

Опportunистические микозы ЛОР-органов. Часть 2*

© Д.м.н., проф. С.Б. БЕЗШАПОЧНЫЙ, к.м.н. С.В. ЗАЧЕПИЛО, к.б.н., доц. В.П. ПОЛЯНСКАЯ, к.б.н. Н.А. БОБРОВА, к.б.н., доц. В.И. ФЕДОРЧЕНКО

Кафедра оториноларингологии с офтальмологией (зав. — д.м.н., проф. С.Б. Безшапочный), кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии (зав. — д.м.н., проф. Г.А. Лобань), Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина, 36000

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы обобщена информация об основных возбудителях микотических инфекций ЛОР-органов, их удельном весе в развитии данной патологии. Рассмотрены нозологические формы грибковых заболеваний верхних дыхательных путей и уха, перечислены их основные клинические проявления. Микробиологическая диагностика микозов ЛОР-органов базируется на микроскопическом, микологическом, иммунологическом и молекулярно-генетическом исследованиях. Особое внимание уделено вопросам лечения микотических поражений ЛОР-органов. Представлена классификация современных антифунгальных препаратов, описаны режим дозирования и продолжительность лечения отдельной нозологической формы в зависимости от вида гриба-возбудителя, тяжести течения и состояния больного. Отмечено, что успех терапии грибковых инфекций верхних дыхательных путей и уха обеспечивается комплексным применением антимикотиков, иммунотропных, антигистаминных средств и пробиотиков. Основной причиной снижения эффективности лечения противогрибковыми средствами является появление резистентных к их действию штаммов микромицетов. Указаны перспективные направления в решении этой проблемы: использование биологически активных веществ растительного происхождения, наноантисептиков, ионов металлов, ферментов, фотодинамической терапии. Анализ данных литературы свидетельствует об актуальности проблем роста заболеваемости микозами ЛОР-органов, своевременной их диагностики, поиска и внедрения в клиническую практику новых антимикотических средств и соединений с фунгицидной активностью.

Ключевые слова: микозы ЛОР-органов, диагностика, противогрибковые средства, резистентные штаммы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Безшапочный С.Б. — д.м.н., проф., зав. кафедрой оториноларингологии с офтальмологией ВГУЗУ УМСА; Полтава, Украина, ул. Шевченко, 23, 36011; e-mail: bezshapochny@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3088-6143>

Зачепило С.В. — к.м.н., асс. кафедры оториноларингологии с офтальмологией ВГУЗУ УМСА; Полтава, Украина, ул. Шевченко, 23, 36011; e-mail: s.v.zachepilo@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2194-0611>

Полянская В.П. — к.б.н., доц. кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ВГУЗУ УМСА; Полтава, Украина, ул. Шевченко, 23, 36011; e-mail: imama1956@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8727-9029>

Боброва Н.А. — к.б.н., преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ВГУЗУ УМСА; Полтава, Украина, ул. Шевченко, 23, 36011; e-mail: nelbobrova52@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1071-5697>

Федорченко В.И. — к.б.н., доц. кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ВГУЗУ УМСА; Полтава, Украина, ул. Шевченко, 23, 36011; e-mail: fedorchenko.vira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7981-3025>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Безшапочный С.Б., Зачепило С.В., Полянская В.П., Боброва Н.А., Федорченко В.И. Опportunистические микозы ЛОР-органов. Часть 2. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):74–81. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403174>

Opportunistic fungal infections of ENT organs. Part 2*

© S.B. BEZSHAPOCHNYI, S.V. ZACHEPYLO, V.P. POLIANSKAYA, N.A. BOBROVA, V.I. FEDORCHENKO

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine, 36000

ABSTRACT

The review of literature summarized information about main fungal pathogens and their proportions in infections affecting the ENT areas. Different nosological forms of fungal diseases of upper respiratory tract and ear were considered, and listed the main clinical manifestations. Microbiological diagnosis of mycoses affecting the ENT organs is based on microscopic, mycological, immunological and molecular-genetic studies. The review paid particular attention to the treatment of fungal infections of the areas. It presented the classification of modern antifungal drugs, and described regimens and duration of treatment depending on fungus type, disease severity and other patient's condition. It was noted that success of therapy of fungal infections affecting upper respiratory tract and ear now provided by using of complex antimycotics, immunotropic agents, antihistamines and probiotics. The emergence of resistant strains of micromycetes was observed as the main reason for decreased effectiveness of antifungal agents. Prospective solution of this problem were indicated by way of using of biologically active plant compounds, nanoantiseptics, metal ions, enzymes and photodynamic therapy. The review suggested relevance of increasing rates of fungal morbidity affecting the

*Причины и механизмы развития опportunистических микозов ЛОР-органов подробно изложены в первой части данной статьи (см. Вестник оториноларингологии, №6 за 2018 г., с. 67–71).

*The causes and mechanisms of development of opportunistic mycoses of ENT-organs are described in detail in the first part of this article (sm. Vestnik otorinolaringologii, №6, 2018 g., s. 67–71).

ENT areas, the necessity of early diagnosis, the search of new antifungal agents and compounds with fungicidal activity and their introduction into clinical practice.

Keywords: fungal infections of ENT organs, diagnostics, antifungal agents, resistant strains.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Bezshapochnyy S.B. — e-mail: bezshapochny@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3088-6143>

Zacheplyo S.V. — e-mail: s.v.zacheplyo@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2194-0611>

Polianskaya V.P. — e-mail: imama1956@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8727-9029>

Bobrova N.A. — e-mail: nelbobrova52@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1071-5697>

Fedorchenko V.I. — e-mail: fedorchenko.vira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7981-3025>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bezshapochnyy SB, Zacheplyo SV, Polianskaya VP, Bobrova NA, Fedorchenko VI. Opportunistic fungal infections of ENT organs. Part 2. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2019;84(3):74-81. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20198403174>

Клинические проявления микозов ЛОР-органов зависят от локализации патологического процесса, вида возбудителя и общего состояния больного. Микотические поражения данных биотопов могут носить поверхностный характер, в пределах слизистой оболочки, или сопровождаться инвазией микромицетов в глубь тканей.

Микозы глотки

Фарингомикозы в настоящее время являются самой распространенной группой грибковых заболеваний верхних дыхательных путей и уха [1—4]. В структуре микотических поражений ЛОР-органов микозы глотки составляют 44,6%. При этом этиологическим фактором чаще всего являются дрожжеподобные грибы рода *Candida* (92,1%). Среди них наиболее патогенным остается *C. albicans*. Данный вид вызывает грибковое поражение глотки в 30% случаев [1, 2].

Клинические проявления фарингомикозов характеризуются неспецифическими признаками: чувством дискомфорта, инородного тела и болезненности в глотке, повышением температуры тела в пределах субфебрильных цифр. В зависимости от степени поражения выделяют псевдомембранозную, гиперпластическую, гранулематозную и эрозивно-язвенную формы фарингомикоза [2, 3]. Фарингоскопические изменения зависят от степени поражения, и в начальных стадиях микотического процесса они выражены умеренно: слизистая оболочка слегка гиперемирована, покрыта налетами различной формы и размеров, белого и бело-серого цвета. При кандидозных воспалительных процессах глотки налеты легко снимаются с поверхности слизистой оболочки. В случае глубоких грибковых поражений определяются налеты плотной консистенции, которые с трудом отделяются от слизистой оболочки. После их удаления образуются эрозии, слизистая оболочка может кровоточить. Кандидозные воспаления глотки могут осложняться развитием паратонзиллита, паратонзиллярным абсцессом.

Отмикозы

Отмикозы составляют вторую по распространенности группу грибковых заболеваний ЛОР-органов. Их доля в структуре микотических поражений верхних дыхательных путей и уха составляет 42,4% [1, 4]. В зависимости от локализации патологического процесса отмикозы под-

разделяют на грибковые воспаления наружного уха, микоз среднего уха и микотическое поражение послеоперационных полостей среднего уха [3, 4]. Среди разных форм грибковых заболеваний уха доминирующее положение занимает грибковый наружный отит (67% случаев). Средний отит, который вызывается микромицетами, наблюдается в 17% случаев, микоз послеоперационных полостей среднего уха — в 16%. Чаще всего возбудителями отомикозов являются грибы рода *Aspergillus* (57,9%), дрожжеподобные грибы рода *Candida* выделяют в 36,36% случаев [2—4].

При отомикозах, вызванных плесневыми грибами (грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* и др.), больные отмечают чувство дискомфорта, болезненности и зуда, шум в ухе, снижение слуха, головокружение, головную боль. При отоскопии в наружном слуховом проходе определяется патологическое содержимое, количество, консистенция и цвет которого зависят от вида возбудителя. Также характерно наличие гиперемии и инфильтрации кожи наружного слухового прохода. При микотических средних отитах имеют место гиперемия и отек барабанной перепонки, в отдельных случаях определяется ее перфорация. В послеоперационных полостях среднего уха при грибковых поражениях могут наблюдаться неполная ее эпителизация и появление мелких грануляций.

По данным литературы, ведущая роль в развитии микотических средних отитов принадлежит грибам рода *Candida* [5]. Грибковая инфекция среднего уха развивается чаще всего как суперинфекция или аутоинфекция на фоне хронического гнойного среднего отита. Кандидозные поражения уха сопровождаются чувством дискомфорта и зуда в ухе, снижением слуха, шумом в ухе, головокружением, головная боль наблюдается значительно реже, чем при микозах, вызванных плесневыми грибами. При отоскопии воспалительные изменения кожи наружного слухового прохода (гиперемия и инфильтрация) менее выражены, чем при плесневых поражениях. Патологические выделения в просвете наружного слухового прохода беловатого или беложелтого цвета, чаще творожистой консистенции. Распространение воспалительного процесса на ушную раковину и заушную область в большинстве случаев наблюдается при кандидозных воспалениях наружного уха. При микозах среднего уха, вызванных грибами рода *Candida*, появление грануляционной ткани отмечается чаще, чем при плесневых поражениях. Послеоперационная полость при канди-

дозе заполнена патологическим содержимым, цвет, консистенция и количество которого такие же, как при соответствующих поражениях наружного и среднего уха.

Микозы полости носа и околоносовых пазух

По данным В.Я. Кунельской и соавт., самым частым возбудителем грибковых поражений носа и околоносовых пазух являются грибы рода *Aspergillus* (65%), грибы рода *Candida* вызывали воспаление в 30% случаев, грибы рода *Penicillium* — в 5%, в некоторых случаях этиологическим фактором являлись микромицеты рода *Mucor* — чаще у иммунокомпрометированных больных [6]. Наиболее опасными возбудителями микозов полости носа и околоносовых пазух являются грибы рода *Mucor*. Мукорозные поражения данных биотопов сопровождаются повреждением кровеносных сосудов с дальнейшим развитием тромбообразования, что приводит к значительным некротическим изменениям в тканях [3, 7].

Микотические поражения полости носа могут быть изолированными, а также развиваться вследствие микозов околоносовых пазух. Основные симптомы, которые характерны для этих заболеваний, следующие: зуд в носу, чувство дискомфорта и болезненности, периодические носовые кровотечения. При этом изменения слизистой оболочки носят деструктивно-язвенный характер. Локализуется патологический процесс чаще на носовой перегородке, в передней или средней ее частях. В данных участках образуется язва с неровными инфильтрованными краями. Поверхность ее покрыта налетами бело-серого или бело-желтого цвета. Слизистая оболочка эрозивно изменена, легко кровоточит. Особого внимания заслуживает микотическое гранулематозное заболевание полости носа — риноспориоз, которое вызывается грибами вида *Rhinosporidium seebertii* из рода *Phycomyces*. Данное грибковое поражение характеризуется появлением папилломатозных образований больших размеров в обеих половинах полости носа. Очаги риноспориоза могут наблюдаться в полости рта, гортани, глотке, наружном ухе, околоносовых пазухах.

Неинвазивная форма микотического поражения (мицетомы) околоносовых пазух проявляется местным воспалением слизистой оболочки. Наиболее выраженными симптомами при этом заболевании являются ринорея, чувство заложенности носа, затруднение носового дыхания.

При инвазивной форме микоза околоносовых полостей наблюдается распространение структурных элементов грибов внутрь тканей (надкостницы и кости), что сопровождается деструкцией костной ткани и грозит развитием риногенных орбитальных и внутричерепных осложнений [3].

Риноскопические изменения при грибковых поражениях околоносовых пазух напоминают риноскопическую картину при аллергическом рините. Слизистая оболочка бледно-розовая. Очень часто при условии микотического воспаления в средних носовых ходах образуются множественные полипы и определяются выделения вязкой консистенции, различные по цвету. Количество, консистенция и цвет секрета зависят от вида возбудителя. Патологический процесс чаще бывает односторонним, но в отдельных случаях перечисленные изменения могут наблюдаться с двух сторон.

Ларингомикозы

В структуре грибковых поражений ЛОР-органов ларингомикозы составляют 5%. Возбудителями грибковых

воспалений гортани в 93,5% случаев являются грибы рода *Candida*, в 6,5% — грибы рода *Aspergillus* [1]. Микотические заболевания гортани у мужчин регистрируются в 2 раза чаще, чем у женщин. Такая особенность объясняется высоким уровнем заболеваемости мужчин хроническими неспецифическими воспалениями гортани. Характерной особенностью ларингомикозов является их сочетание с грибковыми поражениями других локализаций, чаще ротоглотки, ротовой полости.

Основные симптомы при этом следующие: охриплость, затруднение дыхания, болевые и дискомфортные ощущения в области гортани, першение, зуд в горле, кашель.

Клинические проявления при микозах гортани зависят от вида грибкового патогена, формы и локализации патологического процесса. В.Я. Кунельская и соавт. [6] выделяют 3 основных формы микотических ларингитов: катарально-пленчатую, атрофическую и инфильтративную. Катарально-пленчатое воспаление наблюдается в 20% случаев. Данная форма характеризуется гиперемией и инфильтрацией слизистой оболочки гортани с наличием патологических налетов на ее поверхности. Налеты чаще бывают тонкими, точечными или островчатыми, с распространением на слизистую оболочку ротоглотки или трахеи. Цвет их белый или бело-желтый. Инфильтративная форма ларингомикозов определяется почти у 50% пациентов. При этом на гиперемированной и инфильтрированной слизистой оболочке гортани отмечается наличие узелков, бугорков и сосочков, а в отдельных случаях — эрозии и язвы, покрытые налетами белого или бело-желтого цвета. Чаще всего процесс локализуется на истинных голосовых связках. Микотические поражения гортани атрофического характера наблюдаются более чем в 25% случаев. Для данной формы заболевания характерно наличие вязкой слизи в просвете гортани. Густой секрет легко засыхает и превращается в корочки.

Диагностика микозов ЛОР-органов

Диагностика микозов ЛОР-органов включают в себя тщательный сбор жалоб, анамнеза заболевания, оценку объективных изменений и применение методов лабораторной диагностики. Микробиологическая диагностика микозов базируется на результатах микроскопического, микологического, иммунологического и молекулярно-генетического исследований. Гистологическое исследование также позволяет установить наличие грибов-возбудителей в тканях макроорганизма.

Для микроскопической экспресс-диагностики, при наличии значительного количества микотических масс, можно использовать отоларингологический микроскоп. Патологический материал, взятый для исследования, должен быть доставлен в лабораторию в самые короткие сроки. Задержка транспортировки может привести к гибели чувствительных к условиям окружающей среды грибов-возбудителей, изменению численности этих микроорганизмов или обсеменению вторичной микрофлорой [8, 9].

Материалом для исследования при микотических поражениях ЛОР-органов могут быть патологический секрет с поверхности слизистой оболочки глотки, патологические выделения из уха (корочки, чешуйки, которые находятся на стенках и в просвете наружного слухового прохода, а также послеоперационной полости), патологическое содержимое полости носа и околоносовых пазух, патологические налеты и корочки с поверхности слизистой оболоч-

ки гортани. С целью определения структурных элементов микромицетов патологический материал исследуют в нативных (неокрашенных) и окрашенных препаратах. При микроскопическом исследовании нативных препаратов необходимо предварительно провести их просветление в растворе 10% КОН или NaOH. Для приготовления окрашенных препаратов высушенный мазок фиксируют смесью Никифорова или Карнуа, 5% раствором хромовой кислоты. Фиксированный мазок окрашивают по методам Грама—Вельша, Романовского—Гимзы, Циля—Нильсена, калькофлюором белым и др. Микроскопическое исследование окрашенных препаратов дает возможность выявить отдельные элементы грибов и их споры [10—12].

Микроскопическая картина грибов рода *Aspergillus* характеризуется наличием септированного мицелия, единичных конидий или их скоплений, иногда — конидиальных головок. Верхушки конидиеносцев утолщены, на них расположены стеригмы, которые продуцируют споры — конидии округлой или овальной формы. Поверхность конидий может быть гладкой или шероховатой. Возбудители аспергиллезов, у которых есть репродуктивная стадия жизненного цикла, образуют аскоспоры (обычно 4—16) в специальных шаровидных структурах — асках. По особенностям строения и взаимного расположения конидиеносцев, стеригм, конидий, асков и аскоспор дифференцируют виды грибов этого рода [10, 11, 13].

При микроскопическом исследовании патологического материала грибы рода *Penicillium* характеризуются наличием септированных нитей мицелия, конидиеносцев, разветвленных на концах в виде кисти, отдельных спор. На конечных нитях-стеригмах расположены округлые или овальные споры-конидии в виде цепочек. Особенности формирования кисти характеризуют определенный вид пенициллов. Большинство возбудителей пенициллезов не образует аскоспор [10, 11].

В патологическом материале возбудители мукоромикоза при микроскопии определяются в виде разветвленных широких нитей, имеют хорошо развитый несептированный мицелий, есть спорангии. Их культуральные формы характеризуются наличием специфических структур — ризоидов — ответвлений от утолщенных фрагментов гифов, с помощью которых мицелий прикрепляется к субстрату. Спорообразование у этих микромицетов эндогенное. Различные по форме и размеру спорангии (шарообразные и грушеподобные) содержат спорангиоспоры. Споры шаровидной или овальной формы, одноклеточные, многочисленные — в каждой спорангии находятся тысячи спор. Спорангий располагается на конце спорангиеносца, отделяется от него перепонкой. Выпячивание этой перепонки внутрь называется столбиком, форма которого может быть шаровидной, овоидной, грушеподобной. Отдельные представители этого рода образуют дугоподобные гифы воздушного мицелия — столоны. Определяющими признаками в характеристике этого рода есть наличие и форма ризоидов, столон и столбиков [11].

Микроскопическое исследование при кандидозных поражениях ЛОР-органов предусматривает изучение нативных (неокрашенных) препаратов или мазков. Микроморфологические признаки грибов рода *Candida* в нативных препаратах следующие: клетки округлой, овоидной, продолговатой или цилиндрической формы, которые почкуются, имеется псевдомицелий. Представители всех видов этого рода — дрожжевые грибы. Большинство из них

образуют псевдомицелий — цепочки из продолговатых дрожжевых клеток. В отличие от истинного псевдомицелия не имеет общей оболочки и септ. В участках соединения нитей псевдомицелия располагаются группы почкующихся клеток [11].

Микологическая диагностика направлена на выделение чистой культуры возбудителя с целью дальнейшей ее идентификации и включает в себя микроскопию патологического материала с последующим его посевом на питательные среды (агар Сабуро, бульон Сабуро, среда Чапека, сусло-агар, кукурузный, рисовый, картофельный агар, хромогенный агар СHROM и др.) для изучения биологических (морфологических, культуральных, антигенных, биохимических и др.) свойств микроорганизмов, а также определение чувствительности к антимикотическим средствам. Инкубацию посевов проводят при температуре 22—25 °С, так как оптимум температуры роста для большинства видов грибов составляет 20—30 °С. Период инкубации — от 1 до 4 нед. Родовую принадлежность возбудителя устанавливают по морфологическим особенностям выделенной чистой культуры. Видовая идентификация базируется на изучении морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических и антигенных свойств патогенов. Макроскопическое изучение культуры на питательной среде проводят каждые 3 дня от начала инкубации. Во время роста культуры необходимо проводить также ее микроскопическое изучение несколько раз. При микроскопическом исследовании мицелиальных (плесневых) грибов оценивают структуру мицелия: цвет гифов и наличие септ (характер и частоту их расположения). Также обращают внимание на форму, размер, цвет конидий и особенности их строения. Результаты макро- и микроскопического исследования полученной чистой культуры являются основными в процессе идентификации плесневых грибов. В некоторых случаях для установления вида возбудителя (чаще дрожжеподобных грибов) необходимо использование специальных сред, а также изучение ферментативной активности чистой культуры. При этом оценивается способность представителей этого рода к ассимиляции (ауксонограмма) и ферментации (зимограмма) углеводов. Проведение таких исследований требует определенного времени, но их результаты являются надежными и высокоинформативными [12, 13].

На сегодняшний день решение проблемы быстрой и достоверной идентификации грибов рода *Candida* обеспечивается использованием автоматического микробиологического анализатора VITEK2. Значительным преимуществом автоматического анализатора является установление чувствительности клинического штамма к антимикотикам с определением минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для каждого антифунгального препарата.

С помощью гистологического исследования грануляционной ткани и удаленных полипов возможны выявление возбудителя в тканях организма, изучение особенностей их структуры и роста. Срезы окрашивают гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизона, Гомори—Грокотта, Грама—Вейгерта, Гридли, Шабадаша и др. [11, 14]. При окрашивании по методу Грама—Вейгерта используют генциан фиолетовый и резорцин-фуксин или кармин Орта. Грамположительные микроорганизмы и грибы рода *Candida* окрашиваются в темно-синий цвет. Методы окраски гистологических препаратов по Шабадашу и Гридли являются более информативными, поскольку они позволяют выявить по-

лисахариды клеточной стенки грибов. Однако при использовании данных методик необходимо учитывать возможность окраски бактерий, поскольку полисахариды входят в состав и бактериальной клеточной стенки. Кроме этого, последние содержатся в структуре клеток макроорганизма. С целью исключения ошибочных результатов и проведения дифференциальной диагностики грибковых возбудителей с клеточными элементами макроорганизма и бактериями срезы, окрашенные с помощью перечисленных методик, сравнивают со срезами, окрашенными гематоксилином и эозином [14]. Окраска гистологических препаратов по методу Гомори—Грокота заключается в импрегнации срезов серебром. Грибы окрашиваются в коричнево-черный цвет. С помощью данного метода возможно выявление плесневых грибов родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* и дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Иммунологическая диагностика микозов ЛОР-органов самостоятельного значения не имеет, но в комплексном использовании с микроскопическим, микологическим и гистологическим методами исследования позволяет подтвердить грибковую этиологию заболевания. Реакции иммунологического метода используют в двух направлениях:

- с целью выявления антител в сыворотке крови с помощью антиген-диагностикумов;
- для определения антигенов возбудителя с использованием стандартных диагностических сывороток.

Иммунологические методы диагностики, которые используются для установления антигенов возбудителя, представлены реакцией непрямой геммагглютинации (РНГА), реакцией иммунофлюоресценции (РИФ), иммуноферментным анализом (ИФА) и др.

Традиционные методы серологической диагностики (реакция агглютинации — РА, реакция преципитации — РП, реакция связывания комплемента — РСК, РИФ и другие) используются для определения антител к грибковым антигенам в сыворотке обследуемых, но они не имеют решающего значения в диагностике микозов ЛОР-органов. Их информативная ценность рассматривается только в совокупности с микроскопическим и микологическим методами, которые остаются основными. В настоящее время широко используются ИФА и латекс-агглютинация. Для серологического подтверждения грибковых заболеваний особое значение имеет не только наличие специфических антител, но и определение их количественной динамики в течение болезни. С этой целью сыворотку крови у обследуемого изучают несколько раз: впервые — при обращении больного, во второй раз — через 7—10 дней, в третий раз — через 3—4 нед после начала лечения. Диагностически достоверным при серологических реакциях является увеличение титра антител в парных сыворотках в 4 раза и больше [9, 11].

Как традиционные, так и современные методы серодиагностики имеют свои недостатки: низкую чувствительность и специфичность. Это объясняется общими для определенных видов грибов антигенами, снижением уровня антителообразования у отдельных категорий больных (при иммунодефицитах, сахарном диабете, хронических заболеваниях и др.). Для большей информативности серологического метода в диагностике микозов верхних дыхательных путей и уха рекомендуют использовать сразу несколько реакций. Иммунологическая диагностика постоянно совершенствуется, что связано с появлением новой информации о структуре антигенов грибов.

К методам молекулярной диагностики относят полимеразную цепную реакцию (ПЦР), характерными особенностями которой являются быстрое выполнение и высокая диагностическая чувствительность. Однако именно высокая чувствительность этого метода ограничивает его широкое применение в диагностике кандидамикозов, поскольку наличие минимального количества ДНК гриба как представителя микробиоценозов слизистых оболочек человека обуславливает ложноположительный результат. В настоящее время использование молекулярно-генетических методов в диагностике аспергиллезных, пенициллиозных и мукорозных поражений изучается, но из-за отсутствия стандартизованных тестов они не являются общепринятыми способами диагностики микозов [13].

Проведение адекватного и квалифицированного микробиологического исследования позволяет своевременно начать лечение и избежать негативных последствий грибковых инфекций.

Лечение микотических поражений ЛОР-органов

Главной целью лечения микозов ЛОР-органов являются ликвидация или уменьшение интенсивности клинических проявлений заболевания, восстановление трудоспособности и улучшение качества жизни пациентов. Для терапии грибковых заболеваний верхних дыхательных путей и уха традиционно используют специфические антимикотические препараты. Наряду с ними в лечебные схемы включают десенсибилизирующие средства, пробиотики, иммуномодуляторы и витамины. Важное значение имеют некоторые физиотерапевтические методы (УФО), а также устранение факторов, которые способствуют развитию самого заболевания.

Чувствительность выделенного возбудителя к противогрибковым препаратам является главным критерием для рационального антимикотического лечения. Тем не менее обычно выбор противогрибкового препарата осуществляется эмпирически, поскольку идентификация возбудителя и определение его чувствительности к антифунгальным средствам требуют определенного времени.

Современные противогрибковые препараты отличаются по происхождению (природные и синтетические), химической структуре (полиеновые антибиотики, азолы, аллиламины, эхинокандины и др.), характеру действия (фунгицидные и фунгистатические), способу применения (энтеральные, парентеральные, местные). Определяющими признаками селективности противогрибкового эффекта этих препаратов являются их химическое строение и механизм действия [13, 15].

Лечение поверхностных микозов ЛОР-органов может ограничиваться использованием разных лекарственных форм (раствор, крем, мазь и др.) местных антимикотиков. Применение системных противогрибковых препаратов необходимо при терапии глубоких микозов, в случае неэффективности использования только топических антифунгальных средств, а также при хроническом течении заболевания. Как правило, лечение микотических поражений верхних дыхательных путей и уха требует совместного применения антимикотиков местного и системного действия. Режим дозирования и продолжительность лечения зависят от вида гриба-возбудителя, формы инфекции, тяжести течения и общего состояния больного [1, 4, 13, 15].

В лечении аспергиллезных поражений ЛОР-органов преимущественно применяют полиеновые антибиотики,

аллиламины и некоторые препараты из группы азолов как местного, так и системного действия. Амфотерицин В характеризуется широким спектром действия по отношению к большинству возбудителей микозов человека, а именно к *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Но в связи с высокой вероятностью развития токсических или побочных эффектов, а также трудностями введения амфотерицина В в данное время может быть рекомендован в лечении микозов ЛОР-органов мукорозной этиологии, при глубоких грибковых поражениях, в случае неэффективности терапии препаратами других групп, а также у иммунокомпрометированных пациентов. Эффективные концентрации достигаются постепенным повышением дозы препарата до 1 мг/кг. Появление липосомальных форм амфотерицина В оптимизировало лечение аспергиллезов и позволило избежать или минимизировать токсические эффекты препарата. Терапия кандидозов верхних дыхательных путей и уха предусматривает использование топических и системных противогрибковых препаратов из группы азолов, особенно производных триазола. Высокая чувствительность к ним возбудителей кандидоза, фармакокинетические характеристики (быстрое и почти полное всасывание в ЖКТ), низкий уровень токсичности обуславливают их эффективное использование в лечении данной патологии. Флуконазол назначают в диапазоне от 50 до 200 мг в сутки, перорально или внутривенно в течение 10–14 дней. У иммунокомпрометированных больных продолжительность курса лечения может быть значительно больше. Среди всех известных на сегодня антифунгальных средств самый широкий спектр действия имеет итраконазол. Стойкость к данному антимикотику наблюдается в единичных случаях. Итраконазол выпускается в виде капсул для перорального приема, которые содержат 100 мг активного вещества. Препарат принимается внутрь, желателно во время или после еды. Широкий спектр действия антимикотика позволяет его применять при микотических поражениях ЛОР-органов кандидозной и аспергиллезной природы. Итраконазол рекомендуют использовать по 100 мг 1 раз в сутки в течение 10–14 дней. При глубоких микозах, а также у иммунокомпрометированных пациентов суточную дозу препарата увеличивают до 200–400 мг.

Использование иммунотропных средств (левамизол, иммунофан, интерферон, тимоген и др.) в лечебных алгоритмах при микозах верхних дыхательных путей и уха позволяет нормализовать механизмы антифунгальной защиты макроорганизма.

Проявления микогенной аллергии обуславливают необходимость включения в терапевтические схемы десенсибилизирующих антигистаминных средств.

Клинически обоснованный комплексный подход в лечении грибковых поражений верхних дыхательных путей и уха дает возможность повысить эффективность лечения

и обеспечивает стабильность достигнутых результатов. Однако широкое использование антифунгальных препаратов в качестве этиотропной терапии привело к появлению и распространению резистентных штаммов грибковых микроорганизмов [16]. Установлено, что формирование приобретенной резистентности происходит вследствие появления новой генетической информации или изменения уровня экспрессии собственных генов [17]. Поэтому проблема резистентности грибов к антимикотикам очевидна и требует решения.

Одним из главных направлений в решении проблемы резистентности к противогрибковым препаратам являются модификация антифунгальных препаратов в пределах существующих классов (азолов, полиенов, эхинокандинов) и поиск новых соединений с высокой противомикробной активностью среди представителей других химических групп [16, 18].

Перспективным направлением в решении проблемы резистентности штаммов является использование биологически активных веществ растительного происхождения, к которым принадлежат эфирные масла [19–26]. В последние годы в литературе представлены убедительные данные о выраженном антимикробном действии эфирных масел, а также их синергидном эффекте с антимикотиками [19, 22, 23, 25]. Эфирные масла и их компоненты, кроме выраженного противомикробного действия, характеризуются наличием противовоспалительного, антиоксидантного, а также иммуномодулирующего эффекта, что объясняет целесообразность разработки комбинированных антимикробных препаратов в лечении грибковых инфекций.

Заслуживают внимания исследования по изучению антимикробной активности (в том числе и антифунгальной) наноантисептиков, пробиотиков [27–30]. Положительные результаты получены в лечении грибково-бактериальных поражений наружного уха с использованием ионов металлов, энзимотерапии [31, 32]. Эффективным методом лечения ларингомикозов является фотодинамическая терапия [33].

Таким образом, микотические оппортунистические инфекции могут быть своеобразными маркерами иммунодефицитных состояний человека, требующими своевременной диагностики с обязательной идентификацией возбудителя и определением его чувствительности к противогрибковым препаратам для проведения адекватного этиотропного лечения. Увеличение количества резистентных штаммов микромицетов снижает эффективность традиционной антифунгальной терапии и обуславливает поиски и внедрение в клиническую практику новых антимикотических средств и соединений с фунгицидной активностью.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Крюков И.А., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Эпидемиология грибковых заболеваний верхних дыхательных путей и уха. *Проблемы медицинской микологии*. 2011;13(1):28-31. Ссылка активна на 30.03.18.
Kryukov IA, Kunel'skaya VYa, Shadrin GB. Epidemiology of fungal diseases of upper respiratory tract and ear. *Problemy Medicinskoj Mikologii*. 2011;13(1):28-31. Accessed March 30, 2018. (In Russ.). https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/awarticles/MAPO_1_2011_A4c.pdf
- Кунельская Н.Л., Изотова Г.Н., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Красникова Д.И., Андреевкова О.А. Фарингомикоз. Диагностика, профилактика и лечение. *Медицинский совет*. 2013;2:42-45.
Kunel'skaya NL, Izotova GN, Kunel'skaya VYa, Shadrin GB, Krasnikova DJ, Andreenkova OA. Pharyngomycosis. Diagnosis, prevention and treatment. *Meditsinskii Sovet*. 2013;2:42-45. (In Russ.).
- Кунельская В.Я. Микозы в отоларингологии. *Consilium Medicum*. 2001;8:371-375.
Kunel'skaya VYa. Mycosis in otolaryngology. *Consilium Medicum*. 2001;8:371-375. (In Russ.).
- Еремеева К.В. Микозы в оториноларингологии: диагностика, профилактика, лечение. *Медицинский совет*. 2016;18:14-17.
Eremeeva KV. Mycoses in otorhinolaryngology: diagnostics, prevention, therapy. *Meditsinskii Sovet*. 2016;18:14-17. (In Russ.).
- Шадрин Г.Б. Современный лечебно-диагностический алгоритм при отомикозе. *РМЖ*. 2011;24:1492.
Shadrin GB. Modern diagnostic and treatment algorithm for otomycosis. *RMZh*. 2011;24:1492. (In Russ.).
- Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Мачулин А.И., Красникова Д.И., Андреевкова О.А. Этиология микозов ЛОР-органов. *Проблемы медицинской микологии*. 2018;20(2):85-86.
Kunel'skaya VYa, Shadrin GB, Machulin AI, Krasnikova DI, Andreenkova OA. Etiology of mycoses of LOR-organov. *Problemy Meditsinskoi Mikologii*. 2018;20(2):85-86. (In Russ.).
- Ядченко Е.С., Ситников В.П., Шляга И.Д. Отомикоз наружного и среднего уха: клиника, диагностика и лечение. *Проблемы здоровья и экологии*. 2009;4:18-27. Ссылка активна на 30.03.18.
Yadchenko ES, Sitnikov VP, Shlyaga ID. Otomycosis of the external and the middle ear: clinic, diagnostics and treatments. *Problemy Zdorov'ya i Ehkologii*. 2009;4:18-27. Accessed March 30, 2018. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/otomikoz-naruzhnogo-i-srednego-uha-klinika-diagnostika-i-lechenie-obzor-literatury>
- Чистякова В.Р., Наумова И.В. *Отомикозы в детском возрасте*. М.: Медицинское информационное агентство; 2001.
Chistyakova VR, Naumova IV. *Otomikozy v detskom vozraste*. M.: Med. inform. agentstvo; 2001. (In Russ.).
- Полянская В.П., Коваленко Н.П., Коваленко И.А. *Медицинская микология*. Полтава: ПУЕТ; 2012.
Polyanska VP, Kovalenko NP, Kovalenko IA. *Medical Mycology*. Poltava: PUET; 2012.
- Кашкин П.Н., Лисин В.В. *Практическое руководство по медицинской микологии*. М.: Медицина; 1983.
Kashkin PN, Lisin VV. *Prakticheskoe rukovodstvo po meditsinskoi mikologii*. M.: Meditsina; 1983. (In Russ.).
- Климнюк С.И., Ситник И.О., Творко М.С., Ширококов В.П. *Практична мікробіологія*. Тернопіль. 2004.
Klimnyuk SI, Sitnik IO, Tvorko MS, Shirobokov VP. *Praktichna mikrobiologiya*. Ternopil. 2004. (In Ukr.).
- Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. *Диагностика микозов*. Пособие для врачей. СПб.: СПбМАПО; 2004.
Aravijskij RA, Klimko NN, Vasil'eva NV. *Diagnostika mikofov*. Posobie dlya vrachej. SPb.: Izdatel'skij dom SPbMAPO; 2004. (In Russ.).
- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. *Грибковые инфекции*. Руководство для врачей. М.: Бином; 2008.
Sergeev AYU, Sergeev YUV. *Gribovyye infekcii*. Rukovodstvo dlya vrachej. M.: Binom; 2008. (In Russ.).
- Хмельницкий О.К., Быков В.Л., Хмельницкая Н.М. *Патоморфологическая диагностика микозов, вызываемых условно-патогенными грибами*. Пособие для врачей. СПб. 2000.
Hmel'nickij OK, Bykov VL, Hmel'nickaya NM. *Patomorfologicheskaya diagnostika mikofov, vyzyvayemykh uslovno-patogennymi gribami*. Posobie dlya vrachej. SPb. 2000. Accessed March 30, 2018. (In Russ.). <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/labora15.htm>
- Шляга И.Д., Редко Д.Д., Ядченко Е.С. Принципы лечения микозов в оториноларингологии. *Медицинский журнал*. 2014;1:49-53.
Shlyaga ID, Redko DD, Yadchenko ES. Aspects of treatment fungal infections in otorhinolaryngology. *Meditsinskii Zhurnal*. 2014;1:49-53. (In Russ.).
- Вринчану Н.О. Кандидоз. Проблемы та перспективи антифунгальної терапії (частина I). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016;6(51):3-11. Ссылка активна на 30.03.18.
Vrinchanu NO. Candidiasis. Challenges and perspectives of antifungal therapy (part I). *Farmakologiya ta Likarska Toksykologiya*. 2016;6(51):3-11. Accessed March 30, 2018. (In Ukr.). http://nbuv.gov.ua/UJRN/ft_2016_6_2
- Иванова Л.В., Баранцевич Е.П., Шляхто Е.В. Резистентность грибов-патогенов к антимикотикам. *Проблемы мед. микологии*. 2011;13(1):14-18.
Ivanova LV, Barantsevich EP, Shlyachto EV. Resistance of fungi-pathogens to antifungal preparations. *Problemy Med Mikologii*. 2011;13(1):14-18. (In Russ.).
- Дронова М.Л., Суворова З.С., Цикоца А.В., Вринчану Н.О. Формування резистентності мікроорганізмів до похідного арил аліфатичних аміноспиртів. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2015;2(88):92-95.
Dronova ML, Suvorova ZS, Tsykoza AV, Vrinchanu NO. Development of resistance to a derivative of the arylaliphatic aminoalcohols. *Ukrains'kii Naukovo-medichnii Molodizhnii Zhurnal*. 2015;2(88):92-95. (In Ukr.).
- Мінухін В.В., Коваленко Н.І., Ткаченко В.Л., Замазій Т.М., Гвоздецька А.-В.А., Коваленко Ю.Д. Комбінована дія ефірної олії мануки з антибіотиками по відношенню до збудників інфекцій верхніх дихальних шляхів в досліді in vitro. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2014;22:67-70.
Minukhin VV, Kovalenko NI, Tkachenko VL, Zamazii TM, Gvozdetska A-VA, Kovalenko YUD. Combined action of manuka essential oil with antibiotics against causative agents of upper respiratory tract infections in experiments in vitro. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2014;22:67-70. (In Ukr.).
- Николаевский В.В. *Ароматерапия*. Справочник. М.: Медицина; 2009.
Nikolaevskii VV. *Aromoterapiya*. Spravochnik. M.: Meditsina; 2009. (In Russ.).
- Челпаченко О.Е., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Андрющенко С.В., Данилова Е.И., Федотова Л.П. Микробиологические аспекты антимикотической фитотерапии. *Проблемы медицинской микологии*. 2014;16(3):13-19.
Chelpachenko OE, Perunova NB, Ivanova EV, Andryushenko SV, Danilova EI, Fedothova LP. Microbiological aspects of antifungal herbal medicine. *Problemy Meditsinskoi Mikologii*. 2014;16(3):13-19. (In Russ.).
- Безшапочный С.Б., Полянская В.П., Зачевило С.В., Боброва Н.О., Полянский В.О. Комбінована дія евгенолу та протигрибкових препаратів на музейний штам *C. albicans* ATCC 10231 та клінічні штами *C. albicans*, виділені від хворих на зовнішній отит. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2017;3:62-68.

- Bezshapochnyi SB, Polyanska VP, Zachepylo SV, Bobrova NO, Polyanskii VO. The combinat effect of eugenol with antifungal drugs against museum stain of *C. albicans* ATCC 10231 and clinical isolates of *C. albicans*, isolated from patients with otitis externa. *Zhurnal Vushnikh, Nosovikh i Gorlovikh Khvorob.* 2017;3:62-68. (In Ukr.).
23. Mahboubi MM, Ghazian BF. *In vitro* synergistic efficacy of combination of amphotericin B with *Myrtus communis* essential oil against clinical isolates of *Candida albicans*. *Phytomedicine.* 2010;17:771-774.
24. Zore GB. Terpenoids inhibit *Candida albicans* growth by affecting membrane integrity and arrest of cell cycle. *Phytomedicine.* 2011;8:1181-1190.
25. Reginato CF, Bandeira LA, Zanette RA, Santurio JM, Alves SH, Danesi CC. Antifungal activity of synthetic antiseptics and natural compounds against *Candida dubliniensis* before and after *in vitro* fluconazole exposure. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(1):75-79.
26. Gallucci MN, Carezzano ME, Oliva MM, Demo MS, Pizzolitto RP, Zunino MP, Zygadlo JA, Dambolena JS. *In vitro* activity of natural phenolic compounds against fluconazole-resistant *Candida* species: a quantitative structure-activity relationship analysis. *J Appl Microbiol.* 2014;116(4):795-804.
27. Важничая Е.М., Боброва Н.А., Ганчо О.В., Лобань Г.А. Наночастицы серебра: антибактериальные и антифунгальные свойства. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2014;2(38):3-11. Vazhnichaya EM, Bobrova NA, Gancho OV, Loban GA. Silver nanoparticles: antibacterial and antifungal properties. *Farmakologiya ta Likars'ka Toksikologiya.* 2014;2(38):3-11. (In Russ.).
28. Андреев В.А., Касанов К.Н., Сбойчаков В.Б., Степанова Н.В. Сравнительная оценка некоторых антисептиков, полученных на основе нанотехнологий. *Проблемы медицинской микологии.* 2015;17(3):54-58. Andreev VA, Kasanov KN, Sboichakov VB, Stepanova NV. Comparative evaluation of some antiseptics obtained on the basis of nanotechnology. *Problemy Meditsinskoj Mikologii.* 2015;17(3):54-58. (In Russ.).
29. Ісаєнко О.Ю., Книш О.В., Бабич Є.М., Компанієць А.М., Осєцький О.І., Полянська В.П., Зачепило С.В. Вплив умов зберігання фільтратів бульйонних культур пробіотиків на їхню протимікробну активність. *Проблеми кріобіології і кріомедицини.* 2017;27(4):311-320. Isaenko OYu, Knysh OV, Babych YeM, Kompaniets AM, Osetsyky OI, Polianska VP, Zachepylo SV. Influence of Storage of Probiotic Broth Culture Filtrates on Their Antimicrobial Activity. *Problemy Kriobiologii i Kriomeditsyny.* 2017;27(4):311-320. (In Ukr.).
30. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Красникова Д.И., Андреевкова О.А. Современный подход к терапии фарингомикоза. *Проблемы медицинской микологии.* 2018;20(2):85. Kunel'skaya VYa, Shadrin GB, Krasnikova DI, Andreenkova OA. Modern approach to pharyngomycosis therapy. *Problemy Meditsinskoj Mikologii.* 2018;20(2):85. (In Russ.).
31. Бондаренко В.М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микрoэкологических нарушениях. *Consilium Medicum.* 2005;7(6):437-443. Bondarenko VM. Metabolite probiotics: mechanisms of therapeutic effect in microecological disorders. *Consilium Medicum.* 2005;7(6):437-443. (In Russ.).
32. Поливода А.М. *Воспалительные заболевания наружного слухового прохода и послеоперационной полости (клиника, морфология, лечение):* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2006. Polivoda AM. *Vospalitel'nye zabolevaniya naruzhnogo slukhovogo prokhoda i posleoperatsionnoi polosti (klinika, morfologiya, lechenie):* Dis. ... kand. med. nauk. M. 2006. (In Russ.).
33. Кунельская В.Я., Романенко С.Г., Шадрин Г.Б., Красникова Д.И. Фотодинамическая терапия в лечении кандидозного ларингита. *Проблемы медицинской микологии.* 2018;20(2):85. Kunel'skaya VYa, Romanenko SG, Shadrin GB, Krasnikova DI. Photodynamic therapy in the treatment of candidal laryngitis. *Problemy Meditsinskoj Mikologii.* 2018;20(2):85. (In Russ.).

Поступила 09.09.18

Received 09.09.18

Принята в печать 09.04.19

Accepted 09.04.19