающиеся пятна белого или светло-коричневого цвета на языке, внутренней поверхности зева, деснах, щеках, своде мягкого неба и в области глотки (молочница). Нередко они были окружены узкой зоной гиперемии и легко снимались шпательем, а после удаления обнажалась эрозированная кровоточащая слизистая. Больных беспокоила небольшая боль при глотании, температура, как правило, была нормальной. В тех случаях, когда имело место поражения гортани (5 больных) отмечалась осиплость голоса. У 13 больных развился ангулярный хейлит.

Кандидозное поражение толстой кишки протекало с явлениями эрозивно-язвенного проктита или проктосигмоидита. Отмечались спастические боли в животе, неустойчивый стул, перианальный зуд, повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

В тех случаях, когда обнаруживались кандиды в мокроте, клиническая картина характеризовалась явлениями бронхита, кашлем со скудной мокротой сероватого цвета иногда с запахом дрожжей. У двух больных диагностирована кандидозная пневмония с локализацией процесса в нижних отделах легких. У одного больного установлен кандидозный сепсис (диссеминированный кандидоз) — кандидемия, при этом имело место поражение пищевода, бронхов, трахеи и легких на фоне глубокого Т-клеточного иммунодефицита — количество  $CD_4$ -лимфоцитов колебалось от 50 до 70 в 1 мкл.

Чем более был выражен иммунодефицит, тем ярче были проявления кандидоза, независимо от локализации процесса.

---

## ЧАСТОТА КАНДИДОЗОВ У БОЛЬНЫХ С ДВУМЯ ВАРИАНТАМИ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

*Иванов Д. О., Шабалов Н. П.*

*Санкт-Петербургская Государственная Педиатрическая  
Медицинская Академия  
Санкт-Петербурге*

Актуальность проблемы кандидозов у новорожденных обусловлена возрастающей частотой возникновения и тяжестью клинических проявлений данной патологии и высокой летальностью больных во всех странах мира. Как известно, в конце 90-х годов, по данным Национального комитета США по контролю за внутрибольничными инфекциями, среди патогенов, наиболее часто выделяемых при посеве крови у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии грибы рода *Candida* находились на 4-м месте, составляя при этом 10% всех положительных посевов крови.

В Санкт-Петербургском центре реанимации и интенсивной терапии новорожденных на базе Детской Городской Больницы № 1 с середины 80 годов прошлого века генерализованные формы кандидозов на секции диагностируют у 13-18% умерших новорожденных. При этом у 25-30% этих больных висцеральный кандидоз был расценен патологоанатомами как основное заболевание. 75% детей с генерализованными формами кандидозов были недоношенные, у 50% диагностированы врожденные пороки развития (чаще множественные).

Цель работы: Проанализировать частоту выделения грибов рода *Candida* у новорожденных детей различного срока гестации с двумя вариантами неонатального сепсиса: гипоэргическим (вариант А) и гиперэргическим (вариант Б).

Материалы и методы: обследовано 205 детей с септическим течением инфекционного процесса, 62 новорожденных с пневмониями составили контрольную группу. Дети на отделение поступали как из родильных домов, так и из других стационаров для проведения хирургического обследования и лечения. Было выделено 3 группы больных. Группа I — дети, заболевшие в неонатальный период сепсисом, родившиеся на сроке гестации больше 32 недель — 137 человек. В данной группе было выделены две подгруппы: IA — доношенные, родившиеся на сроке гестации больше 37 недель и с массой тела более 2500 грамм (86 человек); IB — дети, родившиеся на сроке гестации 32-37 недель, с массой тела 1500-2500 грамм (51 человек); Группа II — недоношенные дети, заболевшие в неонатальный период сепсисом, родившиеся на сроке гестации менее 32 недель, с массой тела менее 1500 грамм. В данной группе также было выделено 2 подгруппы: IIA — недоношенные дети, родившиеся на сроке гестации 28-32 недели, с массой тела 1000-1500 грамм — 46 человек; IIB — недоношенные дети, родившиеся на сроке гестации менее 28 недель, с массой тела менее 1000 грамм — 22 ребенка. В каждой из подгрупп были выделены, согласно клинико-лабораторным данным, дети с гипоэргическим и гиперэргическим вариантами сепсиса. Группа III — дети, заболевшие в неонатальный период пневмонией (62 человека). У всех детей проводили микологическое исследование различных сред: крови, ликвора, мочи, бронхиальное содержимое и т. д. Исследование начинали при поступлении ребенка на отделение реанимации, а затем повторяли в динамике патологического процесса от 2 до 5 раз. Исследование проводили на среде Сабуро, а при наличии роста производили микроскопию и видовую идентификацию выделенных штаммов грибов.

Полученные результаты и их обсуждение. Необходимо отметить, что микрофлора у детей, как доношенных, так и недоношенных, поступивших из родильных домов в первые трое суток жизни и у поступивших из других стационаров существенно отличалась. У детей с массой тела свыше 1500 грамм, поступивших из родильных домов не получено ни одного положительного посева из крови. Положительный посев *Candida albicans* из мочи отмечен у 4,9% новорожденных при гипоэргическом варианте сепсиса и у 1,6% больных с гиперэргическим вариантом. У детей, заболевших, впоследствии пневмонией, положительных посевов не было.

У новорожденных с массой тела свыше 1500 грамм, поступивших из стационаров на отделение реанимации ДГБ № 1 на 3-7 сутки жизни из всех исследованных сред организма, кроме ликвора, удалось получить положительные высевы.

При гипоэргическом варианте сепсиса *Candida albicans* высевалась у 16,6% детей из крови, у 58,3% — из желудочного содержимого, у 33,3 — из мокроты, у 24,4% — из катетера.

При гиперэргическом варианте сепсиса из крови *Candida albicans* удалось получить у 5%, из желудочного содержимого — у 15,0%, из мокроты — у 15,0%.

У детей, заболевших пневмонией, положительные высевы отмечены у 11,8% из желудочного содержимого и у 5,8% из мокроты.

В разгар сепсиса частота высевок *Candida albicans* увеличилась во всех группах, но особенно при гипоэргическом варианте сепсиса. Так, в данной группе кандидемия отмечена у 3,6% новорожденных, положительный высев из желудочного содержимого у 24,5%, из мокроты у 54,7% младенцев, из ликвора — у 12,6%, из катетера — у 21,6% детей.

В разгар процесса при гиперэргическом варианте картина была иной. Кандидемия отмечена в 3 раза реже — всего у 1,2% больных, из желудочного содержимого — у 3,6% новорожденных, из мокроты — у 9,5%, из ликвора — у 2,3%, из катетера — у 3,5% больных.

У детей, заболевших пневмонией, из ликвора, крови и катетеров положительных высевок не было. Положительный высев из желудочного содержимого отмечен у 3,2% новорожденных, а из мокроты у 11,3% детей.

Что касается глубококондоношенных детей, то независимо от варианта сепсиса, у них чаще выделяются *Candida albicans* из различных сред, хотя остаются те же закономерности, что и у более полновесных — при гипоэргическом варианте сепсиса грибы выделяются чаще, особенно в разгар процесса. Например, кандидемия при гипоэргическом варианте выявлена у 8,0%, а при гиперэргическом, она не встречалась.

Особенно хотелось бы обратить внимание, на наш взгляд, на тревожную тенденцию: резкое усиление положительных высевок из различных сред у детей с массой тела менее 1000 грамм. Например, кандидемия в разгар процесса отмечена у 8,7% новорожденных. Кроме того, по нашим наблюдениям, у новорожденных данной группы наложение грибковой инфекции происходит очень рано, что требует, на наш взгляд, раннего профилактического назначения специфической антимикотической терапии.

Таким образом, по нашим данным, грибы рода кандида при гиперэргическом варианте сепсиса обнаруживаются в 3 раза реже, чем при гипоэргическом варианте.

В заключение, хотелось бы остановиться на вопросе: может ли быть кандида причиной сепсиса. На наш взгляд, этот вопрос в настоящее время не имеет однозначного ответа. По нашим наблюдениям, чаще всего при сепсисе выявляется микст-инфекции и вычлнить вклад каждого микроорганизма в клиническую симптоматику невозможно, поэтому в практической деятельности, наверное, целесообразно выделение такого понятия, как кандида-сепсис. Тем более, что грибковая инфекция, за исключением детей с первичными ИДС, является «второй» и вычлнить тот момент когда больной поправился от бактериального сепсиса и заболел генерализованным кандидозом — невозможно. Но с другой стороны, необходимо учитывать, что ни в МКБ 10, ни в зарубежных работах, посвященных сепсису, кандида-сепсис не выделяют. Если следовать современному определению понятия «сепсис», то кандида-сепсиса все же нет.

## ФУНГЕМИЯ У ИММУНОСКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ. РЕЗУЛЬТАТЫ ВОСЬМИЛЕТНЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Клясова Г. А., Петрова Н. А., Сперанская Л. Л.,  
Гласко Е. Н., Савченко В. Г., Исаев В. Г.,  
Паровичникова Е. Н., Кременецкая А. М., Кравченко С. К.,  
Хорошко Н. Д., Рыжко В. В., Шулуток Е. М.

Гематологический научный центр РАМН  
Москва

За период с 1995 по 2002 гг. дрожжевые грибы в посевах крови были выявлены у 76 больных, находившихся на лечении в ГНЦ РАМН. Частота фунгемий ежегодно составляла 3-5%. Максимальная частота была зарегистрирована в 1995 году, достигшая 9%. Грибы рода *Candida* были определены у 71 (93,5%) пациента, *Geotrichum spp.* — у 1 (1,3%), *Rhodotorula mucilaginosa* — у 1 (1,3%), *Trichosporon asahii* — у 1 (1,3%), *Trichosporon mucoides* — у 2 (2,6%). *Rhodotorula mucilaginosa*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon mucoides* были выделены из крови в 2001-2002гг. Идентификация грибов рода *Candida* была проведена в 28 случаях. Среди них частота выявления *Candida albicans* составила 46%(13/28), *Candida non-albicans* — 54%(15/28). Видовое распределение *Candida non-albicans* было следующим: *C. parapsilosis* — 40% (6), *C. krusei* — 13% (2), *C. glabrata* — 13% (2), *C. famata* — 7% (1), *C. kefyr* — 7% (1), *C. tropicalis* — 7% (1), в 2х случаях видовая идентификация не была проведена.

Чувствительность к антимикотикам («Fungitest», Bio-RAD) была проведена у 17 штаммов дрожжевых грибов. Чувствительность *Candida albicans* (6), *C. tropicalis* (1), *C. parapsilosis* (4) была 100% к амфотерицину В и флуконазолу, 91% — к 5-флуцитозину, 73% — к итраконазолу. *C. glabrata* (2) и *C. krusei* (1) проявляли чувствительность лишь к амфотерицину В. Один из трех штаммов *Trichosporon spp.* был чувствителен к амфотерицину В, итраконазолу, 5-флуцитозину; два других штамма проявляли устойчивость ко всем тестируемым антимикотикам.

При выявлении дрожжевых грибов из крови проводилось удаление венозного катетера. В 2002г. начато культуральное исследование удаленных венозных катетеров, проводимое полуколичественным (метод *Maki*) или количественным методом. В 5 случаях фунгемии проведено бактериологическое исследование удаленного центрального венозного катетера. У 4 из 5 больных кандидемия была катетер-ассоциированной: обнаружен диагностически значимый рост микроорганизмов. В 2х случаях при исследовании полуколичественным методом выявлено более 100 КОЭ (*C. glabrata* — 1, *C. parapsilosis* — 1), в 2х- количественным методом — более  $1 \times 10^4$  КОЭ/мл (*Candida albicans* — 2).

Лечение фунгемий у иммуноскомпрометированных больных проводилось амфотерицином В, флуконазолом, липосомальным амфотерицином В, итраконазолом.

Общая летальность в течение 30 дней при фунгемиях, вызванных дрожжевыми грибами, составила 34% (26/76). Летальные исходы в течение первых 48 часов кандидемии были зафиксированы у 8 из 26 (31%) больных, в течение первых 2х недель — у 13 из 26 (50%). Среди больных, у которых была проведена до вида идентификация дрожжевых грибов, погибли 5 из 13 (38%) пациентов при кандидемиях, вызванных *Candida albicans*, 3 из 15 (20%) — *Candida non-albicans* (1 — *C. parapsilosis*, 2 — *C. krusei*), 2 из 3 — *Trichosporon spp.* Было проведено 10 аутопсий. Грибы обнаружены у 7 пациентов, были вовлечены следующие органы: пищевод (3), легкие (3, в одном из них выявлены мицелиальные грибы), трахея (2), кишечник (2), печень (1), селезенка (1).

Можно отметить, что дрожжевые грибы из крови у иммуноскомпромированных больных в течение последних 8 лет выделяются с некоторым постоянством, частота которых в среднем составляет 4-5%. Одним из источников фунгемии является венозный катетер, удаление которого необходимо во всех случаях выявления дрожжевых грибов из крови. Отмечается расширение спектра дрожжевых грибов при фунгемиях, которое проявляется как в расширении видового разнообразия *Candida non — albicans*, так и в появлении иных грибов, таких как *Trichosporon spp.*, *Rhodotorula mucilaginosa*. Наряду с расширением спектра дрожжевых грибов регистрируется резистентность их к антимикотикам, которая подтверждается и клиническими исследованиями. В этой связи крайне актуальным является как идентификация дрожжевых грибов до вида, особенно выделенных из диагностически значимых биосубстратов, так и определение чувствительности их к противогрибковым препаратам только стандартизированными тестами.

---

## ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Клясова Г. А., Петрова Н. А., Шарикова О. А.,  
Кравченко С. К., Кременецакая А. М., Краснова Е. О.,  
Хорошко Н. Д., Сысоева Е. Н., Гласко Е. Н.,  
Капланская И. Б., Готман Л. Н., Савченко В. Г.,  
Михайлова Е. А., Галстян Г. М., Точенов А. В.**

*Гематологический научный центр РАМН  
Москва*

Аспергиллез является второй по частоте, после кандидоза, микотической инфекцией, регистрируемой у больных гемобластозами. За период с 1999 г по 2002 гг. инвазивный аспергиллез был выявлен у 29 больных: у 27 — инвазивный аспергиллез легких, у 2 — инвазивный аспергиллезный синусит. Критериями постановки диагноза инвазивного аспергиллеза легких являлись: 1 — выявление аспергилл в биосубстратах и/или определение антигена в крови, 2 — наличие очага или очагов поражения в легочной ткани. Диагноз инвазивного аспергиллезного синусита — выявление аспергилл в отделяемом из носовых ходов, наличие признаков синусита.

**Инвазивный аспергиллез легких.** У всех 27 больных с гемобластозами было выявлено поражение легочной ткани по данным компьютерной томографии или рентгенографии легких. *Aspergillus spp.* в исследуемых образцах были обнаружены у 17 из 26 (65%) больных. Аспергиллы были выявлены у 53% (9/17) больных в мокроте, у 24% (4/17) — в смывах с бронхов, у 12,5% (2/17) — в бронхо-альвеолярной жидкости, у 12,5% (2/17) в биоптате легкого. Видовое распределение *Aspergillus spp.* было следующим: *A. fumigatus* 53% (9/17), *A. flavus* 24% (4/17), *A. niger* 18% (3/17), в одном случае видовая идентификация аспергилл не проводилась. В биоптатах легких кроме культурального исследования проводилось и иммуногистохимическое исследование с антителами аспергилл. В обоих случаях определены аспергиллы в биоптате легкого. У 10 пациентов определялся положительный антиген галактоманнан в крови (Pastorex *Aspergillus*, BioRAD). Одновременно выявление аспергилл в биосубстратах и антигена галактоманнана в крови было у двух больных. Лечение проводилось амфотерицином В в дозе 1-1,5 мг/кг или липосомальным амфотерицином В в дозе 3-5 мг/кг. После стабилизации состояния (нормализация температуры и уменьшение в размерах очагов поражения легких) назначался итраконазол в суточной дозе 400-600 мг. Длительность лечения амфотерицином В варьировала от 30 до 60 дней. Суммарная доза амфотерицина В составила от 2гр до 3,5 гр. Максимальная суммарная доза липосомального амфотерицина В («Амбизом») была 8750 мг. Одной больной осуществлено оперативное вмешательство ввиду опасности развития кровотечения. Проведена правосторонняя лобэктомия, последующее лечение с положительным эффектом.

Общая летальность при инвазивном аспергиллезе легких составила 37% (10/27). Летальность среди больных, у которых были выявлены аспергиллы при культуральном исследовании, составила 47% (8/17).

**Инвазивный аспергиллезный синусит.** Диагностирован у 2х больных в 2002 году. Отмечались асимметрия лица за счет выраженного отека в области носа с одной стороны, гиперемия кожи на стороне поражения, резкая болезненность. В одном случае выявлен пансинусит, в другом — правосторонний гайморит. В отделяемом из носовых ходов у обоих больных определены *A. flavus*. Лечение проводилось амфотерицином В в дозе 0,9-1 мг/кг. Один больной погиб, летальный исход на фоне резистентного течения острого лейкоза.

**Заключение.** Инвазивный аспергиллез остается наиболее тяжелым, серьезным осложнением в гематологической практике. Ввиду отсутствия специфичных симптомов, особенно на ранних этапах возникновения инфекции, необходимо применять комплексный подход в диагностике инвазивного аспергиллеза у больных гемобластозами, который включает микологическое исследование биосубстратов (мокрота, бронхо-альвеолярный лаваж, биоптаты), исследование крови на антиген аспергилл — галактоманнан неоднократно, компьютерную томографию легких. Другим фактором, определяющим результаты лечения, является назначение амфотерицина В или липосомальной формы амфотерицина В (Амбизом) в адекватных дозах.

## **КОМПЛЕКСНЫЙ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗАХ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

***Колбин А. С., Аксенов Н. А., Бойченко Э. Г., Петрова Э. М.***

*Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия,  
Детская городская больница №1  
Санкт-Петербург*

В лечении гемобластозов у детей достигнуты значительные результаты. Однако, применение гормональных и цитостатических препаратов приводит к нарушению механизмов иммунорезистентности, развитию повторных глубоких лекарственных гипоплазий, на фоне которых возникают тяжелые инфекционные осложнения, в том числе и грибковые. Кроме того, что в процессе лечения инфекционные осложнения затрудняют проведение программных курсов химиотерапии острого лейкоза, они так же значительно увеличивают экономические затраты на их лечение. Анализ имеющейся зарубежной литературы по клинико-экономическому анализу показал, что разработок в этой области недостаточно, а российских вообще нами не обнаружено. При этом, результаты зарубежных экономических расчетов, в отличие от клинических исследований, не могут переноситься из страны в страну из-за существенных различий в ценообразовании на медицинские услуги, соотношении цен на услуги и лекарственные средства, оплаты труда медперсонала.

**Цель:** Клинико-экономический анализ исходов лечения инвазивных микозов в условиях программной терапии острого лейкоза в отделении химиотерапии ДГБ№1.

**Методы:** По дизайну настоящее исследование являлось неэкспериментальным; по характеру получаемой информации — описательное (исследование серии случаев) и аналитическое («случай-контроль»); по соотношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития — ретроспективным. Проанализированы истории болезни 342 детей с острым лейкозом получившим программную химиотерапию в период 1992-2000 гг. Возраст больных составил от 11 месяцев до 13 лет (медиана 6,2). Большинство пациентов составили мальчики — 239 (70%).

Диагностика инвазивных микозов проводилась согласно руководствам региональной референтной микологической лаборатории (Великобритания) и отделения эпидемиологии инфекционных заболеваний Национального института общественного здравоохранения (Финляндия). В соответствии с принятой классификацией (Richardson M. D. и Kokki M., 2000), микотические осложнения диагностировались, как поверхностные (орофарингеальный кандидоз) и инвазивные формы

За основу при проведении фармакоэкономического анализа выбрано понятие Outcomes Research/OR (научный анализ исходов). Использовались

следующие этапы ОР: составление перечня всех издержек (ресурсов) и результатов медицинского обслуживания; измерение затрат ресурсов и результатов; заключительная оценка (анализ затрат на противогрибковый препарат против инвазивного микоза и анализ эффективности затрат).

Анализ исходов оценивался с помощью двух параметров. Во-первых, анализом затрат на препарат против инвазивного микоза (косвенные и прямые издержки без учета лечения и соотношения с результатами). При этом был выбран так называемый, incidence-подход — учет всех затрат, связанных со случаем заболевания от момента его возникновения до окончательного разрешения (выздоровления или смерти). Во-вторых, анализом эффективности затрат (cost effectiveness analysis/CEA). Расчет производился по следующей формуле  $CEA = (DC + IC) / Ef$ , где: CEA — соотношение «затраты-эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности, например, на одного вылеченного больного); DC — прямые затраты; IC — непрямые затраты; Ef — эффективность лечения (процент вылеченных больных). При этом, учитывались затраты на каждого больного, а затем суммировались. При этом нами использовался третий уровень затрат (стоимость лекарственных препаратов, их введение, стоимость препаратов при неудаче и/или при купировании нежелательных эффектов и стоимость госпитализации). При обработке статистических данных применялись вычислительные методы и критерии значимости различий: угловое преобразование Фишера и критерий U (Вилкоксона — Манна — Уитни).

Результаты: В общей группе лейкозов (342 ребенка) микотические осложнения были диагностированы у 42% больных. При анализе системной антимикотической терапии в условиях продолжающейся химиотерапии острого лейкоза было выявлено, что ее получили 133 (39%) пациента от общего числа (342) наблюдаемых больных с острым лейкозом. Системная антимикотическая терапия проводилась одним из 5 препаратов: амфотерицином В (стандартная форма, отечественного производства); амбизомом (липосомальный амфотерицин В, «Nexstar Pharmaceuticals»); флуконазолом (diflucan, «Pfizer»); итраконазолом (orungal, «Janssen Pharmaceutica»). Эмпирическая терапия проводилась у 99 детей (99 курсов), что составило 74% от общего количества антимикотической терапии.

При анализе затрат на одного больного, наибольшие расходы приходятся на гепато-лиенальный кандидоз и инвазивный аспергиллез легких. Такая высокая затратность связана с проведением прежде всего частых компьютеро-томографических исследований (легких, почек или печени) и длительным койко-днем. Наименее низкая стоимость выявляется при поиске микотической инфекции при фебрильной нейтропении. В тоже время, при анализе затрат в зависимости от частоты инфекции в общей группе больных лейкозов, наибольшие расходы приходятся на фебрильную нейтропению, так здесь мы имеем место с высокой частотой данного осложнения. Резко увеличивается затратность при инвазивном кандидозе ЖКТ, что также связано с частотой (диагностируется у 10% больных с острым лейкозом).

При анализе эффективности затрат было выявлено, что при эмпирической терапии фебрильной нейтропении наиболее качественный, с позиции затраты/эффективность, метод лечения амфотерицином В, чем флуконазолом. При инвазивном кандидозе ЖКТ, также наиболее эффективен амфотерицин В. Анализ таких методов лечения, как ОДК флуконазолом и ХДК — амфотерицином В в настоящий момент не возможен, из-за небольшой группы наблюдения. Метод лечения инвазивного аспергиллеза легких стандартной формой амфотерицина В, в настоящем исследовании, сравнивать было не с чем.

Выводы и обсуждение. Несмотря на ограничения, исследование демонстрирует стоимость лечения грибковых инфекций у онкогематологических больных. При стечении ряда факторов, инвазивные микозы могут значительно увеличивать затратность лечения онкогематологических пациентов. Во-первых, увеличивается длительность пребывания в стационаре (в среднем до 14 дней), что в свою очередь, приводит к возрастанию прямой стоимости медицинского обслуживания. Во-вторых, «доказательная» диагностика микотических осложнений требует дополнительных затрат, при этом часто приходится привлекать таких специалистов, как клинических микологов, пульмонологов и клинических фармакологов. В третьих, эффективность средств, уже затраченных на лечение острого лейкоза, имеют реальный риск снижения, так как инвазивные микозы часто изменяют и продлевают сроки проведения программной химиотерапии. Необходимо так же учитывать высокую летальность при грибковых инфекциях у данной категории больных. В четвертых, ряд инвазивных микозов, таких как хронический диссеминированный кандидоз, требуют длительного лечения (до 6 месяцев) системными антимикотиками. И хотя, такие пациенты уже находятся дома и бюджет здравоохранения не несет прямых затрат, бремя расходов сохраняется на близких, а таким образом на обществе в целом.

---

## **РОЛЬ ПЛЕСНЕВЫХ И ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ РИНОСИНУСИТОВ**

***Красножжен В. Н., Хайритонова З. Х., Глушко Н. И.***

*Казанская Государственная Медицинская Академия,  
Казанский НИИ эпидемиологии и Микробиологии  
Казань*

В настоящее время наблюдается рост числа воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух (ОНП) (С. З. Пискунов, Г. З. Пискунов, 1991г., В. Н. Коршиков и соавт., 1999г. ). Частое рецидивирование и переход заболеваний в хроническую форму обосновывают необходимость все-

стороннего изучения этиологических особенностей данной патологии с целью совершенствования диагностики и оптимизации способов лечения.

**Целью работы** явилось: изучить характер грибковой микрофлоры в этиологии хронических риносинуситов.

#### **Материал и методы исследования.**

Под наблюдением находилось 18 пациентов, в возрасте от 14 лет до 61 года с хронической патологией ОНП, резистентных к проводимой традиционной терапии. Срок патологии составил от 1 года до 8 лет (1-3 года — 66,6%; 4-8 лет — 33,4%). Из них 10 мужчин и 8 женщин. Всем больным проводилось углубленное клиническое обследование: эндоскопия носа, микологическое обследование с микроскопией и выделением чистой культуры плесневых грибов и грибов рода *Candida* с оценкой чувствительности их к антимикотическим препаратам, а также определение циркулирующего кандидозного антигена в сыворотке крови с помощью амперометрического иммуноферментного сенсора.

Высев грибковой микрофлоры отмечался у 83,3% больных с хроническим риносинуситом; из них рост грибов рода *Candida* наблюдался у 13 пациентов и плесневых грибов рода *Aspergillus* у 2 пациентов.

Таким образом, среди грибковой микрофлоры преобладает высев грибов рода *Candida* в следующем соотношении: *C. albicans* — 84,6%

*C. tropicalis* — 15,4%

У больных с высевом *C. albicans* в 100% случаев определялся циркулирующий антиген к *C. albicans*: высокий уровень — 16,6% (10-4 — 10-5 мг/мл)  
умеренный уровень — 58,4% (10-6 — 10-7 мг/мл)  
низкий уровень — 25% (10-8 — 10-9 мг/мл)

Имеется достоверная корреляция между уровнем циркулирующего антигена к *C. albicans* и тяжестью течения данной патологии.

Нами выявлены клиничко-эндоскопические особенности хронического риносинусита кандидозной этиологии:

- хронический вялотекущий процесс;
- отсутствие желаемого эффекта от проводимой антибактериальной терапии;
- прозрачный слизистый и слизисто-гнойный секрет в носовых ходах (в зависимости от выраженности сопутствующей бактериальной инфекции);
- наличие на слизистой прозрачных множественных микровезикул на фоне гиперемии и умеренного отека слизистой оболочки;
- в 70% случаев — аномалии строения полости носа.

Приведенные данные свидетельствуют о значительной роли грибов в развитии хронических риносинуситов, преимущественно *C. albicans*., а наличие в крови антигена последнего свидетельствует об инвазивности процесса и коррелирует с тяжестью заболевания.

Полученные данные требуют совершенствования проводимой терапии, с включением в комплекс лечения антимикотических препаратов с учетом чувствительности.

## МЕСТО ГРИБКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ В СТРУКТУРЕ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РОССИИ

**Ермак Т. Н., Кравченко А. В.**

*Федеральный научно-методический центр МЗ РФ  
по профилактике и борьбе со СПИДом  
Москва*

Практически у 100% больных ВИЧ-инфекцией на разных стадиях ее развития регистрируются поражения, вызванные различными видами грибов. На ранних стадиях болезни чаще встречаются поверхностные поражения — кандидоз слизистой оболочки полости рта, кожи; руброфития кожи, ногтей. По мере углубления иммунодефицита (количество *CD4*-лимфоцитов, как правило, менее 200 клеток в 1 мм<sup>3</sup>) развиваются тяжелые системные поражения, наиболее частой причиной которых являются грибы рода *Candida* и *Cryptococcus neoformans*.

В структуре оппортунистических заболеваний (по данным аутопсии) у больных ВИЧ-инфекцией в России грибковые поражения занимают не последнее место, уступая лишь лидирующим цитомегаловирусной инфекции, туберкулезу, церебральному токсоплазмозу и саркоме Капоши (таблица).

*Таблица*

**Структура оппортунистических заболеваний (в%) у больных  
ВИЧ-инфекций в России (по данным аутопсии)**

| Заболевания                       | 1993-1997 гг. | 1998-1999 гг. | 2000–2001 гг. |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Кандидозный эзофагит              | 8,6           | 3,6           | 4,1           |
| Генерализованный кандидоз         | 10,3          | 10,7          | 12,0          |
| Криптококковый менингит           | 5,2           | 0             | 0             |
| Пневмоцистная пневмония           | 5,2           | 7,1           | 3,2           |
| Токсоплазмоз                      | 1,7           | 28,5          | 25,8          |
| Криптоспоридиоз                   | 3,4           | 0             | 0             |
| Туберкулез                        | 19,0          | 32,1          | 29,0          |
| Генерализованные бак. инфекции    | 6,8           | 3,6           | 0             |
| Бактериальные пневмонии повторные | 6,8           | 0             | 0             |
| Цитомегаловирусная инфекция       | 31,0          | 35,7          | 38,7          |
| Саркома Капоши                    | 27,6          | 14,8          | 12,9          |
| Лимфома мозга                     | 1,7           | 3,6           | 3,2           |
| Рак шейки матки                   | 1,7           | 0             | 0             |
| Нет данных                        | 3,4           | 0             | 1,0           |

Следует отметить, что системные грибковые поражения у больных СПИДом чаще всего являются патологоанатомической находкой, так как их прижизненная диагностика очень трудна в связи с отсутствием патогномич-

ных клинических признаков, а также частым сочетанием с другими тяжелыми вторичными заболеваниями, что вызывает трудности и в трактовке лабораторных показателей. Так, у одного из умерших больных на аутопсии в головном мозге были обнаружены кандидозный абсцесс в сочетании с двумя очагами токсоплазмозного поражения; у другого — диссеминированный криптококкоз протекал вначале под маской туберкулеза легких, затем — в форме менингоэнцефалита, а патологоанатомический диагноз свидетельствовал о наличии саркомы Капоши (с поражением языка, желудка, паратрахеальных лимфоузлов), блюдцеобразного рака желудка, смешанного гепатохолангиоцеллюлярного рака, криптококкоза мягких мозговых оболочек и вещества головного мозга, легких, селезенки, малого сальника.

Закключение: в течение первых 5 лет наблюдения (1993–1997) системные грибковые поражения были непосредственной причиной смерти у 24,1% пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа. За последние 4 года (1998–2001) системные микозы были зарегистрированы у 14,3–16,1% больных. Некоторое уменьшение частоты регистрации тяжелых грибковых инфекций, вероятно, можно связать с успешным применением препаратов азольной группы (флюконазол). Вместе с тем, широкое использование флюконазола на ранних стадиях ВИЧ-инфекции у больных с поверхностными грибковыми поражениями обуславливает в ряде случаев развитие резистентных форм *C. albicans* к флюконазолу или приводит к замещению *C. albicans* другими видами *Candida* (например *C. crusei*), что является возможной причиной некоторого роста числа системных микозов у наших больных в последние 2 года. Препаратом 2-го ряда для лечения тяжелых грибковых инфекций у больных ВИЧ-инфекцией является амфотерицин В.

---

## **ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ВЫЗВАННЫЕ МИЦЕЛИАЛЬНЫМИ ГРИБАМИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

**Кулько А. Б., Марфенина О. Е.**

*Московский городской научно-практический центр борьбы  
с туберкулезом Комитета здравоохранения Москвы  
Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,  
факультет Почвоведения  
Москва*

В МНПЦ БТ проводится комплексное лабораторное исследование, позволяющее выявлять различные грибковые поражения при острых и хронических воспалительных заболеваниях бронхов и легких. При подозрении на микоз исследуется содержимое бронхов (БАЛ), мокрота, материал со слизистых оболочек рта и зева (микробиологические и культуральные исследования) и сыворотка крови (серологическая диагностика). На микологическое исследование поступает также патологический материал из дест-

руктивных полостей легких и бронхов — каверн, туберкулом, аспергиллом, остаточных плевральных полостей (аспираты, пунктаты, биоптаты, резекционный материал, смывы, мазки).

С февраля по ноябрь 2002 г. было обследовано 108 пациентов МНПЦ БТ и туберкулезной клинической больницы № 3 с разными формами туберкулеза (фиброзно-кавернозным, инфильтративным, ТВГЛУ, туберкуломой).

Мицелиальные грибы высевались из проб отделяемого нижних дыхательных путей у 37 больных туберкулезом (34 % обследованных). Выделенные штаммы грибов относились к родам *Aspergillus* (9 видов), *Geotrichum* (1 вид), *Penicillium* (4 вида), *Mucor* (2 вида), *Trichoderma* (1 вид). Грибы, не образующие спор при росте на картофельно-глюкозном агаре и среде Чапека (10 суток) выделялись в отдельную группу по наличию у них только мицелиальной стадии — стерильного светлоокрашенного мицелия (септированного или несептированного ценочитного). За исключением вида *Geotrichum candidum* Link, данные микроорганизмы не относятся к представителям нормальной симбиотической микрофлоры человека, поэтому выделение их из проб отделяемого дыхательных путей в любом титре рассматривалось как признак вероятной инфекции (для *Geotrichum candidum* — содержание в мокроте в количестве  $\geq 10^3$  КОЕ/мл). Наличие грибковой инфекции подтверждалось при повторном выделении грибов одного вида из образцов различных биологических материалов и обнаружении гиф и конидий при микроскопическом исследовании клинического материала.

Большинство штаммов мицелиальных грибов (45 из 66) было выделено из биологических материалов, полученных инвазивными методами забора (БАЛ и патологический материал из деструктивных полостей легких и бронхов). 39 штаммов или 59 % от общего числа относились к роду *Aspergillus*.

У 25 из 108 обследованных больных туберкулезом при посеве клинического материала были выявлены грибы *Aspergillus* (23 %). Следует отметить большое видовое разнообразие выделенных грибов данного рода: *Aspergillus flavipes* (Bain.et Sart.) Thom et Church, *A. flavus* Link ex Gray, *A. fumigatus* Fres., *A. glaucus* (Mich:Fr. ) Link, *A. nidulans* (Eidam) Winters, *A. niger* van. Tieghem, *A. restrictus* G. Smith, *A. terreus* Thom, *A. versicolor* (Vuill. ) Tiraboschi.

У восьми больных был выявлен бронхолегочный аспергиллез, в том числе случай аспергилломы, случай туберкуломы легких, осложненной аспергиллезом и случай хронического абсцесса легких, осложненного аспергиллезом. В качестве этиологического агента диагностированных легочных аспергиллезов обнаруживались следующие виды: *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans*, *A. restrictus*, *A. terreus*. У четырех больных в сыворотке крови выявлено присутствие антигенов *Aspergillus* (метод агглютинации латексных частиц, тест-система Pastorex *Aspergillus*). Системные антимикотические препараты и курс терапии подбирались индивидуально для каждого больного.

Очевидно, что в практике фтизиатрической клиники целесообразно проводить микологические лабораторные исследования скринингом, методами, позволяющими выявлять этиологию и форму грибковой инфекции. Результаты полученных исследований могут быть использованы как для выбора

адекватного лечения и прогноза его эффективности, так и для дифференциальной диагностики хронического инфекционного заболевания легких (туберкулез, микоз, микст-инфекция).

## КАНДИДОЗЫ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

**Кулько А. Б., Митрохин С. Д., Кузьмин Д. Е.**

*Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом  
Комитета здравоохранения Москвы  
Москва*

Развитие кандидоза дыхательных путей у больных туберкулезом в большинстве случаев вероятно обусловлено нарушениями микробного ценоза организма, вызванными длительным применением антибиотиков широкого спектра действия. Современные схемы противотуберкулезной терапии включают одновременное применение трех-пяти химиопрепаратов, в том числе нескольких антибиотиков. У части хирургических больных кандидозные инфекции дыхательных путей возникают после проведения резекции легких и других видов оперативного вмешательства. К предрасполагающим факторам развития кандидоза также относится прогрессирование туберкулезного процесса.

Выявить кандидоз нижних дыхательных путей и определить локализацию процесса (бронхи, легкие, плевра, диссеминированная инфекция) представляется возможным лишь с помощью ряда последовательных анализов — микроскопии и посевов образцов различных клинических материалов, повторных серологических тестов. Основные признаки инфекции: обнаружение грибов рода *Candida* в мокроте (при повторных посевах) и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) в количестве  $\geq 10^3$  КОЕ/мл, выделение грибов *Candida* при посеве клинического материала из полостей легких и бронхов (аспиранты, пунктаты, биоптаты, резекционный материал, смывы), положительные серологические реакции.

В результате проведенных в 2002 г. культуральных исследований признаки кандидозной инфекции дыхательных путей были выявлены у 39 из 110 обследованных пациентов центра (35 %). У 16 больных туберкулезом (15 %) грибы рода *Candida* высевались неоднократно при повторных посевах, у 8 из них — из образцов различных биологических материалов. В одном случае у пациента с эмпиемой плевры очаг инфекции, вызванный *C. tropicalis* (Castellani) Berkhout, был локализован в плевральной полости. Большая часть кандидозных инфекций протекала бессимптомно, однако значительно осложняло течение туберкулезного процесса, снижая эффективность проводимой терапии. У 4 пациентов (из 33 обследованных) в сыворотке крови обнаружено присутствие антигенов *Candida* (метод агглютинации латексных частиц, тест-система Pastorex *Candida*: порог чувствительности 2 нг/мл).

Выявлен случай диссеминированного кандидоза легких у больной фиброзно-кавернозным туберкулезом. После проведения системной противогрибковой терапии (амфотерицин В, внутривенно) достигнуто клинико-этиологическое излечение. Выделенный в качестве этиологического агента диссеминированного кандидоза штамм *C. glabrata* (Anderson) Meyer et Yarrow обладал устойчивостью *in vitro* к флуконазолу (микропанель «Фунгитест», Био-Рад).

Штаммы *C. non-albicans* составляли 42 % от общего числа выделенных штаммов рода *Candida* (виды *C. glabrata* (Anderson) Meyer et Yarrow, *C. kefyr* (Beijerinck) van Uuden et Buckley, *C. krusei* (Castellani) Berkhout, *C. tropicalis* (Castellani) Berkhout).

---

## МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ ОСТРОГО ГНОЙНОГО СИНУСИТА

*Пальчун В. Т., Кунельская Н. Л., Артемьев М. Е.*

*Российский Государственный Медицинский Университет  
Кафедра ЛОР-болезней лечебного факультета, 1 ГКБ имени Н. И. Пирогова  
Москва*

По данным ВОЗ, пятая часть населения земли страдает различными грибковыми заболеваниями. Н. В. Белобородова (1998) одной из глобальных причин роста микозов считает серьезные экологические изменения на планете, способствующие изменению состояния микроэкологии и иммунореактивности человека. В патогенезе возникновения грибковых заболеваний играют роль многие факторы: состояние макроорганизма, различная патогенность грибов, условия заражения ими, разная элективность для грибов тканей и органов человеческого организма.

Частое возникновение микозов ЛОР-органов определяется анатомическими особенностями, поскольку слизистая оболочка верхних дыхательных путей является одним из входных ворот для инфекции. Одна из значимых ролей в грибковом поражении ЛОР-органов отводится аллергическому фактору [В. Я. Кунельская, 1970].

До 15% всех подострых и хронических гайморитов вызываются грибами [В. Я. Кунельская, 1989]. Основными возбудителями грибкового поражения гайморовых пазух являются представители рода *Aspergillus*, *Penicillium* и *Candida*. По мнению многих авторов, основную роль в этиологии грибковых гайморитов играют грибы рода *Aspergillus* [Т. А. Нукитина, 1955; Р. Jakse, 1982; E. W. Nielsen, 1983; K. Kawamoto, 1968; M. Stevens, 1978 и другие]. Не менее значимую роль другие авторы приписывают грибам рода *Penicillium* и *Candida* [В. Я. Кунельская, 1972; И. А. Дайхес, 1983; W. Buchholz, 1966 и другие].

Современная классификация выделяет четыре формы грибкового гайморита, две из которых являются инвазивными (острая (молниеносная) и хроническая формы), а две — неинвазивными (мицетома (грибковое тело)

и аллергический грибковый гайморит) [А. С. Лопатин, 1997]. Острая форма гайморита вызывается грибами семейства *Mucoraceae*, реже — *Aspergillus*, и как правило встречается у пациентов с тяжелой сопутствующей соматической патологией и иммунодефицитными состояниями. Хроническая форма вызывается плесневыми грибами рода *Aspergillus* [Sugar, 1992; Buhl et al., 1992; Hussain et al., 1995].

Целью нашего исследования было определение возбудителей острого гнойного гайморита и возможного участия грибковой флоры в возникновении данного заболевания.

Мы провели обследование и лечение 50 пациентов, которые находились на стационарном лечении в ЛОР-отделении 1 ГКБ им. Н. И. Пирогова в период с ноября 1999 года по май 2001 года с острым гнойным гайморитом.

Из обследованных — мужчин — 32, женщин — 18 в возрасте от 15 до 72 лет, давность заболевания составляла от 3 до 14 дней.

Все больные были обследованы по следующей схеме: выяснение жалоб больного, сбор анамнеза заболевания и жизни, общий статус больного (внешний вид, кожные покровы, температура тела, общее соматическое состояние). Также было проведено общее клинико-лабораторное обследование, осмотр ЛОР-органов по общепринятой схеме и рентгенография околоносовых пазух в прямой и боковых проекциях.

Всем больным в соответствии с целью исследования изучали патологическое содержимое на наличие аэробной, анаэробной флоры и грибов. Исследования проводились в микробиологической лаборатории ГКБ № 1. Забор патологического материала (гнойное содержимое, смыв) из в/ч пазухи производился до назначения антибактериальной терапии при первой пункции верхнечелюстной пазухи иглой Куликовского. После пункции пазухи производилась аспирация по возможности всего содержимого с последующим введением стерильного физиологического раствора. Затем через 1-2 минуты содержимое пазухи аспирировалось в шприц и 2-3 мл сливалось в стерильную пробирку. После взятия биоматериала тампоны помещали в полужидкие транспортные среды *Amies* с углем или *Stuart* без угля производства фирмы *COPAN* (Италия), после чего материал сразу же отправляли на исследование. Для выделения факультативно-анаэробных микроорганизмов посеvy производили на сердечно-мозговой агар (*BBL, USA*) с 5% бараньей крови; на среды Левина и Плоскирева (НПО «Питательные среды», Махачкала, Россия) и для выделения патогенных грибов на среду Сабуро (НПО «Питательные среды», Махачкала, Россия). Посевы инкубировали в термостате при 37 °C в течение 18-20 часов (чашки со средой Сабуро инкубировали при 30 °C в течение 2-3 суток). Для выделения чистой культуры выросшие колонии пересекали на 5% кровяной агар. Идентификацию выросших культур осуществляли на полуавтоматических микробиологических анализаторах «*Sceptor*» и «*Crystal*», производства компании *Becton Dickinson, USA*. В работе использовали одноразовые панели № 431 *Gram Positive Breakpoint ID Panel* (*Becton Dickinson, USA*) для идентификации грамположительных

штаммов и № 430 *Gram Negative Breakpoint ID Panel* (Becton Dickinson, USA) для идентификации грамотрицательных штаммов. Патогенные грибки идентифицировались на API-полосках «*Candida*» производства фирмы *Bio Meriau* (Франция). Полученные результаты оценивали с помощью экспертной компьютерной программы «*DMC*», основанной на принципах *NCCLS* (версия 1997 года).

У 50 больных гайморитом были взяты смывы из 76 в/ч пазух. В 17% случаев был получен отрицательный результат бактериологического исследования. Основными возбудителями острого гнойного гайморита являлись аэробные (стрептококки, *H. influenzae*, стафилококки и другие) — 81%, реже анаэробные микроорганизмы — 16%, которые встречались как в виде монокультуры, так и в ассоциациях.

При микологическом исследовании смывов из пазух у больных в двух случаях высеяли *Candida spp* в ассоциации со стрептококками. При уточнении анамнеза у этих больных было выяснено, что ранее в течение жизни они отмечали подобные симптомы заболевания, но менее выраженные. У данных больных нельзя было исключить обострение хронического гайморита, что лишний раз доказывает значимую роль грибов в этиологии хронических гайморитов, а не острых.

---

## МИКОЗ СРЕДНЕГО УХА

**Кунельская В. Я., Шадрин Г. Б.**

*Московский научно-практический Центр оториноларингологии КЗМ  
Москва*

В настоящее время грибковые заболевания ушей составляют одну из проблем современной оториноларингологии и микологии. Это обусловлено истинным ростом заболеваемости отомикозами. Отомикоз в нозологической структуре заболеваний ушей составляет 18,6%. До настоящего времени недооценивается роль грибковой флоры при патологии среднего уха, поскольку существовала научная концепция, что отомикоз — это грибковое заболевание только наружного уха.

Изучение грибковых поражений среднего уха особенно актуально в связи с тем, что эти процессы приводят к выраженной тугоухости, что определяет и социальную значимость данной проблемы.

Для определения значимости грибковой инфекции при заболеваниях среднего уха нами было обследовано 618 больных с воспалительными заболеваниями среднего уха. Из них 242 с хроническим гнойным средним отитом и 376 больных страдающих упорными гноетечениями после различных ушных операций. Всем больным проведена микологическая диагностика: микроскопическое исследование патологического отделяемого, повторные посевы его на различные питательные среды для выделения культур гри-

бов и их идентификации, гистологическое исследование с применением специфических окрасок, отомикроскопические с использованием операционного оториноларингологического микроскопа.

В результате при обследовании 242 больных хроническим гнойным средним отитом микоз был диагностирован у 22, т. е. в 9% случаев. При обследовании 376 больных после различных ушных операций грибковое поражение послеоперационной полости среднего уха было установлено у 77, т. е. в 20% случаев.

Эти цифры свидетельствуют о значительной роли грибов при воспалительных процессах среднего уха. При этом следует учитывать большую распространенность хронических гнойных средних отитов и выраженную тяжесть этих заболеваний.

Возбудителями заболевания были идентифицированы грибы родов: *Aspergillus* (74%), *Candida* (20%), *Penicillium* (4%), *Mucor* (2%). В результате наших клинико-лабораторных исследований установлено, что спецификой микозов среднего уха является смешанная инфекция — сочетание поражения грибами *Aspergillus niger* и *Candida albicans* (12%).

Клиническая картина грибковых заболеваний среднего уха имеет ряд специфических особенностей, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике с целью раннего распознавания отомикоза.

Всем больным проведена противогрибковая терапия как общая так и местная. При общем лечении грибковых заболеваний среднего уха применялись: нистатин, леворин, низорал, пимафуцин, амфоглюкамин, дифлюкан, орунгал. При местном лечении использовались препараты: нитрофунгин, хинозол, клотримазол, экзодерил. Нами установлено, что при ассоциативных грибковых процессах (аспергиллез и кандидоз) наиболее эффективным является экзодерил (нафтифин) местное противогрибковое средство фирмы «БИОХЕМИ».

В целом на основании наших исследований выявлена значительная роль грибковой инфекции при воспалительных заболеваниях среднего уха.

---

## ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЛУБОКИХ МИКОЗОВ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

**Курбатова И. В., Лебедева М. Н.**

Специализированная клинико-диагностическая лаборатория  
по паразитарным болезням Клинического центра ММА  
имени И. М. Сеченова,  
ИМПитМ имени Е. И. Марциновского  
Москва

В последние годы структура инфекционной патологии человека претерпела существенные изменения, обусловленная как появлением новых, не-

известных в клинической практике возбудителей, так и ростом удельного веса установленных ранее инфекционных агентов, в том числе и грибковых. Случаи микозов как причины заболеваемости и смертности среди многочисленных категорий больных продолжают возрастать. Ранняя диагностика значительно увеличивает шансы на успешное выздоровление и, поэтому, важно с самого начала, предполагая возможность грибковой инфекции, провести и микологическое обследование пациента, что подразумевает развитие тесного сотрудничества и взаимопонимания между лабораторией и врачом.

Для определения последовательности исследования и предвидения возможного грибкового агента микробиолог должен знать о состоянии больного, применении лекарственных препаратов, возможных зарубежных поездках, контактах с животными, а также о месте, времени и способах забора патологического материала.

В свою очередь, микробиолог обеспечивает лечащего врача данными лабораторных исследований и их интерпретацией, которые дают возможность клиницисту подтвердить предварительный клинический диагноз, установить грибковое инфицирование при заболеваниях неясной этиологии или исключить микотическое поражение при нескольких возможных диагностических вариантах. При подтверждении микоза лаборатория может помочь в подборе антифунгальной терапии, проводить мониторинг больного и подтверждать микологическую санацию пациента.

Такое тесное сотрудничество между врачом и микробиологом наиболее возможно в специализированных амбулаторно-поликлинических условиях. Руководствуясь информацией о патогенезе заболевания и предположительном диагнозе, полученном от врача, лаборатория определяет тактику исследования патологического материала. В случаях поверхностных и глубоких поражений кожи и подкожной клетчатки, важно непосредственное участие микробиолога в сборе анализа, когда он видит характер очага поражения, выбирает наиболее информационное место для забора материала и сразу производит посев на несколько селективных питательных сред. Выдавая результаты анализов, лаборатория имеет возможность, при необходимости, интерпретировать их лечащему врачу, а также рекомендовать повторный анализ при неясных результатах.

В медицинских микологических лабораториях основными средами для выделения возбудителей являются среда Сабуро (жидкая и агаризованная) или сусло-агар. Но, как показывает практика, для более успешного исследования биосубстратов необходимо использовать несколько дифференциальных сред и различные температурные режимы.

В микологическом отделе КДЛ Клинического центра ММА им. И. М. Сеченова для посева материала от больных мы используем среду Сабуро, хром-агар *Candi-select*, агар Чапека, мясо-пептонный агар и два температурных режима. Данный метод работы позволяет наиболее полно и достоверно исследовать биосубстраты. При обследовании пациентов с различными кож-

ными поражениями тактика взятия материала на месте с одновременным посевом на питательные среды позволила за короткий отрезок времени выявить несколько редких возбудителей. Известно, что при таких подкожных микозах как споротрихоз и хромомикоз достаточно трудно выделить возбудителей. Благодаря тщательному сбору материала и посеву на несколько дифференциальных сред нам удалось подтвердить диагноз хромомикоза голени у пациента. Рост *Phialophora verrucosa* был обнаружен на среде Сабуро. При неспецифическом рецидивирующем поражении ушной раковины из патологического материала (корочки и отделяемое из-под корочек) на мясопептонном агаре был выявлен рост *C. parapsilosis* и *Scopulariopsis acremonium*. Использование нескольких сред позволило нам диагностировать нетипичный актиномикоз.

Кроме того, микроскопически (просмотр цитологических и гистологических препаратов) мы подтвердили предварительный диагноз редких микозов: криптококкоза, зигомикоза и актиномикоза, выявляемый в смежных клиниках ММА им. И. М. Сеченова (неврологической, фтизиопульмонологической).

---

## ОРУНГАЛ ПРИ МИКОЗАХ ВНЕКОЖНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

**Курдина М. И.**

*Факультет фундаментальной медицины МГУ имени Ломоносова  
ЦКБ Медицинского центра УД Президента РФ  
Москва*

Орунгал — антимикотик широкого спектра действия, используемый при лечении онихомикозов. Целью нашей работы была оценка эффективности и переносимости орунгала при отомикозе, вагинальном кандидозе и пневмониях, течение которых осложнилось присоединением грибковой инфекции. Под наблюдением находилось 28 больных отомикозом наружного и среднего уха, 42 пациентки с вагинальным кандидозом и 27 больных пневмонией. Клинический диагноз у всех больных подтвержден микроскопически и культурально. Орунгал назначали по 100, 200 и 400 мг/сут. В течение 1–2 недель. При отомикозе и вагинальном кандидозе зарегистрировано клиническое и микологическое излечение всех больных кандидозом, эффективность лечения составила 81%. Переносимость препарата была хорошей: лишь у 6 больных зарегистрированы обратимые осложнения со стороны желудочно — кишечного тракта (тошнота, боли в правом подреберье и в эпигастрии, понос).

Полученные результаты позволяют рекомендовать орунгал для лечения грибковых заболеваний внекожной локализации. Схемы лечения нуждаются, разумеется, в дополнительной проработке.

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ МИКОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПИЩЕВОДА ПРИ ПРЕДРАКЕ И РАКЕ ЗА 20-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД (1980-1999 гг. )**

**Кусакина Г. К.**

*Казахский НИИ онкологии и радиологии МЗ РК  
Алматы, Казахстан*

Незначительное снижение заболеваемости раком пищевода в Казахстане за последние годы (до 11,2‰) не дает повода для ослабления мер профилактики рака, т. к. в отдельных областях республики заболеваемость раком пищевода остается высокой — до 32,2‰ (Арзыкулов Ж. А., Ермакбаева Б. Е. и др., 2001). Сообщения в литературе о высокой частоте микозов в районах повышенной заболеваемости раком пищевода наталкивают на мысль о возможной этиопатогенетической роли грибов в развитии рака данной локализации. Недостаточно изученный вопрос о роли микозов в генезе рака пищевода, отсутствие сведений о частоте микотических поражений при предраке и раке явилось предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Цель: изучить частоту микотических поражений при предраке и раке пищевода и установить их отношение к развитию неоплазий пищевода.

Материал и методы. Проведено микроскопическое изучение диагностического биопсийного и операционного материала (4152 случая) больных, лечившихся в КазНИИОнР по поводу предрака и рака пищевода за период 1980-1999 годы. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином, метиленовым синим, проводили ШИК-реакцию.

Результаты. Сравнительное изучение материала по десятилетиям показало преобладание лиц мужского пола (63,5% и 66,5% соответственно) и коренной национальности (72,1% и 71,2%). Наибольшее число больных с патологией пищевода наблюдалось в возрасте 50-59 и 60-69 лет. Установлено, что на протяжении 20-летнего периода происходило повышение частоты микотических поражений пищевода среди больных раком. Если в первом десятилетии (1980-1989 гг. ) микозы в целом составили 5,4%, то во втором (1990-1999 гг. ) — их частота увеличилась в 2,3 раза, составив 12,5%, что может быть связано не только с нарушениями в иммунной системе больных, но и с ухудшением социально-бытовых условий. В динамике отмечены неравномерные колебания частоты микозов. Наиболее высокий уровень микотических поражений у больных в первом десятилетии отмечен в 1980 годы — 8,6%, затем в последующие годы происходило колебание частоты в диапазоне 3,3%-5,5%. Во втором десятилетии в динамике наиболее высокий пик частоты микотических поражений наблюдался в 1993 и 1998 годах (18,1% и 18,7% соответственно). Начиная с 1993 года, уровень частоты повышается почти в 2 раза по сравнению с первыми годами этого десятилетия. В последующие годы наблюдается неравномер-

ное увеличение частоты. В 1996-1997 годах частота микозов в пищеводе у больных раком была почти одинаковой — 15,3% и 15,7%, т. е. отмечена некоторая стабилизация, а в 1998 году происходит заметное повышение уровня частоты грибковых поражений до 18, 7%.

Выявлены некоторые особенности частоты микотического поражения в половом и этническом аспектах. Отмечено повышение уровня частоты микозов в отдельные годы среди лиц некоренной национальности (6,2%-10,7%) и среди женщин (до 16,7%). Так, микозы в целом в первом десятилетии почти одинаково часто наблюдались среди мужчин и женщин (5,3% и 5,5%). Однако, в отдельные годы этого периода уровень микотических поражений пищевода повысился среди женщин до 7,9%. В 1982, 1985 и 1988 годах уровень микозов среди женщин превышал таковой у лиц мужского пола в 1,5 — 2 раза.

Во втором десятилетии выявлено, что среди женщин в целом, уровень микозов выше (16,7%), чем среди мужчин (10,4%). В динамике в группе женщин отмечено увеличение частоты микозов начиная с 1991 года — 10, 4% и постепенное ее нарастание с самым высоким пиком в 1999 году — 37,5%.

Микозы обнаруживались среди лиц коренной и некоренной национальности. В первом десятилетии микозами в целом поражались чаще лица некоренной национальности (6,2%). В динамике во втором десятилетии выявлена интересная особенность частоты микозов среди казахов — повышение уровня частоты микозов и особенно в последние 2 года (1998-1999 гг.) до 20,0% и 33,3%.

Микотические поражения наблюдались в виде нитей псевдомицелия среди некротических и фибринозных масс с лейкоцитарной инфильтрацией. Вне опухоли микотический эзофагит обнаружен в 19,0%. Микроскопически в слизистой оболочке пищевода выявлена резко выраженная дистрофия клеток плоского эпителия, гиперплазия клеток базального слоя, пролиферация. Нити псевдомицелия обнаруживались на поверхности слизистой, эрозированных участках и между клетками поверхностных слоев многослойного плоского эпителия. В плоском эпителии на фоне микотического процесса выявлена высокая частота предраковых изменений — 22,0%, что является фактом, показывающим роль микозов в неоплазии пищевода.

Таким образом, на основании морфологического изучения биопсийного и операционного материала за 20 лет отмечено неравномерное повышение частоты микотического поражения пищевода больных раком и предраком, что необходимо учитывать при проведении химио-лучевого лечения. Выявленное повышение частоты микозов в целом, выраженные предраковые изменения в слизистой оболочке на фоне микотического эзофагита указывают на возможную роль в развитии рака пищевода. Диагностика и лечение хронического эзофагита, в том числе и микотического, является мерой профилактики рака пищевода.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫМИ МИКОЗАМИ

**Макова Г. Н., Курбатова И. В.**

Центр глубоких микозов, ГКБ № 81  
Москва

Кандидоз — инфекция, вызываемая грибами рода *Candida*, — является наиболее распространенным грибковым заболеванием, осложняющим течение основной болезни, что требует проведения антифунгальной терапии. Лучшим препаратом в лечении кандидоза признается флуконазол. Отечественный аналог флуконазола — Флюкостат, применяется в клинической практике врачами различных специальностей на протяжении нескольких лет.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности раствора Флюкостата для внутривенного капельного введения при лечении висцерального кандидоза в условиях дневного стационара. Под наблюдением находилось 77 человек (56 женщин и 21 мужчин). Больные распределялись по диагнозам: кандидозный стоматит (2), пневмомикоз (12), энтероколит (9), диссеминированный кандидоз (16). У всех больных диагноз был подтвержден микробиологически. Наряду с противогрибковым лечением проводилась противовоспалительная, общеукрепляющая и симптоматическая терапия. Доза и длительность лечения зависели от локализации процесса, глубины поражения, давности и тяжести заболевания.

Так, для лечения кандидозного стоматита и фарингита внутривенный Флюкостат использовали в дозе 100 мг (флакон 50 мл) в течение 10 дней, кандидозного эзофагита, бронхита, энтероколита — в течение 14 дней, пневмомикоза и диссеминированного кандидоза — 21 день. Клиническая эффективность отмечена у 70 больных (89,9%), из них: выздоровление — у

53 (68,8%) пациентов, улучшение — у 17 (22,1%) пациентов. У 7 (9,1%) пациентов лечение расценено как неэффективное и объяснялось наличием тяжелых сопутствующих заболеваний: трое больных диссеминированным кандидозом страдали хроническим аднекситом, эрозией шейки матки, и во всех случаях отмечена микстинфекция; у двух больных кандидозным бронхитом, имела место тяжелая форма бронхиальной астмы, они также использовали гормональные ингаляционные препараты в высоких дозах; у одного пациента отмечены выраженные проявления дисбактериоза и язва двенадцатиперстной кишки, один пациент наблюдался с пневмомикозом, после длительной, неадекватной антибиотикотерапии, в связи с чем курс лечения необходимо было продлить. После лечения микологическая санация наступила у 68 больных (88,3%) из 77.

Таким образом, в нашем исследовании на большом клиническом материале подтверждена клиническая и микробиологическая эффективность антимикотика Флюкостата в форме раствора для внутривенного введения.

## **ОРУНГАЛ В ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДРОЖЖЕВЫМИ ГРИБАМИ, В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ**

**Митрохин С. Д.**

*Городская клиническая онкологическая больница №62  
Московская область, Красногорский р-н, п/о Степановское*

**Цель:** Оценка клинической и микробиологической эффективности итраконазола («Орунгал (oral)», Janssen-Silag) в терапии внутрибольничной инфекции (ВБИ), ассоциированной с дрожжевыми грибами, у онкологических больных.

**Методы:** Клиническое наблюдение; лабораторные, инструментальные и микробиологические методы исследования.

**Результаты:** В исследование было взято 50 больных с онкопатологией респираторного тракта и ЛОР-органов, являющихся группами риска в плане контаминации их клинически значимыми дрожжевыми грибами. Из них было сформировано две группы: сравнения и опытная. В группе сравнения, в случае доказанной грибковой контаминации, проводилась стандартная антифунгальная терапия флуконазолом («Дифлазон», KRKA). В опытной группе при аналогичной ситуации антифунгальная терапия проводилась итраконазолом («Орунгал (solution oral)», Janssen-Silag). При отсутствии клинической эффективности терапии и в первой (трое больных), и во второй (один больной) группах назначали амфотерицин В («Фунгизон», Bristol-Myers Squibb).

Всем больным, до и после окончания курса антифунгальной терапии проводилось микробиологическое исследование различного клинического материала (мокрота, бронхо-альвеолярный лаваж, плевральная жидкость, слизистая трахеи, ротоглотки, мазки из раны, трахеостомической трубки).

В группе сравнения при проведении микробиологического исследования выше перечисленного материала от 11 больных были выделены грибы рода *Candida*. В опытной группе дрожжевые грибы были выделены от 14 больных. Изучение чувствительности *in vitro* выделенных штаммов дрожжевых грибов от больных обеих групп показало, что они в 100% случаев были чувствительны к амфотерицину В, в 93% — к итраконазолу и в 87% случаев к флуконазолу.

Клинический эффект от терапии препаратом «Орунгал (solution oral)» наблюдали у 13 больных, а микробиологический (элиминация возбудителя) — у 12 пациентов из опытной группы (14 чел). Клинический эффект от терапии препаратом «Дифлазон» наблюдали у 9 больных, а микробиологический — у 7 больных из группы сравнения (11 чел). Клинический эффект от терапии препаратом «Фунгизон» наблюдали у всех получавших его пациентов (4 чел), микробиологический — только у трех.

**Обсуждение и выводы:** Проведенное исследование показало хорошую клиническую и микробиологическую эффективность итраконазола в отно-

шении штаммов дрожжевых грибов — этиологического агента ВБИ в нашей онкологической клинике. По своим клиническим и микробиологическим показателям эффективности Орунгал (solution oral) превосходил Дифлазон и приближался к показателям Фунгизона, положительно отличаясь от него значительно меньшим количеством побочных эффектов и стоимостью курса лечения грибковой инфекции, что также имеет немаловажное значение при разработке оптимальной фармакоэкономической политики терапии госпитальных инфекций в онкологическом стационаре.

---

## **ДЕЙСТВИЕ ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА НА АНТИКАНДИДОЗНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ**

**Никифорова З. Н., Шевченко В. Е.,  
Щербаков С. Д., Дмитриева Н. В., Арноцкая Н. Е.,  
Огородникова Е. В., Ягубов А. С.**

*Лаборатория молекулярно-биологических методов исследования  
НИИ Канцерогенеза*

*Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций  
в онкологии НИИ Клинической Онкологии*

*Отделение переливания крови с банком костного мозга*

*НИИ Клинической онкологии РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН*

*Отделение онкологии Главного Клинического Госпиталя МВД РАМН  
Москва*

**Введение.** Онкогематологические больные подвержены высокому риску развития микотических инфекций, обусловленных грибами рода *Candida*. Летальность при диссеминированном кандидозе остается высокой. Нейтрофилы (НЛ) играют важную роль в защите организма от патогенной грибковой инфекции, о чем свидетельствуют тяжелые инфекционные осложнения при нейтропении. НЛ принимают непосредственное участие в киллинге грибов посредством цитотоксического и цитолитического эффектов. У онкологических больных часто наблюдается нарушение функциональной активности НЛ. Механизмы развития дисфункций в антигрибковой активности НЛ в настоящее время недостаточно ясны.

Рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный (рчГМ-КСФ) колониестимулирующий фактор стимулирует гранулоцитопоз, а также усиливает функциональную активность НЛ. Существует мнение о возможности использования рчГМ-КСФ как дополнительного средства при грибковых осложнениях. Однако этот вопрос изучен недостаточно. Исследование антикандидозной активности НЛ в процессе терапии с исполь-

зованием рчГМ-КСФ даст возможность оценить степень изменения их функции и сможет способствовать разработке мероприятий, направленных на повышение резистентности организма.

Материалы и методы исследования. Исследовали кислородзависимую антикандидозную (КЗАА) активность НЛ периферической крови от 68 доноров и 3 онкогематологических больных после окончания стандартного курса полихимиотерапии. У всех пациентов до начала терапии рчГМ-КСФ наблюдалась нейтропения III-IV степени (ВОЗ). Больным назначали лейкомакс (рчГМ-КСФ) в дозе 300 мкг/день. Продолжительность терапии составляла 5 дней. Функциональную активность НЛ больных оценивали до начала (0 часов) и через 3; 24; 72; 144; 360 часов после начала терапии рчГМ-КСФ.

Продукцию АФК нейтрофилами регистрировали методом хемилюминесценции с помощью хемилюминометра LKB 1251 (Финляндия) в комплексе с компьютером IBM-PC. Люминолусилинная хемилюминесценция (ЛХЛ) измеряла весь пул АФК и отражала активность миелопероксидазы (МПО) и НАДФН-оксидазы, а люцигининусилинная ХЛ (ЛЦХЛ) регистрировала образование супероксидного анион-радикала и оценивала активность НАДФН-оксидазы НЛ. Измеряли индуцированную убитыми опсонизированными грибами *Candida albicans* ( $10^7$  частиц/мл) ХЛ нейтрофилов пациентов и доноров. ХЛ ответ оценивали по следующим показателям:  $A_{\text{инд}}$  (*C. albicans*) — максимальная амплитуда реактивной ХЛ,  $S_{\text{инд}}$  (*C. albicans*) — светосумма реактивной ХЛ за период времени 120 минут (после добавления активатора).

**Результаты.** Анализ полученных данных показал, что способность НЛ больных гемобластозами к образованию АФК после проведенного курса ПХТ была супрессирована по сравнению с донорами. После введения рчГМ-КСФ, по данным максимальных амплитуд и светосуммы для ЛХЛ, через 24 часа после начала терапии МПО-зависимая антикандидозная активность увеличивалась относительно начальных значений. НАДФН-оксидазная активность НЛ также возрастала. После отмены препарата наблюдалось снижение синтеза АФК нейтрофилами больных и его последующее увеличение через 360 часов после начала терапии. Следует отметить, что относительный вклад супероксидного анион-радикала в общую долю АФК был выше до начала терапии как в одномоментном (в 3 раза), так и в суммарном (в 2,44 раза) его синтезе по сравнению с донорами. Относительная доля  $\cdot\text{O}_2^-$  в общей генерации АФК снижалась в процессе терапии рчГМ-КСФ по сравнению с начальными показателями.

Данные ХЛ анализа свидетельствуют о том, что при терапии с использованием рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора у онкогематологических больных с нейтропенией наблюдается увеличение антикандидозной активности нейтрофилов, за счет усиления их миелопероксидазо- и НАДФН-зависимого образования активных форм кислорода. Таким образом, терапия с использованием рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора может использоваться как дополнительное средство при лечении грибковых осложнений у онкогематологических больных с нейтропенией.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ АМФОТЕРИЦИНА В У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВИ

*Обидина Н. А., Скаморина О. П., Забелин И. В.,  
Показеева З. Т., Грибанова И. Э.,  
Морозова О. И., Петренко О. Г.*

*Центральный клинический военный госпиталь ФСБ России  
Москва*

В последние годы отмечен рост числа грибковых инфекций у иммунокомпромитированных пациентов. Крайне высок риск возникновения угрожающих жизни грибковых инфекций в период продленной нейтропении, особенно у больных гемобластозами, предлеченных двумя и более антибиотическими препаратами. У этой категории больных микозы в 20–40% случаев диссеминированны и более 70% из них фатальны. Диагностика грибковой, особенно диссеминированной, инфекции у пациентов с острым лейкозом и лимфомой весьма затруднительна. В связи с этим в практике гематологического стационара границы между эмпирической терапией и лечением доказанной грибковой инфекции часто стерты. Проблема лечения таких пациентов заключается еще и в том, что до настоящего времени отсутствовали безопасные антимикотики, обладающие широким спектром противогрибковой активности. В этом аспекте представляет интерес липосомальная форма амфотерицина В. Имея основной целью определение эффективности и безопасности данной формы препарата, мы провели ретроспективный анализ его применения в нашем отделении.

**Больные и метод.** В ретроспективный анализ включено 7 больных системными заболеваниями крови, которым по поводу 11 эпизодов лихорадки было проведено лечение липосомальным амфотерицином В (*L-AMB*). А также 1 больной, которому липосомальный амфотерицин В был назначен профилактически. Всем пациентам проводилась длительная программная цитостатическая терапия, у 4-х больных системный кандидоз развился на фоне продленного агранулоцитоза. Основанием для назначения липосомального амфотерицина В служила лихорадка неясного генеза, которую определяли как повышение температуры более 38 градусов, длительностью более 96 часов, сопровождавшаяся устойчивостью к антибиотикам широкого спектра и флюконазолу и/или развитием тяжелых токсических эффектов на фоне лечения обычным амфотерицином В, а также лихорадка на фоне доказанного системного кандидоза (у двух пациентов — при гистологическом исследовании межмышечного абсцесса бедра и внутрикожного абсцесса, в 2-х случаях — грибы рода *Candida* высевались из гемокультуры, у одного пациента — при посеве смыва с центрального катетера). Кроме того, в 2-х случаях у больных имелись типичные для кандидоза рентгенологические данные, а грибы рода *Candida* были выделены при посевах из глотки и рта. В 1-м случае тот же возбудитель высевался из мочи, и на коже имелись типичные элементы (биопсия не проводилась). Продолжительность лечения в среднем

составила 7,8 (5—12) суток. Суточная доза липосомального амфотерицина В составляла 1—2,0 мг/кг (медиана 1,69мг/кг). Во всех случаях в среднем через 2,1(1—3) суток терапии отмечено исчезновение лихорадки, а в дальнейшем ликвидация других проявлений кандидоза. У единственного пациента, которому липосомальный амфотерицин В был назначен профилактически, генерализации микоза при последующем проведении химиотерапии не было. В процессе лечения не зарегистрированы побочные эффекты, в первую очередь, повышение уровня сывороточного креатинина У больных с исходной гипер-азотемией на фоне продолжающейся терапии (*L-AMB*) наблюдалось постепенное снижение уровня сывороточного креатинина с последующей нормализацией показателей. Одновременное применение других нефротоксичных препаратов (дозы антибиотиков рассчитывались по клиренсу креатинина) не повлияло на формирование почечных осложнений.

**Выводы:** даже небольшой клинический опыт подтверждает преимущества липосомального амфотерицина В по сравнению с его обычной формой и другими антимикотиками — препарат 1) высоко эффективен при лечении системных кандидозов; 2) значительно безопаснее обычного амфотерицина В, назначаемого в эквивалентных дозах.

Таблица

|                                                                 |                                          |                                      |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|
| Количество больных                                              | 7                                        |                                      |
| Мужчин                                                          | 7                                        |                                      |
| Возраст                                                         | 51,3 (41—72) лет                         |                                      |
| Число курсов <i>L-AMB</i>                                       | 11 терапевтических<br>1 профилактический |                                      |
| Продолжительность курса <i>L-AMB</i>                            | 7,8 (5 — 12) сут                         |                                      |
| Продолжительность лихорадки до начала лечения <i>L-AMB</i>      | 7,2 (4—10) сут                           |                                      |
| Характер основного заболевания                                  |                                          |                                      |
| Острый лимфобластный лейкоз                                     | 3                                        |                                      |
| Множественная миелома                                           | 2                                        |                                      |
| <i>В-крупноклеточная лимфома</i>                                | 1                                        |                                      |
| <i>Хронический миелолейкоз, бластный криз</i>                   | 1                                        |                                      |
| Исходный уровень сывороточного креатинина                       | 1 — 1,3 N                                |                                      |
| Препараты, применявшиеся до и/или во время лечения <i>L-AMB</i> | До назначения <i>L-AMB</i>               | До и в процессе лечения <i>L-AMB</i> |
| <i>Цефтазидим</i>                                               |                                          | 5                                    |
| <i>Меронем</i>                                                  |                                          | 4                                    |
| <i>Тазоцин</i>                                                  |                                          | 1                                    |
| <i>Нетромицин</i>                                               |                                          | 3                                    |
| <i>Амикацин</i>                                                 |                                          | 3                                    |
| <i>Ванкомицин</i>                                               |                                          | 3                                    |
| <i>Не системные антимикотики (нистатин)</i>                     |                                          | 8                                    |
| <i>Флюконазол</i>                                               | 6                                        |                                      |
| <i>Обычный амфотерицин</i>                                      | 6                                        |                                      |

## ОРУНГАЛ «ORUNGAL ORAL SOLUTION»® (OOS) В ТЕРАПИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Обидина Н. А., Скаморина О. П., Морозова О. И.

Центральный клинический военный госпиталь ФСБ России  
Москва

Инфекционные осложнения у пациентов, страдающих гемобластозами и гематосаркомами, возникают часто. Последние 20 лет в генезе этих осложнений значительно повысилась роль грибковых патогенов, в первую очередь у больных с нейтропенией. Вызывает опасения тот факт, что в последние годы возрастает процент высеваемости дрожжеподобных форм грибковых патогенов, резистентных к азоловым производным. Принимая это во внимание, у ряда пациентов острым лейкозом и миеломной болезнью (на этапе мобилизации и сбора стволовых клеток) в режим сопроводительной терапии в качестве антимикотического препарата была включена пероральная суспензия итраконазола. При отборе больных мы руководствовались степенью предполагаемой миелосупрессии, длительностью предшествовавшей антибиотической терапии, анамнестическими указаниями на неудачи при лечении местного кандидоза флюконазолом на предыдущих этапах лечения, подтверждением колонизации слизистых резистентным к флюконазолу видом *Candida*. Режим дозирования определялся в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя «Янссен-Силаг», а именно: при колонизации слизистой полости рта и глотки грибами *Candida* и явлениях стоматита и фарингита — доза OOS составляла 5мг/кг веса тела больного в сутки, при отсутствии клинических проявления грибковой инфекции — 2,5мг/кг веса тела больного в сутки. Профилактика начиналась за 3 дня до начала очередного курса химиотерапии. Бактериологические посевы со слизистой рта, глотки, носа, а также посевы мочи исследовались исходно до назначения OOS и 2 раза в неделю в процессе терапии. Контроль уровня билирубина и аминотрансфераз осуществлялся также 2 раза в неделю.

Всего с 30. 09. 02 по настоящее время с профилактической и лечебной целью проведено 8 курсов терапии OOS 6-ти пациентам в возрасте от 23 до 75 лет. В том числе — 5-ти больным с острыми лейкозами и 1-му — с множественной миеломой. Всем пациентам лечение OOS проводилось на фоне программной цитостатической полихимиотерапии, период критического снижения нейтрофилов в среднем составил 7 (1-13) суток. Терапию OOS продолжали до восстановления гемопоэза, в среднем 16 (10-45) суток. В 5-х случаях из 8-ми в связи с фебрильной нейтропенией лечение OOS сочеталось с комбинированной антибактериальной терапией.

В результате применения OOS положительный эффект получен в 7-ми случаях из 8-ми. В 5-х случаях были купированы имевшиеся исходно клинические признаки стоматита и фарингита (в среднем к 6-му дню терапии), у 4-х пациентов с исходной колонизацией грибами слизистой рта и мочи (*Candida geotrichum.*, *Candida spp*, *Candida alb.* резистентный к флюконазолу)

в среднем на 7-е (3-8) сутки отмечен стойкий бактериологический ответ. В одном случае в исходе продленного агранулоцитоза у больного появились признаки системного кандидоза, в связи с чем, к лечению был добавлен амфотерицин В. Итраконазол в форме суспензии хорошо переносился пациентами. Ни в одном случае применения *OOS* не отмечено побочных реакций и непереносимости.

Выводы: мы имеем весьма ограниченный опыт применения препарата. В тоже время, более широкий спектр действия по сравнению с другими азоловыми антимикотиками, хорошая переносимость, более высокая по сравнению с капсулированной формой биодоступность предполагает к дальнейшей работе с «*Orungal Oral Solution*» в том числе, для профилактики и лечения грибковой инфекции у онкогематологических больных.

---

## ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ РОДА *CANDIDA* ПРИ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

**Перьянова О. В., Осипова Н. П.**

*Красноярская государственная медицинская академия  
Красноярск*

В последнее время отмечено значительное увеличение частоты тяжелых послеоперационных осложнений, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в том числе грибами рода *Candida*. Это связано с тем, что основное хирургическое заболевание, ряд диагностических и лечебных процедур создают предпосылки для развития условно-патогенных грибов, их инвазии в ткани и гематогенной дессиминации с поражением жизненно важных органов.

Поэтому в настоящее время очень важна ранняя диагностика микотических инфекций, контроль за их распространением для осуществления рациональной схемы лечебно-профилактических мероприятий.

В ходе изучения микрофлоры гнойных осложнений острого панкреатита обследовали 66 больных, прооперированных по поводу деструктивных форм острого панкреатита. Проанализировали 330 образцов различных патологических материалов и выделили 1430 культур, из которых 254 — дрожжеподобные грибы, что составило от общего числа микроорганизмов 17,8%.

В диагностически-значимом количестве ( $5 \times 10^6$  КОЕ/мл) дрожжеподобные грибы выделялись в основном из содержимого ДПК; в редких случаях из сред накопления при исследовании желчи и содержимого салниковой сумки.

Идентификацию дрожжеподобных грибов проводили на основании изучения морфологических и биохимических свойств. Наряду с традиционными методами для идентификации выделенных дрожжеподобных грибов

использовали тест-системы *Api 20C AUX* и аналитическую компьютерную программу *APILAB* (фирма «*bio Merieux*», Франция).

Определение местоположения выделенных культур дрожжеподобных грибов в системе грибов производили по уреазной активности. Для этого культуры засеивали на среду Христенсена и инкубировали в течение 5 сут при 37°C. В результате исследования установили отсутствие уреазной активности у всех исследуемых культур, что свидетельствует об их принадлежности к несовершенным дрожжам аскомицетового аффинитета.

Для дальнейшей идентификации дрожжеподобных грибов изучали культуральные и физиологические свойства на плотной и жидкой среде Сабуро — форму, цвет, край и консистенцию колонии, характер роста после 48 ч инкубации.

В результате исследования все культуры разделились на 3 группы:

- первая группа — микроорганизмы, имеющие круглые колонии с ровным краем, белого цвета, пастообразной консистенции; на жидких средах образующие обильный осадок;
- вторая группа — микроорганизмы, имеющие круглые колонии белого цвета пастообразной консистенции с мицелием по краю колонии; на жидких средах образующие толстую слизистую пленку;
- третья группа — микроорганизмы, имеющие круглые колонии желтоватого цвета с ровным краем, пастообразной консистенции; на жидких питательных средах образующие обильный хлопьевидный осадок.

Микроморфологию клеток изучали на бульонных 2-х суточных культурах в нативных и фиксированных препаратах. В результате исследований выявили, что культуры имеют круглые, овальные и овально-вытянутые клетки.

Образование ростовых трубок изучали в лошадиной сыворотке после 3 ч инкубации при 37°C. При изучении нативных препаратов «раздавленная» капля в фазово-контрастном микроскопе было обнаружено, что все исследуемые культуры образуют ростовые трубки, которые выявлялись также при исследовании патологического материала, что свидетельствует об их патогенетической роли при гнойных осложнениях острого панкреатита.

Для определения родовой принадлежности выделенных культур изучали образование органических кислот, формирование аско — и хламидоспор.

Образование органических кислот изучали на среде с мелом. Посевы инкубировали при 37°C в течение 5 сут. Образование органических кислот у исследуемых культур не было выявлено.

Аскоспорообразование изучали на модифицированной среде Городковой. После инкубации в течение 6 недель при 25°C препараты микроскопировали с окраской по Цилю-Нильсену. В результате этого установили, что исследуемые культуры аскоспор не образуют.

Хламидоспорообразование изучали в старых культурах на среде Сабуро. В результате исследований выяснили, что 77 культур из 254 образуют хламидоспоры. Известно, что образование хламидоспор — это характерный признак только для представителей вида *Candida albicans*.

После исследований вышеуказанных свойств и признаков определили, что все исследованные культуры относятся к роду *Candida*.

Для видовой идентификации изучали ферментативную активность в отношении глюкозы, галактозы, мальтозы, сахарозы, лактозы, раффинозы. Для этого в среду Гисса с поплавками и индикатором Андреде засеивали исследуемые культуры и инкубировали при 28°C. Результаты учитывали на 4-6-7-13 сутки по изменению окраски с желтой на малиновую и образованию газа в поплавках.

На основании полученных результатов установили, что 77 культур относятся к *C. albicans*, 63 — к *C. brumptii*, 38 — к *C. tropicalis*, 41 — к *C. claussenii*, 19 — к *C. parapsilosis*, 8 — к *C. krusei*, 8 — к *Candida spp.*

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Дрожжеподобные грибы участвуют в развитии гнойных осложнений острого панкреатита, что связано с особенностями патогенеза данной патологии, тяжестью состояния пациентов, применением в лечении антибиотиков широкого спектра действия.

2. При гнойных осложнениях острого панкреатита из дрожжеподобных грибов наиболее часто встречаются *C. albicans* — 30,3%, среди штаммов *C. non-albicans* доминируют *C. brumptii* — 35,6%, *C. claussenii* — 23,2%, *C. tropicalis* — 21,5%, *C. parapsilosis* — 10,7%.

---

## **АЭРОБНЫЕ АКТИНОМИЦЕТЫ — ВАЖНЫЕ КОМПОНЕНТЫ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ**

**Плахотная Г. А., Осипов Г. А., Бойко Н. Б.,  
Захаров А. И., Разумовский А. Ю.**

*Научно-исследовательский институт паразитологии  
и тропической медицины имени Е. И. Марциновского  
Детская городская клиническая больница №13 имени Н. Ф. Филатова  
Москва*

Этиологическая роль различного рода аэробных актиномицетов при заболевании органов дыхания у детей изучена недостаточно. Аэробные актиномицеты относятся к микроорганизмам, трудно диагностируемым методами традиционной клинической диагностики, и поэтому редко фигурируют в качестве агентов инфекции или воспаления. Тем не менее, с ними связаны такие серьезные заболевания, как туберкулез, нокардиозы и актиномикозы. Известны также случаи респираторных заболеваний, вызываемых представителями группы «лучистых грибов». Для клинической диагностики трудно культивируемых микроорганизмов используются экспрессные молекулярные методы, в том числе газовая хроматография (ГХ) и ее сочетание с масс-спектрометрией (ГХ-МС). Известно использование этих методов для

детектирования микобактерий, в первую очередь, туберкулеза по туберкулостеариновой кислоте, фрагментам миколатов и специфичным жирным спиртам. Нами разработан и используется в клинической практике метод одновременного детектирования широкого круга патогенных и условно-патогенных микроорганизмов по химическим маркерам непосредственно в биологических средах организма человека с использованием техники ГХ-МС. В программу скрининга включены, наряду с туберкулостеариновой кислотой, вероятные маркеры группы аэробных актиномицетов — 10-метилразветвленные кислоты с числом атомов углерода от 14 до 17 и изо-пальмитиновая кислота. Последняя в относительно большом количестве содержится у представителей родов *Streptomyces* и *Nocardiosis*. В настоящем сообщении приведены примеры детектирования аэробных актиномицетов в клиническом материале (кровь, мокрота, пунктат) по молекулярным маркерам липидной природы. Обсуждена их роль в микст-инфекции с другими микроорганизмами при поражении органов дыхания и намечены пути лечения сложных случаев.

В литературе дискутируются различные теории актиномикотической этиологии микозов: диффузионный процесс неясной этиологии, облитерирующий бронхит, врожденный дефект развития легочной ткани, диффузный катаральный эндобронхит, где этиологическим агентом выступают различного вида актиномицеты, обуславливая процессы в легочной ткани, преимущественно вторичного характера. Под нашим наблюдением было несколько детей с указанной патологией. У ребенка (9 мес) с диагнозом обструктивный бронхолит — порок развития легких (?) при бронхоскопии и перфузионной пульмоноскитниграфии выявлено диффузное нарушение перфузии легких, диффузный катаральный эндобронхит. При проведении открытой биопсии легкого на срезах выявляются мелкие ателектазы, гипертрофия мелких мышц бронхов, обтурация просвета бронхов слизью и слущенным эпителием, лимфоидные скопления. ГХ-МС исследование маркеров микроорганизмов в биоптате показало, что основную долю микст-инфекции составляют аэробные актиномицеты родов *Streptomyces* (*Nocardiosis*), *Nocardia asteroides* и *Rhodococcus rhodochrous* в сочетании с коринебактериями группы *C. betae* и альфа-стрептококками. Обнаружены в существенных концентрациях анаэробы *Eubacterium* spp и *Bacteroides ureolyticus*. Учитывая синергизм альфа-стрептококков и аэробных актиномицетов и рекомендации Центра по контролю заболеваний (Атланта, США) проведен курс лечения амикацином, в результате которого при повторном обследовании методом ГХ-МС, но уже по микробным маркерам в крови, показано снижение уровня концентрации стрептококков, нокардий, родококков и бактериоидов до фонового уровня соответствующих маркеров, а также снижение вдвое количества коринебактерий, но увеличение количества микроскопических грибов, продуцирующих кампестерол (не кандиды). Состояние ребенка при этом позволило перевести его из стационара на амбулаторное долечивание. Дальнейшее лечение с применением линкоци-

на привело к длительной ремиссии, которую мы наблюдаем по настоящее время. При этом концентрация маркеров стрептомицетов втрое превышает норму. Маркеры остальных микроорганизмов соответствуют уровню колонизации здоровых детей. Аналогичная ассоциация стрептомицетов со стрептококками и коринебактериями группы *C. betae* наблюдалась у больного с абсцессом легких неясной этиологии. Кроме того, у него были обнаружены превышения концентрации в крови туберкулостеариновой и гептадеценовой кислот, специфичных для микобактерий. При подтвержденном отсутствии маркеров *Mycobacterium MAIS*, *M. malmoeense* и *M. marinum*, а также родококков и нокардий можно было предположить наличие *M. tuberculosis*. Действительно, впоследствии предположение было подтверждено посевом, больной был переведен для специального лечения в Институт туберкулеза. Как правило, наличие аэробных актиномицетов является общим признаком у детей больных осложненными формами респираторных заболеваний при неустановленной этиологии в острой или хронической форме. Им сопутствуют другие аэробы: стрептококки (стафилококки, пневмококки) с коринебактериями группы *C. betae*. В ряде случаев приоритетное место после актиномицетов занимают эубактерии или другие анаэробы: пептострептококки, бактероиды, клостридии. Неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas*, *Moraxella*, *Haemophylus*) видимо не связаны с актиномицетами при заболеваниях легких и представляют отдельную этиологическую группу, поддающуюся диагностике и лечению традиционными методами. Тем не менее мы наблюдали уникальный случай легочной инфекции, когда микст-инфекция была сконцентрирована в сферических гранулах белого цвета (примерно 1 мм в диаметре), выделяющихся вместе с мокротой, а в мокроте — мицелиальные микроорганизмы. ГХ-МС исследование показало, что гранулы представляют собой чистое сообщество микроорганизмов, без заметного количества человеческих клеток, состоящее (в порядке уменьшения концентрации) из *Peptostreptococcus anaerobius* ( $10^9$  клеток на гранулу), *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces*, *Bacteroides fragilis*, *Propionibacterium*, *Moraxella*, *Francisella philomiragia*, *Rhodococcus*, *Haemophylus*, *Mitsuokella*, *E. coli*, *Corinebacterium betae* ( $10^7$  клеток на гранулу) и других микроорганизмов, содержащихся в меньшей концентрации. Значительную часть материала гранул представляют компоненты антигена грамотрицательных бактерий (на порядок больше обычного содержания в клеточной стенке). Иными словами — они напичканы бактериальными токсинами. Можно предположить, что сообщество гранул являются консорциумом микроорганизмов, содержащим два рода аэробных актиномицетов — стрептомицеты и родококки. Такие сообщества известны в биотехнологии. Их организация обеспечивает симбиоз аэробов с анаэробами. Видимо, оно не связано с тканями легкого, но находится в прикрепленном состоянии, при котором обменные процессы осуществляются через аэрозоль. Разумеется, в данном случае необходимы особые пути воздействия на такое сообщество антибиотиками или вообще подхода к лечению.

## ОСОБЕННОСТИ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ГЛУБОКИМИ МИКОЗАМИ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ПРИЕМА

**Плахотная Г. А.**

*Московская Медицинская Академия имени И. М. Сеченова  
Институт медицинской паразитологии и тропической медицины  
имени Е. И. Марциновского, Москва*

В настоящее время отмечается возрастающая роль микозов вообще и глубоких микозов в частности, прослеживается постоянная тенденция к увеличению частоты этих заболеваний.

Значительный рост заболеваемости поверхностными и глубокими формами микозов, отмечающийся в последнее десятилетие, обусловлен в значительной степени

оппортунистическим характером многих возбудителей. Этому способствует увеличение числа и продолжительности жизни больных с тяжелыми хроническими заболеваниями, лиц с иммунодефицитным состоянием, расширением объема хирургических операций и диагностических процедур, нерациональным использованием химиотерапевтических средств, а также расширение спектра неблагоприятных физико-химических факторов, воздействующих на организм человека, в том числе и в связи с профессиональной деятельностью.

В условиях поликлинического приема специалисту по глубоким микозам приходится сталкиваться с различными локализациями очагов поражения глубоким микозом человеческого организма. Так, например, при бронхо-легочном аспергиллезе наиболее часто поражаются органы дыхания, ногтевые пластинки, слуховые проходы. При хромомикозе — кожные покровы, при кандидозе — все слизистые организма с наиболее частыми урогенитальными проявлениями. При актиномикозе наиболее часто поражаются кожа, мягкие ткани.

Достаточно часто эти поражения осложняются наличием поверхностных микозов. Все это диктует определенные требования и особенности консультирования больных глубокими микозами в условиях поликлинического приема. Кабинет врача необходимо оснастить соответствующим медицинским оборудованием и инструментарием, чтобы обеспечить необходимые условия для осмотра очага поражения и забора патологического материала для дальнейшего исследования.

От объема проведенного обследования, забора наибольшего числа проб для исследования, а также различных биологических жидкостей человеческого организма зависят характер устанавливаемого диагноза, степень пораженности тем или иным глубоким микозом, вовлеченности в процесс одной или нескольких локализаций.

Разработан алгоритм действий врача впервые выявившего возбудителей глубоких микозов. Приводятся рекомендации по динамическому наблюдению больных глубокими микозами, контролю микологической санации.

## РОЛЬ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЯХ ЛЕГКИХ

**Попова Е. Н., Корнев Б. М.**

*Клиника нефрологии, терапии внутренних и профессиональных  
болезней имени Е. М. Тареева,  
ММА имени И. М. Сеченова  
Москва*

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим поражением респираторных отделов легких с иммунокомплексным воспалением (фиброзирующим альвеолитом), развитием пневмосклероза и тяжелой дыхательной недостаточностью. ИБЛ составляют более 15% в структуре легочной заболеваемости, и особое внимание к этим страданиям обусловлено серьезным прогнозом и трудностями их своевременной диагностики и лечения. Терапия ИБЛ предусматривает применение иммуносупpressивных препаратов (системных и ингаляторных кортикостероидов, цитостатиков) в течение длительного времени, а в ряде случаев в режиме «пульс»-терапии сверхвысокими дозами. Активное иммуносупpressивное лечение ассоциировано с высоким риском оппортунистической инфекции, прежде всего вызванной грибами. Также в патогенезе грибковой инфекции при ИБЛ имеет значение нарушение процессов местной локальной защиты в легких в рамках основного заболевания. У 9 из 32 больных различными формами ИБЛ (саркоидоз, идиопатический фиброзирующий альвеолит, поражение легких при системных заболеваниях) на основании культурального и серологического исследований установлена бронхо-легочная инфекция, вызванная грибами *Aspergillus*, *Candida*, *Alternaria spp.* Присоединение пневмомикоза отягощало клиническую картину заболевания в виде усиления дыхательной недостаточности за счет усугубления бронхиальной обструкции, а также лихорадки, кашля, появления кровохарканья. Рентгенологически помимо типичного для ИБЛ феномена «матового стекла», склероза («сотовое легкое») обнаруживались множественные очаговые инфильтраты с распадом, у 1 больной саркоидозом (заболевание сопровождалось нейтропенией) диагностирована аспергиллема. При анализе биоптатов легкого с использованием ШИК-реакции выявлялись грибковые включения, расположенные вне- и внутриклеточно.

Программа терапии содержала временное снижение дозы кортикостероидов, назначение антимикотиков. Отмечена высокая эффективность интраконазола (орунгал в виде перорального раствора), о чем свидетельствовали результаты микологического исследования, положительная эволюция клинико-рентгенологических изменений. Наряду с низкой токсичностью препарат обладает хорошей биодоступностью. Данное обстоятельство особенно важно для пациентов, принимающих антациды с целью профилак-

ки стероидного поражения слизистой желудочно-кишечного тракта, а также при гастро-эзофагеальном рефлюксе. Полученные нами сведения обосновывают необходимость обязательного обследования больных ИБЛ на предмет пневмомикоза, а также применения антимикотиков, в том числе и с целью профилактики возможного развития грибковой инфекции.

## ПРОБЛЕМА КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ОЖОГОВОЙ КЛИНИКЕ

*Пылаева С. И., Кувакина Н. А.,  
Аминев В. А., Храпункова Г. Г.*

*ГУ «Нижегородский научно-исследовательский институт  
травматологии и ортопедии»  
Нижний Новгород*

Актуальность проблемы грибковой инфекции для ожогового стационара определяется прежде всего профилем клиники. Особенность клиники Нижегородского НИИ травматологии и ортопедии заключается в том, что на базе института 40 лет функционирует Российский ожоговый центр, где концентрируются больные с тяжелой хирургической инфекцией, поступающие со всех регионов страны. Высокая вероятность развития кандидозной инфекции при обширных ожогах связана с наличием у пациентов всех общепризнанных факторов риска:

4. Утрата кожного покрова на большой поверхности тела;
5. Глубокая и длительная иммуносупрессия, вызванная термической травмой;
6. Длительность применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия в связи с частым развитием гнойно-септических осложнений, вызываемых полирезистентной госпитальной микрофлорой;
7. Многочисленные инвазивные методы диагностики и лечения (перевязки, неоднократные операции кожной пластики, искусственная вентиляция легких, катетеризация вен и т. д.);
8. Микроэкологические нарушения непораженной кожи, кишечника, развивающиеся у 100% больных с тяжелой травмой, приводящие к повышенной колонизации организма грибами.

Анализ результатов многолетних бактериологических исследований биосубстратов от пациентов с ожогами свидетельствует о том, что за последние годы отмечается относительный рост удельного веса кандидозной инфекции, и особенно кандидемий, уровень которых возрос до 13%, что в 3 раза превышает показатели прошлого десятилетия. Возрастающая роль грибов (особенно *Candida spp.*) как возбудителей нозокомиальной инфекции в

хирургии и интенсивной терапии отмечается во всех странах и относится к современным особенностям внутрибольничных инфекций.

Особенно часто грибковая инфекция осложняет ожоговую болезнь у детей. По материалам детского отделения термической травмы местная грибковая инфекция развивается у 1/3 тяжелообожженных, с кандидемией наблюдалось 43 пациента. В ряде случаев кандидемия носила напряженный характер. Несмотря на это, развитие системного кандидоза в большинстве случаев удалось избежать, лишь в 2 случаях выставлялся диагноз кандидозного сепсиса. Летальных исходов не было.

Тактика профилактики и лечения грибковой инфекции у тяжелообожженных детей заключалась в превентивном назначении противогрибковых препаратов и эубиотиков.

В первые дни после травмы одновременно с назначением антибиотиков детям назначали нистатин по 500 000 Ед х 2 раза в день, 10-дневный курс лакто- и бифидумбактерина в больших дозах.

При наличии раневой грибковой инфекции местно использовались мази «Клотримазол» и «Батрафен», для создания кислой среды в ране применяли 3% раствор борной кислоты. При кандидемии назначался дифлюкан, выпускаемый фирмой «Пфайзер», который превосходит по активности свои аналоги.

---

## **ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ГРИБАМИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ**

***Рекалова Е. М., Ясырь С. Г., Венгерова О. А.,  
Беренда Е. А., Казачук И. А.,  
Страфун О. В., Андрущенко К. В.***

*Институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновського  
Киев, Украина*

С целью установления частоты инфицированности грибами больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) были изучены мокрота и бронхоальвеолярный смыв у 46 больных /8 — с бронхиальной астмой (БА), 23 — с хроническим бронхитом, 15 — с нагноительными заболеваниями легких (абсцессами, кистами легких, бронхоэктатической болезнью). Использовались цитологические методы (с окраской мазков по Граму), паразитологические (с консервацией материала и окрашиванием мазков азур-эозином и толуидиновым синим), микробиологические (с посевом материала на питательные среды, том числе на среду Сабуро).

Было установлено, что грибы рода *Candida* выделялись при БА у 63%, при ХБ — у 44% и при нагноительных заболеваниях — у 47% больных. Грибы рода *Aspergillus* при БА встречались у 13%, при ХБ — у 26% обследованных, не определялись при нагноительных заболеваниях легких. Пневмоцисты выявлялись среди больных БА и ХБ в 71% случаев, и достоверно реже — при нагноительных заболеваниях (43% наблюдений). Грибы рода *Candida* и *Aspergillus* одновременно были выделены только у больных с ХБ (17% случаев), и у всех — на фоне пневмоцистного носительства. Таким образом, грибы *Candida* и *Aspergillus* наблюдались примерно с одинаковой частотой во всех группах больных ХНЗЛ (за исключением аспергилл и пневмоцист, встречавшихся реже при нагноительных заболеваниях).

Не установлено зависимости между инфицированностью грибами рода *Candida* и пневмоцистами. В то же время грибы рода *Aspergillus* встречались у больных только при наличии пневмоцист, то есть наблюдалась синхронность в инфицированности грибами рода *Aspergillus* и пневмоцистами, что может свидетельствовать о существовании единых механизмов защиты от данных микроорганизмов.

Выделение грибов рода *Candida* и *Aspergillus* отмечалось чаще: 1) при наличии профвредности в анамнезе (контакт с пылью, химическими веществами, радиоактивным облучением и пр.), которая отмечалась у 45% больных с наличием грибов в мокроте и не отмечалась среди обследованных при отсутствии грибов; а также 2) при частой предшествующей антибиотикотерапии: больные с грибами в мокроте за последний год получили (3,4 + 0,8) курса антибиотикотерапии, тогда как больные без грибов в мокроте — (1,6 + 0,5) курса,  $p < 0,05$ .

Грибы рода *Candida* определялись, в основном, у больных ХНЗЛ на фоне длительной ингаляционной кортикостероидной терапии (их получали 55% больных с кандидами и 19% больных — без кандид,  $p < 0,05$ ), при этом недавно лечившихся антибиотиками, в среднем, (1,1 ± 0,4) месяца назад /больные без кандид получали последний курс антибиотика (3,7 ± 1,1) месяца назад,  $p < 0,05$ /.

Выделение грибов рода *Aspergillus* наблюдалось у больных с затяжным обострением ХНЗЛ, длившимся (6,2 + 1,8) месяца [у больных без аспергилл в мокроте средняя длительность обострения составляла (1,8 + 0,3) месяца,  $p < 0,05$ ]. Характерно, что инфицированность грибами бронхолегочной системы не была прямо связана с наличием других грибковых заболеваний (мочеполовой системы, ногтей, кожи и пр.).

Сделаны выводы: 1. Больные ХНЗЛ, которые на фоне длительной ингаляционной кортикостероидной терапии получают курс антибиотикотерапии, угрожаемы по развитию кандидоза бронхолегочной системы. 2. Персистирование грибов рода *Aspergillus* в бронхолегочной системе больных способствует формированию затяжного обострения ХНЗЛ, которое плохо поддается лечению обычными средствами, включая антибиотики.

## РОЛЬ ПНЕВМОЦИСТ И ДРУГОЙ САПРОФИТНОЙ МИКРОФЛОРЫ В РАЗВИТИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

**Рекалова Е. М., Фещенко Ю. И., Локтева И. М.,  
Ясырь С. Г., Бегоулева Ж. Б., Кадан Л. П.,  
Ильинская И. Ф., Фирсова А. С., Рагузина Т. Б.**

*Институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского  
Киев, Украина*

Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) протекают на фоне изменений микрофлоры, колонизирующей слизистые дыхательных путей. С целью установления роли условно-патогенной микрофлоры и, в частности, *Pneumocystis carinii* (РС), в течении ХНЗЛ, была исследована мокрота у 124 больных ХНЗЛ [85 человек — с хроническим бронхитом (ХБ), 39 — с бронхиальной астмой (БА)], а также (для контроля) у 39 больных СПИД и 111 ВИЧ-инфицированных. После консервации мокроты и окрашивания мазка азур-эозином и толуидиновым синим, РС микроскопически выявлены у 13% больных необструктивным ХБ, 61% — обструктивным ХБ, 64% — БА, 15% больных СПИД, 6% ВИЧ-инфицированных. Таким образом, у больных ХНЗЛ пневмоцисты в мокроте определялись достоверно чаще.

Интенсивность инфицирования РС у больных ХНЗЛ была связана с:

— временем года: зимой количество пневмоцист составляло ( $21,7 \pm 4,7$ ) ед., а летом — ( $9,3 \pm 2,6$ ) ед.,  $p < 0,05$ ;

— наличиемотягощающих анамнестических факторов:

1) профвредности: количество РС при наличии ее составляло ( $14,6 \pm 3,5$ ) ед., при отсутствии — ( $7,1 \pm 1,5$ ) ед.,  $p < 0,05$ ;

2) аллергии: количество РС при наличии ее составляло ( $14,5 \pm 2,5$ ) ед., при отсутствии — ( $6,3 \pm 1,8$ ) ед.,  $p < 0,05$ ;

— количеством выделяемой мокроты: при объеме мокроты до 20 мл/сутки удельное (в единице объема) количество трофозоитов составляло ( $5,1 \pm 2,0$ ) ед., при большем объеме мокроты — ( $12,2 \pm 2,9$ ) ед.,  $p < 0,05$ ;

— степенью вентиляционных нарушений: удельное количество пневмоцист менее 10 наблюдалось у больных с вентиляционной недостаточностью (ВН) ( $1,2 \pm 0,1$ ) степени, а более 10 — с ВН ( $1,9 \pm 0,2$ ) степени,  $p < 0,05$ ;

— тяжестью болезни: при легком течении болезни количество пневмоцист составляло ( $4,1 \pm 1,6$ ) ед., при средней тяжести и тяжелом течении — ( $11,8 \pm 2,9$ ) ед.,  $p < 0,05$ .

Для установления причин частого инфицирования больных ХНЗЛ пневмоцистами у 71 больного ХНЗЛ (42 — с ХБ и 29 — с БА) было изучено состояние системного и местного иммунитета [по РБТЛ с ФГА, концентрации иммуноглобулинов А, М, G периферической крови (ПК), уровню циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) ПК, титра гетерофильных антител ПК, поглощающей способности, уровню кислородзависимого метаболизма и НСТ — теста (с нитросиним тетразолием) нейтрофильных гра-

нулоцитов и моноцитов ПК, и альвеолярных макрофагов бронхоальвеолярного смыва], а также особенности микробиологического состава мокроты и бронхоальвеолярного смыва (путем посева на стандартные питательные среды). 1 группу (49 человек) составили больные с РС в мокроте, 2 группу (22 человека) — больные с отсутствием РС.

У больных 1 группы была установлена более выраженная функциональная недостаточность альвеолярных макрофагов (по поглотительной и переваривающей способности) на фоне снижения их количества, а также более выраженная функциональная недостаточность моноцитов крови (по переваривающей способности), на фоне более высокой концентрации ЦИК (См. таблица).

Таблица

**Показатели иммунитета у больных ХНЗЛ в зависимости от наличия *Pneumocystis carinii* в мокроте ( $M \pm m$ )**

| Показатели                    | Здоровые        | Больные               |                       |
|-------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|
|                               | ( $n = 20$ )    | с наличием РС         | без РС                |
| Альвеолярные макрофаги:       |                 | $n = 14$              | $n = 10$              |
| Содержание (%)                | $87,5 \pm 10,0$ | $50,6 \pm 5,8^\circ$  | $47,3 \pm 9,7^\circ$  |
| Показатель фагоцитоза (%)     | $59,2 \pm 2,5$  | $65,2 \pm 3,6^*$      | $76,7 \pm 3,3^\circ$  |
| Фагоцититарное число (у. о. ) | $8,1 \pm 0,3$   | $6,5 \pm 0,5^\circ$   | $7,8 \pm 0,9$         |
| Моноциты ПК:                  |                 | $n = 49$              | $n = 22$              |
| Фагоцититарное число (у. о. ) | $6,80 \pm 0,2$  | $5,15 \pm 0,15^{**}$  | $5,61 \pm 0,18^\circ$ |
| ЦИК ПК (у. о. )               | $96,4 \pm 8,2$  | $130,5 \pm 7,4^\circ$ | $117,2 \pm 9,2$       |

Примечание:

1. \* — разница показателя по сравнению с показателем 2 группы достоверна ( $p < 0,05$ ).
2.  $^\circ$  — разница показателя по сравнению с показателем группы здоровых достоверна ( $p < 0,05$ ).

Спектр микроорганизмов, выделенных из мокроты и бронхоальвеолярного смыва в высоком титре, у больных с РС был разнообразнее: всего в 1 группе определялись 15 видов бактерий, а во 2 группе — только 7. Чаще (в порядке убывания) определялись: *S. epidermidis*, *Str. oralis*, *S. aureus*, *Str. sanguis*, *Str. intermedius*, *S. saprophyticus*, *Klebsiella spp.* и *E. coli*.

На одного больного 1 группы приходилось 1,84 вида микроорганизма, а 2 группы — 1,56. При нарастании численности пневмоцист (более 150 цист в 1 мл мокроты) возрастало число определяемых микробных ассоциаций. Так, при обильном обсеменении пневмоцистами (более 150 цист в 1 мл мокроты) число больных с одним выявленным видом микроорганизма составило 11%, а с несколькими видами микроорганизмов — 89% от числа обследованных.

Сделаны выводы: 1) Инфицированность пневмоцистами больных ХНЗЛ возникает при неблагоприятных условиях жизни: наличии профессиональной вредности, алергизации организма, холодной поре года, — сопровождается тяжелым течением болезни, на фоне выраженных нарушений в иммунной системе, преимущественно, — на уровне фагоцитарного звена. 2) Не исключено, что интенсивное размножение пневмоцист в дыхательной системе больных ХНЗЛ способствует развитию тяжелого течения ХНЗЛ. 3) Размножение пневмоцист в дыхательных путях 60% больных ХНЗЛ сопровождается усиленным размножением сапрофитной микрофлоры, колонизирующей слизистую бронхов, что, по-видимому, связано с более глубокими нарушениями иммунитета, в первую очередь — альвеолярных макрофагов, контролирующих размножение сапрофитных микроорганизмов. По-видимому, сапрофитная микрофлора дыхательных путей (в том числе и пневмоцисты) у больных ХНЗЛ постепенно, по мере размножения и при действии какого-либо пускового неблагоприятного фактора (переохлаждение, респираторная инфекция) может становиться патогенной и провоцировать развитие обострений ХНЗЛ.

---

## **ВОЗБУДИТЕЛИ МИКОЗОВ КАК ФАКТОР ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ**

*Рыбальская А. П., Немировская Л. Н., Нагорная С. С.,  
Мельник Е. А., Скачкова Н. К.,  
Захаренко А. С., Федоровская Е. А.*

*ИГТ АМН Украины  
ИМВ имени Д. К. Заболотного НАН Украины  
Киев, Украина*

Кандидоз, как самостоятельная нозологическая единица, занимает значительное место среди инфекционных осложнений у онкогематологических больных, может быть диагностирован у 80% больных лейкемией (М. В. Шумилин с соавторами, 2000).

Главными причинами роста микотической инфекции у больных различными формами лейкемии являются:

9. использование высоких доз химиотерапевтических препаратов в программном лечении;

10. длительная антибиотикотерапия;

11. частое проведение инвазивных процедур.

Возникновение микозов у больных лейкемией связывают также с нейтропенией и иммунодепрессией.

Начинаясь с локальных поражений, кандидозная инфекция может распространяться на органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, мочеполовую систему вплоть до возникновения диссеминированной формы. Диаг-

ностика микозов представляет определенные трудности и основывается на данных микроскопических и культуральных исследований.

Целью настоящей работы было проведение микробиологического мониторинга биотопов больных острой лейкоемией для диагностики и профилактики микозов, коррекции лечебного процесса.

Под наблюдением находилось 25 больных: 21 пациент с миелоидным вариантом острой лейкоемии и 4 — с лимфоидным. У всех больных в результате цитостатической терапии или во время проведения курсов химиотерапии диагностировали инфекционные осложнения. Клинические наблюдения были проведены научным сотрудником отделения заболеваний системы крови с группой клинической биохимии Института гематологии и трансфузиологии АМН Украины Н. В. Горяиновой под руководством профессора Н. Н. Третьяк.

В процессе обследования пациентов, а также при возникновении у них инфекционных осложнений проводили микробиологические исследования носовой полости и зева, тестировали сыворотки крови на наличие антител к *Candida albicans*.

Результаты микробиологического мониторинга биотопов больных показали, что из носовой полости и зева у 52,2% пациентов было изолировано 23 штамма дрожжеподобных грибов в ассоциациях с представителями фирмакутов и грациликотов (роды: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Pseudomonas* и др.).

У ряда пациентов инфекционные осложнения проявлялись в виде кандидозного поражения ротовой полости и острого фарингита; у части больных диагностировались пневмония, острый или хронический бронхиты.

В результате микробиологического мониторинга установлено, что представители рода *Candida* выделялись из зева чаще (74,0%), чем из носовой полости (26,0%) в количестве от  $10^1$  КОЕ до  $10^4$  КОЕ.

Идентификация выделенных штаммов дрожжеподобных грибов рода *Candida* свидетельствует о том, что из биотопов 13 больных острой лейкоемией были изолированы 12 штаммов *Candida albicans*. Остальные штаммы представлены видами *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *Candida sp.*, *Hanseniaspora guilliermondii*.

Исследование антибиотикочувствительности дрожжеподобных грибов показало, что 92,3% штаммов, выделенных из зева, чувствительны к амфотерицину В и клотримазолу, 84,6% — к нистатину. 80,0% культур, изолированных из носовой полости, проявляли чувствительность к амфотерицину В и клотримазолу и устойчивость к нистатину (100%).

При серологическом исследовании сывороток крови больных, из биотопов которых изолировали штаммы *Candida albicans*, не выявлены противокандидозные антитела в титрах 1:200, что согласуется с результатами микробиологических исследований и свидетельствует об отсутствии диссеминированной формы кандидоза на момент исследования, однако не исключает фактор потенциальных микотических осложнений у больных острой лейкоемией.

## **КАНДИДОЗ ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

**Соколова Г. А., Шевяков М. А., Волкова Е. А., Кузьминых Е. В.**

*Кафедры эндокринологии и микологии С-Пб МАПО  
Санкт-Петербурга*

Кандидоз пищевода выявлен у 21 из 287 больных сахарным диабетом (СД) (14 женщин и 7 мужчин в возрасте от 19 до 75 лет), что составило 7,1%. При кандидозе пищевода больных беспокоили дискомфорт во время приема плотной пищи (хлеб, мясо, овощи): боли за грудиной, гиперсаливация, отрыжка, изжога, слабо отвечающая на стандартную антирефлюксную терапию и постепенное затруднение прохождения и жидкой пищи. У 30% больных СД течение кандидоза пищевода протекало бессимптомно и диагноз был установлен только после фиброгастродуоденоскопии (ФГДС). По данным ФГДС кандидоз пищевода у больных развивался преимущественно в средней и нижней его трети (места физиологического сужения). Эндоскопически кандидоз пищевода визуализировался чаще всего как фибринозный эзофагит. У больных на фоне основного заболевания имелись также артериальная гипертензия, онкологические заболевания, неблагоприятный фармакологический анамнез, поражения пищеварительного тракта, хронический алкоголизм. Кандидоз пищевода чаще диагностировался на поздних этапах, что отягощало течение основного заболевания. Наилучший терапевтический эффект давало назначение антифунгальных препаратов новых поколений: флюконазол 150- 200 мг/сутки, курс 14- 21 день, с последующей рекомендацией приема флюконазола 150 мг еженедельно в течение 6 месяцев.

## **РОЛЬ ГРИБКОВЫХ ПАТОГЕНОВ В ГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКЕМИЯМИ**

**Третьяк Н. Н., Горяинова Н. В.**

*Институт гематологии и трансфузиологии АМН Украины,  
Киев, Украина*

В клинике заболеваний системы крови института гематологии и трансфузиологии АМНУ обследовано на микрофлору и оппортунистические микозы 25 пациентов острыми лейкозами с различными инфекционно-воспалительными осложнениями. Исследования проводились в лаборатории микробиологии и проблем антиинфекционного иммунитета института гематологии и трансфузиологии АМНУ.

Среди пациентов, больных острыми лейкозами, у 12 (48%) были выявлены дрожжеподобные грибы, которые высевались из носа и зева. Грибковая инфекция носила преимущественно вторичный характер и развивалась после проведения цитостатической терапии по стандартным схемам, применяемым при миело- и лимфобластных лейкозах, а также вследствие длительной антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра

действия по поводу других инфекционных осложнений или вследствие проведения деконтаминации (бисептол или ципрофлоксацин + флуконазол).

У некоторых пациентов микотическая инфекция имела местные проявления в виде кандидозного поражения слизистой оболочки ротовой полости (4), острого фарингита (1).

У 7 больных очаговых проявлений кандидозной инфекции в носоглотке не было выявлено, несмотря на то, что грибковые патогены выделялись из носа и зева, но имела место пневмония, при лечении которой антибиотиками широкого спектра действия не отмечалось практически никакой позитивной динамики. После применения противогрибковых препаратов, к которым была выявлена чувствительность микозных патогенов (клотримазол, нистатин, амфотерицин В), симптомы пневмонии постепенно уменьшились и, у 6 из 7 пациентов, через 10-16 дней было констатировано клиническое и рентгенологическое выздоровление от воспаления легких.

У 3 пациентов грибы рода *Candida* выделялись из носа и зева только в период глубокой нейтропении после проведенной химиотерапии. У 2 из них наблюдалась высокая лихорадка без клинических и рентгенологических признаков инфекционных процессов, у одного больного клинически и рентгенологически был установлен острый бронхит. Применение адекватной противогрибковой терапии, которая назначалась с учетом результатов микологических исследований и чувствительности грибковых патогенов к микостатическим препаратам (амфотерицин В, клотримазол, нистатин), значительно улучшило состояние этих больных и быстро снизило температуру тела до субфебрильных цифр в течение 2-3 дней. Следует отметить, что практически у всех обследованных больных острыми лейкозами микотическая флора оказалась устойчива к флуконазолу.

Таким образом, проведенные исследования указывают на необходимость микологического обследования больных острыми лейкозиями при возникновении у них инфекционно-воспалительных осложнений с целью назначения адекватной патогенетической терапии.

---

**FOMITOPSIS PINICOLA (FR. ) KARST (ТРУТОВИК  
ОКАЙМЛЕННЫЙ) ВОЗМОЖНО ЯВЛЯЕТСЯ  
ЭМЕРГЕНТНЫМ ПАТОГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА. ВЫДЕЛЕНИЕ  
ИЗ МОКРОТЫ КУЛЬТУРЫ МИЦЕЛИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ  
МЕТОДОМ ПРЯМОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ  
ПЦР-ПРОДУКТА, ВКЛЮЧАЮ-ЩЕГО ITS1, ITS2 И ЧАСТЬ  
ГЕНА 28S-СУБЪЕДИНИЦЫ РИБОСОМ.**

**Василенко О. В., Петрова Н. А.,  
Безмельницын Н. В., Клясова Г. А.**

*Гематологический научный центр РАМН, лаборатории молекулярной  
гематологии и клинической микробиологии, Москва*

Спектр документированных патологий человека, которые вызываются базидальными макромицетами, а именно: *Schizophyllum commune* (Щелелист-

ник обыкновенный), *Coprinus* spp. (Навозники, анаморфы — *Hormographiella* spp. ), *Bjerkandera adusta* (Бьеркандера опаленная), *Phanerochaete* spp. (анаморфы *Sporotrichum* spp. ), включает эндокардиты, синуситы, менингиты, шарообразные разрастания мицелия в легких, аллергические бронхо-легочные состояния, хронические респираторные заболевания и др. Этим микозам подвержены как иммунокомпетентные, так и иммуноскомпрометированные пациенты.

Пациентка А. поступила в ГНЦ РАМН для уточнения диагноза с жалобами на постоянный кашель. Ранее при микробиологическом исследовании у больной были обнаружены грибы рода *Aspergillus* в мокроте. Стандартный посев на агар Чапека не выявил аспергиллов, однако были получены необычные белые пухообразные колонии медленно растущего гифового гриба, морфологически близкого к *Sporotrichum*. Изолят получил наименование С41. Для молекулярной идентификации было сделано прямое сиквенирование ПЦР-продуктов полученных с парами праймеров ITS1 Fungal — ITS4 и ITS3 — NL4. Объединенный контиг этих перекрывающихся ампликонов включил внутренние транскрибируемые спейсеры ITS1, ITS2, ген 5,8S-субъединицы полностью и 3'-конец гена 28S-субъединицы рибосом, содержащий вариабельные регионы D1 и D2. Наибольшее сходство полученная последовательность имеет с AF347106 из ГенБанка, которая относится к *Fomitopsis pinicola*. Имеется лишь одно точечное отличие в области ITS2. При этом следует иметь в виду, что данные об ITS1 *F. pinicola* в базах данных нет, а последовательности регионов D1 и D2 гена 28S у грибов этой группы весьма консервативны. Таким образом, клинический изолят С41 с очень высокой вероятностью принадлежит к виду *F. pinicola*. Для упрощения и повышения надежности определения вида патогенных грибов по генетической последовательности следует создавать аннотированные базы последовательностей достаточно изменчивых локусов, например ITS1 и ITS2.

*F. pinicola* является одним из самых распространенных в средней полосе обоих полушарий, вызывает бурую гниль древесины, обитает на мертвых и ослабленных деревьях хвойных и лиственных пород, распространяется спорами по воздуху. До настоящего момента не было известно клинических случаев поражения человека гифами данного гриба. Однако список потенциально патогенных шляпочных базидиомицетов является открытым. Далеко не всегда удастся в лабораторных условиях получить плодовые тела грибов из культуры и определить их традиционным способом. Так, из 44 клинических изолятов гифовых базидиомицетов, собранных из разных районов США и Мексики, только 27 были определены по крайней мере до рода (*S. commune* (5), *B. adusta* (14), *Coprinus* spp. (8)), остальные 17 значились как «неидентифицированные базидиомицеты». Молекулярный подход преодолевает проблемы идентификации и открывает возможность определения истинного места базидиомицетов среди грибов, способных вызывать микозы.

## К ПРОБЛЕМЕ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ

**Васильева Е. И., Соколова В. И.**

*ЦКБ МПС РФ, кафедра клинической фармакологии РМАПО  
Москва*

Ежегодно в многопрофильной клинике ЦКБ МПС РФ выполняется в среднем от 50 до 80 посевов различного клинического материала на грибы. Вместе с тем при исследовании микробного спектра мокроты, промывных вод бронхов, мочи, гинекологических мазков и мазков из лор органов заметно увеличивается число положительных находок грибковой инфекции. В среднем в год выявляется свыше 300 случаев кандидозов, в основном бронхолегочной локализации. Так, в спектре ведущей микрофлоры пульмонологического отделения на долю патогенных грибов приходится

25% (для сравнения, стрептококки составляют 33%), среди отделений терапевтического профиля на долю патогенных грибов приходится в среднем 6%, из них 17% — больные нефрологического и 14% — урологического профиля. С января 1997 г. по октябрь 2002 года из 94 человек с положительным посевом крови на стерильность у 3-х больных в крови был обнаружен рост грибов рода *Candida*., из них у 2-х человек как монокультура, а у одного больного — в сочетании с культурой *Staphylococcus aureus*. Ежегодно в 3 — 5 случаях при исследовании материала бронхолегочной локализации, в основном у больных туберкулезом легких, и из слухового прохода выявляются плесневые грибы рода *Aspergillus*, *Penicillium* и *Mucor*. Отмечается тенденция увеличения числа случаев грибковой инфекции среди медицинского персонала, работа которого связана с антибактериальными препаратами (в частности, у процедурных сестер) и у лиц с иммунодефицитом.

Лечение больных с микозами должно быть комплексным, направленным не только на этиологический фактор, но и на коррекцию имеющейся иммунной дисфункции. Дисфункция иммунной системы у этих больных может быть обусловлена как особенностью влияния грибов на иммунную систему, так и морфологическими изменениями тканей в области воспаления. С целью этиологической терапии в нашем стационаре применяем препарат «Микомакс»(флуконазол) — 100 мг per/os под контролем бактериологического исследования мокроты, крови др. биоматериала. Одновременно проводится и иммунологическая коррекция (витамины, иммуноглобулины и т. п.).

---

## СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ УХА

**Воробьева А. Г., Ходжаева К. А., Баженов Л. Г.**

*Первый Ташкентский Государственный Медицинский Институт  
Ташкент, Узбекистан*

В настоящее время грибковые поражения ушей — отомикозы не являются редкой патологией и довольно часто встречаются в практике ЛОР-врача. Микозы данной локализации могут вызываться грибами различных

родов (дрожжеподобными рода *Candida*, плесневыми рода *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* и др.). Нами были проведены исследования, целью которых было определение этиологии микотических поражений уха и разработка эффективного способа лечения. Было обследовано 123 уха 96 больных (у 67 больных с двух сторон, у 28 — с одной стороны) с подозрением на наличие грибковой инфекции ушей (наличие зуда в ухе, характерные выделения, неэффективность обычной антибактериальной терапии, рецидивы отитов). Из них только у 34 больных (44 уха) после проведения микологического исследования (первичная микроскопия выделений, рост на селективных средах) был подтвержден диагноз отомикоза. Грибы рода *Aspergillus* выделены у 24 больных (29 ушей), рода *Candida* — у 5 больных (7 ушей), рода *Penicillium* — у 3 больных (6 ушей) и ассоциация грибов рода *Candida* и *Aspergillus* — у 2 больных (2 уха). Определение чувствительности к различным антигрибковым средствам по методу дисков показало, что наиболее эффективным лекарственным средством является нитроксилин (5-НОК) и бриллиантовый зеленый, которые имели обширные зоны подавления роста как в случае дрожжеподобных, так и в случае плесневых грибов. Сравнительная характеристика с такими антигрибковыми средствами как дифлюкан и ламизил показала, что дифлюкан проявляет свою активность в отношении только дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а ламизил имеет выраженную подавляющую активность, но только по отношению плесневых микозов. Такие антимикотические средства как низорал и клотримазол имели менее выраженную активность (зоны подавления роста грибов на средах были меньше и не всегда имели четкие границы), а в случае леворина, амфотерицина В и нистатина часто отсутствовали совсем.

С учетом проведенных исследований был разработан способ лечения грибковой инфекции ушей различной локализации (наружные, средние отиты, состояния после радикальной операции на ухе). Задачей предлагаемого способа лечения является повышение эффективности и сокращение сроков лечения грибковых поражений уха. Способ лечения включает в себя промывание наружного слухового прохода и полости среднего уха с последующим введением лекарственного средства в сочетании с проведением общего лечения. При этом промывание осуществляют ежедневно до исчезновения патологических выделений в течение 3-4 дней нейтральным анолитом с концентрацией активного хлора  $300 \pm 50$  мг/л, после которого в полость уха вставляют турунды, пропитанные 2% полуспиртовым раствором нитроксилина (5-НОК). Кроме того, в течение всего курса нитроксилин применяется внутрь во время еды 1 неделя — 2 г х 4 раза/сут, 2 неделя — 1 г х 4 раза/сут. Иммуномодулин 1,0 мл вводится внутримышечно 1 раз/сут 10 дней. Курс лечения составляет 10-14 дней.

Используемые в лечении нитроксилин (5-НОК) и нейтральный анолит дополнительно к бактерицидной активности обладают выраженным фунгицидным действием как в отношении дрожжеподобных, так и в отношении плесневых микозов. Применение нейтрального анолита при первичной обработке очага поражения позволяет избавиться от патологических выделений и обеспечить более эффективное воздействие нитроксилина. Их совме-

стное применение способствует повышению эффективности лечения отомикоза на местном уровне. Нитроксалин принимается также внутрь для воздействия на очаг поражения изнутри организма и лечения очагов грибковой инфекции глубокой локализации с целью предупреждения рецидивов. С учетом патогенеза развития грибковых поражений дополнительно проводится коррекция деятельности иммунной системы на уровне всего организма при помощи иммуномодулина.

Предлагаемый способ прост в исполнении, обладает высокой эффективностью, сокращает сроки лечения больных, экономичен и может быть применен в широкой практической медицине.

---

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГРИБКОВЫХ СИНУСИТОВ

**Заболотный Д. И., Зарицкая И. С., Вольская О. Г.**

*Институт отоларингологии имени А. С. Коломийченко АМН Украины  
Киев, Украина*

Согласно многочисленным публикациям, распространенность грибковых синуситов, имеет выраженную тенденцию к росту за последнее десятилетие (В. Я. Кунельская, 2001; J. U. Ponikau et al., 1999; H. Stamberger et. al., 2000). О возрастающем внимании ведущих ринологов к данной проблеме свидетельствует тема одного из заседаний 4-го Европейского Конгресса оториноларингологов (Берлин, 2000) — «Грибковая революция в риносинуситах и носовом полипозе».

По данным клиники Mayo (Rochester, США) грибы обнаружены в содержимом околоносовых пазух у 96% больных хроническим синуситом (J. U. Ponikau et al., 1999). По нашим предварительным данным более чем у половины (51,4%) больных хроническим синуситом при микологических исследованиях выявляются грибы или грибково-бактериальные ассоциации. Среди всех пациентов с грибковыми синуситами грибковая флора (моно- или mixt-) выявлена в 66% случаев, грибково-бактериальная — в 34% случаев.

Лидирующее положение по высеваемости в наших исследованиях принадлежит пенициллам (42,5%), грибам рода кандиды (36,6%) и аспергиллам (26,7%).

Существуют определенные изменения в видовом составе высеваемых грибов. По нашим наблюдениям прослеживается уменьшение выделения *A. fumigatus*, в то время как растет частота выделения иных аспергилл: *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. ustus*, *A. nidulans*, *A. candidus*. Часто встречаются синуситы обусловленные ассоциацией различных видов аспергилл, аспергилл в ассоциации с пенициллами, кандидами и альтернариями.

Мы наблюдали выраженную тенденцию к изменению видового состава грибов рода *Candida*: на долю *Candida albicans* приходится 53,4% от общего числа грибов рода *Candida* и 46,6% на штаммы *C. non-albicans*. Для выбора адекватного лечения в каждом конкретном случае определение грибов рода *Candida* до вида является принципиально важным, так как *C. krusei* и *C. glabra*—

та, например, не чувствительны к действию флуконазола, который традиционно назначается эмпирически при высевании *Candida spp.*

В настоящее время большинство авторов различают 5 форм грибкового синусита (deShazo et al., 1997; J. U. Ponikau et al., 1999): инвазивные (острый молниеносный, гранулематозный, хронический) и неинвазивные (синус-мицетомы и эозинофильный грибковый синусит).

В наших наблюдениях не зарегистрированы случаи инвазивного грибкового синусита, подтвержденные гистологически.

Среди 20 пациентов с мицетомой околоносовых пазух наблюдалась следующая ее локализация: у 17 пациентов — верхнечелюстная пазуха, у 3 пациентов — клетки решетчатого лабиринта. Лечение больных с синус-мицетомой заключалось в эндоскопическом расширении соустья верхнечелюстной пазухи в среднем носовом ходе с последующим удалением грибкового тела (14), гайморотомии по Калдвелл-Люку (3). При расположении мицетомы в этмоидальных клетках выполнялась эндоскопическая этмоидэктомия. В послеоперационном периоде выполнялось промывание верхнечелюстной пазухи 5% раствором бетадина.

В качестве критериев диагностики ЭГС указываются следующие: 1) наличие хронического риносинусита, 2) присутствие аллергического муцина, который содержит эозинофилы и такие их продукты, как кристаллы Шарко-Лейдена и т. н. major basic protein (МБР), 3) наличие грибов в слизи, подтвержденное культурально и/или гистологически (J. U. Ponikau et al., 1999). J. U. Ponikau et al., (1999) считают, что повреждение слизистой оболочки в результате провоспалительного воздействия МБР создает условия для бактериальной пролиферации.

По нашему мнению, клиническая картина грибкового синусита у пятирых наблюдавшихся нами больных соответствует таковой при ЭГС. Основными клиническими признаками, которые позволили нам предположить наличие у данных пациентов ЭГС были наличие вязкого «резиноподобного» содержимого в околоносовых пазухах, полипозные изменения слизистой оболочки, а также культурально подтвержденное наличие грибов в содержимом синусов, характерная КТ. При гистологическом исследовании операционного материала мы не обнаружили признаков инвазивного грибкового процесса.

Лечение пациентов с предполагаемым ЭГС заключалось в хирургическом вмешательстве с восстановлением аэрации синусов с последующим назначением системных противогрибковых препаратов (амбизом — 1 пациент, итраконазол — 4 пациента). В послеоперационном периоде выполнялось промывание полости носа и околоносовых пазух раствором амфотерицина В в стерильной воде (250 мкг/мл) по методу перемещения, назначались топические кортикостероиды. Из пяти пациентов в течение двух лет наблюдения рецидив заболевания наблюдался у троих.

Грибковую колонизацию околоносовых пазух при хроническом их воспалении некоторые авторы рассматривают как отдельную (шестую) форму

грибковых синуситов (I. Vennewald et al., 1999; H. Stamberger et al., 2000). I. Vennewald et al (1999) считают, что колонизация всегда сопровождается хроническим гипертрофическим синуситом с избыточной продукцией слизи, которая способствует угнетению мукоцилиарного клиренса. Для иммунодефицитных пациентов такая ситуация опасна возможностью развития инвазивного процесса.

Мы считаем, что у 16 из наблюдавшихся нами пациентов с хроническим синуситом имела место грибковая колонизация околоносовых пазух. Клинические проявления синусита у данных пациентов были характерными для хронического воспаления околоносовых пазух. Однако, клиническая картина отличалась длительностью, повторными курсами общей и местной антибиотикотерапии, которые часто сочетались с применением кортикостероидов и были мало эффективны. В содержимом околоносовых синусов пациентов данной группы чаще высевалась смешанная грибково-бактериальная флора (75%).

Лечение в этих случаях состояло в хирургическом вмешательстве с восстановлением аэрации околоносовых пазух, а также в местном применении растворов антисептиков, спектр действия которых включает бактериальную и грибковую микрофлору (беталин, мирамистин, декаметоксин, хлоргексидин), антибиотиков и антимикотиков соответственно чувствительности выделенной мико- и бактериобиоты.

Таким образом, диагностика и лечение грибковых синуситов является сложной проблемой, которая требует особого внимания отоларинголога. Микологические исследования необходимо выполнять у всех пациентов с хроническим воспалением околоносовых пазух, особенно в случае неэффективности повторных курсов антибиотикотерапии.

---

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ПОЛОСТИ СРЕДНЕГО УХА**

***Затолока П. А., Куликов А. В., Затолока Д. А.***

*Витебская областная клиническая больница, Республиканский  
липидный лечебно-диагностический центр метаболической терапии,*

*Витебская городская клиническая больница №1*

*Витебск, Беларусь*

Адекватное хирургическое вмешательство при гнойно-деструктивных формах хронического среднего отита не всегда приводит к полному прекращению воспалительного процесса. По данным различных авторов в 2-90% случаев после операции сохраняются симптомы хронического воспаления среднего уха (L. Stacke 1897, А. Р. Пискун 1946, А. А. Райков 1950, С. А. Гершман 1969, Л. В. Быстренина 1998, О. Г. Хоров 2001). Одной из при-

чин продолжающегося воспаления трепанационной полости является грибковая инфекция.

Классические исследования (Н. А. Преображенский 1958, Ю. Н. Савченко 1960, Н. А. Лев 1968, Л. Б. Дайняк, В. Я. Кунельская 1979, Н. Д. Челидзе 1981, В. Я. Кунельская 1989) свидетельствуют, что у 7-10% больных выявляется микотическое поражение послеоперационной полости среднего уха, что обуславливает воспалительные процессы.

Для выяснения значения грибковой инфекции в развитии воспалительных явлений в послеоперационной полости среднего уха нами проведено специальное исследование у 188 больных за период 1994-2001 гг., у которых наблюдалось упорное гноеечение из уха после санирующего вмешательства. У 32 (17%) из них диагностировано микотическое поражение.

У части больных (34%) признаки грибкового поражения трепанационной ушной полости возникли на 3-4 месяце после проведенной операции. Проявление микоза в указанные сроки говорит, вероятно, об имевшем место до операции грибковом поражении уха. В остальных случаях признаки фунгального поражения возникают в более поздние сроки.

При микозе послеоперационной полости среднего уха пациентов беспокоит чувство полноты, заложенности уха, зуд, систематическая оторрея.

Клиническая картина грибкового поражения полости имеет ряд особенностей: эпидермизация не полная, послеоперационная полость целиком или частично заполнена патологическим отделяемым, которое имеет различный вид и цвет в зависимости от гриба-возбудителя. Патологическое отделяемое напоминает разложившуюся холестеатому, которая имеет вид намокшей промокательной бумаги, мягкая, удаляется по частям, сероватая (при поражении грибом рода *Aspergillus*), желтовато-белая или зеленоватая (*Penicillium*). Указанные клинические признаки могут быть причиной установления ошибочного диагноза рецидива холестеатомы и последующей операции, которая затягивает заболевание. В ряде случаев полость выполнена отделяемым в виде пушистого сероватого войлока, что характерно для плесневого гриба рода *Mucor*. Послеоперационная полость, пораженная *Aspergillus niger*, покрыта патологическим отделяемым, напоминающим угольную пыль. Иногда отделяемое имеет резкий запах плесени, что характерно для грибов рода *Mucor* и *Rhizopus*.

Диагноз подтверждался результатами микроскопического исследования нативного материала и культурального исследования, что позволяет подтвердить фунгальную этиологию заболевания и определить род и вид гриба-возбудителя. Иммунологические методы исследования (реакция агглютинации, непрямой гемагглютинации, преципитации в геле, лейкоцитолитиза, связывания комплемента) самостоятельного диагностического значения не имели, однако в комплексе с культуральным и микроскопическим исследованиями позволяли уточнить микотический характер заболевания.

Лечение грибкового поражения послеоперационной полости среднего уха было направлено не только на ликвидацию возбудителя, но и различ-

ных факторов способствующих развитию микоза, как общего (длительная антибактериальная и гормонотерапия), так и местного характера. При микотическом поражении трепанационной ушной полости, когда процесс достаточно распространенный и глубокий мы применяли местную и общую антифунгальную терапию. При этом обязательно учитывали общее состояние, возраст больного, клиническую картину микоза, вид (род) гриба-возбудителя. Выбор антифунгальной терапии осуществляли на основании изучения *in vitro* чувствительности гриба к применяемым препаратам. При общей антимикотической терапии нам представляется целесообразным применение полиеновых препаратов (нистатин, леворин, амфоглюкамин, микогептин), однако при этом необходимо учитывать их отрицательные свойства — низкую всасываемость из желудочно-кишечного тракта, незначительное накопление в очаге поражения, нефротоксичность. Для лечения микотического заболевания уха важное значение имеет механическое удаление, как самого гриба, так и продуктов его жизнедеятельности. Для местной терапии наиболее эффективным по нашим наблюдениям являются препараты клотримазол и нитрофунгин. Кроме этого больные получали неспецифическую гипосенсибилизирующую терапию, иммуностимуляторы, биостимуляторы, витаминотерапию, физиолечение. Учитывая, что микотический процесс склонен к рецидивированию, мы проводим длительное лечение (2-3 недели) и повторные курсы.

Показателем выздоровления больного, помимо отсутствия клинических признаков микоза, являлся отрицательный результат повторного микологического исследования.

При анализе результатов лечения больных грибковым поражением послеоперационной полости среднего уха выздоровление достигнуто в 88% случаев, однако при оценке отдаленных результатов лечения выявлен рецидив микоза у 47% больных. Причиной этого является персистирование микотического процесса, либо реинфицирование. В этих случаях проводилось повторное антифунгальное лечение, и был достигнут стойкий клинический эффект.

Одним из факторов риска воспалительного поражения трепанационной полости среднего уха является длительная эпидермизация. Поэтому важным направлением профилактики микотического поражения в послеоперационном периоде является быстрое и полное заживление раны. Для этого с успехом применяется разработанный нами метод (инструкция на метод № 74-9806 от 17. 06. 98г. «Способ закрытия дефектов кожи и слизистых оболочек ЛОР органов путем трансплантации аллогенных фибробластов на амниотической оболочке»), основанный на закрытии раневой поверхности комплексом, состоящим из аллогенных фибробластов на амниотической подложке. Такой подход позволяет значительно ускорить эпидермизацию трепанационной полости, снизить бактериальную обсемененность раневой поверхности, снизить риск микотического поражения.

## **АСПЕРГИЛЕЗНО-ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА (НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ)**

*Зотова Л. А., Богомолов Д. В., Пешкова И. А.,  
Горностаев Д. В., Богомолова И. Н.*

*Патологоанатомическое отделение ГКБ № 50  
Российский центр судебно-медицинской экспертизы МЗ РФ  
Москва*

При анализе отечественной и зарубежной литературы нам встретилось небольшое количество работ, в которых описана патология отравлений промышленными соединениями. Причем, большинство этих публикаций содержат сведения фрагментарные и недостаточно освещают опросы именно патологической анатомии отравлений промышленными ядами с точки зрения их поздних последствий. В то же время в условиях социально-экономического кризиса, поразившего российское общество в последние годы, система профилактики профессиональных заболеваний претерпела некоторый урон. В связи с этим мы представляем собственное наблюдение патологии любопытных поздних осложнений хронического отравления соединениями неорганического свинца.

В сентябре 2001 года в терапевтическое отделение одой из московских больниц поступил больной С., 64 лет с жалобами на выраженную одышку, продуктивный кашель и послабляющую лихорадку, потерю веса. Из анамнеза известно, что больной более 30 лет работал на заводе, где имел контакт со свинцом неорганического типа. Последние годы страдает сахарным диабетом с цифрами глюкозы 10-15 ммоль/л. При обследовании больного выявлено наличие нескольких очагов пониженной рентгенопрозрачности в легких, в анализе крови признаки анемии сидероахрестического типа (гемоглобин при нормальном уровне сывороточного железа) и лейкопении (до 2,2 тыс. лейкоцитов). В биохимическом анализе крови белок менее 55 г/л. Учитывая множественный характер поражения легких, потерю веса, признаки анемии и лейкопении предположено наличие рака легкого, осложнившегося периканкротической пневмонией. Проводилась симптоматическая терапия, но состояние больного прогрессивно ухудшалось, лихорадка приняла гектический характер и спустя месяц после поступления в стационар, наступила смерть. На патологоанатомическое вскрытие больной направлен с основным диагнозом рака легкого, ХОБЛ, развившихся на фоне сахарного диабета и хронической свинцовой интоксикации.

При морфологическом исследовании в легких обнаружена картина деструктивной субсегментарной аспергиллезной пневмонии. Причем гифы гриба проникали в сосуды венозного и артериального типа, приводя к тромбозу и инфарктированию легочной ткани. При окраске по Брауну-Бренну грибковая природа возбудителя подтверждена. Фоновым процессом для развития легочного микоза явилась карнифицирующая бронхоп-

невмония на фоне хронического диффузного бронхита. В участках, свободных от микотического поражения в альвеолах отмечено наличие пенистого, слабо эозинофильного при окраске гематоксилином и эозином экссудата, который при проведении ШИК — реакции представлялся состоящим из множества небольших округлых клеток, богатых углеводами, которые были идентифицированы как пневмоцисты. Кроме того, в препаратах костного мозга обнаружены признаки миелодисплазии с очаговой пролиферацией лимфобластов, что, видимо, связано, с поздними осложнениями свинцовой интоксикации, а также морфологические признаки сахарного диабета 2-го типа (липоматоз поджелудочной железы, начальные явления диабетической нефропатии и др.).

Несомненно, что наличие хронической свинцовой интоксикации в анамнезе и сахарного диабета тяжелого течения спровоцировали резкое снижение резистентности организма, что явилось фоном для развития сочетанной аспергиллезно-пневмоцистной пневмонии.