

*Д.І. ЗАБОЛОТНИЙ, М.Б. САМБУР, О.Ф. МЕЛЬНИКОВ, І.С. ЗАРИЦЬКА,
Т.Д. САВЧЕНКО, В.І. НЕСТЕРЧУК, О.Г. ВОЛЬСЬКА,
Т.А. ЗАЯЦЬ, С.В. ТИМЧЕНКО, Т.В. СИДОРЕНКО*

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФАРИНГОМІКОЗІВ

*Від. запальних захворювань ЛОР-органів (зав. – чл.-кор. АМНУ,
проф. Д.І. Заболотний) ДУ «Інститут отоларингології ім. проф.
О.С. Коломійченка АМН України»*

Зростання частоти виникнення грибкових захворювань верхніх дихальних шляхів спонукає фахівців до подальшого вивчення етіологічних, патофізіологічних та клінічних особливостей цієї патології і удосконалення проведення лікування [1, 14]. За даними ВООЗ (1995), 20% населення планети уражено грибковою інфекцією, а *Candida albicans* увійшов у п'ятірку найбільш частих етіологічних факторів внутрішньолікарняних інфекцій. У багатьох випадках грибкові ураження ЛОР-органів мають не стільки місцевий характер, як є проявом розповсюдженої або системної мікотичної інфекції. Відомо, що збудники мікозів – гриби можуть бути умовно розподілені на ряд груп: гриби з «істинним» паразитарним диморфізмом та умовнопатогенні дріжджеподібні і плісняві гриби – збудники опортуністичних інфекцій. Найбільш багаточисельна група мікозів спричиняється умовнопатогенними грибами, які є звичайними представниками мікрофлори шкіри та слизової оболонки у людини. Реалізація їх патогенного потенціалу можлива лише в умовах порушення захисних сил організму людини [5, 9].

Своєчасна діагностика та призначення лікування при орофарингеальних мікозах є особливою проблемою, оскільки гострий псевдомембранозний кандидоз може бути першою маніфестацією ВІЛ-інфекції і спостерігається у 80-90% пацієнтів. За даними Московського міського центру профілактики і боротьби зі СНІД, орофарингеальний кандидоз є найбільш розповсюдженою патологією ЛОР-органів при ВІЛ-інфекції на

стадії первинних проявів (стадії 2-А та 2-В) та вторинних захворювань (3А-В). Відомо, що більшість мікозів, особливо інвазивні їх форми, супроводжуються порушенням імунітету хворого [3, 16]. Це частково пояснюється тим, що у збудників кандидозу присутні антигенні компоненти, які подібні за специфічністю до антигенів тканин людини. Це не тільки утруднює процес формування захисної імунної реакції, але й може індукувати виникнення аутоімунних реакцій. Пригнічення імунної відповіді хазяїна може реалізуватися шляхом прямого пригнічення розмноження лімфоцитів та секреції ними медіаторів, а також активацією імуноцитів-супресорів [7, 8].

Нами за 3 роки було обстежено 184 хворих на хронічний фарингіт та тонзиліт з метою виявлення орофарингеальних мікозів, вивчення питомої ваги грибкової патології серед хронічних запалень глотки. Всі пацієнти, які були залучені до обстеження, підлягали ретельному опитуванню з визначенням та занотовуванням всіх їх скарг, анамнезу захворювання та наявності обставин (особливості умов проживання та праці обстежуваних), супутніх станів або захворювань, які могли б сприяти розвитку мікозів в кожному конкретному випадку. У них всіх проводився стандартний отоларингологічний огляд (фарингоскопія, передня та задня риноскопія, отоскопія, непряма ларингоскопія). Мазок для проведення мікологічного дослідження отримували зі слизової оболонки задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів. Мікроорганізми

ідентифікувалися за біохімічними властивостями до рівня роду чи виду за міжнародним визначником бактерій Берджі (9). Для визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків використовувався стандартний диско-дифузійний метод.

Стан системи імунітету досліджувався у 20 осіб з мікозом ВДШ та у 12 практично здорових людей контрольної групи з визначенням кількісного вмісту та функціональної активності Т-лімфоцитів периферичної крові за методом Є.С. Белозерова, Т.А. Макарової та В.Г. Передрія і співавторів [13], фагоцитарної активності поліморфноядерних лейкоцитів – за методом К.М. Ігрунова [12], природної цитотоксичної активності – згідно з рекомендаціями О.Ф. Мельникова [10], вмісту сироваткових імуноглобулінів різних класів – методом радіальної імунодифузії [15]. Циркуючі імунні комплекси досліджувалися в осадовій реакції з використанням поліетиленгліколю [4]. Статистична обробка отриманих даних виконувалася із застосуванням непараметричних критеріїв статистичного аналізу, описаних в роботі Є.В. Гублера [6]. Протеолітична активність, як фактор патогенних властивостей, вивчалася за модифікованим методом К.М. Веремєнка і співавторів – за наявності зони лізису.

Проведеними дослідженнями показано, що в анамнезі таких хворих, як правило, мав місце тривалий курс або декілька курсів антибіотикотерапії, супутні захворювання шлунково-кишкового тракту, системні захворювання та ін., пов'язані із загальною імуносупресією організму. Для клінічної симптоматики хронічного грибкового фарингіту найхарактернішими ознаками є застійна гіперемія слизової оболонки задньої стінки глотки (73,8%), гіпертрофія останньої (52,4%), білуваті нашарування на слизовій оболонці глотки (52,4%), які легко видалялися і не кровоточили. Інколи кандидозний фарингіт та ураження іншої локалізації супроводжував глосит, при якому на збільшеному у розмірі язичку, окрім білуватосірих нашарувань, відмічалися виражені поздовжні та поперечні борозни з наявністю осередків гладкої, позбавленої смакових сосочків поверхні. Пацієнти при цьому відмічали постійну сухість у роті та печію. У

20% з них клінічними проявами фарингомікозу були конусовидні білі та білуватожовті утворення, які виступали над поверхнею слизової оболонки мигдаликів. Запальні зміни були відсутні. При цьому ніяких суб'єктивних скарг не відмічено і загальний стан хворих не був порушений.

За даними мікробіологічних досліджень, серед осіб з хронічними захворюваннями глотки питома вага фарингомікозів складала 52,6%. При порівнянні складу мікрофлори глотки у здорових осіб і хворих із запальними процесами у ВДШ звертає на себе увагу зростання кокової флори за рахунок *S. aureus* та *S. haemolyticus* (у 78,7% обстежених) і грамнегативних паличок (у 8,4% обстежених). У більшості пацієнтів зі слизової оболонки глотки виділялися трикомпонентні асоціації. Складний мікробний «пейзаж» формували грампозитивні коки. Окрім стафілококів, виявлені *Faecalis*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*. Грамнегативні палички склали 7,1%. При видовій ідентифікації грибкової флори, яка була виділена у пацієнтів з хронічною патологією глотки, в 59,1% випадків було визначено дріжджеподібні гриби роду *Candida*, а в 40,9% випадків – різні види мікроміцетів. Серед останніх виявлено по 8 видів грибів роду *Penicillium* та *Aspergillus*. Збудники *Mucor spp.*, *Rhizomucor spp.* та інші види зустрічались в поодиноких випадках. Одним з аргументів, що свідчать про патогенні властивості мікроміцетів, виділених від осіб із запальними захворюваннями ВДШ, є їх протеолітична активність.

Як показали проведені дослідження, за ступенем протеолітичної активності мікроміцети можна розташувати в такому порядку: *Paecilomyces spp.*, *Stemphylium spp.*, *A. flavus.*, *A. fumigatus.*, *Rhizomucor spp.*, *P. expansum*, *P. caryogenum.*, *P. tardum*, *C. albicans.*, *C. crusei.*, *C. parapsilosis*. Серед виділених грибів протеолітичну активність мали 76,5% *Aspergillus spp.*, 65,7% *Candida spp.*, 51/2% *Penicillium spp.* Від пацієнтів з хронічними запаленнями глотки загалом було виділено 33 штами грибів, з яких у 62,5% було виділено більше 1 штама. Кількісно та якісно мікробіота, що висівалася у людей з хронічними запальними захворюваннями глотки, складалася переважно з

грибів роду *Candida* (78,78%), які були представлені видами *C. crusei* – 30%, *C. albicans* та *C. albicans* var. *stellatoidea* – по 23% та *C. tropicalis* – 19,23%.

Таблиця 1

Спектр мікобіоти, виділеної від осіб з хронічними запальними захворюваннями глотки

№	Вид та рід гриба	Кількість штамів	% штамів (p>0,01)
1.	<i>Candida</i>	19	51,35
2.	<i>C. albicans</i>	5	26,33
3.	<i>C. albicans</i>	3	15,78
4.	<i>C. krusei</i>	4	21,05
5.	<i>C. tropicalis</i>	3	15,78
6.	<i>C. pseudotropicalis</i>	1	5,26
7.	<i>C. brumptii</i>	2	10,54
8.	<i>C. guilliermodii</i>	1	5,26
9.	<i>Aspergillus</i> spp.	3	8,1
10.	<i>Aurubasidium pullulans</i>	1	2,7
11.	<i>Alternaria alternata</i>	1	2,7
12.	<i>Cladosporium</i> spp.	1	2,7
13.	<i>Cladophialophora</i> spp.	1	2,7
14.	<i>Geotrichum candidum</i>	2	5,5
15.	<i>Penicillium</i>	8	21,64
16.	<i>Rhodotorula rubra</i>	1	2,7

Зважаючи на те, що патогенетичними особливостями розвитку грибкової інфекції є суттєві зміни імунологічної реактивності організму, ми провели визначення ряду показників клітинного та гуморального імунітету у обстежуваних хворих. Зокрема, одержані дані демонструють (табл. 2), що у осіб із запальними захворюваннями ВДШ грибкової етіології відносний вміст Т-лімфоцитів у периферичній крові достовірно нижчий, ніж у донорів контрольної групи. У більшості обстежених (52,9%) відмічається пригнічення функціональної активності Т-клітин імунітету, що і визначило суттєве збільшення середнього рівня ІВЛ в дослідній групі (табл. 2). Крім того, було показано, що додавання до клітин крові у хворих з відносним вмістом Т-клітин нижче 40% (в середньому 34,1%) тималіна (препарату тимічного походження, який сприяє диференціюванню клітин Т-ряду) призводить до достовірного підвищення до 48,5% числа клітин з маркером Т-лімфоцитів, яке свідчить про можливість та доцільність застосування імуномодельюючих засобів з метою корекції визначених порушень.

Таблиця 2

Показники Т-системи імунітету	Хворі (n=19)	Контрольна група (n=12)
Т – л, %	45,6 ** (25,0-75,0)	53,5 (44,0-68,0)
Т – л. · 10 ⁹ в 1 л	1,03 (0,57-1,58)	1,04 (0,71-1,59)
ІВЛ	1,04 ** (0,57-2,0)	0,58 (0,37-0,75)

Примітки: в дужках подані межі індивідуальних коливань; ** P<0,01

Результати дослідження гуморальних чинників системного імунітету показали, що у пацієнтів з хронічними грибковими захворюваннями за умов незмінного вмісту

імуноглобулінів класів G, A, D та рівня циркулюючих імунних комплексів виявлена тенденція до збільшення концентрації сироваткових Ig M та IgE, відповідно, з 1,1 г/л та

60,2 МО/л у осіб контрольної групи до 2,1 г/л та 110,5 МО/л у обстежених хворих.

Що стосується показників вродженого імунітету, то було відмічено підвищення фагоцитарної активності поліморфноядерних лейкоцитів крові у хворих, переважно за рахунок суттєвого збільшення фагоцитарного індексу до 9,6 порівняно з 5,6 у осіб контрольної групи ($P < 0,01$). Рівні цитотоксичної активності клітин крові у пацієнтів були варіабельними і коливались від 0 до 88%, при межах фізіологічних коливань у здорових донорів від 15 до 40%. При цьому у більшості обстежених (44,4%) активність природних цитотоксичних клітин була стимульованою, у 22,2% – помітно пригніченою і тільки у 33,4% вона відповідала нормальним значенням.

Показники імунологічної реактивності у хворих з мікозами глотки свідчать про виражену дисфункцію імунних механізмів протиінфекційного захисту, коли на тлі пригнічення кількісних та функціональних параметрів Т-клітинної ланки системи імунітету в більшості випадків визначається стимуляція гуморальних та неспецифічних клітинних факторів системної реактивності. Наші дані співпадають з результатами досліджень інших авторів, які вказують на гіперреактивність процесів антитілогенезу, котрі формуються у осіб з хронічною мікотичною інфек-

цією на тлі супресії клітинних механізмів імунного гомеостазу [2], що, в свою чергу, призводить до накопичення в організмі IgG та IgE, спричиняючи несприятливий перебіг захворювання та розвиток алергії, що і підтвердили наші дані про те, що у 55% пацієнтів з хронічними грибковими захворюваннями ВДШ виявляються специфічні IgE-антитіла до грибкових антигенів.

Таким чином, діагностика фарингомикозів має бути комплексною та базуватися на клініко-лабораторних даних, бо клінічні прояви не мають абсолютної специфічності грибкового ураження, а наявність грибкової флори на слизовій оболонці гортані може мати сапрофітний характер. Тому діагностичний алгоритм повинен включати ретельний збір анамнезу (супутні захворювання, застосування антибіотиків, імунодефіцитні стани та скарги хворого), дані об'єктивного обстеження, ідентифікацію грибкового збудника (мікроскопічне дослідження у нативних та забарвлених мазках та виділення їх на поживних середовищах), результати імунологічних та алергологічних досліджень. Отже, врахування визначених нами особливостей імунного статусу пацієнтів із запальними захворюваннями ВДШ грибкової етіології вказує на доцільність включення імуномодуючих та антиалергічних засобів на тлі етіотропної терапії.

1. Аравийский Р.А., Антонов В.В. Патогенез, диагностика и терапия микозов и микогенной аллергии // Тез. III международного микологического симпозиума. – С-Пб, 1995. – С. 3.
2. Арефьева Н.А., Пискунов Г.З., Медведев Ю.А. и соавт. Микотическая инфекция и антифунгальный иммунитет при отоларингологической патологии // Лекция по проблемам микозов. – М., 2008.
3. Аркадьева Г.Е., Виноградова А.Н. Орофарингеальный кандидоз у ВИЧ-инфицированных // Успехи медицинской микологии: Материалы первого Всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М., 2003. – С. 5-6.
4. Белозеров Е.С., Макарова Т.А. Преципитационный метод исследования иммунных комплексов у больных вирусным гепатитом В // Лаб. дело. – 1982. – №12. – С. 741-743.
5. Белякова Н.А., Богомолова Т.С., Васильева Н.В. Эпидемиология внутрибольничного аспергиллеза // Проблемы медицинской микологии. – 1999. – Т.1, №14. – С. 4-9.
6. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
7. Елинов Н.П. Candida species и кандидемии. состояние проблемы (Обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2001. – Т.3, №1. – С. 4-15.
8. Елинов Н.П., Митрофанов В.С., Чернопяткова Р.М. Аспергиллезная инфекция; подходы к её диагностике и лечению // Проблемы медицинской микологии. – 2002. – Т. 4, №1.
9. Кунельская В.Я. Микозы в отоларингологии // Consilium medicum. – 2001. – Т.3, №8.

10. Мельников О.Ф., Заяц Т.А. Сравнение радиоизотопного и спектрофотометрического метода определения цитотоксических клеток // Лаб. диагностика. – 1998. – №1. – С. 43-45.
11. Определитель бактерий Берджи. В 2 т. Пер. с англ./ Под ред. Дж. Хоулга, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уильямса. – М. Мир: 1997. – 368 с.
12. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В. Н. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. – К.: Здоров'я, 1995. – 211 с.
13. Самбур М.Б. Способ оценки взаимодействия лимфоцитов *in vitro*, основанный на определении их розеткообразующей способности // Иммунология. – 1991. – №2. – С. 30-33.
14. Bassiouny A., Abdel Nabi E.A., Fateen A.M, Hendarwy D.S. Candida infection in the tongue and pharynx // J. Laryngol. Otol. – 1984. – Vol. 98, N6. – P. 609-611.
15. Jerne N., Nordin A. Plaque formation in agar by single antibodyproducing cells Science. – 1963. – V.140, N3565. – P. 405.
16. Ponikau J.U., Sherris D.A., Kern E.U., Homburger H.A., Frigas E., Gaffey T.A., Roberts G.D. The Diagnosis and Incidence of Allergic Fungal Sinusitis // Mayo Clinic Proceedings. – 1999. – Vol. 74. – P. 877-884.

Надійшла до редакції 19.03.09.

© Д.І. Заболотний, М.Б. Самбур, О.Ф. Мельников, І.С. Зарицька, Т.Д. Савченко, В.І. Нестерчук, О.Г. Вольська, Т.А. Заяць, С.В. Тимченко, Т.В. Сидоренко, 2009

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРИНГОМИКОЗОВ

*Заболотный Д.И., Самбур М.Б., Мельников О.Ф.,
Зарицкая И.С., Савченко Т.Д., Нестерчук В.И.,
Вольская О.Г., Заяц Т.А., Тимченко С.В.,
Сидоренко Т.В. (Киев)*

Резюме

В работе представлены основные клинико-лабораторные особенности грибковых заболеваний глотки. Представлены наиболее характерные клинические признаки хронического грибкового фарингита, характер высеваемой микрофлоры, а также особенности нарушений показателей врожденного и приобретенного иммунитета, которые в основном сводятся к активации гуморальных и неспецифических клеточных факторов противомикробной защиты на фоне угнетения у пациентов с этим видом патологии количественных и функциональных показателей Т-системы иммунитета.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF PHARYNGOMYCOSIS

*Zabolotnyi D.I., Sambur M.B., Melnikov O.F.,
Zarytska I.S., Savchenko T.D., Nesterchuk V.I.,
Volskaya O.G., Zayatz T.A., Timchenko S.V.,
Sidorenko T.V. (Kiev)*

Summary

The basic clinical and laboratory features of pharyngeal fungal diseases are presented in the article. The most typical clinical signs of a chronic fungal pharyngitis and features of microflora are described. The authors discussed the congenital and acquired immunity disturbances which typically based on humoral and non-specific cellular factors of protection against infectious agents in the patients with this kind of pathology of quantitative and functional indicators of T-system of immunity.