

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993
УДК 616.233-007.272-06:616.24-002.828

Е. И. Шмелев, И. Р. Дорожкова, Н. К. Гасанов

ГРИБКОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Центральный НИИ туберкулеза Российской АМН

FUNGAL INFECTION IN PATIENTS WITH THE BRONCHIAL OBSTRUCTIVE SYNDROME

E. J. Shmelev, I. R. Dorjkova, N. K. Gasanov

summary

Features of clinical and functional relations of fungal superinfection were studied in patients with the bronchial obstructive syndrome (BOS) of following nature: fibrosing alveolitis, bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis. Moreover, the comparison of the effectivity of different methods of antifungal therapy was carried out.

345 patients with BOS were investigated. The essential worsening of the basal disease course was determined in addition of fungal infection, that is most expressed in functional parameters of respiration.

Results of cultural sputum investigation are the most reliable diagnostic criterion of fungal superinfection, while using clinical parameters it is possible only to assume the superinfection.

The maximal efficiency of antifungal therapy with antifungal chemicals in accompany with plasmaferesis was determined. Isolated immunostimulation in its turn leads to fungal invasion mutation in patients with BOS.

резюме

В работе изучены особенности клинических и функциональных проявлений грибковой суперинфекции у больных бронхообструктивным синдромом разной природы: фиброзирующими альвеолитами, бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом, а также проведено сравнение эффективности разных методов противогрибковой терапии.

Исследовано 345 больных бронхообструктивным синдромом. Установлено существенное отягощение течения основного заболевания при присоединении грибковой инфекции, что наиболее выражено в функциональных показателях дыхания. Наиболее надежными диагностическими критериями грибковой суперинфекции являются результаты культурального исследования мокроты, в то время как по клиническим признакам можно лишь предположить грибковую суперинфекцию.

Установлена максимальная эффективность противогрибковой терапии при сочетании антифункциональных химиопрепаратов с плазмаферезом. Изолированная иммуностимуляция же ведет к изменению грибковой инвазии у больных бронхообструктивным синдромом.

Для большинства хронических рецидивирующих заболеваний органов дыхания характерны различные нарушения иммунной реактивности, которые в значительной мере определяют особенности прогрессирования заболевания, в том числе и присоединение суперинфекции [4, 5, 8, 11].

Среди возможных агентов вторичной инфекции особое место занимают грибы — классические представители условно-патогенной флоры, одним из условий размножения которых является иммунная недостаточность организма. Известен большой диапазон форм взаимоотношений гри-

бов с макроорганизмом человека — от безобидного носительства до тяжелых диссеминированных форм заболевания. Однако до сих пор многие вопросы диагностики и лечения вторичной грибковой инфекции остаются неизученными.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей грибковой суперинфекции у больных с бронхообструктивным синдромом различного генеза.

Обследовано 345 больных с бронхообструктивным синдромом, у 85 из которых диагностированы фиброзирующие альвеолиты (ФА), у

Таблица 1

Результаты культуральных исследований больных с бронхообструктивным синдромом

Нозологические формы	Группы больных	Число больных	Выделены грибы рода				
			Aspergillus fumigatus	Aspergillus niger	Penicillium	Candida	Hypodermium
ФА	1-я	16	14	—	—	2	—
	2-я	15	9	1	1	2	2
БА	1-я	23	20	—	1	2	—
	2-я	16	10	1	—	4	1
ХОБ	1-я	20	12	—	2	6	—
	2-я	16	5	2	1	8	—
Всего...		106	70	4	5	24	3

132 — бронхиальная астма (БА) и у 128 — хронический обструктивный бронхит (ХОБ).

В зависимости от результатов повторных (не менее трех дней подряд) культуральных исследований мокроты обследованные лица разделены на три группы. В 1-ю группу вошли больные, у которых в 1 мл мокроты обнаруживался рост не менее 10³ колоний плесневых грибов или не менее 10³ дрожжеподобных грибов рода Candida. Эти показатели в соответствии с литературными данными [1—3, 8, 11] считались диагностически значимыми. Больные этой группы объединены признаком массивного выделения грибов.

Во 2-ю группу вошли больные с положительными результатами культуральных исследований, но с показателями, ниже указанных диагностически значимых цифр. Они составили группу со скудным выделением грибов.

В 3-ю группу вошли лица с отрицательными результатами повторных культуральных исследований.

Больным 1-й и 2-й групп проведены серологические исследования для обнаружения антител к грибам методом двойной диффузионной преципитации в агаровом геле (РП) по О. Ouchterlony [9], методом контриммуноэлектрофореза (КИФЭ) с применением набора антигенов плесневых и дрожжеподобных грибов разной видовой и родовой принадлежности производства лаборатории грибов ЦНИИТ АМН РФ. Помимо серологических тестов, этим больным ставили внутрикожные пробы с грибковыми аллергенами производства Казанского НИИ эпидемиологии. Специальное микологическое обследование проводили до начала лечения, в процессе и по завершении лечения.

Все больные получали общепринятые лечебные программы в соответствии с нозологической принадлежностью. Наряду с этим, больные 1-й группы (с массивным выделением грибов) получали три специальные антимикотиче-

Таблица 2

Результаты серологических исследований больных с бронхообструктивным синдромом

Нозологические формы	Группы больных	Число больных	Число серопозитивных больных	
			РП	КИФЭ
ФА	1-я	16	12	7
	2-я	15	3	1
БА	1-я	23	14	9
	2-я	16	4	2
ХОБ	1-я	20	9	8
	2-я	16	2	—
Всего...		106	44	27

ские лечебные программы.

Первая программа включала использование антимикотических препаратов (низорал, амфоглюкамин) в течение 3—4 недель.

Вторая программа сочетала применение антимикотических препаратов с плазмаферезом (3—4 операции) в те же сроки.

Третья программа заключалась в применении иммуностимуляторов (тактивин, тималин), но без использования антимикотических средств.

Оценку эффективности антимикотической терапии проводили по результатам повторных культуральных исследований и по общепринятым клиническим критериям эффективности лечения больных соответствующих нозологических форм. Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке.

Из 345 обследованных положительные результаты культуральных и серологических исследований получены у 106 больных. Из них 59 человек отнесены в 1-ю группу с массивным выделением грибов, 47 — по 2-ю группу со скудным выделением грибов.

Таблица 3

Результаты внутрикожных проб у больных с бронхообструктивным синдромом

Нозологические формы	Группы больных	Число больных	Интенсивность кожных проб		
			+	++	+++
ФА	1-я	15	1	4	3
	2-я	14	1	—	—
БА	1-я	21	2	5	1
	2-я	16	2	1	1
ХОБ	1-я	20	3	2	1
	2-я	16	—	—	—
Всего...		102	9	12	6

Примечание. Один плюс — инфильтрат размером 9—19 мм, два плюса — инфильтрат размером 20—29 мм, три плюса — инфильтрат размером более 30 мм.

Основные показатели функции внешнего дыхания у больных с бронхообструктивным синдромом с положительными результатами культуральных микологических исследований

Нозологические формы	Группы больных	Число больных	Показатели ФВД, % от должной величины				
			ЖЕЛ	ОФВ ₁	МСВ ₇₅	МСВ ₅₀	МСВ ₂₅
ФА	1-я	16	48,3±4,8	42,1±3,6	36,2±3,1	33,2±2,4	26,5±1,8
	2-я	15	69,2±4,7	63,3±7,0	54,4±6,1	42,8±3,5	34,6±2,1
	<i>p</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05
БА	1-я	23	63,6±3,8	44,8±4,4	28,7±4,4	20±2,4	18,9±2,3
	2-я	16	72,9±2,5	62,3±4,3	43,5±5,6	33,1±4,3	29,6±4,6
	<i>p</i>		<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05
ХОБ	1-я	20	72,9±3,9	59,2±6,2	43±6,8	37,3±6,1	29,3±5,0
	2-я	16	71,6±4,3	62,3±4,4	43,5±5,6	33,1±4,3	29,6±4,6
	<i>p</i>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Как следует из материалов исследования (табл. 1) у большинства больных выявлены аспергиллы. При этом различия в числе лиц 1-й и 2-й групп незначительны.

Серологическое исследование определяло циркулирующие в крови антитела к грибам далеко

не у всех больных 1-й и 2-й групп (табл. 2), однако число серопозитивных лиц среди больных 1-й группы (59,32 %) оказалось существенно большим, чем среди лиц 2-й группы (19,5 %, $p < 0,01$).

Внутрикожные пробы (табл. 3) давали положительные результаты еще реже, чем серологические, как у больных 1-й, так и 2-й групп. В то же время тенденция доминирования положительных результатов в 1-й группе сохранялась.

Тщательный анализ особенностей клинической симптоматики заболевания не позволил выявить симптомы, патогномоничные для грибковой суперинфекции. В то же время средняя продолжительность заболевания в 1-й группе превышала таковую у больных 2-й группы. Среди больных ФА продолжительность заболевания в 1-й группе составила $4,12 \pm 0,36$ года, во 2-й группе $2,6 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), среди больных БА соответственно $9,17 \pm 0,9$ и $7,8 \pm 0,5$ года ($p < 0,01$) и среди больных ХОБ $11,4 \pm 1,3$ и $9,7 \pm 0,6$ года ($p < 0,05$).

Число лиц, постоянно принимавших глюкокортикоиды, в 1-й и во 2-й группах существенно не отличалось (соответственно 30 из 59 и 16 из 47).

Исследование биохимических маркеров активности воспалительного процесса и показателей неспецифической иммунной реактивности (РБТ с ФГА, тесты розеткообразования, уровень сывороточных иммуноглобулинов) не выявило существенных различий в 1-й и 2-й группах.

Изучение основных показателей функции внешнего дыхания (табл. 4) установило у больных ФА и БА 1-й группы более выраженные нарушения рестриктивного (снижение ЖЕЛ) и обструктивного (ОФВ₁, МСВ₇₅₋₅₀₋₂₅) характера.

Результаты микологического исследования после применения различных программ антимикотического лечения представлены в табл. 5.

Сочетанное использование антимикотической терапии и плазмафереза позволило достигнуть

Таблица 5

Результаты микологического исследования после лечения больных с бронхообструктивным синдромом

Нозологические формы	Лечебные программы	Число больных	Результаты количественного микологического исследования мокроты			
			отсутствие грибов	уменьшение количества грибов	без изменений	увеличение количества грибов
ФА	Антимикотическая химиотерапия	5	3	1	1	—
	Антимикотическая химиотерапия + плазмаферез	9	8	1	—	—
	Иммуностимуляция	2	—	—	1	1
БА	Антимикотическая химиотерапия	7	4	2	—	1
	Антимикотическая химиотерапия + плазмаферез	13	12	1	—	—
	Иммуностимуляция	3	—	1	2	—
ХОБ	Антимикотическая химиотерапия	15	11	3	1	—
	Антимикотическая химиотерапия + плазмаферез	—	—	—	—	—
	Иммуностимуляция	5	—	1	2	2
Всего...		59	38	10	7	4

Сравнительные показатели ФВД у больных с бронхообструктивным синдромом, выделяющих грибы, до и после лечения

Клинический диагноз и группы больных	Чис- ло боль- ных	Показатели ФВД, % от должной величины				
		ЖЕЛ	ОФВ ₁	МСВ ₇₅	МСВ ₅₀	МСВ ₂₅
ФА						
1-я гр. до лечения	16	48,3±4,8	42,1±3,6	36,2±3,1	33,2±2,4	27,5±1,8
после лечения		64,7±4,3	58,4±4,8	47,9±2,6	41,9±1,8	38,8±3,1
<i>p</i>		<0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
2-я гр. до лечения	15	74,2±4,7	63,3±7,0	54,4±5,2	42,8±4,7	34±5,1
после лечения		81,6±3,4	68,5±4,1	54,4±3,1	44,1±5,1	32,4±2,1
<i>p</i>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
БА						
1-я гр. до лечения	23	63,6±3,8	44,8±4,4	28,7±4,4	20±2,9	18,9±2,3
после лечения		80,2±3,5	62±4,2	41,5±4,2	31,2±3,6	28,1±3,3
<i>p</i>		<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05
2-я гр. до лечения	16	70,7±5,6	53,7±4,9	31,7±3,6	23,5±3,0	22,2±2,6
после лечения		75±4,6	56,2±5,9	33,5±4,9	25,2±4,1	23,6±3,8
<i>p</i>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ХОБ						
1-я гр. до лечения	20	72,9±3,9	59,2±6,2	43±6,8	37,3±6,1	29,3±6,0
после лечения		83,2±3,8	73,5±4,8	58,6±5,1	52,8±5,0	45,9±5,9
<i>p</i>		<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
2-я гр. до лечения	16	71,6±4,3	62,3±4,4	43,5±5,6	33,1±4,3	29,6±4,6
после лечения		72,5±5	63,8±5,3	45±5,4	35,3±4	32,8±4,2
<i>p</i>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

наилучших результатов. У всех больных получен положительный эффект. Причем из 22 больных только у 2 наблюдалось уменьшение числа грибов, а у остальных 20 человек выделение грибов полностью прекратилось.

Обратная картина наблюдалась при использовании третьей программы лечения: у 4 сохранились прежние показатели, а у 3 — число выделяемых грибов увеличилось. Это послужило основанием для прекращения использования иммуномодуляторов в лечении грибковой инфекции и ограничило численность этой подгруппы 10 больными.

Промежуточное место по эффективности занимает вторая программа противогрибковой терапии, которая дала лучшие результаты у больных ХОБ.

Средний срок достижения ремиссии при полном исчезновении грибов оказался значительно короче ($21,9 \pm 1,2$ дня), чем при сохранении грибковой инфекции ($32,7 \pm 3,1$ дня) ($p < 0,01$).

Наибольшую информацию об эффективности лечения больных с использованием противогрибковой терапии дает сравнение результатов исследования показателей функции внешнего дыхания после лечения (табл. 6). Под влиянием противогрибковой терапии у больных 1-й группы произошло существенное восстановление как показателей ЖЕЛ, так и основных показателей бронхиальной проходимости. У больных 2-й группы такого улучшения функциональных показателей не отмечено.

Таким образом, проведенное обследование больных ФА, БА, ХОБ, объединенных общим призна-

ком — наличием выраженной бронхиальной обструкции, продемонстрировало некоторые особенности возникновения у них грибковой суперинфекции, которая наблюдалась у 1/3 больных. Нами не получены строгие корреляции между результатами культуральных, серологических и аллергологических исследований. Вероятно, меньшая информативность серологических и аллергологических методов по сравнению с культуральными исследованиями обусловлена не только их меньшей разрешающей способностью, но и феноменом иммунной недостаточности, на фоне которой у этой категории больных развивается грибковая инфекция.

Это дает основания считать более информативными результаты культуральных исследований. Данные серологических исследований дают важную дополнительную информацию и являются решающим подтверждением активного участия грибковой инфекции в заболевании. Аллергологические тесты наименее информативны, они характеризуют состояние индивидуальной кожной реактивности пациента.

Анализ клинической симптоматики не позволил выявить специфические диагностические критерии грибковой суперинфекции. По-видимому, симптоматика основного заболевания маскирует проявления грибковой специфичности. В то же время несомненным является тот факт, что при наличии грибковой суперинфекции основное заболевание приобретает более тяжелое течение. Об этом свидетельствуют не только клинические наблюдения, но и результаты функциональных исследований.

Сравнительное изучение разных методов лечения грибковой инфекции установило наибольшую эффективность лечения при сочетании специфической химиотерапии с плазмаферезом. Это можно объяснить известным бронходилатирующим эффектом плазмафереза [6] и улучшением под его влиянием микроциркуляции, что способствует лучшему проникновению химиопрепаратов в зону грибкового поражения.

Другой важный факт, полученный в работе, — это отсутствие лечебного эффекта от использования изолированной иммуностимуляции, что свидетельствует о необходимости использования специфических антимикотических средств у этой категории больных при наличии у них грибковой инфекции.

Выводы

1. Вторичная грибковая инфекция у больных с бронхообструктивным синдромом значительно отягощает течение основного заболевания и диагностируется в основном по результатам микологических исследований.

2. Наличие вторичной грибковой инфекции существенно усугубляет нарушения ФВД при бронхообструктивном синдроме.

3. При бронхообструктивном синдроме наиболее эффективно лечение грибковой суперинфекции сочетанием противогрибковой терапии с плазмаферезом.

4. Иммуностимулирующая терапия у больных с бронхообструктивным синдромом не ведет к подавлению грибковой инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорожкова И. Р. Аспергиллез в клинико-бактериологическом аспекте // Пробл. туб.— 1967.— № 7.— С. 81—86.
2. Дорожкова И. Р. Лабораторная диагностика аспергиллеза // Там же.— 1970.— № 11.— С. 72—77.
3. Дорожкова И. Р. Лабораторная диагностика кандидоза и аспергиллеза: Справочник фтизиатра.— М., 1975.— С. 112—116.
4. Минскер О. Б., Ведмеденко Л. Ф. Кандидоз и другие глубокие микозы как причина и следствие интенсивной терапии // Анестезиологическое и реанимационное обеспечение больных при неотложных состояниях / Под ред. А. Д. Белявского.— Ростов-н/Д., 1986.— С. 7—9.
5. Караев З. О., Яробкова Н. Д., Быков В. Л. Микозы легких: Лекция для врачей-слушателей.— Л., 1988.— С. 9.
6. Шмелев Е. И., Мелентьева Е. М., Шмелева Т. К., Петров М. М. Лимфоцитаплазмаферез в лечении больных гормонозависимой формой инфекционно-аллергической бронхиальной астмы // Пробл. туб.— 1988.— № 10.— С. 42—46.
7. Biguet J., Tran Van Ky P., Andrien S. et al. // Ann. Inst. Pasteur.— 1964.— Vol. 107.— P. 72.
8. Ceppa P., Chiaramondia M., Colacino R., Ravetti G. L., Mazzoni A. Rilievi anatopatologici sulle infezioni da miceti. Considerazioni sul loro incremento e rilievi microbiologici // Minerva Med.— 1985.— Vol. 7, N 45/46.— P. 2179—2187.
9. Ouchterlony O. // Acta Path. Microbiol. Scand.— 1949.— Vol. 26.— P. 507.
10. Treger T. R., Vischer D. W., Bartlett M. S., Smith I. W. Diagnosis of pulmonary infection caused by Aspergillus: Usefulness of respiratory cultures // J. Infect. Dis.— 1985.— Vol. 152, N 3.— P. 572—576.
11. Vileiri D. F., Van Saene H. K. F., Miranda D. R. Invasive pulmonary aspergillosis after near-drowning // Intensive Care Med.— 1984.— Vol. 10, N 4.— P. 203—204.

Поступила 18.01.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-008.47-092

Т. Н. Бодрова, Ф. Ф. Тетенев К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОДЫШКИ

Томский медицинский институт

NOTES OF DYSPNEA PATHOGENESIS

T. N. Bodrova, T. T. Tetenev

summary

In most cases, dyspnea pathogenesis remains studied insufficiently. Comparison was carried out of the expression extent of dyspnea, of the common respiration work (CRW), and betha-endorphine concentration in blood in 25 patients with infectional-allergic asthma, chronic obstructive, bronchitis, and pulmonary hyperinflation. Dyspnea was classified on Dembo scale. During the first degree of dyspnea, CRW was 0.85e.069 kgM/min, betha-endorphine concentration achieved 11.e2.26 pmoll/l, that exceeded. 28e.045 and 4.45e.81 of normals respectively. During the second degree of dyspnea, CRW was 1.24e.089, and betha-endorphine concentration was 15.1e3.49, and during the third one, it was 2.68e.81 kgM/min and 19.1e2.46 pmoll/l respectively. It was speculated that the betha-endorphine concentration increase in blood influences on the level of increased load perception and on dyspnea sence formation.