

Э.В. Старовойтова, Ф.П. Романюк, А.В. Орлов

ОСОБЕННОСТИ МИКОПАТОЛОГИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

FEATURES OF MYCOTIC PATHOLOGY IN CYSTIC FIBROSIS CHILDREN

E.V. Starovoitova, F.P. Romanyuk, A.V. Orlov

Summary

Fifty-two children with cystic fibrosis (CF) were examined. An association between risk factors for mycosis and mycoallergy occurrence in CF children was found. Clinical features of this pathology were reviewed. A relation between systemic mycosis prevalence and CF severity was shown. Diagnosis criteria and management of mycotic infections and allergic complications in CF were developed.

Резюме

Обследованы 52 ребенка с муковисцидозом (МВ). Установлена ассоциация факторов риска развития микозов и микоаллергозов при МВ у детей. Представлены клинические особенности этой патологии. Выявлена зависимость частоты системных форм микозов от степени тяжести МВ. Разработаны критерии диагностики и тактика лечения инфекционных и аллергических осложнений при МВ.

Введение

Одну из серьезных проблем современной пульмонологии представляют хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ), в т. ч. наследственного характера [1], среди них муковисцидоз (МВ) является наиболее распространенным [2] — от 1 : 2 500 [3] до 1 : 5 465 [4].

Причины ХНЗЛ многообразны, но все более значимое место в их спектре в последние годы занимают грибковые заболевания [5]. Полученные данные свидетельствуют о повсеместном и неуклонном росте микопатологии, в т. ч. при МВ. Наиболее распространенными являются респираторные микозы и микоаллергозы, обусловленные грибами рода *Aspergillus spp.*, *Candida spp.* [6]. Многоцентровое, рандомизированное исследование зарубежных авторов показало, что в странах Европы ежегодно возрастает число плесневых микозов, включая пневмомикозы [5]. Ведущая роль среди микопатологии при МВ отводится аллергическому бронхолегочному аспергиллезу, частота которого варьируется, по данным отечественных и зарубежных авторов, от 0,9 до 15 % [7, 8].

A. fumigatus стоит на втором месте по встречаемости в бронхиальном секрете после *Ps. aeruginosae*. Он наряду с *Ps. aeruginosae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* также способен колонизировать нижние дыхательные пути при МВ, индуцируя микопатологию. Факторы патогенности (протеолитические, липолитические и др. ферменты) гриба повреждают эпителиальные барьеры слизистых оболочек органов дыха-

ния, значительно снижают активность ресничек респираторных отделов [9]. Таким образом, нарушается местная защита, что создает условия для активизации условно-патогенной и патогенной микробиоты.

В то же время известно, что микотические осложнения утяжеляют течение МВ и приводят к его неблагоприятному исходу.

Отсутствие у больных с микопатологией при МВ строго патогномоничных симптомов заболевания, единых лабораторных или иных критериев [10, 11] приводит к поздней диагностике. Анализ данных литературы последних лет по терапии микотических осложнений при МВ показал, что в мире нет общепринятых разработок по диагностике, лечению и профилактике этой патологии. Более того, не разработаны критерии необходимости и сроки назначения антифунгальной терапии [12].

Материалы и методы

За период 1997–2001 гг. нами проанализированы клинико-иммунологические и микологические особенности заболевания течения заболевания у 52 больных (табл. 1).

Диагноз МВ верифицирован генетически (табл. 2) и данными потовых проб у 48 (92,3 %) больных.

С целью выявления микопатологии, уточнения ее этиологического спектра проводилось микологическое обследование: культуральное, микроскопическое, цитогистологическое, иммунологическое, в т. ч. серологическое (ИФА, РИГА) со специфическими диагностикумами.

Таблица 1

Общая характеристика больных МВ (n = 52)

Степень тяжести	Число больных		Пол		Возраст		
	абс.	%	м	ж	0,5-2	3-6	7-14
Легкая	20	38,46	16	4	1	8	11
Средняя	16	30,76	8	8	3	3	10
Тяжелая	16	30,76	8	8	1	3	12
Итого:	52	100,00	32	20	5	14	33

Результаты исследований и их обсуждение

Среди 37 больных с микопатологией у 13 (35,1 %) выявлена мутация F508 в гетерозиготном состоянии и у 12 (32,4 %) F508 — в гомозиготном. При наличии мутации F508 в гетерозиготном состоянии и/или при редкой мутации микопатология наблюдалась у 4 (10,8 %) больных. Среди пациентов с не обнаруженной во время исследования мутацией микопатология была выявлена у 6 (16,2 %). Таким образом, у большинства больных (78,4 %) с микопатологией выявлена мутация F508, которая характеризуется полисистемностью поражения при МВ, тяжестью течения с преобладанием респираторной патологии.

Развитию микопатологии при МВ способствовали многочисленные факторы, в т. ч. антибиотико- (АБ) и гормонотерапия (КС). Изучение частоты применения различных групп АБ выявило наибольшую значимость для больных со среднетяжелым и тяжелым течением МВ применения группы цефалоспоринов II—III поколения и аминогликозидов. При сравнении частоты применения цефалоспоринов и аминогликозидов установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами больных с легкой и тяжелой степенью течения.

Таблица 2

Частота и спектр мутантных генов у больных МВ

Мутантный ген	Число обследованных (n = 48)	
	абс.	%
F508 гомозигота	17	35,4
F508 гетерозигота	15	31,3
Редкие мутации	1	2,1
F508 (гетерозигота) и редкая мутация	4	8,3
Мутация не найдена	11	22,9

Наряду с АБ- и КС-терапией больные подвергались влиянию других ятрогенных факторов (бронхоскопия, фиброгастроскопия, постановка внутривенных катетеров и др.), что чаще встречалось у больных с тяжелым течением МВ. По данным опроса, у 27 (51,9 %) из 52 больных выявлены неблагоприятные бытовые условия (заплесневелые стены в жилых помещениях), которые приводят к развитию микопатологии. По-видимому, для ее развития имеет значение ассоциация факторов риска.

Изучение иммунных параметров показало, что при среднетяжелом и тяжелом течении МВ различий по ряду иммунологических показателей между ремиссией и обострением нет, что объяснимо постоянной активацией иммунной системы антигенами персистирующей микробиоты. Согласно данным литературы [6], известно: активация Т-клеточного звена связана с избыточным насыщением тканевых сред организма эндогенными иммуномодуляторами-цитокинами, и, возможно, это не позволяет проявиться генерализованной микотической инфекции.

У 2 больных МВ микопатология (аллергический бронхолегочный аспергиллез; глоссит и диагностически значимая (10^5 КОЕ/г) колонизация *S. albicans* в кишечнике) развивалась на фоне сопутствующей эндокринной патологии.

При анализе микробиоты у больных МВ установлено, что *Ps. aeruginosa* (в т. ч. *mucosa*, *Ps. ceracea*) значимо чаще наблюдались при среднетяжелом и тяжелом течении МВ, его смешанной форме, в возрасте от 7 до 14 лет. Это повышало риск микопатологии, так как утяжеляло течение МВ и за счет местного повреждения эпителия *Ps. aeruginosa*, тем самым создавая условия для колонизации дыхательных путей грибами, особенно *Aspergillus spp.*

Атопический фон (у 40 (76,9 %) больных) как фактор риска микосенсибилизации и микоаллергоза в последующем наблюдался независимо от степени тяжести МВ.

У 22 (75,9 %) из 29 обследованных больных с МВ были выявлены кистозные, варикозные, центральные бронхоэктазы. При тяжелом течении бронхоэктазы были обнаружены у всех больных.

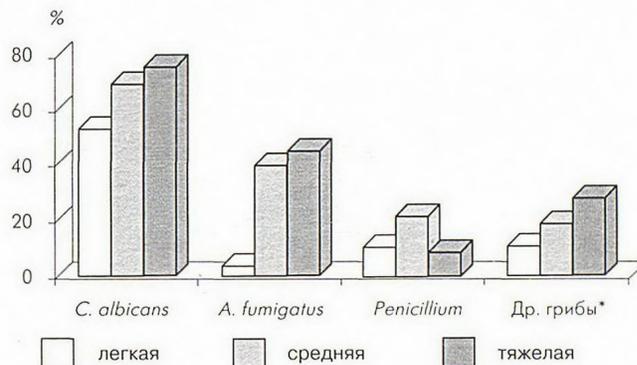


Рис. 1. Частота высевов грибов из биосубстратов дыхательных путей у больных МВ

* — *Fusarium spp.*, *Pseudallesheria boudii*, *Aspergillus spp.* и др.



Рис. 2. Частота выявления специфических антител к микобиоте у больных с МВ

Частота и спектр микобиоты в биосубстратах дыхательных путей, представленные на рис. 1, прямо коррелировали с тяжестью МВ.

Таким образом, у больных с тяжелым течением МВ достоверно чаще ($p < 0,05$) культурально выделялись *C. albicans*, *A. fumigatus* из биосубстратов дыхательных путей (мокрота, бронхиальный секрет).

При серологическом исследовании определяли диагностические титры (ИФА с *C. albicans*, *Penicillium* 1 : 800, *A. fumigatus* 1 : 400) и выше специфических антител, свидетельствующих об инфекционном процессе (рис. 2).

Установлены достоверные различия ($p < 0,05$) между группами больных по частоте обнаружения специфических антител в диагностическом титре. Эта частота нарастает прямо пропорционально тяжести МВ и коррелирует с частотой антигенемии и микопатологии.

У больных МВ помимо поливалентной сенсибилизации к бытовым, пищевым, пылевым и другим аллергенам нарастает частота микогенной сенсибилизации к дрожжеподобной и плесневой группе грибов. Выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) по частоте специфического IgE к грибам (рис. 3) особенно между больными с легким и тяжелым течением МВ. Анализ показателей (специфических IgE и IgG₄) микогенной сенсибилизации показал, что хотя бы к одному виду гриба имела сенсибилизация у

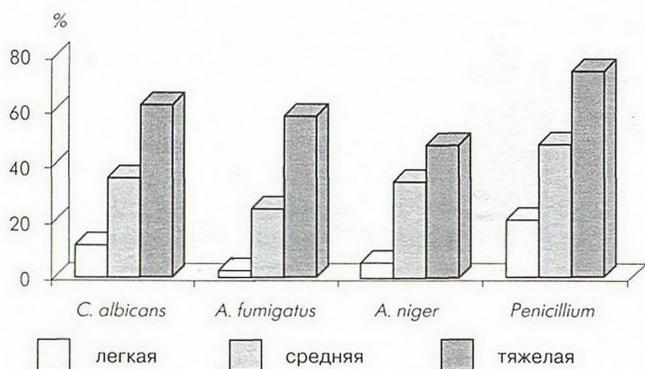


Рис. 3. Частота наличия специфических реагинов IgE у больных с МВ

всех больных с тяжелым течением МВ, у 75 % — со среднетяжелым и у 25 % — с легким.

Клинические проявления, при выявленной нами микопатологии, не имеют специфической патогномичной клинической картины. Среди клинических признаков при вторичном хроническом бронхите кандидо-бактериальной этиологии отмечали влажный кашель с серозной и серозно-гноющей мокротой с беловатыми комочками, физикально — влажные хрипы, рентгенологически — хлопьевидные тени (у 28,6 % — сливного характера) и преимущественно в верхних отделах легких. Бактериальные ассоциации были представлены *S. aureus* и/или *S. pneumoniae*, редко *Ps. aeruginosa*. У больных с кандидозом пищевода отмечали снижение аппетита, необъяснимую рвоту, а при фибро-гастроэзофагоскопии белые творожистые очагово-сливные налеты на гиперемированной, отечной слизистой оболочке с выраженной контактной кровоточивостью и цитогистологическим подтверждением наличия гриба.

Вторичный хронический бронхит бактериально-микст-микотической этиологии, в отличие от вышеуказанного, характеризовался наличием кровохарканья, бронхообструктивного синдрома (БОС), часто встречающейся фебрильной температурой, влажным кашлем, порой приступообразного, надсадного характера, одышкой, физикально-влажными хрипами, в т. ч. крепитирующими и мелкопузырчатыми. Рентгенологически определяли множественные хлопьевидные тени как в верхних, так и нижних отделах легких. У большинства больных с микст-микозами (у 12 из 13 обследованных) выявлены бронхоэктазы: проксимальные, кистозные, варикозные. Данные клинические особенности определялись спектром микобиоты присущей плесневой (*A. fumigatus*) группе. При этом бактериальные ассоциации были представлены *S. aureus* и/или *S. pneumoniae* и значимо чаще — различными видами синегнойной палочки, что наблюдалось значимо чаще, чем у больных с кандидозом бронхов. Одному больному (2,7 %) из 37, имеющих микопатологию, был поставлен диагноз аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА). Кроме того, у 2 больных МВ (табл. 3) установлена бронхиальная астма с ведущим микогенным компонентом (*A. fumigatus* и др.), представляющим риск по развитию в последующем АБЛА.

В результате комплекса специфического обследования микопатология выявлена у 37 (71,2 %) из 52 больных МВ. В табл. 3 и 4 приведен спектр нозологических форм микозов и микоаллергозов, которые выявлялись у больных с МВ на протяжении двух госпитализаций.

Таким образом, при первичном микологическом обследовании микопатология была установлена у 33 (63,5 %) из 52 обследованных, в т. ч. у 14 (87,5 %) из 16 больных с тяжелой степенью, у 13 (81,3 %) из 16 — со среднетяжелой, у 6 (30 %) из 20 — с легким течением МВ. Микст-микозы (*C. albicans*, *A. fumigatus*, *Penicillium*) выявлены у 16 (48,5 %) из 33 больных с микопатологией.

Микопатология у больных МВ при первичном обследовании

Нозологическая форма	Степени тяжести МВ					
	Легкая (n = 20)		Средняя (n = 16)		Тяжелая (n = 16)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Глоссит	2	10	3	18,8	—	—
Бронхиты:						
(C*)	1	5	3	18,8	3	18,8
(C*, A**)	2	10	2	12,5	2	12,5
(C*, A**, P***)	—	—	—	—	4	25,0
Пневмония (C*)	—	—	—	—	1	6,3
Глоссит и бронхит (C*)	1	5	1	6,3	2	12,5
Глоссит и бронхит (C*) гайморит (A**, A [^] , P***)	—	—	1	6,3	—	—
Глоссит и бронхит (C*, P***)	—	—	1	6,3	—	—
Глоссит и бронхит (A**)	—	—	1	6,3	—	—
Глоссит и бронхит (C*, A**)	—	—	1	6,3	1	—
Пневмония (C*, A**, P***), глоссит и гайморит	—	—	—	—	1	6,3
Итого:	6	30	13	81,3	14	87,5

C* — *C. albicans*, A** — *A. fumigatus*, P*** — *Penicillium*, A[^] — *A. flavus*; n — число обследованных в данной группе.

По мере нарастания степени тяжести основного заболевания увеличивается частота микопатологии, возрастает количество системных форм, в т. ч. микст-микозов. Больные со среднетяжелым течением по частоте и клиническим проявлениям микопатологии существенно не отличаются от больных с тяжелым течением.

Также была выделена группа без микопатологии из 9 больных, но с наличием антигенемии в крови *C. albicans*, *A. fumigatus*. Среди них было 5 детей с легким течением МВ (у 3 больных — *C. albicans* и у 2 — *A. fumigatus*), 3 — со среднетяжелым течением (у 2 — *C. albicans*, у 1 — *A. fumigatus*), 1 (*C. albicans*) — с тяжелым течением МВ. Повышенная ($\geq 10^5$ КОЕ/г) колонизация грибами рода *Candida* кишечного содержимого наблюдалась у 27 (51,9 %) больных из 52 обследованных. Она отмечена у 11 больных с тяжелым течением МВ, у 7 — со среднетяжелым и у 9 — с легким. Следовательно, с нарастанием тяжести основного заболевания увеличивается колонизация кишечника грибами рода *Candida*, что может привести к развитию антигенемии, а далее — микоза.

В динамике с интервалом от 2 до 12 мес. было проведено повторное микологическое обследование у 29 больных, результаты которого представлены в табл. 4.

При повторном микологическом исследовании выявили микопатология у 21 (72,4 %) из 29 обследованных. Из табл. 4 следует, что, как и при первичном обследовании, увеличивается частота и расши-

ряется спектр микопатологии по мере нарастания тяжести МВ (АБЛА и др.). Микст-микозы (*C. albicans*, *A. fumigatus*, *Penicillium*) наблюдали у 16 (76,2 %) из 21 больных с микопатологией.

Таким образом, в динамике при повторном обследовании продолжает нарастать значимость микст-микотических поражений и системных форм микозов.

Повышенная ($\geq 10^5$ КОЕ/г) колонизация кишечника грибами рода *Candida* выявлена у 19 (65,5 %) из 29 обследованных, из них у 9 — с тяжелым течением, у 6 — со среднетяжелым и у 4 — с легким течением МВ. У 6 больных без микопатологии была выявлена антигенемия. Из них у 5 больных — легкое течение (*C. albicans* у 3, *A. fumigatus* у 2), у 1 (*C. albicans*, *A. fumigatus*) — среднетяжелое течение основного заболевания.

Анализ результатов обследования больных позволил разработать диагностический алгоритм микопатологии у больных с МВ (рис. 4), способствующий своевременной диагностике и определению тактики лечения.

Антифунгальная терапия показана при микотических инфекциях или сочетании микоза с микоаллергозом, но не при респираторном аллергозе. Помимо базисной терапии МВ больные получали антифунгальные препараты. Для лечения 5 больных на протяжении 8 госпитализаций (с кандидозом бронхов, эзофагитом, глосситом) применяли Дифлюкан в дозе 5 мг/кг в сутки или Медофлюкон в суточной дозе 8 мг/кг (не более 200 мг). У всех больных отмечали

Микопатология у больных МВ при повторном обследовании

Нозологическая форма	Степени тяжести МВ					
	Легкая (n = 9)		Средняя (n = 8)		Тяжелая (n = 12)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Глоссит	1	11,1	—	—	—	—
Бронхиты:						
(C*)	—	—	—	—	1	8,3
(C*, A**)	1	11,1	5	62,5	2	16,7
(C*, A**, P***)	—	—	—	—	1	8,3
(C*, P***)	—	—	—	—	1	8,3
Пневмония (C*, A**, P***)	—	—	—	—	1	8,3
Глоссит и бронхит (C*)	1	11,1	—	—	—	—
Глоссит и бронхит (C*, A**)	—	—	—	—	1	8,3
Глоссит и бронхит (C*, A**, P***)	—	—	—	—	1	8,3
Глоссит, эзофагит и бронхит (C*)	—	—	—	—	1	8,3
Глоссит, эзофагит и бронхит (C + A**)	—	—	—	—	1	8,3
Бронхит (C* + A**) и бронхиальная астма с сенсibilизацией (C* + A** + P***)	—	—	1	12,5	1	8,3
АБЛА	—	—	—	—	1	8,3
Итого:	3	33,3	6	75	12	100,0

C* — *C. albicans*, A** — *A. fumigatus*, P*** — *Penicillium*. АБЛА — аллергический бронхолегочный аспергиллез.

отмечали положительный эффект на 5–6-й день, при бронхите к 9–10-му дню. В результате применения Дифлюкана (Медофлюкона) отмечали положительную динамику: купирование БОС, одышки, катаральных симптомов в легких, появление светлой мокроты, улучшение рентгенологической картины (уменьшение количества хлопьевидных теней у 1 человека), разрешение микотических налетов на слизистых оболочках пищевода, полости рта, прекращение рвоты, увеличение массы тела, улучшение общего состояния. Побочных эффектов не отмечено.

При системных микст-микозах (*C. albicans*, *A. fumigatus* и др.) антифунгальную терапию применяли у 11 больных. Применяли Фунгизон внутривенно из расчета 0,6 (0,8) — 1 мг/кг в сутки. Препаратом второго выбора был Орунгал в суточной дозе 5 мг/кг (не более 200 мг в сутки). В качестве местной антифунгальной терапии использовали Фунгизон (ингаляционно) 12–15 мг/кг, курсом 8–10 ингаляций. Клинико-лабораторный эффект наступал через 6–9 суток: отмечалось купирование катаральных симптомов в легких, уменьшение объема мокроты, изменение ее цвета на более светлый, купирование кровохарканья, улучшение отхождения мокроты, улучшение рентгенологической картины (расправление ателектаза), нормализация температуры, снижение тяжести обострения и продление ремиссии. Из

побочных эффектов отмечали рвоту у одного больного и повышение активности аланинаминотрансферазы в 2 случаях. У 4 больных отсутствовал эффект от антифунгальной терапии (Орунгал) в связи с низкой чувствительностью (МИК 100,0–50,0 мкг/мл биосубстрата) микобиоты к данному препарату, который с положительным эффектом был заменен на Фунгизон. Полученные нами положительные результаты позволяют считать целесообразным применение этих препаратов в комплексной терапии МВ.

Выводы

1. Больные МВ, особенно со среднетяжелым, тяжелым течением и смешанной формой, являются пациентами высокой степени риска по развитию пневмомикозов и микоаллергозов.
2. Микопатология была выявлена при легком течении МВ в 40 %, при среднетяжелом — в 87,5 %, тяжелом — в 93,8 %. Легкому течению мукковисцидоза свойственны поверхностные и системные микозы, обусловленные грибами рода *Candida* (75 %). В тоже время при среднетяжелом и тяжелом течении с наибольшей частотой отмечаются микст-микозы (78,6–80 %), обусловленные дрожжеподобными грибами и плесневой группой, системные микозы, аллергический бронхолегочный аспергиллез.

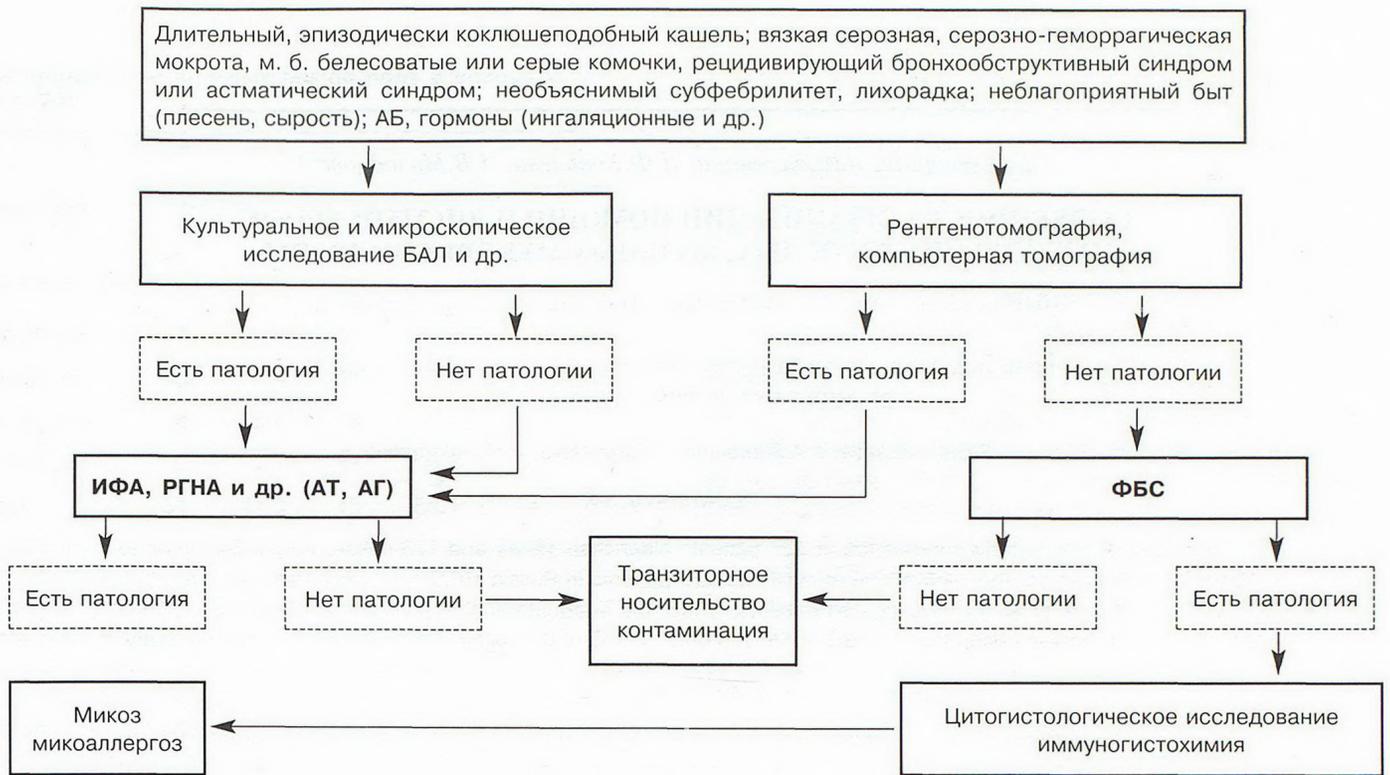


Рис. 4. Диагностический алгоритм респираторных микозов и микоаллергозов при МВ

3. Микопатология при муковисцидозе развивалась на фоне иммунных нарушений, которые носили разнонаправленный характер в Т-, В-клеточном и макрофагальном звеньях.
4. В группе со среднетяжелым (75 %) и тяжелым (100 %) течением заболевания высок процент специфической сенсибилизации к грибам рода *S. albicans*, *A. fumigatus*, *Penicillium spp.*
5. В базисную терапию МВ в зависимости от микобактерии рекомендовано включать местную и системную антифунгальную терапию (Фунгизон и др.), эффективность которой зависит от чувствительности микобактерии.
При кандидоинфекции (*S. albicans*) эффективен Дифлюкан в суточной дозе 5 мг/кг (не более 200 мг), курсом 14–30 дней. При микст-микотических инфекциях (*S. albicans* и *A. fumigatus*) — проведение курса лечения Фунгизоном в суточной дозе 0,6–1,0 мг/кг № 15 или Орунгалом в суточной дозе 5 мг/кг (не более 200 мг) в течение 14–30 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Нестеренко В.Н., Мезерницкий Ю.А. Хронические бронхолегочные болезни у детей как проблема современной педиатрии. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1998; 3: 10–16.
2. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы): Метод. рекомендации / Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонина О.И. и др. 2-е изд. М.; 1997.

3. Вишнякова Л.А., Желенина Л.А., Марзавина О.В., Гембицкая Т.Е. Этиология инфекционного процесса при легочной и смешанной форме муковисцидоза у детей. Вестн. РАН 1995; 9: 57–60.
4. Романенко О.П. Распространенность муковисцидоза и опыт организации лечебно-профилактической помощи больным в Северо-Западном регионе России: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 1996.
5. Романюк Ф.П. Микозы у детей, вызываемые условно-патогенными грибами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1998.
6. Гамилля Мохамед Абдо Саид. Респираторные микоаллергозы и пневмомикозы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2000.
7. Шабалова Л.А., Власенко С.Ю., Симонова О.И. и др. Аллергический бронхолегочный аспергиллез у детей с муковисцидозом. Педиатрия 1999; 1: 44–49.
8. Knutsen A.P., Mueller K.R., Hutcheson P.S., Slavin R.G. Serum anti-aspergillus fumigatus antibodies by immunoblot and ELIS A in cystic fibrosis with allergic bronchopulmonary aspergillosis. J. Allergy Clin. Immunol. 1994; 93 (5): 926–931.
9. Amitani R., Murayama T., Nawada R. et al. Aspergillus culture filtrates and sputum sols from patients with pulmonary aspergillosis cause damage to human respiratory ciliated epithelium in vitro. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1681–1687.
10. Becker J.W., Burke W., McDonald G. et al. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopy in adult patients with cystic fibrosis. Chest 1996; 109 (6): 1536–1540.
11. Milla C.E., Wielinski C.L., Regelman E.W. Clinical significance of the recovery of aspergillus species from the respiratory secretions of cystic fibrosis patients. Fed. Pulmonol. 1996; 21: 6.
12. Paul K.D., Leupold W., Blaschke-Hellmessen R. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in patients with cystic fibrosis (CF): clinical significance, diagnosis and therapy. Mycoses 1996; 39 (suppl.1): 55–58.

Поступила 28.05.01