

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Жучков Михаил Валерьевич

ВЛИЯНИЕ МИКОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И НОГТЕЙ НА
ПОКАЗАТЕЛИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

14.01.04 – Внутренние болезни
14.01.10 – Кожные и венерические болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Ракита Дмитрий Романович

кандидат медицинских наук, доцент
Ермошина Надежда Петровна

Рязань – 2017

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБП – антибактериальные препараты;
- БА – бронхиальная астма;
- БГ – бронхиальная гиперреактивность;
- ГКС – глюкокортикостероиды;
- ДДБА – длительнодействующие бета-2-агонисты;
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких;
- ИМТ – индекс массы тела;
- ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды;
- КДБА – короткодействующие бета-2-агонисты;
- КЖ – качество жизни;
- КИ – клиническая часть КИОТОС;
- КИОТОС – клинический индекс оценки тяжести онихомикоза Сергеева;
- МОС_{25%} – максимальная объемная скорость на уровне 25% ФЖЕЛ;
- МОС_{50%} – максимальная объемная скорость на уровне 50% ФЖЕЛ;
- МОС_{75%} – максимальная объемная скорость на уровне 75% ФЖЕЛ;
- МПК – минимальная подавляющая концентрация;
- НЛР – нежелательные лекарственные реакции;
- ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду;
- ПГ – подногтевой гиперкератоз;
- ПСВ – пиковая скорость выдоха;
- РИ – ростовая часть КИОТОС;
- СХР – синдром хронической руброфитии;
- ФВД – функция внешнего дыхания;
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;
- АСТ -Asthma Control Test;
- AQ-20 – Asthma Quality-20;
- C. albicans – Candida albicans;
- E. floccosum – Epidermophyton floccosum;

ERS – European Respiratory Society;

GINA – Global INitiative for Asthma;

GOAL – Gaining Optimal Asthma Control;

Tr. rubrum – Trichophyton rubrum;

Tr. interdigitale – Trichophyton mentagrophytes variant interdigitale;

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	6
Глава 1. Обзор литературы	12
1.1. Современные взгляды на проблему коморбидности бронхиальной астмы и грибковой патологии кожи и ногтей	12
1.2. Современные аспекты эпидемиологии, этиологии и патогенеза онихомикоза	17
1.3. Местная, системная и комбинированная терапии онихомикоза	20
1.4. Концепция контроля бронхиальной астмы и «АСТ» как новый инструмент оценки состояния данной категории пациентов	24
Глава 2. Материалы и методы исследования	29
2.1. Определение показателя контроля симптомов бронхиальной астмы	29
2.2. Исследование функции внешнего дыхания пациентов	32
2.3. Оценка микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов с бронхиальной астмой к возбудителям микозов стоп и онихомикозов	34
2.4. Оценка клинических характеристик онихомикоза (КИОТОС)	36
2.5. Идентификация возбудителей грибковой инфекции кожи и ногтей у коморбидных больных	39
2.6. Дизайн исследования	42
2.7. Статистическая обработка материалов исследования	48
Глава 3. Клиническая характеристика больных	50
Глава 4. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у коморбидных больных с различными клиническими и этиологическими формами микозов стоп и онихомикозов	59
Глава 5. Клинические предикторы микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов с бронхиальной астмой и микотическим поражением стопы	86
Глава 6. Клинико - инструментальные показатели степени тяжести бронхиальной астмы и контроля симптомов заболевания в динамике	99

лечения микозов стоп и онихомикозов

Глава 7. Обсуждение полученных результатов	114
Выводы	123
Практические рекомендации	124
Список литературы	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Согласно результатам исследования ISSAC, распространенность бронхиальной астмы на территории Российской Федерации находится в диапазоне от 5,6% до 7,3% [8]. Несмотря на внедрение в клиническую практику международных документов, регламентирующих тактику ведения пациентов с бронхиальной астмой, число больных с тяжелыми формами данного заболевания постоянно растет [57]. Среди большого числа причин, приводящих к такому стремительному росту неконтролируемой астмы, находится увеличение числа больных в возрастной группе старше 50 лет. Последнее, в свою очередь, приводит к значительной полиморбидности у данной категории пациентов, а значит, и потенциальной возможности влияния имеющейся сопутствующей патологии на показатели тяжести течения БА, эффективность противоастматической терапии и прогноз данного респираторного заболевания [10]. К такой сопутствующей патологии в настоящее время относят достаточно широкий круг заболеваний, таких как: эссенциальная артериальная гипертензия, кишечный дисбиоз, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, респираторные вирусные инфекции и т.д. [21]. Среди этого весьма гетерогенного перечня клинических состояний, не последнее место занимает грибковая патология стопы, ассоциированная с соответствующей микогенной сенсibilизацией у коморбидных пациентов, страдающих БА [36, 50]. Несмотря на обилие публикаций, посвященных вопросам диагностики и терапии микогенной БА, большая часть из них посвящена грибковой аллергии на микромицеты как в окружающем воздухе, так и во внутренней среде жилых помещений [3, 5, 29]. В то время как, микогенной бронхиальной астме, ассоциированной с грибковой патологией кожи и ее придатков, преимущественно дерматофитной этиологии, уделяется незаслуженно меньшее внимание [1,14].

Влияние микогенной сенсibilизации на частоту обострений, показатели контроля симптомов и эффективность терапии БА у коморбидных пациентов с персистирующей грибковой инфекцией стопы, является весьма актуальной

проблемой, учитывая колоссальную распространенность последней. Так, по данным многоцентровой программы «Ахиллес», частота выявления грибковой патологии стопы составляет 8,9%, а распространенность онихомикоза в старших возрастных группах 15% [33]. Таким образом, можно предполагать существенный вклад грибковой патологии кожи и ее придатков в структуру коморбидности у пациентов страдающих БА [35].

Как показывают результаты немногочисленных наблюдений, дерматофитийная микогенная сенсibilизация у пациентов бронхиальной астмой может оказывать значительное влияние на степень респираторного воспаления и, соответственно, тяжесть симптомов астмы [26].

Цель и задачи исследования

Целью данной работы было изучение клинико - инструментальных показателей степени тяжести и контроля симптомов бронхиальной астмы у пациентов с микотическим поражением стопы, а так же изменения этих показателей в динамике лечения грибковой инфекции у коморбидных пациентов имеющих микогенную сенсibilизацию.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности клинического течения бронхиальной астмы у коморбидных больных с различными клиническими и этиологическими формами микозов стоп и онихомикозов.
2. Выявить маркеры микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов страдающих бронхиальной астмой и микозом стоп (онихомикозом).
3. Изучить клинико - инструментальные показатели степени тяжести бронхиальной астмы и контроля симптомов заболевания в динамике лечения микозов стоп и онихомикозов.
4. Выявить клинические предикторы микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов с бронхиальной астмой и микотическим поражением стопы.

Научная новизна

В исследовании впервые было показано, что показатели функции внешнего дыхания и контроля симптомов бронхиальной астмы у коморбидных пациентов, страдающих различными клиническими формами и этиологическими вариантами грибкового поражения стопы, были существенно ниже по сравнению с контрольной группой пациентов БА, не имеющих микотической патологией. В исследовании впервые были выявлены клинические предикторы выявляемой иммунологически верифицированной микогенной сенсibilизации к *Tr.rubrum* у данной категории коморбидных больных. К ним относились частые рецидивы интертригинозного микоза, *id* – реакции, онихомикоз кистей, гипертрофическая форма онихомикоза любой локализации с выраженным субунгвинальным гиперкератозом. Дана оценка влиянию системной антимикотической терапии в комбинации со стандартной противоастматической терапией на тяжесть течения БА у коморбидных пациентов с микотической патологией стопы. Установлен значительно больший прирост показателей контроля астмы и ФВД в ответ на системные антимикотики у коморбидных пациентов БА с клиническими предикторами трихофитийной сенсibilизации, по сравнению с контрольной группой (коморбидных больных, не получавших системные антимикотики).

В исследовании впервые была изучена корреляционная связь между показателями ФВД, суточной вариабельности ПСВ, контроля симптомов астмы по данным АСТ и клиническими характеристиками микотической патологии стопы. В результате исследования были выявлены статистически достоверные различия показателей тяжести течения астмы в зависимости от длительности микотического анамнеза, установленного анамнестически, выраженности микогенной сенсibilизации (величина специфических IgE в плазме крови). Так же были выявлены корреляционные взаимоотношения, свидетельствующие о том, что «объем грибкового резервуара» в области стопы и длительность данного патологического процесса так же могут быть вероятными предикторами клинически – значимой микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов БА.

В исследовании была установлена эффективность и безопасность антифунгальной терапии тербинафином и итраконазолом (в режиме «пульс-терапии») у коморбидных пациентов с БА и грибковой патологией стопы. В проспективном наблюдении была выявлена возможность влияния такого рода терапии на показатели контроля симптомов респираторного заболевания у коморбидных пациентов, имеющих хотя бы один из обсуждаемых выше клинических предикторов микогенной сенсibilизации. Была подтверждена гипотеза о существовании предикторов микогенной сенсibilизации и клинической эффективности антимикотической терапии у коморбидных больных, страдающих БА и грибковой патологией кожи и ее придатков.

Теоретическая значимость

Результаты данного исследования создадут теоретическую основу для дальнейшего изучения клеточно-опосредованных механизмов грибковой сенсibilизации у пациентов с БА. Выявление клинических предикторов эффективности антимикотиков у коморбидных пациентов с БА, создаст теоретические предпосылки для изменения концепции контроля симптомов астмы.

Изучение особенностей микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов БА и персистирующей грибковой инфекцией стопы создает «теоретическую платформу» для дальнейшего изучения иммуногенных свойств грибов - возбудителей других заболеваний кожи и ее придатков, а так же их влияния на БА и другие, в том числе не респираторные, аллергические заболевания.

Практическая ценность

Выявление у коморбидных пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой и грибковой патологией кожи и ногтей клинических предикторов микогенной сенсibilизации позволит сформировать целевую категорию коморбидных больных, у которых специфическая антимикотическая терапия будет значительно облегчать респираторные симптомы БА в составе комплексной терапии.

Активное выявление у пациентов БА микогенной сенсбилизации к возбудителям грибковой патологии и эффективная антимикотическая терапия последней, наряду с ИГКС и бронходилатационными средствами, позволяет более эффективно контролировать респираторные симптомы и снижать показатель числа обострений БА.

Полученные в исследовании доказательства влияния грибковой колонизации на клиническое состояние пациентов БА, могут стать дополнительным фактором приверженности больного в принятии им решения о необходимости лечения грибковой патологии стопы.

В данной работе была продемонстрирована клиническая эффективность и безопасность тербинафина и итраконазола в терапии микоза гладкой кожи стопы и онихомикоза у коморбидных пациентов с БА.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты данной исследовательской работы внедрены в клиническую практику пульмонологического отделения ГБУ РО «РОКБ» города Рязани, ГБУ РО «ОККВД», а так же используются на кафедре факультетской терапии и кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Результаты данного исследования были доложены в рамках:

1. XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»: научная работа «Изучение показателей степени тяжести и контроля симптомов бронхиальной астмы у пациентов с синдромом хронической руброфитии и онихомикозом различной этиологии» заняла второе место в рамках Конкурса научных работ молодых ученых конгресса (6 – 9 апреля 2009 года);
2. IV Национального конгресса терапевтов научная работа «Влияние антимикотической терапии на показатели контроля симптомов бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с синдромом хронической руброфитии» заняла призовое место в рамках Конкурса научных работ молодых ученых конгресса.

Положения, выносимые на защиту

1. Коморбидные пациенты, страдающие грибковой инфекцией стопы и персистирующей бронхиальной астмой, имеют клинически более тяжелое течение

респираторной патологии, что подтверждается низкими значениями показателей, отражающих функции внешнего дыхания, и контроля симптомов астмы, чем пациенты с астмой, не имеющие признаков микотической колонизации.

2. Наиболее тяжелое течение БА наблюдается у пациентов с гипертрофической, онихолитической и тотальной формами онихомикоза, а так же при наличии длительного грибкового анамнеза, выраженного субунгвинального гиперкератоза и частых эпизодов грибкового интертриго.

3. Высокие значения индекса КИОТОС, значительная длительность анамнеза грибковой патологии стопы, анамнестическое указание на наличие у пациента аллергической реакции на прием бета-лактамов антибактериальных препаратов, анамнестическое количество эпизодов интертригинозного микоза стоп, наличие в анамнезе id-реакции – параметры, являющиеся «маркерами» микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов бронхиальной астмой и грибковой патологией стопы.

4. Системная антимикотическая терапия приводит к статистически значимому увеличению прироста респираторных показателей и контроля симптомов астмы у коморбидных пациентов по сравнению с группами пациентов, в которых противогрибковая терапия не проводилась.

5. Высокие значения индекса КИОТОС, значительная частота эпизодов интертригинозного микоза, анамнестическое наличие id – реакции – параметры, являющиеся клиническими предикторами наибольшей эффективности проводимой антимикотической терапии у коморбидных пациентов БА и СХР.

6. Системная антимикотическая терапия, вне зависимости от класса антимикотиков, в комбинации со стандартной противоастматической терапией дает статистически значимый прирост показателей контроля астмы и ФВД у коморбидных пациентов с клиническими предикторами трихофитийной сенсibilизации, по сравнению с коморбидными больными, не получающих системные противогрибковые препараты.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные взгляды на проблему коморбидности бронхиальной астмы и грибковой патологии кожи и ногтей

В настоящее время бронхиальная астма является одной из наиболее распространенных респираторных патологий. Согласно данным экспертов комитета GINA (Global INitiative for Asthma) сегодня на планете насчитывается более 300 миллионов больных страдающих бронхиальной астмой [9].

Распространенность бронхиальной астмы среди взрослого населения на территории нашей страны по данным исследования «ISSAC» колеблется в пределах от 5,6 % в Иркутске до 7,3 в Санкт-Петербурге [8]. Так же Россия по прежнему продолжает удерживать лидирующие позиции по показателю смертности от бронхиальной астмы, уступая при этом, только Китаю [22, 57, 81].

Онихомикоз в настоящее время по праву считается самой распространенной грибковой патологией в дерматологической практике. По результатам первой всероссийской массовой компании по выявлению и лечению онихомикоза «Горячая линия», распространенность онихомикоза на территории нашей страны составила порядка 9 % [24, 39, 44].

Начиная с 1924 года микромицеты (*Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp. и др.) рассматривались как «единственные грибковые виновники» формирования микогенной аллергии у пациентов, страдающих БА. Огромное количество публикаций с того времени и до настоящего момента было посвящено изучению роли дрожжевой и плесневой сенсбилизации в патогенезе данной респираторной патологии [1,35]. Абсолютное большинство из них рассматривало только влияние грибковых аэроаллергенов как в окружающей среде, так и микобиоте помещений, на показатели тяжести течения БА [2,20,45], и лишь немногие работы были посвящены клинико-иммунологическим аспектам взаимоотношений БА с инфекциями слизистых, кожи, ее придатков недерматофитной этиологии (в том числе *Candida* spp. – ассоциированной) [79, 85, 156].

Первое сообщение о возможном влиянии персистирующей дерматофитной инфекции гладкой кожи и ногтей на состояние больных, страдающих бронхиальной астмой, было сделано только в 1930 году [187]. В этой работе, опубликованной двумя выдающимися американскими дерматологами, – Марионом Сульцбергером и Фредом Вайсом, был проведен ретроспективный анализ ограниченного числа наблюдений коморбидных пациентов респираторной и грибковой патологией. Тогда авторами впервые была выдвинута гипотеза об определенной роли *Trichophyton* – ассоциированной грибковой аллергии в патогенезе бронхиальной астмы у пациентов, страдающих микозом стоп. Спустя не один десяток лет эти данные были подтверждены не только с клинических [148], но и с иммунологических позиций [188].

Грибы дерматофиты (в частности *Trichophyton* spp.) являются наиболее частыми возбудителями микоза кожи и ногтей стоп [24]. В связи с этим, распространенность дерматофитной грибковой аллергии представляется весьма актуальной проблемой. Вопросы эпидемиологии такого рода сенсibilизации у пациентов БА изучались в исследовании Mari A. et al. [161]. Итальянские авторы в этой работе провели обследование 4962 пациентов с респираторной аллергией в возрасте от 3 до 80 лет. У 19 % пациентов в исследовании были получены положительные результаты кожных «prick – тестов» с аллергенами хотя бы 1 из 7 предложенных видов грибов. Причем грибы рода *Trichophyton* вместе с *Candida* spp. и *Alternaria* spp. были тремя наиболее часто выявляемыми аллергенами. Относительно небольшой показатель распространенности микогенной аллергии можно объяснить, с одной стороны, характером выборки больных (пациенты включались в исследование независимо от наличия или отсутствия у них грибковой патологии стопы), а с другой – применяемой авторами методологией исследования.

В исследовании Mansuoka H. et al. было показано, что у 32,4 % больных, страдающих тяжелой бронхиальной астмой и не имеющих признаков дерматофитной инфекции, выявляется сенсibilизация к грибам рода *Trichophyton* [166]. В данной работе было так же выявлено, что специфические

антитела класса IgE к антигенам *Trichophyton* spp. достоверно чаще обнаруживаются в плазме крови пациентов с тяжелым течением БА (severe asthma) по сравнению с больными, имеющими легкую и среднюю степень тяжести данной респираторной патологии. Авторы полагают, что такой специфический IgE – ответ на антигены трихофитона у больных БА может служить предиктором тяжелого течения последней.

В исследовании Ward G.W. et al. было выявлено, что 10 из 12 пациентов бронхиальной астмой демонстрировали положительные результаты бронхопровокационного теста с экстрактом *Trichophyton tonsurans* [180]. Авторы работы так же отмечали, что эти пациенты имели некоторые клинико-анамнестические черты эндогенной формы бронхиальной астмы («intrinsic» asthma), ассоциированной с трихофитиной инфекцией кожи и ее придатков.

Таким образом, можно констатировать значительную распространенность дерматофитной аллергии среди пациентов БА, страдающих микозами стоп. Учитывая этот факт, закономерным можно считать широкое распространение в последние годы термина «микогенная астма».

Для практических целей А.В. Соболевым и соавт. [46, 47] было предложено разделение микогенной бронхиальной астмы на следующие группы:

1. Аллергическая бронхиальная астма: 1.1. Бытовая БА; 1.2. Профессиональная БА; 1.3. Экологическая БА;
2. Бронхиальная астма с механизмом инфекционной зависимости: 2.1. с интрапульмональным очагом инфекции; 2.2. с экстрапульмональным очагом инфекции;

БА, ассоциированная с грибковой патологией кожи и ее придатков, может относиться, согласно данной классификации, не только к пункту 2.2., но и к пункту «профессиональная БА», хотя в настоящее время описаны лишь единичные случаи формирования симптомов респираторной (дерматофитной) аллергии у лиц, не страдающих грибковой инфекцией кожи и ее придатков [54]. Так в исследовании А. Alonso et al. была показана возможность формирования бронхиальной астмы и аллергического ринита у специалистов по маникюру и

педикюру (подиаторов), обрабатывающих ногтевые пластины, пораженные *Trichophyton rubrum* [120]. Эти наблюдения, описанные группой аргентинских ученых, были подтверждены определением специфических IgE - антител к красному трихофитону в сыворотке крови подиаторов. Развитие клинических проявлений БА (как и аллергического ринита) в исследовании, имело место только у лиц с атопической конституцией.

Микотическая инфекция стопы в целом и онихомикоз в частности, являясь наиболее распространенным и стойким резервуаром грибковой инфекции, способным значительно сенсibilизировать организм коморбидного пациента страдающего бронхиальной астмой [36]. В большинстве клинических трайлов, изучавших особенности такого рода грибковой сенсibilизации, подтверждалась возможность трансэпидермальной адсорбции «аллергенов» грибов – возбудителей микозов стоп (причем как дерматофитов, так и не дерматофитных грибов, в первую очередь - дрожжевых и плесневых) [54]. В одной из своих работ Woodfolk J.A., изучая различные клиничко - иммунологические аспекты аллергии к грибам рода *Trichophyton*, в когорте пациентов, страдающих ассоциированным с грибами дерматофитами онихомикозом и «стопой атлета», признает возможность трансэпидермального проникновения антигенов грибковых клеток и последующей инициацией соответствующей сенсibilизации у таких больных [188]. Автор так же указывает на немаловажную роль *Trichophyton spp.* в формировании немедленного IgE – зависимого иммунного ответа у пациентов бронхиальной астмой.

Стоит отметить, что некоторые исследователи обращают внимание в своих работах на отсутствие строгой корреляционной связи между клиническими признаками и иммунологическими маркерами микогенной аллергии у пациентов БА. Так, Palmo-Carlos A.G. и Palmo-Carlos M.L., в плазме крови пациентов, имевших клинические проявления трихофитийной сенсibilизации (экзема, респираторная аллергия и т.д.), подтвержденные положительным «клиническим ответом» на антимикотическую терапию, обнаружили IgE – антитела к *Trichophyton spp.* только в 69,3% случаев [141]. Очень интересное клиническое

исследование, посвященное данной проблеме было опубликовано D. Mundan et al. [181]. Этой группой турецких иммунологов было продемонстрировано, что частота обнаружения высоких титров специфических IgE к антигенам *Tr.rubrum* среди пациентов с неаллергической БА и онихомикозом была достоверно выше, по сравнению с коморбидными больными, имеющими аллергический генез респираторного заболевания и грибковое поражение ногтевых пластин.

Вероятно, механизмы патогенетического влияния микотической колонизации кожи и ее придатков на формирование и персистирование хронического воспаления респираторного тракта, а также бронхиальной гиперреактивности у пациентов БА, выходят далеко за пределы термина «аллергии к дерматофитам». В этой связи, влияние антифунгальной терапии на клиническое течение БА у коморбидных пациентов с грибковой инфекцией кожи и ее придатков представляет огромный научный интерес.

Одной из первых опубликованных работ по данной проблеме явилось исследование R.J. Нау, в котором на относительно небольшой когорте пациентов хронической дерматофитной инфекцией, 57% из которых страдали различной сопутствующей патологией, в том числе атопическим дерматитом и астмой, автор продемонстрировал эффективность применявшегося тогда для системной терапии грибковых инфекций антимикотика гризеофульвина [111].

После регистрации на фармацевтическом рынке в начале 1980-х годов двух других антимикотических лекарственных препаратов – тербинафина и итраконазола (активно применяемых сегодня в клинической практике), большинство публикаций было посвящено клинической эффективности этих препаратов у различных категорий пациентов [162]. Так Hürlimann A. и Fäh J. наблюдали двух больных, страдавших руброфитийным онихомикозом и атопической формой бронхиальной астмы [118]. У описанных в данной работе больных, также периодически отмечались симптомы атопического ринита и конъюнктивита. После проведенной им в течение нескольких месяцев системной терапии тербинафином в дозе 250 мг в сутки, авторы исследования констатировали значительное улучшение симптомов не только атопического

ринита и конъюнктивита, но и БА. В известном плацебо контролируемом исследовании G.W. Ward et al. на небольшой выборке пациентов была продемонстрирована эффективность флуконазола в дозе 100 мг в сутки на показатели тяжести течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов, страдающих дерматофитной инфекцией [180].

Кроме того, в одной из своих работ американские дерматологи В.Е. Elewski и Н.Д. Schwartz описали клинические случаи «выздоровления» от БА после успешной фармакотерапии микоза гладкой кожи стопы и онихомикоза [96]. Вероятнее всего, в данном случае, корректнее говорить о неопределенно долгой клинической ремиссии респираторного заболевания, а не о «выздоровлении» пациентов БА. Но, так или иначе, результаты этого клинического исследования, как и некоторые другие, является надежных доказательным «плацдармом» эффективности антимикотической терапии у пациентов с сочетанной БА и грибковой инфекцией кожи и ногтей стоп.

1.2. Современные аспекты эпидемиологии, этиологии и патогенеза онихомикоза

В общей структуре грибковых инфекций кожи и ее придатков онихомикоз занимает лидирующие позиции [15]. Крупнейшим международным исследованием по изучению эпидемиологии онихомикоза и микоза гладкой кожи стопы явился проект «Ахиллес» [33]. Грибковая инфекция, согласно результатам данного исследования, составила 34,5% среди всей патологии стопы, из них онихомикоз диагностировался у 22,1% пациентов, обратившихся за медицинской помощью к врачу общей практики и у 30% больных обратившихся к дерматологу.

А.А. Туманян и соавт. отмечают, что частота выявления различных клинических форм микоза гладкой кожи стопы и онихомикоза, в практике работы отделения профилактических медицинских осмотров составляет 44 на 1000 обследованных [51]. С эпидемиологической точки зрения важным стоит признать работу А.Ю. Сергеева и соавт. которая показала, что микоз стоп в пожилом возрасте является исходом многолетнего микотического процесса, «приобретенного в молодые годы» [41]. В общей структуре заболеваемости

грибковой патологией стопы преобладают лица пожилого и старческого возраста, так в популяции пожилых людей показатель заболеваемости онихомикозом может превышать 30% [43].

С 2001 по 2002 год проходил первый российский проект, направленный на изучение социально-эпидемиологических особенностей онихомикоза «Горячая линия» инициированный Национальной академией микологи (Ю.В. Сергеев, А.Ю. Сергеев и др.) [44]. В результате проекта была выявлена чрезвычайно высокая распространенность грибковой патологии стопы, как в общей популяции, так среди общей популяции жителей нашей страны.

Этиологический спектр онихомикозов в общей популяции насчитывает более 50 различных видов грибов. В исследовании «Ахиллес» наиболее частыми возбудителями онихомикоза во всех странах-участниках проекта были грибы-дерматофиты [33]. Основным дерматофитным возбудителем онихомикоза, в настоящее время, является *Tr.rubrum* [34]. В многоцентровом скрининговом исследовании этиологической структуры возбудителей онихомикоза в России А.А. Кубанов и Н.В. Фриго выявили *Tr.rubrum* у 81,8% больных онихомикозом [24]. При анализе деятельности микробиологической лаборатории ЦКБ Медицинского центра Управления делами президента РФ за период с 1998 по 2001 год проф. А.Ю.Сергеев и соавт. установили, что *Tr.rubrum* является возбудителем онихомикоза у 68,3% пациентов [193]. В связи с этим, чрезвычайно рациональной представляется концепция, согласно которой онихомикоз у абсолютного большинства больных является частью «синдрома хронической руброфитии» [41]. В этом случае, первичное инфицирование руброфитийной инфекцией происходит на гладкой коже стопы, переходя затем на ногтевые пластины. В последующем именно онихомикоз у таких пациентов является резервуаром инфекции, способным привести к реинфицированию стопы и интертригинозных участков, поддерживая тем самым «хронический» очаг инфекции. Среди других дерматофитов, по данным А.Ю. Сергеева и соавт., «этиологическая палитра» онихомикоза представлена *Tr.interdigitale* (4,6%), *Tr.tonsurans* (0,26%) и *Tr.violaceum* (0,1%) [39]. Как справедливо отмечают в своем

исследовании А.К. Gupta et al., вклад тех или иных не дерматофитов в этиологическую структуру ониомикозов вероятно зависит от выбора обследуемой когорты пациентов [110]. Так, при обследовании популяции коморбидных больных ониомикозом и сопутствующей гемодинамически значимой патологией сосудов нижних конечностей, Н.П.Егоренкова в своей работе идентифицировала *S.albicans* у 65,2% пациентов, из них в монокультуре у 19,6% [16]. В то время как другие исследователи выявляют дрожжевую флору у меньшего количества пациентов с грибковой онихией [126].

Среди плесневых возбудителей ониомикоза по данным Ю.В. Сергеева в этиологической структуре ониомикоза преобладают *Aspergillus* spp., *Scopulariopsis brevicaulis* и *Penicillium* spp.. Относительно недавно А.Ю. Сергеевым и соавт. были впервые описаны два новых, относительно редко встречающихся, плесневых возбудителя ониомикоза *Aspergillus ustus* и *Aspergillus clavatus* [41].

Идентификация грибов возбудителей из материала ногтевых пластин пациентов с характерной клинической картиной заболевания составляет основу диагностики ониомикоза [39]. Микроскопическое исследование патологического материала с последующей культуральной диагностикой возбудителя, как метод диагностики имеет определенные ограничения и во многом зависит от квалификации персонала [40]. Именно поэтому в конце 1990-х годов зарубежом началась активная работа по поиску различных способов генодиагностики дерматофитийных инфекции вообще и ониомикозов в частности [143]. Первый опыт применения такого рода диагностики был опубликован французской группой ученых в 2001 году [66]. В нашей стране пионерами в этой области стали специалисты Национальной академии микологии (А.Ю. Сергеев и др., 2004). В настоящее время генодиагностика ониомикозов остается весьма перспективным направлением современной микологии [39].

Основоположниками современной концепции патогенеза ониомикоза являются авторитетные российские ученые (А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев и др.). Предложенная авторами «векторная концепция патогенеза» представляет

сценарий развития онихомикоза как борьбу двух разнонаправленных «векторов», а именно прочность ногтевых структур и скорость их роста с одной стороны и темпы грибковой инвазии с другой [32]. Проникновение возбудителя в ногтевую пластину, возможно несколькими путями, и это подтверждается существованием соответствующих клинических форм онихомикоза (дистально-латеральная, проксимальная). Но, наиболее частым путем проникновения гриба-возбудителя является латеральный край ногтевой пластины. Как указывают А.Ю. Сергеев и соавт., инвазия почти всегда происходит в так называемых «точках наименьшего сопротивления», а именно в бороздах и щелях между ногтевого ложа и пластины у латерального края последней [40]. Авторы так же подчеркивают, что прогрессирование наиболее часто диагностируемой дистальной клинической формы онихомикоза происходит благодаря распространению грибковой инфекции по так называемым «каналам» между ложем и пластиной ногтя. Отражение этой патогенетической концепции находит отражение в работах зарубежных исследователей. Так в исследовании R. Baran описывается, так называемая, клиническая форма онихомикоза типа «yellow spike» (желтый клин), точно отражающая патогенетические представления российских ученых [71].

1.3. Местная, системная и комбинированная терапии онихомикоза

В настоящее время основным методом лечения микотического поражения ногтевых пластин является фармакотерапия [43]. Применения различных физических методов терапии не продемонстрировали своей эффективности в крупных клинических исследованиях и могут применяться только в составе комплексной терапии онихомикоза.

До недавнего времени выбор фармакотерапевтической тактики ведения пациентов онихомикозом основывался на эмпирическом подходе и «личном опыте» врача. Объективизировать «точки приложения» местной, системной и комбинированной терапии онихомикоза позволил революционный подход, разработанный А.Ю. Сергеевым, получивший название КИОТОС (Клинический Индекс Оценки Тяжести Онихомикоза Сергеева) [48]. В зависимости от значения индекса в каждом конкретном случае можно разработать индивидуальную

тактику терапии, сводя к минимуму при этом субъективный компонент оценки состояния больного.

Местной терапии онихомикоза, как самостоятельного метода лечения данной патологии, в настоящее время, отведена весьма скромная роль [42,48]. Применение этих терапевтических модальностей в режиме монотерапии, ограничивается значениями КИОТОС от 1 до 3 баллов, более высокие значения индекса являются относительными и абсолютными показаниями для системного и комбинированного лечения [48]. В качестве лекарственных средств для местной терапии онихомикоза, в настоящее время, активно применяются топические азолы (кетоконазол, клотримазол, оксиконазол, бифоназол и т.д.), аллиламины (нафтифин, тербинафин), производные гидроксипиридона (циклопирокс) и морфолина (аморфолин) [32]. Как отмечают некоторые авторы, последние два лекарственных препарата имеют определенные преимущества перед другими во многом за счет своей лекарственной формы (лака для ногтей). В.М. Лещенко отмечает, что именно лекарственная форма топического антимикотика при онихомикозе зачастую определяет клиническую эффективность препарата [25]. Принципиально новый подход к местной противогрибковой терапии онихомикоза разработали А.Ю. Сергеев и соавт. [38]. Последний, основан на предложенной авторами ранее патогенетической «концепции каналов» у больных с данным заболеванием. Этот новый терапевтический подход заключается во фронтально-дистальном применении водно-спиртового раствора антимикотика, что сопряжено с более быстрой «доставкой» препарата к очагу грибковой колонизации при онихомикозе.

Основным способом лечения онихомикоза является системная антимикотическая терапия [110]. По данным А.А. Кубановой и соавт. в нашей стране по данному показанию зарегистрировано всего четыре лекарственных препарата: тербинафин, итраконазол, кетоконазол и гризеофульвин [34]. Причем, применение последних двух, как отмечают Ю.В. Сергеев и А.Ю. Сергеев ограничено, весьма серьезными побочными эффектами [43].

Тербинафин является антимикотиком, синтезированным в 1983 году, относящимся к группе аллиламинов, является производным N-метилнафталенметенамина [118]. Механизм противогрибковой активности всецело связан с ингибированием фермента сквален-эпоксидазы, в результате чего содержание эргостерола в грибковой клетке снижается. Спектр антимикотической активности тербинафина, как указывают Ю.В.Сергеев и А.Ю.Сергеев, ограничивается в основном грибами - дерматофитами. R. Varan et al. в своей работе указывают, что величина МПК тербинафина для *S.albicans* составляет более 128 мг/мл, что практически исключает данный антимикотик из арсенала средств для лечения кандидозных онихий [71]. Активность тербинафина в отношении плесневых возбудителей онихомикоза весьма скромная, несмотря на низкие значения МПК *in vitro*, поэтому данный лекарственный препарат не может применяться в случаях плесневых онихий. В одном из наиболее крупных рандомизированных сравнительных исследований E.Haneke et al. тербинафин не только показал свою эффективность и безопасность, но и продемонстрировал преимущества перед гризеофульвином в терапии большого числа пациентов с онихомикозом [162]. В крупном многоцентровом сравнительном исследовании IRON-CLAD была продемонстрирована высокая клиническая эффективность и безопасность препарата даже в группе «монотерапии», а так же возможность сочетания тербинафина с другими лекарственными препаратами у коморбидных пациентов [118].

Другим антимикотическим лекарственным препаратом, применяемым в настоящее время для системной терапии онихомикоза, является итраконазол. Итраконазол принадлежит к группе азоловых антимикотиков и является диоксолановым производным триазола. Механизм действия данного лекарственного препарата связан с ингибированием фермента 14-альфа-диметилазы с последующим нарушением синтеза эргостерола, необходимого для построения клеточной мембраны гриба [126]. Как указывают Ю.В. Сергеев и А.Ю. Сергеев, итраконазол, в отличие от тербинафина, обладает необыкновенно широким спектром действия и уступает по этому параметру только

амфотерицину-В [51]. Средние значения МПК у итраконазола, как для дерматофитов, так и для большинства представителей дрожжевых и плесневых грибов, приблизительно идентичны и составляют 0,1 мг/л. Этот факт, дает возможность применять данный антимикотик при лечении онихомикоза недерматофитийной этиологии [38]. Наиболее безопасной, а главное эффективной схемой назначения итраконазола, как указывает А.К. Gupta et al., является «пульс-терапия» [110]. Накопленный к настоящему времени отечественный и зарубежный опыт применения итраконазола таким способом, позволяет говорить о бесспорных преимуществах данной схемы перед стандартным перманентным приемом [111]. В работе одной эффект, оцениваемый как клиническое выздоровление, у пациентов, страдающих онихомикозом, при применении итраконазола в режиме пульс-терапии, был достигнут у большинства наблюдаемых авторами больных [43].

Термин «комбинированная терапия онихомикоза» получил широкое распространение достаточно давно [34]. По мнению Ю.В. Сергеева и А.Ю. Сергеева, под комбинированной терапией онихомикоза следует понимать сочетанное применение системных антимикотиков и различных местных терапевтических модальностей (лекарственные средства, аппаратная обработка ногтевых пластин и т.д.) [40]. За рубежом превалирует более широкая трактовка этого определения. Так R.J. Нау утверждает, что комбинированная терапия включает в себя сочетание любых противогрибковых лекарственных средств с различным механизмом действия [111].

В настоящее время выбор того или иного способа лечения онихомикоза, по мнению А.Ю. Сергеева, должен основываться на определении тяжести онихомикоза согласно значению показателя КИОТОС [42]. Так при значениях КИОТОС от 1 до 3 баллов возможно применение только местной терапии онихомикоза, при значениях от 3 до 6 возможно применение местной терапии, но предпочтительнее применять системные антимикотики по схемам лечения онихомикоза кистей. Значения индекса от 6 до 16 обязывают врача применять системную антимикотическую терапии с различной продолжительностью в

зависимости от тяжести поражения, а значения КИОТОС превышающие 16 баллов предполагают назначение комбинированной терапии онихомикоза.

1.4. Концепция контроля бронхиальной астмы и «АСТ» как новый инструмент оценки состояния данной категории пациентов

Словосочетание «контроль над бронхиальной астмой» вместо более привычного для врача «лечение заболевания» появилось сразу же после выхода в свет первого проекта рекомендаций GINA в 1993 году [81]. Несмотря на некоторые вопросы, возникавшие тогда у практикующих врачей, этот термин быстро завоевал популярность и стал активно использоваться не только в исследовательских целях, но и клинической практике [9,10]. Одним из вопросов являлось некоторое непонимание предполагаемой «мишени контроля». У экспертов GINA не вызывало сомнений, что контролировать необходимо именно симптомы, а не воспаление в нижних дыхательных путях [10]. Так как, несмотря на всю привлекательность последнего подхода, это потребует, во-первых, изменения врачебного стереотипа дозирования ингаляционных ГКС, а во-вторых, определение маркеров респираторного воспаления (NO в конденсате выдыхаемого воздуха и т.д.), что является абсолютно недоступным в условиях реальной клинической практики [21]. И единственной нерешенной проблемой на тот момент оставалось лишь отсутствие критериев этого «контроля». Решения этой непростой задачи предлагались в многочисленных рекомендательных документах различных научных общественных организаций, занимающихся проблемами изучения бронхиальной астмы, таких как Canadian Asthma Consensus Group, British Guideline on the Management of Asthma и многих других [94].

Значимой вехой в истории становления концепции контроля над БА, стало инициированное Комитетом экспертов GINA в 2000 году многоцентровое (326 центров в 44 странах мира) рандомизированное исследование GOAL (Gaining Optimal Asthma Control) [153]. Данная проспективная исследовательская программа была уникальна сразу по нескольким причинам. Во-первых, в GOAL впервые изучалась не только сама возможность достижения контроля над астмой, но и были предложены необычайно «строгие» критерии последнего (критерии

«полного» контроля астмы). Во-вторых, GOAL должно было ответить на вопрос – с помощью каких терапевтических модальностей можно достигнуть контроля над астмой? И, наконец, с какими инструментами необходимо оценивать этот контроль? В исследовании наряду с критерием «полного контроля астмы» использовался термин «хороший контроль». Критерии оценки этих понятий в GOAL были следующими. «Хороший контроль» предусматривал 2 или 3 из критериев первой группы (симптомы > 1 , но ≤ 2 дней в неделю; использование КДБА < 2 дней в неделю, но не более 8 вдохов; величина ПСВ в утренние часы каждый день $\geq 80\%$ от должного показателя) и все критерии второй группы (нет ночных симптомов; нет обострений; нет обращений за неотложной помощью; нет НЛР). В свою очередь, «полный контроль» предполагал обязательное наличие всех приведенных критериев: нет дневных симптомов; нет потребности в КДБА; величина ПСВ в утренние часы каждый день $\geq 80\%$ от должного показателя; нет ночных симптомов и обострений; нет обращений за неотложной помощью; нет НЛР. В исследовании GOAL даже при использовании таких жестких критериев, контроль над заболеванием был достигнут у абсолютного большинства больных.

В дополнительном ретроспективном анализе результатов исследования GOAL, проведенном E.D. Bateman et al., было выявлено, что в терапии БА для достижения всех критериев контроля заболевания требуется различное время [81]. Так для снижения числа ночных симптомов и достижения целевых значений утренней ПСВ требуется относительно мало времени, в то время, как для устранения дневных проявлений астмы и потребности в КДБА требуются большие сроки лечения.

В пересмотре рекомендаций GINA (2002) впервые были обозначены критерии контроля БА, отличавшиеся от критериев GOAL заменой четких количественных критериев на «более качественные» формулировки [171]: минимальная выраженность хронических симптомов, включая ночные, минимальные (нечастые) обострения, отсутствие необходимости в скорой и неотложной помощи, минимальная потребность в КДБА, отсутствие ограничения

активности, в том числе физической, нормальные (или близкие к нормальным) показатели ПСВ, минимальная выраженность (или отсутствие) НЛР.

Конкурирующий с «контролем симптомов астмы», «ступенчатый подход», предложенный в GINA (2002), к определению объема необходимой терапии успешно существовал до тех пор, пока большая часть пациентов БА не стала получать ИГКС постоянно [57]. По справедливому замечанию Bateman E.D. et al., адекватная оценка состояния больных БА, уже получающих определенный объем базисной терапии (в том числе ингаляционные ГКС), в соответствии с критериями GINA (2002), весьма затруднительна для практикующих врачей [81].

В связи с этим комитет экспертов GINA начал поиск инструментов, позволяющих в условиях клинической практики быстро и точно оценить «контроль симптомов» респираторного заболевания как интегральный показатель состояния больного БА. Но, в отличие, например, от эссенциальной артериальной гипертензией, где основным показателем эффективности терапии является достижение целевых значений АД, у пациентов БА найти такой показатель оценки контроля найти трудно [57].

Учитывая сложность определения целей лечения и критериев эффективности проводимого терапии при БА, в последние несколько лет предпринимались активные усилия по созданию инструментов оценки контроля симптомов у пациентов бронхиальной астмой. Плодами этих исследовательских усилий явились несколько стандартизированных вопросников, таких как ACQ (Asthma Control Questionnaire), АТАQ (Asthma Therapy Assessment Questionnaire) и АССS (Asthma Control Scoring System) [6]. Эти валидизированные системы изучения состояния пациентов с БА фактически являются инструментами, преподносящими врачам цели лечения БА в виде переменных, количественно оценивая которые можно получить необходимую информацию о контроле симптомов у конкретного больного [8].

Наиболее простым в обращении и изученным инструментом такого рода является опросник АСТ (Asthma Control Test) [94]. В своем первом варианте АСТ состоял из двадцати двух оцениваемых показателей: восемь специфических

симптомов, девять вопросов, выясняющих ограничение повседневной активности пациента, четыре вопроса по использованию медикаментозной терапии и один, оценивающий мнение респондента о контроле астмы за последние четыре недели [6]. В формировании структуры АСТ принимали участие сразу две рабочие группы. Первую группу составляли врачи общей практики, а вторую представлял экспертный совет. Окончательная версия АСТ в настоящее время состоит из пяти вопросов, ответы на которые, могут оцениваться как врачом, так и пациентом по пятибалльной шкале.

Концептуально структура критериев обозначенных в вопроснике АСТ совпадает с целями, предложенными в исследовании GOAL в плане достижения «полного контроля» над БА. АСТ в 2006 году был рекомендован экспертами GINA для использования его в практической и научно-исследовательской работе [153].

В ряде исследований была показана статистически достоверную корреляцию между значениями АСТ и активностью воспаления в дыхательных путях у пациентов БА [57,94]. В качестве критерия, отражающего интенсивность респираторного воспаления, авторами был выбран показатель бронхиальной гиперреактивности, значения которого определялось при проведении пациентам ингаляционного теста с метахолином. Провокационная доза метахолина у пациентов БА коррелировала со значениями АСТ на всем отрезке значений (от 5 до 25 баллов).

Аналогичное по дизайну исследование опубликовали Nathan R.A. [94], но в качестве критерия воспаления в бронхах, был выбран более чувствительный критерий - уровень оксида азота в конденсате выдыхаемого воздухе.

В настоящее время опросник АСТ является единственным инструментом оценки симптомов астмы, имеющим переведенную на русский язык и валидизированную версию текста [6].

E.D. Wateman et al. утверждают, что с помощью рационально подобранной врачом в тесном сотрудничестве с пациентом фармакотерапии БА, у абсолютного большинства больных, можно добиться полного контроля над заболеванием и

поддерживать его неопределенно долгий срок [81,152]. Несмотря на все усилия экспертов ERS и других авторитетных медицинских организаций в этом направлении, число пациентов с полным или частичным контролем БА в условиях клинической практики не превышает 50%.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выявления клинико-функциональных особенностей состояния коморбидных пациентов страдающих бронхиальной астмой и грибковой патологией стопы им было проведено комплексное клиническое, инструментальное и микробиологическое исследование. Обследование включало в себя подробный расспрос пациентов, сбор анамнеза заболеваний, осмотр, физикальное исследование, а так же исследование функции внешнего дыхания (спирометрическое исследование), суточной вариабельности ПСВ (пикфлоуметрическое исследование), оценка контроля симптомов БА, трехэтапное исследование этиологической принадлежности микотического поражения стопы (микроскопическое, культуральное, амплификационное), исследование плазмы крови с помощью иммуноферментного анализа с целью обнаружения специфических IgE к *Tr.rubrum*. Кроме того, всем коморбидным больным было проведено специальное дерматологическое обследование пораженных ногтей, с определением клинической формы онихомикоза и микоза стоп, определения индекса КИОТОС. Клиническое исследование ногтевых пластин и гладкой кожи стопы, завершалось забором патологического материала для микробиологического исследования.

2.1. Определение показателя контроля симптомов бронхиальной астмы

Показатель контроля симптомов БА в данном исследовании оценивался в соответствии с Докладами рабочей группы GINA (пересмотр 2002 года и 2006) и Третьим отчетом Национального института сердца, легких и крови Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma [9]. Критерии контролируемой, неконтролируемой и частично контролируемой БА, изложенные в «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, 2002, 2006) и используемые в данном исследовании, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Уровни контроля над БА согласно GINA (2002, 2006)

Характеристики	Контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Отсутствуют (или ≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	Наличие трех и более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничения активности	Отсутствуют	Любые	
Ночные симптомы /пробуждения	Отсутствуют	Любые	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Отсутствуют (или ≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ФЖЕЛ и ОФВ ₁)	Нормальная	$> 80\%$ от должного значения или от наилучшего для данного пациента	
Обострения	Отсутствуют	1 или более в год	1 в течение недели

С целью количественного выражения показателя контроля симптомов БА в исследовании применялся валидизированный инструмент, рекомендованный рабочей группой экспертов GINA в 2002 и в 2006 году АСТ (Asthma Control Test) [6]. Данный опросник является одним из наиболее простых в обращении инструментов, который может использоваться как врачами, так и пациентами. С целью унификации методологии, в нашем исследовании АСТ использовался только самими пациентами. АСТ состоит из пяти вопросов на каждый из которых респондент может дать один из пяти стандартных ответов, оцениваемых по баллам от одного до пяти. Таким образом, пациент может набирать от 5 до 25 баллов. Значение АСТ от 5 до 19 баллов трактуется как «неконтролируемая астма», показатель от 20 до 24 баллов, как наличие у пациента «частично контролируемой астмы», в том случае если больной набирает все 25 баллов, констатируют «полный контроль» симптомов бронхиальной астмы. Перечень вопросов с вариантами ответов, предлагаемых респондентам в опроснике АСТ представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Схема опросника «Asthma Control Test»

Вопрос АСТ	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?	Все время	Очень часто	Иногда	Редко	Никогда
Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?	Чаще 1 раза в день	1 раз в день	3-6 раз в неделю	1-2 раза в неделю	Ни разу
Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов (проявлений) астмы?	Больше 4 раз в неделю	2-3 раза в неделю	1 раз в неделю	1-2 раза в месяц	Ни разу
Как часто за последние 4 недели Вы использовали ингалятор (аэрозольный аппарат) с быстродействующим лекарством?	3 раза в день и чаще	1-2 раза в день	2-3 раза в неделю	Менее 1 раза в неделю	Ни разу
Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?	Совсем не удавалось контролировать	Плохо удавалось контролировать	В некоторой степени удавалось контролировать	Хорошо удавалось контролировать	Полностью Удавалось контролировать

Данный русскоязычный вариант версии опросника является валидизированным инструментом оценки контроля симптомов БА и разрешенным в отношении свободного применения с исследовательскими целями на территории Российской Федерации [21]. Кратность оценки показателя контроля симптомов в исследовании, с помощью АСТ, определялась характером предлагаемых вопросов и составляла 4 недели.

Не смотря на то, что на момент данного клинического исследования подходы к оценке контроля симптомов бронхиальной астмы претерпели некоторые изменения (GINA 2009, 2011) концептуальные принципы оценки данного параметра практически не изменились [174].

2.2. Исследование функции внешнего дыхания

Исследования показателей ФВД проводилось с помощью спирографа «Spirovit SP-1» («Schiller», Швейцария). Обследование пациентов страдающих БА, проводилось преимущественно, в утренние часы, натощак. Пациентам были даны строгие рекомендации по поводу отказа от курения в день проведения спирометрического исследования. Бронходилатирующие лекарственные препараты, в зависимости от конкретной клинической ситуации, отменялись до проведения диагностической процедуры. Временные рамки отмены определялись в соответствии с основополагающими фармакокинетическими принципами, т.е. абсолютное большинство лекарственных средств (в том числе бета-2-агонисты короткого и длительного действия, а так же ИГКС) отменялись у пациентов за срок, составляющий пять периодов полуэлиминации соответствующего препарата. В случае неудовлетворения данного критерия на этапе включения пациента в исследование и/или невозможности осуществления этого из-за тяжести состояния больного, последний, не включался в исследование. Спирометрическое исследование проводилось в положении больного сидя на стуле, после 20-ти минутного отдыха. Во время исследования, рекомендовалось использовать носовой зажим и плотно охватывать губами специальный загубник-мундштук. В случае, если у пациента имелись различного рода зубные протезы, то ему рекомендовалось их не снимать, так как они обеспечивают своеобразную «герметизацию» в области губ и щек больного и тем самым препятствуют «утечке» воздуха при проведении экспираторного маневра. До начала спирометрического исследования все больные четко инструктировались по поводу проведения дыхательного экспираторного маневра.

В результате спирометрии определялись следующие показатели ФВД:

- объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) определяет количество воздуха выдыхаемого пациентом, в результате форсированного экспираторного маневра, за первую секунду последнего.
- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) этот менее воспроизводимый, чем ОФВ1 показатель, так же определяет степень обструкции внутрилегочных воздухоносных путей. Для достижения максимальной воспроизводимости ФЖЕЛ в нашем исследовании, пациенты тщательно инструктировались перед проведением экспираторного маневра.
- отношение ОФВ1/ФЖЕЛ определялся в исследовании у каждого пациента не только для потребностей выявления пациентов с рестриктивными нарушениями и последующем исключении их из исследования, но и для определения степени бронхиальной обструкции, наряду с ОФВ1.
- пиковая скорость выдоха (ПСВ) или пиковый экспираторный поток (PEF) – «ключевой» параметр контроля симптомов БА использовался в нашем исследовании, как при проведении регулярной контрольной спирометрии, так и между этими процедурами пациентами самостоятельно в рамках так называемого «самоконтроля». В нашем исследовании пикфлоуметрия проводилось с помощью пикфлоуметров PiKo-1 («Ferraris») и «Пульмотест» («Пульмомед»). Вариабельность параметров ПСВ использовалась в нашем исследовании в качестве диагностического инструмента.

Показатель ПСВ измерялся больными БА самостоятельно утром сразу же после сна, или в более раннее время, если пациент просыпался раньше обычного в связи с появлением симптомов астмы, один раз днем и вечером перед отходом ко сну. Измеренные значения ПСВ пациенты в исследовании заносили в специальный дневник, который выдавался пациентам, после включения в исследование.

Определение других параметров при проведении спирометрии носило вспомогательный характер для потребностей настоящего исследования: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), индекс Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ_{вдох}), величины

максимальных экспираторных потоков на 25,50 и 75% ФЖЕЛ (FEF 25-75%, ранее МОС 25-75%).

Интерпретация результатов исследования параметров ФВД основывалась на отклонениях, выявленных у пациентов значений параметров от неких должных величин. За последние принимались значения, декларированные Консенсусного респираторного документа Европейского общества угля и стали [65], в котором указанные средние «нормальные» величины исследуемых параметров для курящих/не курящих пациентов с учетом роста, возраста и пола. К сожалению, эти расчетные величины, полученные в крупнейших когортных европейских трайлах, иногда не соответствуют антропометрии отдельного российского пациента. В таких случаях для потребностей нашего исследования мы опирались на усредненное наилучшее из нескольких значений, полученное в период наилучшего стабильного самочувствия пациента (только при оценке ПСВ).

2.3. Оценка микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов с бронхиальной астмой к возбудителям микозов стоп и онихомикозов

Основным способом оценки степени грибковой сенсibilизации у коморбидных пациентов в нашем исследовании было определение содержания специфических иммуноглобулинов класса Е к Tr.rubrum в сыворотке крови пациента с помощью методики иммуноферментного анализа. Исследования проводились на базе одной из лабораторий ГБУ РО «Областного клинического кожно – венерологического диспансера» города Рязани. Лабораторное исследование проводилось с помощью «Набора реагентов для качественного иммуноферментного определения аллергенспецифических IgE – антител в сыворотке крови (IgE-АТ-ИФА)» (производство: ООО НПО «ИмуноТэкс», Россия). Данные наборы тест-систем для проведения ИФА разработаны в соответствии с ТУ 9398-007-73678649-2011 и имеют регистрационное удостоверение, выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № ФСР2012/13307 от 11 апреля 2012 года. Иммуноферментный анализ в нашем исследовании проводился с помощью аппарата «Фотометр для микропланшетов iMark (Bio-Rad, США)

(Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/03400 от 11.01.2009). Принцип проведения исследования – твердофазный неконкурентный непрямой иммуноферментный анализ. В приведенных выше наборах использовались моноклональные анти – IgE – антитела, входящие в пероксидазный конъюгат, выявляющий, в сыворотке крови пациентов антитела класса IgE, аффинно взаимодействующие, с поверхностными антигенными детерминантами Tr.rubrum, сорбированными на поверхности полистиролового планшета.

Выбор определения в сыворотке крови специфических IgE к антигенам Tr.rubrum в качестве лабораторного метода выявления микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентам с персистирующей БА и синдромом хронической руброфитии, был сделан в виду его большей чувствительности, специфичности и прогностической значимости, по сравнению с другими методами, такими как, реакция торможения миграции лейкоцитов, реакция стимуляции лизоцима в агаровом геле [128,166,176]. Забор нативной венозной крови у пациентов в исследовании производился в пульмонологическом отделении ГБУ РО «РОКБ» и доставлялся в лабораторию ГБУ РО «ОККВД» с соблюдением всех норм доставки данного типа биологического материала.

Результаты, получаемые при проведении ИФА с помощью фотометра вертикального сканирования интерпретировались для потребностей данного клинического исследования следующим образом: при значении величины оптической плотности менее 50 КЕ/л – результат исследования считался отрицательным (сенсibilизации к антигенам Tr.rubrum не выявлено); при значении 50 – 100 КЕ/л – «легкая степень» сенсibilизации; при значении 100 – 200 КЕ/л – «умеренная степень» сенсibilизации; 200 – 400 КЕ/л – «высокая степень» сенсibilизации; при значении величины оптической плотности свыше 400 КЕ/л при проведении исследования на длине волны 450 нм результат трактовался как «очень высокая степень» микогенной сенсibilизации. Приведенные формулировки были введены в исследование для упрощения клинической трактовки выявленных изменений и проведения более корректного сравнительного анализа степени микогенной сенсibilизации среди различных

категорий коморбидных пациентов. В процессе исследования всем пациентам проводилось повторное исследование сыворотки крови с целью определения специфических IgE к *Tr.rubrum* спустя несколько месяцев после завершения курса системных антимикотических препаратов.

2.4. Оценка клинических характеристик ониомикоза (КИОТОС)

Оценка тяжести микотического поражения ногтевых пластин в данном исследовании проводилось с помощью клинического индекса оценки тяжести ониомикоза Сергеева (КИОТОС). Данный клиничко-математический инструмент был разработан и впервые внедрен в клиническую практику в профессором д.м.н. Алексеем Юрьевичем Сергеевым. Данный индекс является первым в своем роде инструментом, для интегральной оценки клинических характеристик ониомикоза. Клиническая значимость данной разработки неоднократно была подтверждена в российских и зарубежных исследованиях [42].

При разработке этого инструмента учитывались три важнейших клинических характеристики состояния ногтевых пластин у больных ониомикозом, а именно клиническая форма по классификации Zaias N. (1972), длина пораженной части ногтевой пластины и степень выраженности субунгвинального гиперкератоза. Фактически, КИОТОС как таковой состоит из двух частей, оценка которых может производиться одновременно. Первая часть «клинический индекс» (КИ) рассчитывается главным образом для дистальной клинической формы ониомикоза с учетом глубины поражения ногтевой пластины микотическим процессом (d) и степени подногтевого гиперкератоза (h). Для расчета КИ А.Ю.Сергеевым предложена трехбалльная шкала оценки необходимых параметров представленная в таблице 3.

Таблица 3 - Трехбалльная система оценки параметров клинической части
КИОТОС

Параметр оценки клинической части КИОТОС	1 балл	2 балла	3 балла
Клиническая форма (f)	Поверхностная форма	Дистальная форма	Проксимальная форма
Глубина поражения (d)	До 1/3 ногтевой пластины	1/3 – 2/3 ногтевой пластины	Более 2/3 ногтевой пласт.
Степень выраженности гиперкератоза (h)	Нет или до 1 мм	Умеренный (1-2 мм)	Выраженный (более 2 мм)

При анализе поражения ногтевой пластины с помощью данной системы можно рассчитать КИ, для дистального клинического варианта онихомикоза, по формуле: $КИ = (d/3)(f+h)$. В случае выявления проксимальной клинической формы онихомикоза не сопровождающейся подногтевым гиперкератозом показатель КИ принимает фиксированное значение равное 3 баллам. В случае диагностики поверхностной «белой» формы онихомикоза, часто выявляемой у ВИЧ-инфицированных лиц, КИ принимает значение равное 1-му баллу. Таким образом, даже на основании одного значения КИ уже можно прогнозировать терапевтическую тактику ведения пациента с онихомикозом. При значении КИ в 1 балл показана местная противогрибковая терапия, 2 - 4 балла системный прием препаратов, а при значении КИ в 5 баллов комбинированная терапия. Но при всей простоте определения КИ не учитывает еще один чрезвычайно важный параметр, скорость роста пораженной ногтевой пластины. А.Ю. Сергеевым была предложена вторая составная часть КИОТОС получившая название ростовой индекс (РИ). Расчет последней, осуществляется по предложенной А.Ю. Сергеевым формуле: $РИ = l(a+3)$. Оценка локализации пораженной ногтевой пластины (l) и возрастной категории пациента (a) оценивается по аналогичной трехбалльной системе, представленной в таблице 4.

Таблица 4 – Трехбалльная система оценки параметров ростовой части КИОТОС

Локализация микотического процесса (l)			Возраст пациентов (a)		
2-5 пальцы кистей	1-й палец кисти, 2-5 стопы	1-й палец стопы	15-25 лет	25-60 лет	60-80 лет
1 балл	2 балла	3 балла	1 балл	2 балла	3 балла

Как указывает А.Ю. Сергеев значение ростовой части индекса фактически является предполагаемым сроком антимикотической терапии у пациента, характер которой (местная и/или системная) устанавливается по клинической части [49]. Но, несмотря на это автор справедливо замечает, что оценка сразу двух параметров является достаточно трудоемким для практикующего врача процессом. Именно поэтому, логическим продолжением работы стало создание единого интегрального показателя оценивающего одновременно и клинические характеристики микотического процесса и ростовые показатели у конкретного пациента онихомикозом. Таким показателем явился КИОТОС (SCIO Index). КИОТОС рассчитывается по формуле представленной на рисунке 1.

$$\text{КИОТОС} = \left(\left(\frac{d}{3} \right)^{3-f} (f + h (3 - f)) \right) \cdot \left(\frac{a+3}{3} \right)^{1 - \frac{(2-f)(3-f)}{2}}$$

Рисунок 1 - Формула расчета КИОТОС

Для упрощения использования КИОТОС в условиях клинической практики А.Ю. Сергеевым была предложена «Линейка КИОТОС» для быстрой и упрощенной оценки состояния пациентов, а так же выбора режима и длительности антимикотической терапии.

В данной исследовательской работе, с целью более точной оценки степени тяжести онихомикоза у коморбидных пациентов страдающих БА применялось математическое вычисление КИОТОС, а не его упрощенная система оценки.

2.5. Идентификация возбудителей грибковой инфекции кожи и ногтей

Подтверждение диагноза микотического поражения стопы у пациентов в исследовании состояло из нескольких этапов. Во-первых, всем больным, страдающим БА, был проведен осмотр кожи и ее придатков с выявлением клинических признаков, позволяющих подозревать у них грибковую инфекцию гладкой кожи стопы и ногтевых пластин. К учитываемым клиническим признакам сквамозно-гиперкератотической формы микоза гладкой кожи стопы относились выраженное мелко-пластинчатое шелушение кожи стопы, гиперкератотические наслоения по типу диффузных или ограниченных ороговелостей серовато-желтого цвета, иногда сопровождающихся трещинами на своей поверхности. Клинические проявления онихомикоза, независимо от локализации (стопы или кисти), были представлены хромонихиями (чаще всего, *pseudoleukonychia mucotica*), онихолизисом, выраженным субунгвинальным гиперкератозом, вплоть до онихогрифоза, онихорексиса и редко – слабо воспалительными паронихиями. Всем пациентам, имеющим описанные выше неспецифические клинические признаки микоза гладкой кожи стопы и ее придатков, производился забор клинического материала для подтверждения наличия или отсутствия микотического поражения. За несколько дней (от 2 до 5 в зависимости от клинической ситуации) пациентам отменяли все местные антимикотические и антисептические лекарственные препараты, в том случае, если они их получали, и рекомендовали на протяжении последних 12 – 24 часов, по возможности, не производить гигиенические процедуры в отношении стопы, особенно с применением антисептических модальностей. Забор сквамозных элементов с гладкой кожи стопы производился путем граттажа эффоресценций, преимущественно в краевых зонах, с помощью стерильного хирургического скальпеля № 15. Грубые роговые разрастания в области стопы аккуратно срезались стерильными ножницами. Материал для исследования с патологически измененных ногтевых пластин представлял собой подногтевые роговые массы или соскоб с поверхности ногтевой пластины (только в случае нормотрофической или онихолитической формы предполагаемого онихомикоза). Патологический

материал (сквамозные элементы, элементы ногтевой пластины и роговые массы) собирался в стерильные пронумерованные пробирки и доставлялся в микробиологическую лабораторию ГБУ РО «ОККВД» в срок, не превышающий 12-ти часов с момента сбора, с соблюдением всех необходимых условий транспортировки.

Микроскопическое исследование патологического материала производилось в нативных препаратах. Элементы измененных ногтевых пластин перед приготовлением препарата заливали 10 % раствором гидроксида натрия и оставляли в пробирках на срок до суток для растворения остатков эпидермиса и кератина («просветление» или «мацерация» препарата). Далее из осадка раствора щелочи готовили нативный (неокрашенный) микропрепарат. Мелкие сквамозные элементы с гладкой кожи стопы не подвергались аналогичной процедуре, а их «мацерация» проводилась непосредственно перед исследованием. На предметное стекло со сквамозными элементами кожи пациента наносились 1-2 капли раствора щелочи, затем препарат подогревался над пламенем спиртовой горелки (не доводя до кипения или образования кристаллов щелочи), накрывался покровным стеклом и подвергался микроскопии.

Микроскопическое исследование проводилось с помощью обычного лабораторного микроскопа без иммерсии. Конденсатор микроскопа опускался, диафрагма сужалась. Вначале препараты исследовались при малом увеличении микроскопа (X40), затем более детально при большом (X100). При обнаружении в микропрепарате из патологического материала мицелия или псевдомицелия (в случае *Candida spp.* – ассоциированного онихомикоза) пациентам устанавливался предварительный диагноз грибкового поражения ногтевой пластины (при наличии соответствующей клинической картины).

Этиологическая принадлежность каждого подтвержденного онихомикоза проводилась с помощью культурального исследования и проведения полимеразной цепной реакции (только в отношении *Tr.rubrum*). Для проведения культурального исследования после получения результатов микроскопии нативных препаратов, производился посев патологического материала на среду

Сабуро с хлорамфениколом. Поскольку предполагаемый этиологический спектр возбудителей онихомикоза у коморбидных пациентов, с высокой долей вероятности, включал плесневые и дрожжевые грибы, посев патологического материала производился одновременно в две пробирки с питательной средой. Первая пробирка содержала среду Сабуро с хлорамфениколом без циклогексимида. Во вторую пробирку с аналогичной средой добавлялся циклогексимид (из расчета 0,5 мг/мл среды), призванный подавлять рост микромицетов контаминирующих среду из окружающего воздуха. Инкубация производилась в «Термостате электрическом суховоздушном ТС-1/80СПУ» при 28 градусах по Цельсию. Оценка результатов культурального исследования проводилась спустя 2-4 недели инкубирования от момента посева материала. При отсутствии видимого роста колонии на среде по истечению 30-ти дневного срока, результат культурального исследования считался негативным. В некоторых ситуациях производился пересев первичной культуры на дифференциальную свежую питательную среду. Получаемые в исследовании чистые культуры являлись материалом для идентификации возбудителя до вида или до рода.

Завершающим этапом выявления этиологической принадлежности грибковой патологии стопы у пациентов в исследовании явилось проведение амплификационного тестирования патологического материала (ногтевых пластин, субунгвинального гиперкератоза, сквамозных элементов с гладкой кожи стопы). В настоящем исследовании, с целью идентификации ДНК возбудителя грибковой патологии стопы из образцов патологического материала, использовался метод полимеразной цепной реакции. Данное исследование проводилось в соответствии с методикой, использующей в качестве праймера нуклеотидные последовательности ДНК – топоизомераза – II, наиболее специфичные (по данным Kano R. et al., 2003) для большинства видов следующих родов дерматофитов: *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*. Выделение ДНК из образцов патологического материала для проведения ПЦР – исследования проводили с помощью набора «Реамикс» с осуществлением предварительной инкубации, указанных выше образцов, в течении минимум двух часов в

специальном лизирующем растворе при температуре 37 градусов. Амплификацию проводили с помощью диагностического набора «ТрифАм» (НПФ «Гентех», Россия). В данном диагностическом наборе применялась мультипраймерная полимеразная цепная реакция с двумя парами олигонуклеотидных праймеров. Одна пара праймеров в системе специфична для ограниченного фрагмента генома основного возбудителя онихомикоза *Trichophyton rubrum* (размером 925 пар нуклеотидов), другая пара – для ограниченного фрагмента генома *Trichophyton mentagrophytes* var. *Interdigitale* (размер участка 392 пар нуклеотидов). При проведении амплификации в системе происходят повторяющиеся циклы температурной денатурации ДНК, последовательного «отжига» праймеров с комплементарными последовательностями и последующего «достраивания» полинуклеотидных цепей с этих праймеров ферментом ДНК-полимеразой. После «построения» определяемых продуктов амплификации осуществляется детекция, которая производится в системе посредством электрофореза в агарозном геле. Окрашенную этидиум бромидом ДНК в агарозном геле просматривают с помощью ультрафиолетового излучения. О результатах амплификационного анализа врачи – лаборанты лаборатории ГБУ РО «ОККВД» судили по наличию в образцах электрофореза специфических фрагментов амплификации размером 925 пар нуклеотидов и 392 пар нуклеотидов. Постановку амплификационной реакции с помощью набора «ТрифАм», проводили в строгом соответствии с «Инструкцией по применению набора реагентов для определения ДНК *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes*, var. *interdigitale*», утвержденной Приказом Управления по надзору в сфере здравоохранения и социального развития №1563-Пр-07 от 16 июля 2007 года, методом полимеразной цепной реакции.

2.6. Дизайн исследования

При госпитализации в пульмонологическое отделение всем пациентам, которые могли бы быть включены в исследование, проводился определенный объем клиничко – инструментального диагностического вмешательства, направленного на подтверждения диагноза БА и исключения другой респираторной патологии, сопровождающейся бронхиальной обструкцией

(саркоидоз, ХОБЛ и пр.). После подписания пациентами, страдающими БА, информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании, а так же информированного добровольного согласия на обработку своих персональных данных, осуществлялось их включение в исследование. После этого проводился первичный дерматологический осмотр гладкой кожи и ногтей стоп. При отсутствии визуальных проявлений микотического поражения стопы и ногтей стоп так же проводился забор патологического материала для проведения у него микроскопического и культурального исследования. После чего пациент сразу же «включался» в контрольную группу (при отсутствии у него приведенных выше критериев исключения из исследования). В случае если у больного при осмотре были обнаружены клинические признаки грибковой патологии стопы (реже кисти), у него производился забор патологического материала для проведения микроскопического, культурального и ПЦР – исследования. Последнее, как было сказано выше, проводилось в отношении только трех возбудителей онихомикоза (т.к. другие тест системы для проведения ПЦР не зарегистрированы в установленном порядке на территории РФ и не могут использоваться даже в научных целях): *Tr.rubrum*, *Tr.mentagrophytes* var. *interdigitale*, *S.albicans*. В случае обнаружения у пациента синдрома хронической руброфитии (т.е. обнаружения у него *Tr.rubrum* и при проведении культурального исследования и при проведении ПЦР, или только при ПЦР – исследовании, но при обязательном обнаружении элементов гриба в нативном микропрепарате патологического материала) пациенты включались в первую или вторую группы исследования. В третью группу были отнесены пациенты, у которых, во-первых, при микроскопической диагностике обнаруживались элементы гриба (мицелий, псевдомицелий и др.) в нативном микропрепарате. Во-вторых, при проведении культурального исследования либо не определялся рост культуры на элективной питательной среде, либо рост колоний не *Tr.rubrum*. И, в-третьих, при проведении ПЦР – исследования не определялись последовательности ДНК *Tr.rubrum*. Коморбидные пациенты БА, у которых клинически определялась ониходистрофия и положительные результаты ПЦР – исследования, но определялся трехкратный

отрицательный результат микроскопического теста, не зависимо от результатов культурального исследования – исключались из исследования.

В день, следующий за госпитализацией, у всех больных первично не отнесенных к третьей группе, производился забор цельной венозной крови для проведения иммуноферментного анализа с целью обнаружения IgE к *Tr.rubrum*. По обнаружению или не обнаружению специфических IgE, больные распределялись и в последующем анализировались в первой или во второй группе соответственно. ИФА – исследование было проведено у всех пациентов, включая, третью и контрольную группы больных. Пациенты исключались из исследования, если «находясь в третьей или контрольной группе» у них были выявлены антитела класса IgE к *Tr.rubrum*. Таких пациентов за всё время исследования было 12 человек. Вероятно, это были больные, сенсibilизированные в прошлом, вследствие, например, относительно недавно перенесенного эпизода *Tr.rubrum* – ассоциированного дерматомикоза подиальной или экстраподиальной локализации, по поводу которого они получали успешную антимикотическую терапию.

После распределения пациентов по указанным выше группам и исключения больных, не удовлетворяющих критерия включения, проводилась (как правило, на 2-й день госпитализации) оценка тяжести респираторной патологии. Проводился клинический осмотр, физикальное исследование и сбор анамнеза. Всем пациентам, включенным в исследование, на данном этапе проводилось спирометрическое исследование с проведением бронходилатационного теста и использованием ингаляционных КДБА. Спирометрическое исследование по приводимой выше методике включало определение всех возможных «скоростных» и «объемных» показателей внешнего дыхания (ОФВ₁, ФЖЕЛ, МОС и др.), а так же построение кривой «объем-поток» для лучшей визуализации респираторных нарушений. Бронходилатационный тест пациентам проводился не только с целью дифференциального диагноза БА, но и для исключения ХОБЛ как сопутствующей астме респираторной патологии. Методология проведения данного спирометрического теста и критерии его оценки (на момент начала

исследования) соответствовали рекомендациям GINA, 2006. В качестве КДБА в исследовании использовался ингаляционный официальный оригинальный сальбутамол в виде дозированного аэрозольного ингалятора на гидроксифторалкановой пропилене. В случае прироста ОФВ1 менее 12% через несколько минут после ингаляционного использования 400 мкг сальбутамола (при правильном, контролируемом врачом – исследователем инспираторном маневре), пациент исключался из исследования. Далее пациентам под контролем врача предлагалось самостоятельно заполнить вопросник АСТ. Проводилось разъяснение положений опросника и важность последующего регулярного его заполнения при их участии в исследовании. Клинико-инструментальное обследование пациентов завершалось проведением пикфлоуметрии. Больным разъяснялась важность этой процедуры, и проводилось обучение по самостоятельному измерению ПСВ в домашних условиях после выписки из стационара.

Далее весь объем лечебно – диагностического пособия данной категории коморбидных пациентов определялся отраслевыми стандартами оказания медицинской помощи (в т.ч. утвержденных Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 сентября 2007 г. № 600 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным астмой» и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 2 июля 2007 г. № 459 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с астмой (при оказании специализированной помощи)»).

Пациентам всех групп, в том числе и контрольной, в исследовании, как на период госпитализации, так и на период дальнейшего амбулаторного наблюдения, назначался сопоставимый между группами объем медикаментозной терапии БА, включающий применение бета-2-агонистов короткого и длительного действия, ингаляционных глюкокортикостероидов, в отдельных случаях пероральных антилейкотриеновых препаратов и (редко) ингаляционных кромонов.

Пациентам первой, второй и третьей группы еще до выписки из стационара назначалась системная антимикотическая терапия по поводу грибковой патологии

стопы. Данную терапию пациенты получали вплоть до полного клинико-лабораторного выздоровления на амбулаторном этапе. Пациенты по тем или иным причинам не завершившие антимикотическую терапию и не достигшие клинико – лабораторного выздоровления (выявление лабораторных маркеров клинически – значимого гепатоцитолза ($n=1$), низкий уровень комплаентности ($n=4$)), исключались из исследования и в последующем не анализировались. В рамках системной антимикотической терапии пациенты получали один из пероральных антимикотиков: тербинафин или итраконазол в дозах, предусмотренных отраслевым стандартом оказания медицинской помощи. Учитывая тот факт, что результаты всех сравнительных исследований демонстрируют сопоставимую клиническую эффективность тербинафина и итраконазола у пациентов с руброфитией стопы, несмотря на различную эффективность этих препаратов *in vitro* в отношении *Tr.rubrum* [126], выбор в назначении того или иного препарата пациентам первой и второй группы производилось случайным образом. Учитывая тот факт, что в третьей группе находились только коморбидные пациенты с не руброфитийной этиологией микотического поражения стопы, последним в исследовании назначался только итраконазол в режиме «пульс-терапии». Данное положение было продиктовано тем, что тербинафин, являясь типичным представителем аллиламиновых антимикотиков, как *ex vivo*, так и *in vitro* практически не активен в отношении дрожжевых и плесневых возбудителей онихомикоза (наиболее вероятных этиологических факторов поражения стопы среди коморбидных пациентов третьей группы).

Перед выпиской из пульмонологического стационара всем пациентам в исследовании проводился абсолютно идентичный объем респираторного обследования (спирометрическое исследование с определением всех «скоростных» и «объемных» параметров ФВД, пикфлоуметрия). В последующем (после выписки) с пациентом устанавливался телефонный контакт, при помощи которого он (с его согласия) привлекался для дальнейшего участия в исследовании. Респираторное обследование пациентам на протяжении всего периода

наблюдения проводилось один раз в 3 месяца. Оценка показателя контроля симптомов астмы проводилась ежемесячно. Весь период наблюдения каждого пациента в исследовании составлял два года. На протяжении двух лет, с целью повышения комплаентности к респираторной и антимикотической терапии, с пациентами поддерживалась телефонная связь, и осуществлялись личные визиты врача – исследователя (на дом). Самостоятельная пикфлоуметрия у пациентов в исследовании проводилась еженедельно (не менее одного раза в неделю). У высоко комплаентных больных поощрялось ежедневное проведение пикфлоуметрии с ведением респираторных дневников. Наблюдение пациентов прекращалось либо по истечению двух лет, либо по истечению не менее года после полного клинико – лабораторного микологического излечения, по принципу «что дольше».

В процессе пероральной антимикотической терапии у пациентов в подгруппах один раз в три месяца производился забор венозной плазмы для проведения биохимического анализа крови с целью отслеживания нежелательных лекарственных реакций на применяемые противогрибковые лекарственные препараты.

Контрольное микологическое исследование (микроскопия нативного микропрепарата и культуральное исследование) проводилось у пациентов спустя неделю после видимого отрастания последней пораженной ногтевой пластины. Амплификационное тестирование на этапе контроля излечения грибковой патологии стопы не проводилось, т.к. до настоящего времени не получены доказательства достаточной чувствительности и специфичности данного лабораторного теста как параметра, определяющего элиминацию гриба с ногтевой пластины у пациентов онихомикозом. Под клинико- лабораторным излечением для потребностей исследования понималось одновременное удовлетворение пациентом трех условий: отсутствие визуальных признаков ониходистрофии (клинически сходной с онихомикозом), отсутствие элементов гриба в патологическом материале с ногтевых пластин, отсутствие роста культуры гриба на элективных питательных средах при посеве материала ногтевых пластин. При

наличии хотя бы одного из перечисленных признаков, повторное микологическое обследование пациента проводилось через две недели на фоне продолжающейся антимикотической терапии.

Исследование микогенной сенсibilизации у пациентов в исследовании проводилось трехкратно: в начале исследования (как уже было описано ранее), спустя неделю после клинико-лабораторного микологического излечения и по завершению наблюдения за пациентом.

Самостоятельное исследование показателя контроля симптомов астмы у пациентов с помощью опросника «Asthma Control Test» проводилось ежемесячно (учитывая характер вопросов теста). Пациенты были предупреждены о том, что в случае ухудшения состояния (появление клинических симптомов астмы, уменьшение ПСВ и др.) необходимо повторно провести внеочередное самостоятельное анкетирование.

Оценка степени тяжести онихомикоза с помощью индекса КИОТОС в исследовании проводилась однократно, на этапе постановки диагноза микотического поражения стопы/ногтей.

2.7. Статистическая обработка материала.

Результаты, полученные в нашем исследовании были обработаны вариационно-статистическим методом. Статистическая обработка цифровых данных производилась с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 7.0 for Windows. При статистической обработке определяли средние арифметические величины (M), среднее квадратичное отклонение величин (δ), среднюю ошибку средней арифметической (m).

Для оценки различия между средними величинами в исследуемых группах применялись следующие параметрические методы статистической обработки данных: дисперсионный анализ (F-критерий Фишера), метод множественных сравнений с определением критериев Даннета и Ньюмена-Кейлса, парный T-критерий Стьюдента. Для анализа качественных признаков, используемых в данном исследовании, был применен непараметрический критерий χ^2 для таблиц сопряженности.

Для выявления наличия корреляционной связи между исследуемыми показателями в клинических группах был применен регрессионный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена (в случае отсутствия нормальности распределения данных).

Для оценки уровня «значимости» различий между средними величинами вычислялся т.н. коэффициент достоверности (p). Для потребностей настоящего исследования за уровень статистической достоверности была принята величина вероятности различий 95,0% ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Для решения задач данной исследовательской работы было проведено комплексное лабораторное и клинико-инструментальное исследование 343 пациента, находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии ГБУ РО «РОКБ» за период с 26.12.2007 года по 15.06.2014.

Всем больным проводился весь комплекс лечебно – диагностического пособия, предусмотренный соответствующими отраслевыми стандартами оказания специализированной пульмонологической помощи в условиях круглосуточного стационара (в т.ч. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 сентября 2007 г. № 600 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным астмой» и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 2 июля 2007 г. № 459 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с астмой»).

Все включенные в исследование пациенты были разделены на четыре основные группы. Первую группу составили 108 коморбидных больных страдающих персистирующей формой бронхиальной астмы и различными клиническими вариантами грибковой патологии стопы, ассоциированной с *Tr.rubrum*, у которых лабораторно была выявлена трихофитийная сенсibilизация (обнаружение в плазме крови специфических IgE). Вторую группу составили 110 коморбидных пациентов, страдающих персистирующей формой бронхиальной астмы и различными клиническими вариантами грибковой патологии стопы ассоциированной с *Tr.rubrum*, у которых не была выявлена трихофитийная сенсibilизация (в плазме крови не было обнаружено специфических IgE). Третью группу составили всего 24 коморбидных пациента с БА и микотической патологией стопы, не ассоциированной с *Tr.rubrum*. Выделение третьей группы было продиктовано прежде всего, важнейшей эпидемиологической особенностью микоза стоп и онихомикоза, а именно абсолютным преобладанием в общей популяции пациентов с руброфитией стоп, а так же не меньшей, а может быть и большей значимостью сенсibilизации больных к таким возбудителям как

Tr.mentagrophytes var.interdigitale и *S.albicans* у больных с персистирующей БА. Четвертую группу составил 101 пациент с диагнозом бронхиальная астма, у которых при тщательном визуальном осмотре не было выявлено признаков микотической патологии кожи, ее придатков и слизистых оболочек. Отсутствие микотической патологии у больных контрольной (четвертой) группы было подтверждено с помощью последовательно выполненных микроскопического, культурального и амплификационного методов обнаружения возбудителей микоза стоп.

Включение коморбидных пациентов в исследование проводилось в течение первых двух суток с момента их госпитализации в пульмонологическое отделение ГБУ РО «РОКБ» по поводу обострения персистирующей БА. Средний возраст больных составил $57,2 \pm 4,6$ лет. Среди всех включенных в исследование пациентов мужчины составляли 43,5% (n=149), а женщины 56,5 % (n=194).

В исследовании приняли участие пациенты с персистирующей бронхиальной астмой, относящиеся к средней степени тяжести (n=106), что составило 31,8 %, и имеющие тяжелую форму заболевания (n=237), т.е. 68,2 % респондентов. Больные распределялись по показателям степени тяжести респираторного заболевания на основании критериев, опубликованных в Докладе рабочей группы GINA в 2002 и в 2006 году (в пересмотре GINA 2011 года показатели тяжести течения БА фактически «уступили» роль показателю контроля симптомов заболевания) [171]. Пациентов, страдающих легкой клинической формой заболевания или имеющих интермитирующее течение БА, в исследовании не было ввиду отсутствия показаний для госпитализации в пульмонологическое отделение. Решение не включать в материалы исследования «амбулаторных» пациентов с интермитирующей или легкой персистирующей БА было принято по причине не высокой клинической значимости вклада различных экзогенных факторов (в частности микогенной сенсibilизации) в состояние данной категории больных.

Длительность анамнеза бронхиальной астмы у пациентов в исследовании находилась в диапазоне от 16 до 39,5 лет, а в среднем составляла $29,4 \pm 6,4$ года.

Аллергологический анамнез у пациентов БА был отягощен различными факторами в 36,15 % случаев (n=124). Лекарственная аллергия была выявлена анамнестически у 24,2 % больных (n=83). Из них аллергическая реакция на прием бета-лактамов АБП наблюдалась анамнестически у 63 пациентов (18,37%). Гиперчувствительность к пыльцевым аллергенам по данным иммуноферментного анализа плазмы крови была выявлена у 60,6 % пациентов (n=208), к пищевым – у 56,6 % (n=194), а к бытовым – у 87,7 % (n=301).

Критериями исключения пациентов из исследования были:

- 1) обнаружение у пациентов клинико-функциональных признаков ХОБЛ (клинические признаки респираторного заболевания в сочетании с отсутствием прироста ОФВ1 на 12% и более при проведении бронходилатационного теста с ингаляционным КДБА);
- 2) диагностированная сопутствующая респираторная патология, сопровождающаяся транзиторными или постоянными нарушениями ФВД по обструктивному типу (например, трахеобронхиальная дискинезия, саркоидоз и др.);
- 3) клинико-анамнестические признаки вульвовагинального и орофарингеального кандидоза;
- 4) пациенты персистирующей БА с клинически значимой пищевой, бытовой, пыльцевой сенсibilизацией;
- 5) ВИЧ – инфицированные пациенты и пациенты с иными приобретенными и/или врожденными иммунологическими дефицитами и абберациями в системе иммунологического надзора (синдром Джоба и др.);

Коморбидные пациенты помимо основного респираторного заболевания страдали различными клинико-этиологическими формами грибковой патологии стопы. Онихомикоз, являясь критерием включения в исследование, был выявлен у всех 242 коморбидных больных из трех групп (кроме контрольной группы). Микоз гладкой кожи стопы был клинически выявлен и лабораторно подтвержден у 57,4 % (n=197) пациентов.

В зависимости от клинической формы онихомикоза, согласно классификации А.М. Ариевича (1969), больные распределялись следующим образом: гипертрофическая форма онихомикоза обнаруживалась у 50,0 % (n=121) респондентов в исследовании, нормотрофическая – у 38,8 % (n=94), а онихолитическая – у 11,2 % пациентов (n=27). Распределение пациентов по классификации онихомикоза, определяющей преимущественную локализацию патологического процесса в ногтевой пластине, предложенной N. Zaias (1972), отражено на рисунке 2. Поверхностной белой клинической формы онихомикоза (Zaias N., 1972) у пациентов в исследовании выявлено не было, учитывая отсутствие в выборке пациентов, страдающих ВИЧ/СПИДом.

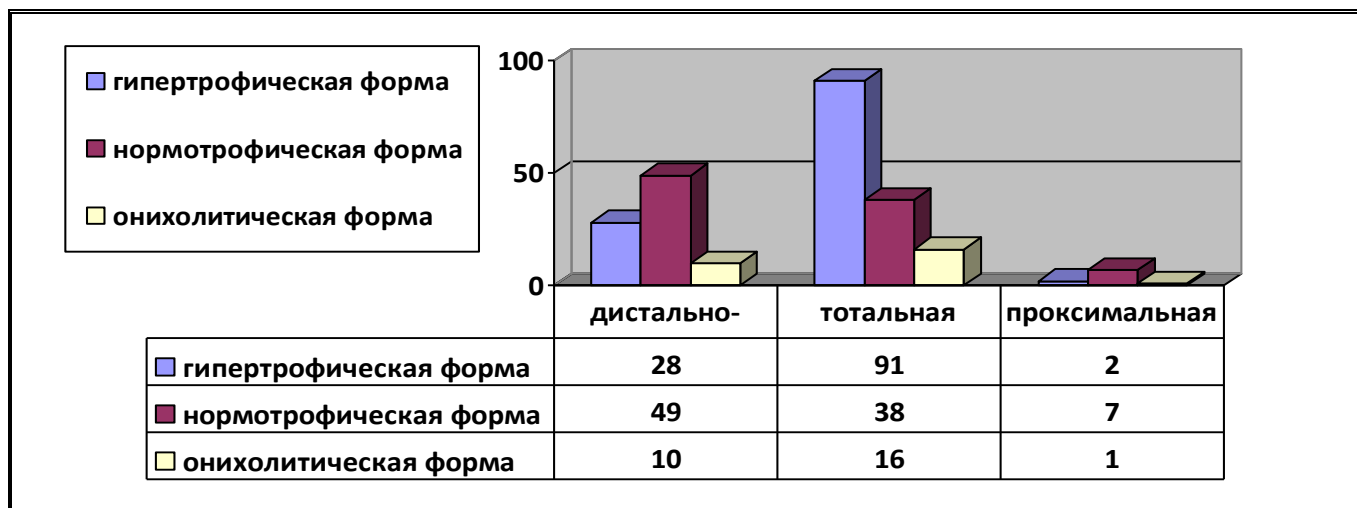


Рисунок 2 – Распределение коморбидных пациентов в исследовании.

Внутригрупповое распределение пациентов в зависимости от клинической формы онихомикоза и локализации патологического процесса в ногтевой пластине представлено в таблице 5. Рисунки 3-4 демонстрируют типичные клинические формы онихомикоза, наиболее часто выявляемые среди коморбидных пациентов в нашем исследовании.

Таблица 5 – Внутригрупповое распределение пациентов в исследовании

	I группа	II группа	III группа
Классификация онихомикоза по Ариевичу А.М., 1969			
Гипертрофическая форма	53	57	11
Нормотрофическая форма	43	42	9
Онихолитическая форма	12	11	4
Классификация онихомикоза по Zaias N., 1972			
Дистально-латеральная форма	38	40	9
Тотальная форма	66	66	13
Проксимальная форма	4	4	2



Рисунок 3 – Гипертрофическая форма онихомикоза по клинической классификации А.М. Ариевича (1969) и тотальная формы по N. Zaias (1972) слева. Нормотрофическая форма онихомикоза по клинической классификации А.М. Ариевича (1969) и дистально - латеральная формы по N. Zaias (1972) справа.



Рисунок 4 – Нормотрофическая (слева) и онихолитическая (справа) формы онихомикоза по клинической классификации А.М. Ариевича (1969) соответственно.

Грибковое поражение гладкой кожи стопы клинически и лабораторно определялось у 197 из 242 больных, что составило 57,4 %. У всех была диагностирована сквамозно-гиперкератотическая клиническая форма микоза гладкой кожи стопы. Дисгидротическая форма микоза стоп в исследовании не наблюдалась (за исключением анамнестических эпизодов id- реакции).

Культуральное исследование патологического материала ногтей пластин и сквамозных элементов гладкой кожи стопы было проведено у всех 242 больных. Рост культуры гриба на питательной среде «Декстрозный агар Сабуро с хлорамфениколом» (CONDA Pronadisa, Испания) позволил определить этиологию микотических поражений у 96 из 242 пациентов, что составило 39,67 %. Распределение пациентов по частоте выявления того или иного возбудителя микоза стоп по результатам культурального исследования представлено на рисунке 5. Этиологические особенности грибкового поражения у больных с различными клиническими вариантами заболевания в таблице 6.1 и 6.2.

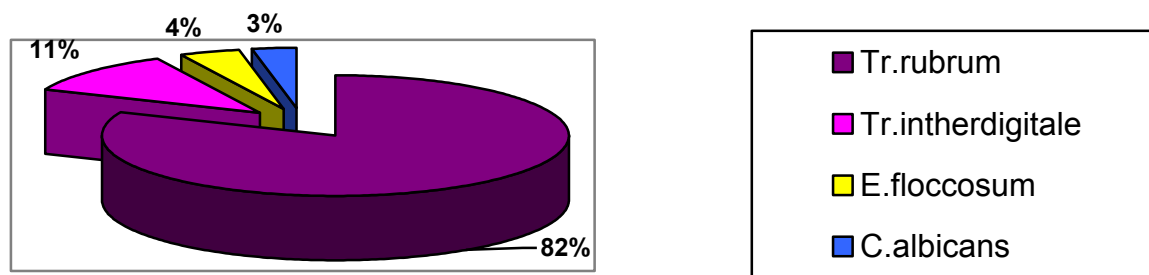


Рисунок 5 – Частота выявления различных возбудителей ониомикоза в группах коморбидных больных (n=96).

Таблица 6.1 - Этиологическая структура ониомикоза у пациентов с различными клиническими формами заболевания (n=96).

	Tr.rubrum	Tr.intherdigitale	E.floccosum	C.albicans	Итого
Классификация ониомикоза по Ариевичу А.М., 1969					
Гипертрофическая форма	45	4	3	1	53
Нормотрофическая форма	32	7	1	1	41
Онихолитическая форма	1	0	0	1	2

Таблица 6.2 - Этиологическая структура онихомикоза у пациентов с различными клиническими формами заболевания (n=96).

	Tr.rubrum	Tr.inther-digitale	E.floccosum	C.albicans	Итого
Классификация онихомикоза по Zaias N., 1972					
Дистально-латеральная форма	57	3	1	0	61
Тотальная форма	19	8	3	2	32
Проксимальная форма	2	0	0	1	3

Учитывая тот факт, что у 60,3 % коморбидных пациентов при проведении культурального исследование посев патологического материала роста на элективной питательной среде не дал, всем пациентам в исследовании было проведено исследование патологического материала с помощью амплификационного теста (ПЦР) с целью идентификации основного возбудителя грибковой патологии стопы в РФ – Tr.rubrum. Именно по результатам культурального и амплификационного исследования патологического материала пациенты распределялись между первой/второй и третьей клиническими группами.

У значительной части пациентов (90,08 %) на основании обнаружения в патологическом материале ногтевых пластин гриба Tr.rubrum и соответствующей клинической картине поражения кожи и ее придатков (ногтевых пластин) был установлен диагноз синдрома хронической руброфитии. У данной категории пациентов в рамках СХР кроме руброфитийного поражения ногтевых пластин выявлялась сквамозно-гиперкератотическая форма микоза гладкой кожи стопы, а в анамнезе периодически отмечались эпизоды интертригинозного микоза стопы, разрешавшиеся самостоятельно или под влиянием самостоятельного лечения. По этому признаку коморбидные больные с СХР (первая и вторая группы) были разделены на три подгруппы. Распределение пациентов по частоте эпизодов интертригинозного межпальцевого микоза стопы представлено на рисунке 6.

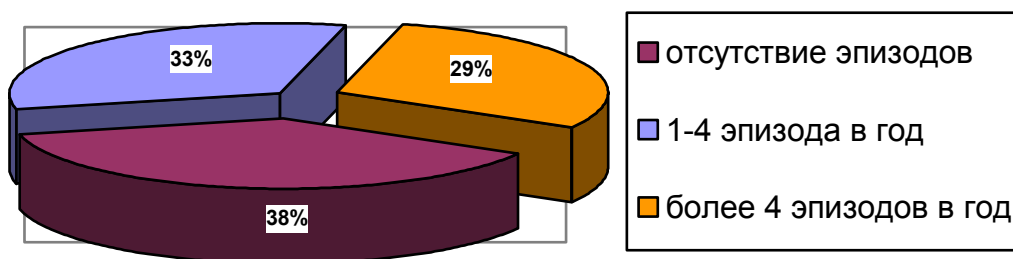


Рисунок 6 - Анамнестическая частота эпизодов интертригинозной клинической формы микоза стоп у коморбидных пациентов с СХР (n=218).

Пациенты с синдромом хронической руброфитии практически не анализировались в исследовании как отдельная группа, но упоминаются в данном разделе с целью более полной характеристики пациентов, принимавших участие в исследовании. Справедливости ради стоит отметить, что в качестве критериев эпизода интертригинозного микоза стоп в исследовании использовались только два анамнестических условия, а именно «зуд между пальцами» и/или определяемые самим пациентом «определимые» высыпания в межпальцевых промежутках. Данные критерии не являются достаточно чувствительными и специфичными для заключения о грибковой природе данных симптомов, но наличие постоянного резервуара трихофитийной инфекции с высокой долей вероятности позволяет предполагать такую возможность при отсутствии иной диагностической альтернативы. Онихомикоз кистей был диагностирован всего у 12 пациентов в исследовании (4,96 %).

Контрольная группа пациентов, страдающих БА и не имеющих признаков грибковой патологии кожи и ее придатков, так же набиралась из числа пациентов пульмонологического отделения ГБУ РО «РОКБ». Средний возраст больных контрольной группы составил $53,4 \pm 4,9$ лет. Среди включенных пациентов мужчины составляли 41,6 % (n=42), а женщины 58,4 % (n=59).

При физикальном исследовании пациентов различных групп с персистирующей БА, были выявлены следующие клинические особенности, отражающие объективное состояние респираторной системы. Перкуторно «коробочный звук» над легочными полями выявлен у 322 пациентов (93,87 %)

БА, у остальных определялся «ясный» легочный звук. Аускультативно везикулярное дыхание выслушивалось у 12 коморбидных больных (4,95 %) и у 4 больных (3,96 %) с БА; ослабленное везикулярное у 207 больных (85,5 %) с БА и микотическим поражением стопы и у 83 пациентов контрольной группы (82.17 %) с БА; у остальных больных «жесткое» дыхание. Сухие свистящие хрипы на момент обследования выслушивались у 231 больных (95,5 %) с БА и микозом стоп и у 98 больных (97,03 %) БА. Проведенные лабораторные исследования обнаружили в общем анализе крови лейкоцитоз в 24,4 % , эозинофилию в периферической крови в 80,6 % случаев в группах коморбидных больных, а в группе только с БА в 18,8 %, 51,4 % соответственно. Показатель эозинофилии в экспекторируемой мокроте (среди пациентов, выделявших мокроту, т.е. среди 60,9 %) у коморбидных пациентов был несколько выше по сравнению с группой контроля и составлял соответственно 86,7 % и 72,3 %.

Рентгенологические признаки эмфиземы легких выявлены у 205 (84,7 %) больных в группах с сочетанной патологией и 78 (77,2 %) больных контрольной группы.

ГЛАВА 4**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ И ЭТИОЛОГИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ МИКОЗОВ СТОП И ОНИХОМИКОЗОВ****4.1. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у коморбидных больных с различными клиническими формами микозов стоп и онихомикозов**

Антигены возбудителей *tinea unguium* способны выступать в качестве аллергенов, поддерживающих хроническое воспаление в респираторном тракте [61]. Последнее, в свою очередь, является основой для формирования у таких пациентов бронхиальной гиперреактивности как основного патофизиологического субстрата БА [73].

Больные, страдающие микотическим поражением ногтевых пластин, различаются между собой, прежде всего по степени распространения патологического процесса и выраженности субунгвинального гиперкератоза. Данные характеристики микотического процесса влияют на объем колонизирующих ногтевые пластины грибковых элементов, а значит, могут повлиять на степень сенсibilизации [105]. В связи с этим, изучение показателей контроля симптомов и функции внешнего дыхания у разных подгрупп, данной категории коморбидных пациентов, страдающих БА, представляет определенный интерес. Определение показателя контроля симптомов БА в исследовании проводилось с помощью стандартизированного и валидизированного опросника АСТ (Asthma Control Test). Оценка данного количественного показателя проводилась больными самостоятельно, но под контролем врача - исследователя. Все пациенты БА, включенные в исследование, не зависимо от наличия или отсутствия у них микотической патологии стопы, микогенной сенсibilизации и степени тяжести респираторной патологии, по результатам оценки АСТ имели «неконтролируемую астму». Данный факт был вполне объясним, так как все больные поступали в специализированный стационар по поводу обострения БА.

Пациенты страдающие «неконтролируемой бронхиальной астмой» при проведении анкетирования с помощью АСТ набирали в сумме от 5 до 9 баллов. В пределах данной группы больные значительно различались по таким параметрам, как потребность в КДБА, частота дневных и ночных симптомов астмы, ограничение физической активности, связанное с тяжестью респираторной патологии. Это дало возможность провести сравнительную оценку состояния пациентов различных групп, относящихся к категории «неконтролируемая астма».

Средние значения АСТ на момент госпитализации в первой, второй, третьей группах коморбидных больных и контрольной группе пациентов БА, без микотической патологии стопы, статистически достоверно различались ($p < 0,0015$), что показано на рисунке 7.

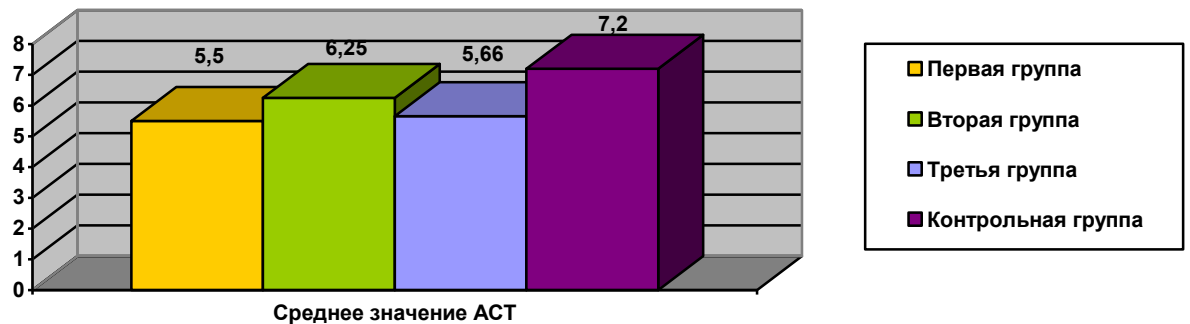


Рисунок 7 - Средние величины АСТ в группах коморбидных пациентов и контрольной группе больных БА (на момент включения в исследование).

При дальнейшем статистическом анализе с использованием метода множественных сравнений средних величин, были выявлены статистически значимые различия показателя контроля симптомов астмы у коморбидных пациентов (1-я, 2-я и 3-я группы). Наименьшие значения показателей АСТ определялись в первой и третьей группах.

Наиболее низкие значения АСТ определялись в подгруппах пациентов с гипертрофической и онихолитической клиническими формами микотического поражения ногтевых пластин ($p < 0,00039$) по классификации А.М. Ариевича (1969). Пациенты с нормотрофическим онихомикозом, не имеющие подногтевого

гиперкератоза, демонстрировали более «высокие» значения показателя контроля симптомов астмы, вне зависимости от группы в которой они находились ($p < 0,00005$).

При анализе подгрупп коморбидных пациентов БА (1-я, 2-я и 3-я группы) и онихомикозом, разделенных согласно классификации N. Zaias (1972), были выявлены более низкие (статистически достоверные) показатели АСТ у пациентов с тотальной клинической формой грибкового поражения ногтевых пластин (значение р-критерия $< 0,0297$), по сравнению с другими подгруппами. Средние значения АСТ у коморбидных пациентов с различными клиническими вариантами онихомикоза по N. Zaias (1972) и Ариевичу А.М. (1969), представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Средние величины показателя АСТ у коморбидных пациентов БА и различными клиническими формами онихомикоза*.

Клиническая форма онихомикоза	АСТ ($M \pm m$)
Классификация онихомикоза по Ариевичу А.М., 1969	
Гипертрофическая форма ($p < 0,0000001$)	5,452 \pm 0,256
Нормотрофическая форма ($p < 0,0000001$)	6,307 \pm 0,543
Онихолитическая форма ($p = 0,000039$)	5,844 \pm 0,392
Классификация онихомикоза по Zaias N., 1972	
Дистально-латеральная форма ($p < 0,000009$)	5,928 \pm 0,651
Тотальная форма ($p < 0,000001$)	5,692 \pm 0,524
Проксимальная форма ($p = 0,0297$)	6,0 \pm 0,523

* - при анализе этих данных, обрабатывались все значения, полученные во всех трех группах пациентов, вне зависимости от этиологии онихомикоза и лабораторных маркеров руброфитийной сенсibilизации.

Стоит отметить, что при дополнительном анализе пациентов с БА и гипертрофической формой онихомикоза, были выявлены статистически значимые различия при оценке АСТ и спирометрических параметров между исследуемыми группами пациентов с высоким уровнем достоверности (значения р-критерия $< 0,00003$). Так показатель АСТ ($M \pm m$) у таких больных в первой группе составлял 5,253 \pm 0,075 балла, а среднее значение ОФВ1 42,78 \pm 0,078% от должного, во второй – 5,756 \pm 0,087 балла и 48,32 \pm 5,955%, а в третьей – 5,455 \pm 0,082 балла и 43,17 \pm 0,047% от должного соответственно. Аналогичные по статистической значимости данные были получены при анализе респираторных показателей у

пациентов с онихолитическим онихомикозом ($p < 0,005$). Таким образом, именно в этих двух подгруппах пациентах показатели АСТ и ФВД были наиболее низкими.

Проведен статистический анализ методом множественных сравнений с определением t-критерия Ньюмена-Кейлса в трех группах коморбидных пациентов. Пациенты с различными клиническими вариантами онихомикоза (по классификации Ариевича А.М., 1969), были разделены на подгруппы в зависимости от наличия сквамозно-гиперкератотической формы микоза гладкой кожи стопы. Исследовалось наличие статистически значимых различий показателей АСТ в исследуемых подгруппах. Полученные результаты соответствующего анализа демонстрирует таблица 8.

Таблица 8 – Множественные сравнения средних значений АСТ среди коморбидных пациентов в подгруппах.

Клиническая форма онихомикоза у пациентов БА	Сопутствующая сквамозно-гиперкератотическая форма микоза гладкой кожи стопы		Значение t-критерия (Ньюмена-Кейлса)
	Выявляется	Отсутствует	
Гипертрофическая	5,473±0,271	5,547±0,231	-1,60557*
Онихолитическая	5,693±0,07	5,708±0,067	-0,562544*
Нормотрофическая	6,098±0,161	6,109±0,158	-0,331479*

* - значение p-критерия $> 0,12$, полученные различия в исследуемых группах статистически не значимы.

Из приведенных в таблице 8 данных, отражающих значения АСТ в исследуемых группах коморбидных пациентов с различными клиническими вариантами онихомикоза (по классификации Ариевича А.М., 1969), имеющими сквамозно-гиперкератотическую форму микоза гладкой кожи стопы или не имеющими таковой, было выявлено отсутствие статистически значимых различий по показателю контроля симптомов респираторного заболевания и ФВД. Средние значения показателя суточной вариабельности ПСВ, отражали те же статистически достоверные тенденции у коморбидных пациентов, что и показатели контроля симптомов заболевания и функции внешнего дыхания.

Средние величины спирометрических параметров в группах пациентов с распределением на клинические формы сопутствующего микотического

поражения по классификации онихомикоза по Ариевичу А.М. (1969) и по Zaias N., (1972) представлены в следующих таблицах.

Таблица 9 - Средние величины исследуемых параметров ФВД у пациентов первой группы (% от должного, $p < 0,048$).

ФВД Клини- ческая форма	ОФВ 1	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ1/Ф	МОС	МОС	МОС
	(M±m)	(M±m)	(M±m)	ЖЕЛ (M±m)	25% (M±m)	50% (M±m)	75% (M±m)
Классификация онихомикоза по Ариевичу А.М., 1969							
Гипертро- фическая форма	42,777± 0,078	61,30 ±0,073	38,594 ±0,069	41,20 ±0,073	61,496 ±0,073	64,198 ±0,075	60,40 ±0,092
Нормотро- фическая форма	48,693 ±0,077	79,898 ±0,077	48,398 ±0,077	52,602 ±0,071	62,298 ±0,077	63,386 ±0,077	62,10 ±0,079
Онихоли- тическая форма	45,60 ±0,06	62,508 ±0,079	41,70 ±0,095	46,30 ±0,095	61,30 ±0,095	59,233 ±0,089	61,70 ±0,06
Классификация онихомикоза по Zaias N., 1972							
Дистально- латеральная форма	46,668 ±2,687	72,684 ±9,056	44,853 ±4,542	48,634 ±5,184	61,958 ±0,445	63,179 ±1,444	61,566 ±0,781
Тотальная форма	44,691 ±2,609	66,499 ±8,278	41,598± 4,296	44,856± 5,027	61,69 ±0,379	63,453 ±1,495	61,00 ±0,779
Проксималь- ная форма	46,45 ±2,84*	70,90 ±10,4	44,25 ±4,97*	48,125± 5,54*	61,85 ±0,53*	62,55 ±2,27*	61,60 ±0,83*

* - значение р-критерия $> 0,05$, статистически не достоверно ввиду малых клинических групп.

Таблица 10 - Средние величины исследуемых параметров ФВД у пациентов второй группы (% от должного, $p < 0,034$).

ФВД Клини- ческая форма	ОФВ1 ($M \pm m$)	ЖЕЛ ($M \pm m$)	ФЖЕЛ ($M \pm m$)	ОФВ1/ ФЖЕЛ ($M \pm m$)	МОС 25% ($M \pm m$)	МОС 50% ($M \pm m$)	МОС 75% ($M \pm m$)
Классификация онихомикоза по Ариевичу А.М., 1969							
Гипертро- фическая форма	48,319 $\pm 5,955$	67,4 $\pm 0,076$	58,304 \pm 0,076	54,202 $\pm 0,072$	61,10 $\pm 0,071$	61,398 $\pm 0,09$	61,939 $\pm 0,428$
Нормотро- фическая форма	62,58 $\pm 0,076$	73,30 $\pm 0,08$	61,302 \pm 0,078	60,598 $\pm 0,078$	64,50 $\pm 0,077$	63,702 $\pm 0,078$	63,295 $\pm 0,101$
Онихоли- тическая форма	57,19 $\pm 0,07$	68,10 $\pm 0,10$	58,90 $\pm 0,10$	58,491 $\pm 0,054$	63,50 $\pm 0,063$	62,20 $\pm 0,063$	62,80 $\pm 0,063$
Классификация онихомикоза по Zaias N., 1972							
Дистально- латеральная форма	57,685 \pm 6,226	70,863 \pm 2,875	60,08 $\pm 1,453$	58,305 $\pm 2,953$	63,293 \pm 1,571	62,795 $\pm 1,073$	62,810 $\pm 0,594$
Тотальная форма	52,541 \pm 8,403	68,903 \pm 2,516	59,097 \pm 1,268	56,211 $\pm 2,827$	62,179 \pm 1,513	62,044 $\pm 0,988$	62,352 $\pm 0,730$
Проксималь- ная форма	59,175 \pm 6,717	71,85 $\pm 2,967$	60,575 \pm 1,517	58,975 $\pm 3,184$	63,675 \pm 1,717	63,175 $\pm 1,187$	63,025 $\pm 0,690$

Таблица 11 - Средние величины исследуемых параметров ФВД у пациентов третьей группы (% от должного, $p < 0,044$).

ФВД Клини- ческая форма	ОФВ 1	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ1/ ФЖЕЛ	МОС	МОС	МОС
	(M _{±m})	(M _{±m})	(M _{±m})	(M _{±m})	25% (M _{±m})	50% (M _{±m})	75% (M _{±m})
Классификация онихомикоза по Ариевичу А.М., 1969							
Гиперторо- фическая форма	43,173 ±0,047	60,3 ±0,1	47,382± 0,075	51,191± 0,054	61,291 ±0,054	62,491 ±0,054	60,10 ±0,063
Нормотро- фическая форма	50,32 ±0,12	65,489± 0,06	49,011± 0,06	68,489± 0,06	63,389 ±0,06	60,367 ±0,05	61,289 ±0,06
Онихоли- тическая форма	46,65 ±0,10	59,675± 0,05	47,85 ±0,058	59,275± 0,05	63,15 ±0,058	63,15 ±0,058	60,75 ±0,058
Классификация онихомикоза по Zaias N., 1972							
Дистально- латеральная форма	46,289± 3,273	61,867± 2,712	48,056± 0,772	58,733± 8,01	62,389 ±1,061	61,922 ±1,20	60,622 ±0,559
Тотальная форма	45,923± 3,325	61,815± 2,568	47,946± 0,737	57,777± 8,008	62,238 ±1,06	61,938 ±1,128	60,577 ±0,556
Проксималь- ная форма	50,4 ±0,14*	65,5*	49,05 ±0,07*	68,45 ±0,07*	63,35 ±0,07*	60,40*	61,30*

* - значение p -критерия $> 0,05$, статистически не достоверно ввиду малых клинических групп.

Таблица 12 - Средние величины исследуемых параметров ФВД у пациентов контрольной группы (% от должного, $p < 0,00001$).

ФВД	ОФВ 1	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ1/ ФЖЕЛ	МОС	МОС	МОС
					25%	50%	75%
Пациенты контрольной группы	62,898± 0,071	71,397± 0,077	64,502± 0,072	66,699± 0,074	67,399± 0,09	67,794± 0,091	67,20 ±0,11

Для статистической обработки данных был использован метод множественных сравнений с определением критерия Ньюмена-Кейлса при межгрупповом сравнении средних величин спирометрических показателей в группах и при внутригрупповом анализе исследуемых параметров ФВД у коморбидных пациентов, распределенных на подгруппы в зависимости от

клинической формы онихомикоза. Наиболее низкие величины респираторных показателей наблюдались у больных с гипертрофической и онихолитической формами сопутствующего онихомикоза по Ариевичу (1969) и тотальным поражением ногтевой пластины по N. Zaias (1972), что было подтверждено выявленными статистически значимыми различиями в указанных подгруппах с высоким уровнем значимости ($p < 0,00001$), кроме ЖЕЛ в сравнении с дистально-латеральной и проксимальной формами в I и II группе пациентов, где выявленные различия были статистически не значимы ($p > 0,05$).

При проведении регрессионного анализа с определением коэффициента корреляции Пирсона, была выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь ($r = -0,980488$ в первой группе, $r = -0,987384$ – во второй и $r = -0,923698$ – в третьей) между показателем контроля симптомов БА и значениями индекса КИОТОС у коморбидных пациентов с онихомикозом в исследуемых группах с высоким уровнем значимости ($p < 0,00001$). Выявленные корреляционные взаимоотношения подтверждают, что высокие значения индекса КИОТОС у коморбидных пациентов БА и онихомикозом являются признаком более тяжелого течения респираторной патологии, что подтверждается наиболее низкими значениями показателя контроля бронхиальной астмы. Рисунки 8-10, представленные ниже, демонстрируют графики корреляции проведенного регрессионного анализа показателя АСТ и индекса КИОТОС в исследуемых группах пациентов.

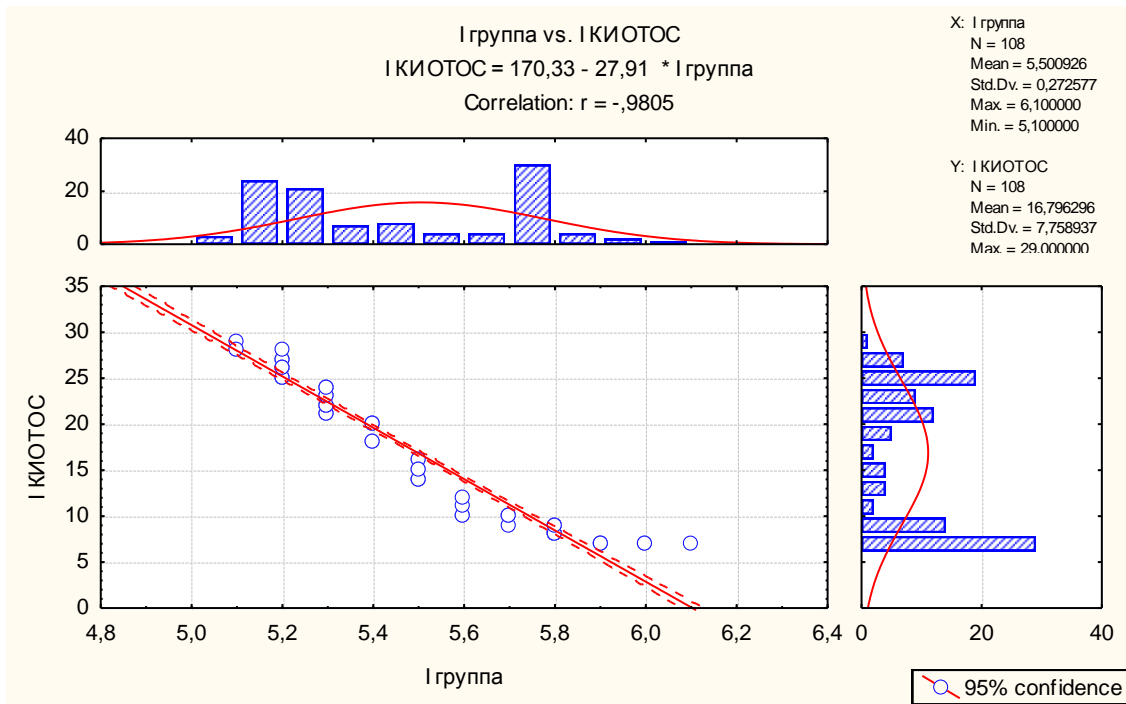


Рисунок 8 – Корреляция значений показателя АСТ в первой группе пациентов и величиной показателя КИОТОС ($r=-0,980488$, $n=108$).

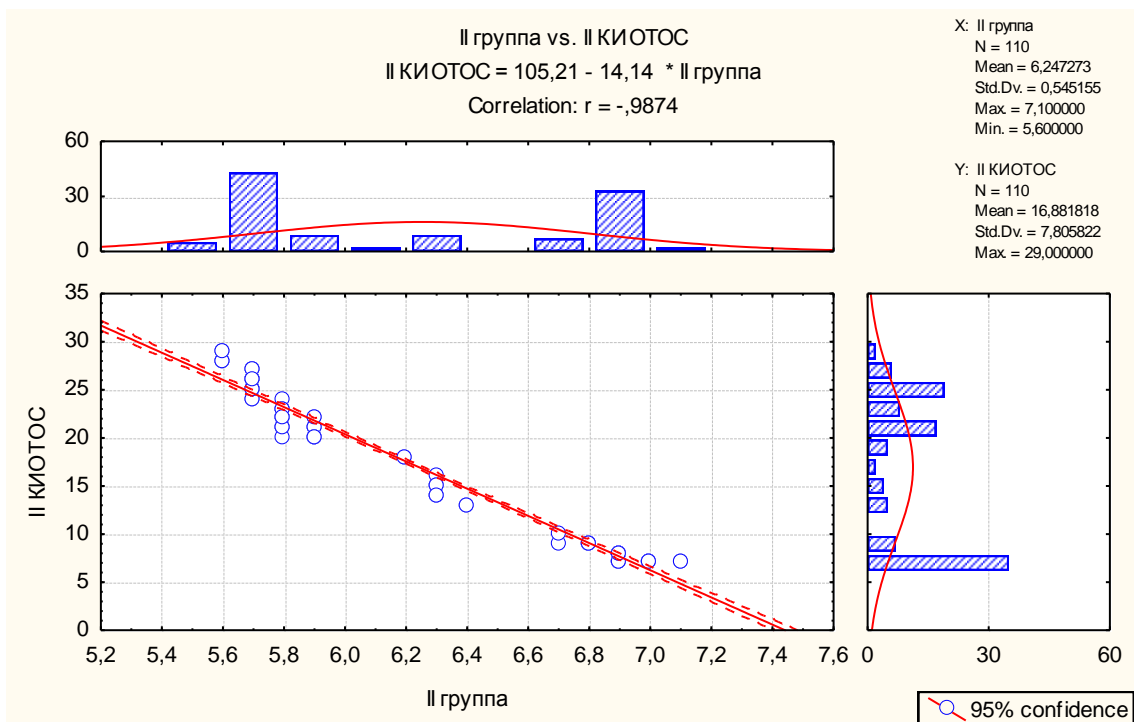


Рисунок 9 – Корреляция значений показателя АСТ во второй группе пациентов и величиной показателя КИОТОС ($r = -0,987384$, $n=110$).

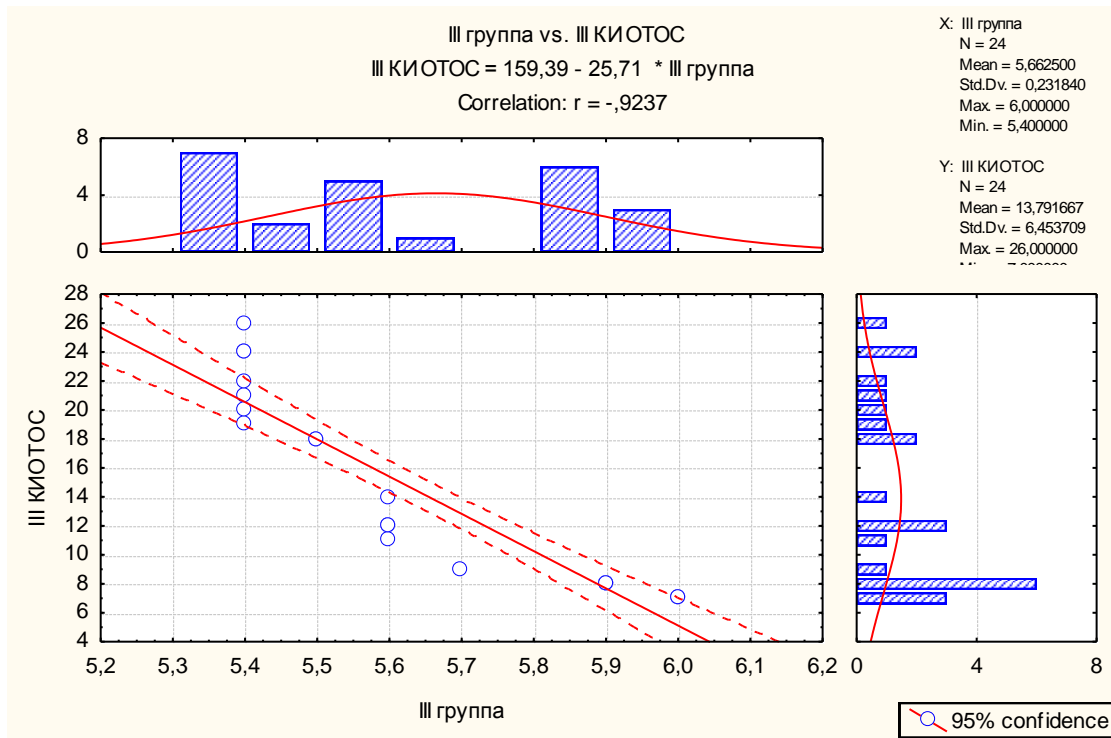


Рисунок 10 – Корреляция значений показателя АСТ в третьей группе пациентов и величиной показателя КИОТОС ($r=-0,923698$, $n=24$).

Наличие у пациента грибкового резервуара оказывало влияние на средние величины всех спирометрических показателей в исследовании, так же как и на показатели контроля симптомов респираторного заболевания. В результате проведения межгруппового статистического анализа исследуемых показателей ФВД методом множественных сравнений с определением критерия Ньюмена-Кейлса среди коморбидных пациентов и больных БА контрольной группы, было выявлено, что в первой и третьей группе больных средние величины спирометрических показателей имели статистически значимые различия в сравнении со второй группой пациентов ($p<0,003$), где исходные значения респираторных показателей были выше для абсолютного большинства исследуемых параметров. На рисунке 11 представлена диаграмма величин средних значений ФВД в исследуемых группах пациентов (для унификации отражения показателей тяжести течения бронхиальной астмы, средние величины параметров ФВД указаны в относительном показателе – проценте исследуемой

величины от должного значения для данного пола, возраста и антропометрических параметров).

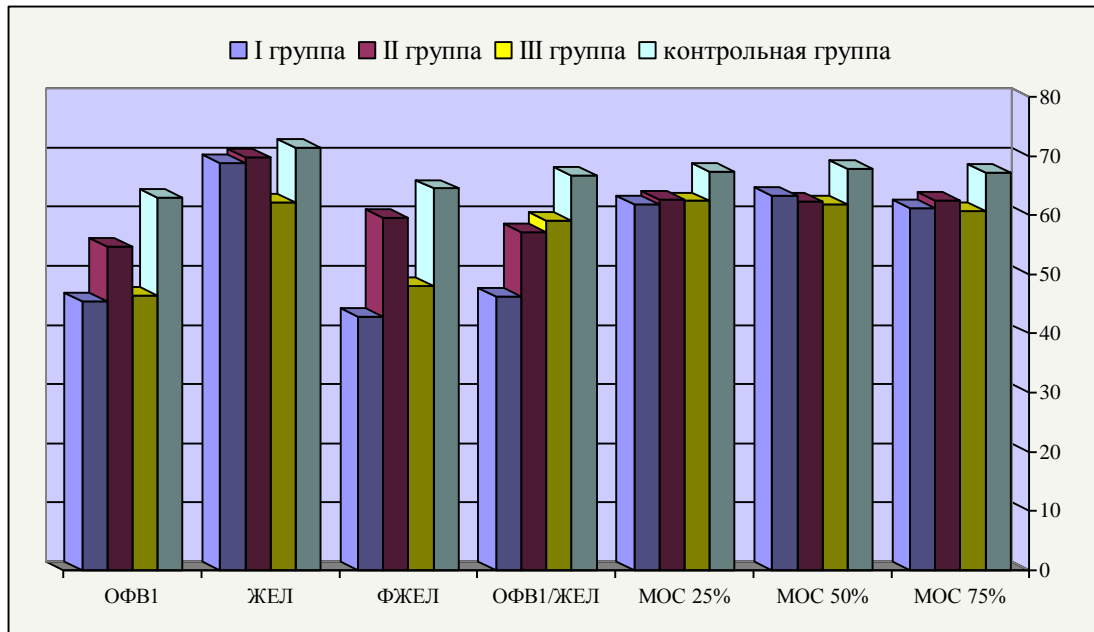


Рисунок 11 – Средние значения исследуемых параметров ФВД у коморбидных пациентов в основных и контрольной группах.

4.2. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у коморбидных больных с различными этиологическими формами микозов стоп и онихомикозов

Изучение клинических особенностей БА у пациентов с микогенной сенсibilизации к отдельным видам плесневых и дрожжевых грибов, явилось целью большого числа научных исследований [69,81,91,93,132,133,136]. В то же время, аналогичные исследования среди больных дерматофитийной сенсibilизацией, являются библиографической редкостью [123,124].

В нашем исследовании выделение возбудителей грибковой патологии стопы с их видовой и/или родовой идентификацией проводилось в строгом соответствии с описанным выше «трехступенчатым» протоколом, включая не только культуральное, но и амплификационное исследование. В этиологической структуре выделенных возбудителей онихомикоза среди пациентов в нашем исследовании, фигурировали только четыре различных вида грибов. Наиболее часто идентифицируемым был *Tr.rubrum* – антропофильный гриб с

септированным, ровным мицелием, имеющий множественные удлиненные или грушевидные микроконидии. При его обнаружении пациенты определялись в первую или во вторую группу (в зависимости от наличия или отсутствия сенсбилизации к данному возбудителю). При обнаружении всех остальных трех различных возбудителей онихомикоза, пациенты определялись в третью группу. Вторым по частоте ($n=6$) идентификации в исследовании был *Tr.mentagrophytes* var. *interdigitale* – антропофильный гриб, образующий белые, а иногда бледно-желтые колонии. Мицелий гриба у всех выявленных штаммов длинный, был септированный, местами ветвистый с завитками и спиральями. Третье место по частоте ($n=4$) выявления в нашей работе занял *E.floccosum* – антропофильный дерматофит, образующий желтовато-коричневые колонии. Мицелий гриба септирован, содержит цепочки из интеркалярных хламидоспор, микроконидии отсутствуют. Четвертый по частоте ($n=3$) идентификации был *S.albicans*, явился единственным из выявленных в исследовании возбудителей онихомикоза – недерматофитным грибом. Необходимо отметить, что только у 13 из 24 пациентов третьей группы с помощью культурального исследования удалось идентифицировать возбудитель, а у остальных 11 пациентов при наличии положительных результатов микроскопического исследования культуральное не дало роста колоний гриба на питательной среде. Не трудно предположить, что в данной ситуации мы имеем дело с дрожжевыми и/или плесневыми возбудителями онихомикоза. Именно поэтому анализ показателей ФВД и контроля симптомов астмы в подгруппах больных в зависимости от этиологии онихомикоза представляет особый интерес. В таблице 13 представлены средние величины и их стандартные отклонения исследуемых показателей ФВД у коморбидных пациентов с онихомикозом в подгруппах, распределенных согласно этиологии идентифицированного возбудителя. На рисунке 12 отражены аналогичные параметры распределения значений показателя АСТ для пациентов с онихомикозом в зависимости от этиологии идентифицированного возбудителя.

Таблица 13 – Результаты исследуемых показателей ФВД у коморбидных пациентов с онихомикозом в подгруппах (% от должного, $p < 0,0494$).

Возбудитель онихомикоза	Показатели функции внешнего дыхания						
	ОФВ 1	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ1/ФЖЕЛ	МОС 25%	МОС 50%	МОС 75%
Tr.rubrum (первая и вторая группы)	50,092± 7,569	69,285± 6,675	51,252± 9,021	51,739± 6,929	62,22± 1,265	62,836± 1,395	61,888± 1,015
Tr.intherdigitale	46,727± 3,530	62,655± 2,686	47,864± 0,599	59,791± 8,622	63,355± 0,093	62,736± 0,332	61,20± 0,205
E.floccosum	50,40± 0,115	65,525± 0,05	49,05± 0,058	68,525± 0,05	62,20± 1,039	62,475± 0,05	60,15± 0,058
S.albicans*	46,633± 0,115	60,367± 0,115	48,967± 0,058	59,267± 0,058	61,333± 0,058	60,40	60,50± 0,346
Пациенты третьей группы с отр. резул. культур. исследован.	43,15± 0,055	59,833± 0,25	47,35± 0,087	51,167± 0,052	61,267± 0,052	60,35± 0,055	60,067± 0,052
Больные БА контрольной группы	62,898± 0,071	71,397± 0,077	64,502± 0,072	66,699± 0,074	67,399± 0,09	67,794± 0,091	67,20± 0,11

*- примечание: значение p -критерия $> 0,05$ (статистически не достоверно ввиду малых клинических групп).

Для выявления статистически значимых различий показателей функции внешнего дыхания и контроля симптомов респираторного заболевания (АСТ) у пациентов с БА и грибковой патологии стопы различной этиологии, был проведен анализ полученных результатов методом множественного сравнения с определением критериев Ньюмена-Кейлса и Даннета. Исследовались средние величины показателей ФВД и АСТ в подгруппах с не руброфитийным онихомикозом в сравнении со средними величинами аналогичных показателей ФВД и АСТ у пациентов с Tr.rubrum – ассоциированным онихомикозом. Полученные результаты для исследуемых подгрупп представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14 - Статистический анализ средних величин исследуемых параметров ФВД в подгруппах пациентов с не руброфитийным онихомикозом с аналогичными параметрами ФВД у пациентов с руброфитийным онихомикозом.

Возбудитель онихомикоза	Параметр ФВД	Значение t-критерия	Значение p-критерия
Tr.intherdigitale	ОФВ1	-1,46390	0,144605
	ЖЕЛ	<u>-3,27516</u>	<u>0,001221</u>
	ФЖЕЛ	-1,24301	0,215148
	ОФВ1/ФЖЕЛ	<u>3,715863</u>	<u>0,000255</u>
	МОС 25%	<u>2,96884</u>	<u>0,003310</u>
	МОС 50%	-0,23666	0,813138
	МОС 75%	<u>-2,24131</u>	<u>0,025973</u>
E.floccosum	ОФВ1	0,08127	0,935299
	ЖЕЛ	-1,12398	0,262247
	ФЖЕЛ	-0,48709	0,626682
	ОФВ1/ФЖЕЛ	<u>4,834445</u>	<u>0,000003</u>
	МОС 25%	-0,03097	0,975319
	МОС 50%	-0,51676	0,605841
	МОС 75%	<u>-3,41670</u>	<u>0,000755</u>
C.albicans	ОФВ1	-0,78965	0,430589
	ЖЕЛ	<u>-2,30879</u>	<u>0,021888</u>
	ФЖЕЛ	-0,43779	0,661973
	ОФВ1/ФЖЕЛ	1,877508	0,061778
	МОС 25%	-1,21096	0,227215
	МОС 50%	<u>-3,01816</u>	<u>0,002844</u>
	МОС 75%	<u>-2,36184</u>	<u>0,019061</u>
Пациенты третьей группы с отрицательными результатами культурального исследования	ОФВ1	<u>-2,24164</u>	<u>0,025974</u>
	ЖЕЛ	<u>-3,46054</u>	<u>0,000646</u>
	ФЖЕЛ	-1,05719	0,291573
	ОФВ1/ФЖЕЛ	-0,201885	0,840191
	МОС 25%	-1,84146	0,066889
	МОС 50%	<u>-4,35612</u>	<u>0,000020</u>
	МОС 75%	<u>-4,38536</u>	<u>0,000018</u>

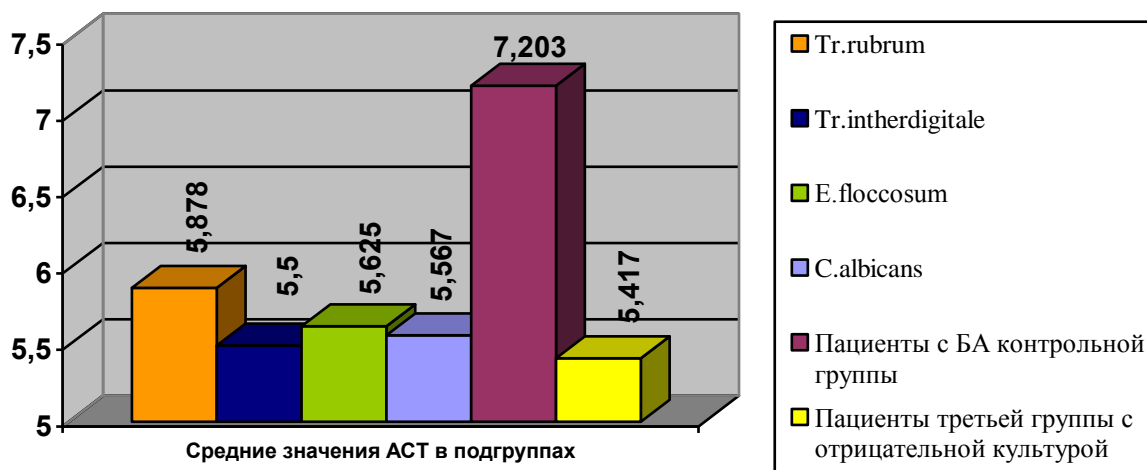


Рисунок 12 – Средние значения показателей АСТ при поступлении в стационар у коморбидных пациентов с онихомикозом в подгруппах (баллы, $p < 0,0012$).

При сравнительном анализе параметров ФВД у коморбидных пациентов с онихомикозом получены статистически достоверные различия для 4 из 7 (57,14%) исследуемых параметров в подгруппах с *Tr.intherdigitale* – ассоциированным онихомикозом и у пациентов третьей группы с отрицательными результатами культурального исследования ($p < 0,026$). Для подгрупп с *E.floccosum* – и *C.albicans* – ассоциированным онихомикозом статистически значимые различия были получены в 2 из 7 ($p < 0,00076$) и 3 из 7 ($p < 0,019061$) исследуемых параметров ФВД, что, по нашему мнению, связано с малой численностью этих подгрупп, представленных в данном исследовании ($n=3$ и $n=4$ соответственно).

Таблица 15. Статистический анализ средних величин АСТ в подгруппах пациентов с руброфитийным и не руброфитийным онихомикозом.

Возбудитель онихомикоза	АСТ, баллы (M±m)	Значение t-критерия	Значение p-критерия
<i>Tr.intherdigitale</i>	5,50±0,089	<u>2,187803</u>	<u>0,029704</u>
<i>E.floccosum</i>	5,625±0,05	0,882799	0,378309
<i>C.albicans</i>	5,567±0,058	0,941119	0,347681
Отрицат. результаты культурального исследования	5,417±0,041	<u>1,973272</u>	<u>0,049705</u>

При сравнительном анализе показателей АСТ статистически значимые различия выявлены в отношении значений средних величин в подгруппах с *Tr.intherdigitale* – ассоциированным онихомикозом и у пациентов третьей группы с отрицательными результатами культурального исследования ($p < 0,049$). Т.о., пациенты с не руброфитийным онихомикозом демонстрировали более низкие исходные величины респираторных показателей и значений АСТ, чем пациенты с *Tr.rubrum* – ассоциированным онихомикозом.

Наиболее многочисленную когорту больных, включенных в исследование, составили коморбидные пациенты с *Tr.rubrum* – ассоциированным онихомикозом, составившие в первую и вторую группы. Последний, в свою очередь, является одним из компонентов синдрома хронической руброфитии – длительно протекающего грибкового заболевания, при котором первичное инфицирование красным трихофитом сменяется микозом кожи, а затем онихомикозом, который рассматривается рядом авторов как реинфицирование кожи [41].

Для потребностей данного исследования все пациенты с гипертрофической формой онихомикоза (по классификации Ариевича А.М., 1969 г.) для каждой из групп коморбидных пациентов с *Tr.rubrum* – ассоциированным онихомикозом (первая и вторая группы) были разделены на три подгруппы в зависимости от выраженности подногтевого гиперкератоза. Средние величины показателя АСТ, полученные у пациентов с руброфитийным онихомикозом, представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Значения АСТ среди пациентов в первой и второй группе ($p < 0,04$).

Показатели АСТ, баллы	Выраженность гиперкератоза		
	Минимальный ПГ (< 1 мм) или его отсутствие	Умеренный ПГ (1 – 2 мм)	Выраженный ПГ (> 2 мм)
Первая группа пациентов			
n	41	36	31
(M±m)	5,296±0,066	5,229±0,046	5,15±0,055
p	<u>0,000152</u>	<u>0,000001</u>	<u>0,004039</u>
Вторая группа пациентов			
n	42	35	33
(M±m)	5,83±0,063	5,741±0,051	5,671±0,047
p	<u>0,000137</u>	<u>0,000021</u>	<u>0,000006</u>

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом множественных сравнений средних величин с определением критерия Даннета. Результаты внутригруппового статистического анализа представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Результаты внутригруппового статистического анализа средних величин показателя АСТ у пациентов с руброфитийным онихомикозом с различной степенью выраженности подногтевого гиперкератоза (ПГ).

Сравниваемые подгруппы	t-критерий	p-критерий
Первая группа пациентов		
Умеренный ПГ с минимальным ПГ (или его отсутствие)	3,957233	<u>0,000266</u>
Выраженный ПГ с минимальным ПГ (или его отсутствие)	5,006940	<u>0,000023</u>
Вторая группа пациентов		
Умеренный ПГ с минимальным ПГ (или его отсутствие)	4,773543	<u>0,000027</u>
Выраженный ПГ с минимальным ПГ (или его отсутствие)	8,749042	<u>0,000001</u>

Средние величины показателя АСТ у коморбидных пациентов БА и СХР в исследуемых подгруппах имели достоверные внутригрупповые различия с высоким уровнем значимости ($p < 0,0003$), и были наиболее «высокими» при минимальной степени выраженности ПГ. По нашему мнению, одной из наиболее вероятных причин выявленных внутригрупповых различий является различная степень выраженности субунгинального гиперкератоза, который представляет собой существенный резервуар грибковой колонизации ногтевых пластин. Формирование последнего является характерной особенностью поражения ногтевых пластин у больных с руброфитийными онихиями.

При проведении анализа методом множественных сравнений с применением критерия Ньюмена-Кейлса были выявлены статистически значимые межгрупповые различия у пациентов с СХР ($p < 0,00001$), что подчеркивает значение субунгинального гиперкератоза, как одного из факторов, влияющих на степень тяжести БА у коморбидных больных. Результаты проведенного статистического анализа отражены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты межгруппового статистического анализа средних величин показателя АСТ у пациентов с руброфитийным онихомикозом с различной степенью выраженности подногтевого гиперкератоза ($p < 0,00001$).

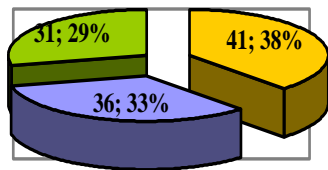
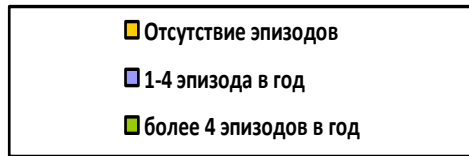
Сравниваемые подгруппы		p
Первая группа пациентов	Вторая группа пациентов	
минимальный ПГ (или его отсутствие)	минимальный ПГ (или его отсутствие)	<u>0,000016</u>
Умеренный ПГ	Умеренный ПГ	<u>0,000011</u>
Выраженный ПГ	Выраженный ПГ	<u>0,000013</u>

Для определения наличия корреляционной связи значений показателя АСТ в подгруппах пациентов с СХР (первая и вторая группы) и различной степенью выраженности подногтевого гиперкератоза, был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Выявлена статистически значимая обратная корреляционная взаимосвязь между исследуемыми показателями ($r = -0,937277$ и $r = -0,907311$ для первой и второй группы соответственно) с высоким уровнем значимости ($p = 0,000113$). При сравнении двух графиков корреляционной зависимости статистически значимых различий выявлено не было ($p = 2,826$), что демонстрирует равнозначность по выраженности взаимосвязи исследуемых параметров в обеих группах коморбидных пациентов с СХР. У пациентов с СХР, вне зависимости от наличия/отсутствия в плазме крови специфических IgE, для большей степени выраженности ПГ были характерны «меньшие» значения показателя контроля респираторной патологии.

Еще одной клинической особенностью коморбидных больных БА и СХР явилось периодическое появление у большинства из них признаков межпальцевого intertrigo, предположительно грибковой этиологии. По этому параметру пациенты первой и второй группы разделялись на три подгруппы. В первую вошли больные персистирующей БА и СХР, не имевшие в анамнезе эпизодов интертригинозного микоза гладкой кожи стопы. Вторую подгруппу

составили коморбидные больные, в анамнезе которых было от 1 до 4 таких эпизодов в год, а третью – с количеством такого рода анамнестических эпизодов более 4 в течение года. Распределение пациентов по подгруппам для каждой из исследуемых групп коморбидных пациентов с персистирующей БА и СХР представлено на рисунке 13.

1 группа пациентов с БА и СХР



2 группа пациентов с БА и СХР

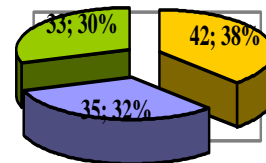
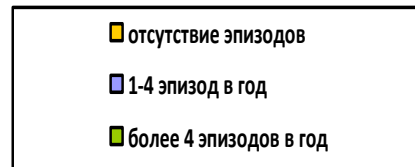


Рисунок 13 – Распределение пациентов с персистирующей БА и СХР на подгруппы в зависимости от присутствия в анамнезе и частоты эпизодов интертригинозного микоза гладкой кожи стопы в год.

Значения средних величин значений АСТ и показателей ФВД, отражающих наличие обструкции в легких (ОФВ1 и ФЖЕЛ), в подгруппах пациентов, распределенных в зависимости от наличия и частоты интертриго, представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Значения показателей АСТ и некоторых значений «скоростных» показателей ФВД в первой и второй группах пациентов в зависимости от частоты эпизодов интертриго ($p < 0,03$).

Исследуемые показатели		Частота эпизодов интертриго		
		Отсутствие эпизодов	1 – 4 эпизода в год	Более 4 эпизодов в год
Первая группа пациентов				
АСТ, баллы	($M \pm m$)	5,817 \pm 0,077	5,392 \pm 0,116	5,21 \pm 0,054
	p	<u>0,000001</u>	<u>0,000745</u>	<u>0,000002</u>
ОФВ1, % от должного	($M \pm m$)	48,693 \pm 0,077	45,60 \pm 0,06	42,777 \pm 0,078
	p	<u>0,000001</u>	<u>0,004866</u>	<u>0,000001</u>
ФЖЕЛ, % от должного	($M \pm m$)	38,594 \pm 0,069	48,398 \pm 0,077	41,7 \pm 0,095
	p	<u>0,000001</u>	<u>0,000001</u>	<u>0,013961</u>
Вторая группа пациентов				
АСТ, баллы	($M \pm m$)	5,83 \pm 0,063	5,741 \pm 0,051	5,671 \pm 0,047
	p	<u>0,000001</u>	<u>0,000003</u>	<u>0,000001</u>
ОФВ1, % от должного	($M \pm m$)	62,583 \pm 0,076	57,191 \pm 0,070	49,109 \pm 0,074
	p	<u>0,000002</u>	<u>0,018443</u>	<u>0,000001</u>
ФЖЕЛ, % от должного	($M \pm m$)	61,302 \pm 0,078	58,9 \pm 0,1	58,304 \pm 0,076
	p	<u>0,000001</u>	<u>0,000001</u>	<u>0,034362</u>

Для обработки данных был использован метод множественного внутригруппового и межгруппового сравнения с определением критерия Ньюмена-Кейлса. Результаты проведенных статистических анализов представлены в таблицах 20 и 21.

Таблица 20 – Результаты внутригруппового статистического анализа средних величин показателя АСТ, ОФВ1 и ФЖЕЛ среди пациентов с СХР и различной частотой интертригинозного микоза гладкой кожи стопы.

Исследуемые показатели	Сравниваемые подгруппы	р	
		1-4 эпизода в год	Более 4 эпизодов в год
Первая группа пациентов			
АСТ	отсутствие эпизодов	<u>0,000321</u>	<u>0,000138</u>
ОФВ1	отсутствие эпизодов	<u>0,000102</u>	<u>0,000351</u>
ФЖЕЛ	отсутствие эпизодов	<u>0,000514</u>	<u>0,000251</u>
Вторая группа пациентов			
АСТ	отсутствие эпизодов	<u>0,000298</u>	<u>0,000509</u>
ОФВ1	отсутствие эпизодов	<u>0,000116</u>	<u>0,000241</u>
ФЖЕЛ	отсутствие эпизодов	<u>0,000243</u>	<u>0,000359</u>

Таблица 21 – Результаты межгруппового статистического анализа средних величин показателя АСТ, ОФВ1 и ФЖЕЛ среди пациентов с руброфитийным онихомикозом и различной частотой эпизодов интертриго.

Исследуемые показатели		Сравниваемые подгруппы	р		
			Первая группа		
			отсутствие эпизодов	1-4 эпизода в год	Более 4 эпизодов в год
АСТ	Вторая группа	отсутствие эпизодов	<u>0,000067</u>	<u>0,000775</u>	<u>0,001177</u>
ОФВ1		1-4 эпизода в год	<u>0,000762</u>	<u>0,000132</u>	<u>0,005727</u>
ФЖЕЛ		Более 4 эпизодов в год	<u>0,008114</u>	<u>0,003922</u>	<u>0,000803</u>

Большинство «скоростных» показателей ФВД и контроля симптомов БА между указанными подгруппами имели статистически значимые различия не только при внутригрупповом ($p < 0,0005$), но и при межгрупповом множественном сравнении ($p < 0,0008$). В группах пациентов с СХР значения исследуемых показателей были более низкими при наличии эпизодов межпальцевого интертриго, а при значении более 4 эпизодов в год имели достоверно «наихудшие» показатели. Наличие межгрупповых различий с выявлением наименьших показателей ФВД и АСТ у пациентов первой группы (по сравнению со второй), говорит о более существенной роли гуморального звена в патогенезе микогенной сенсibilизации у коморбидных больных. Полученные результаты, говорят так же, что формирование интертриго т.е. транзиторного «мокнущего» грибкового процесса, значительно стимулирует иммунологический ответ макроорганизма, который в свою очередь существенно влияет на персистирование воспаления в респираторном тракте.

В ходе исследовательской работы были выявлены различия между подгруппами пациентов, имеющих в анамнезе указания на наличие клинически манифестных аллергических реакций (не зависимо от характера проявлений) в ответ на пероральный прием или парентеральное введение природных пенициллиновых антибактериальных препаратов (и/или других бета-лактамов антибиотиков) и не имевших таковых. Указанные различия были статистически значимы ($p = 0,000001$) в первой и третьей группах, в которых пациенты при наличии анамнестических указаний на аллергическую реакцию к бета-лактамовым антибиотикам демонстрировали более низкие значения показателя контроля симптомов астмы и худшие показатели ФВД, чем аналогичные коморбидные больные, не отмечавшие каких либо аллергических реакций на прием данных лекарственных средств, принимаемых ранее. Данная эпидемиологическая особенность, вероятно, связана с еще большим уровнем сенсibilизации у коморбидных пациентов, ранее контактировавших с грибковыми антигенами, коими являлись бета – лактамовые антибиотики [5,60,73]. По нашему мнению, именно этот факт и стал причиной отсутствия статистически значимых различий

во второй и контрольных группах пациентов. Результаты внутригруппового статистического анализа средних величин показателя АСТ между подгруппами пациентов, имеющих анамнестические данные о наличии клинически-манифестных аллергических реакций и не имеющих таковых, представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Внутригрупповой статистический анализ средних величин показателя АСТ в подгруппах пациентов в зависимости от наличия аллергические реакции на прием пенициллиновых АБП.

Группы	Сравниваемые подгруппы	n	АСТ (M±m), баллы	p	p (Ньюмена-Кейлса)
Первая	Наличие аллергии	55	5,258±0,079	0,000007	<u>0,000001</u>
	Отсутствие аллергии	53	5,753±0,139	0,000003	
Вторая	Наличие аллергии	8	6,275±0,515	0,015252	0,882051
	Отсутствие аллергии	102	6,245±0,55	0,000001	
Третья	Наличие аллергии	10	5,44±0,07	0,000218	<u>0,000001</u>
	Отсутствие аллергии	14	5,821±0,163	0,003455	
Контрольная	Наличие аллергии	49	7,202±0,072	0,000001	0,905039
	Отсутствие аллергии	52	7,203±0,079	0,000001	

Еще одним случайным эпидемиологическим наблюдением в нашем исследовании стало выявление статистически значимой отрицательной корреляционной связи спирометрических параметров и показателя контроля симптомов бронхиальной астмы у коморбидных пациентов при различной длительности микотического анамнеза сопутствующего онихомикоза. Так при большей длительности микотического анамнеза отмечались более низкие показатели АСТ у коморбидных больных. Результаты регрессионного статистического анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена, представлены на рисунке 14.

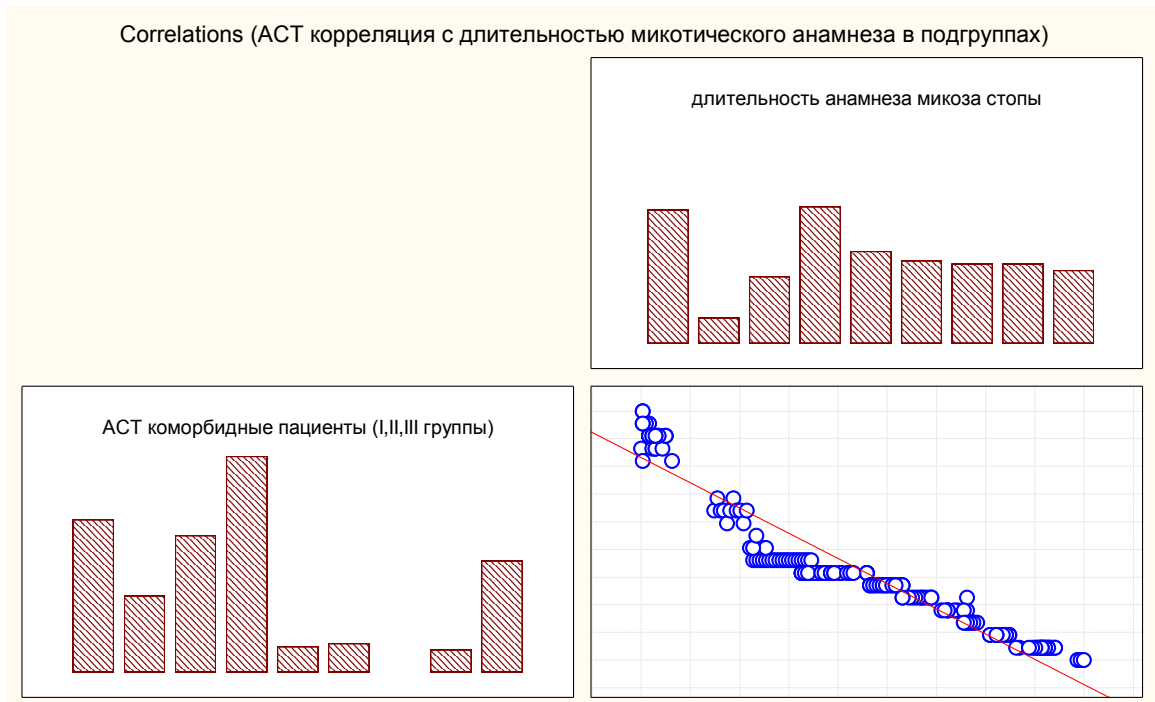


Рисунок 14 - Корреляция значений показателя АСТ у коморбидных пациентов страдающих БА и онихомикозом и длительностью микотической патологии стопы ($r = -0,989833$, $p = 0,00001$, $n = 242$).

Длительность существования микотического поражения ногтевых пластин выяснялась у пациентов в исследовании на основании сбора анамнеза настоящего заболевания. Абсолютное большинство больных при расспросе смогли указать время появления изменений цвета, толщины и консистенции ногтевых пластин лишь ориентировочно (с точностью до пяти лет). По данному принципу все пациенты в исследовании (1-й, 2-й и 3-й групп) были разделены на три подгруппы. В первую вошли больные, указавшие на то, что изменения ногтевых пластин у них появились в последние пять лет, во вторую – с длительностью микотического анамнеза от пяти до десяти лет, и, наконец, в третью – с наибольшей предполагаемой длительностью онихомикоза – более 10 лет (таблица 23).

Таблица 23 - Средние величины показателя АСТ, ОФВ1 и ФЖЕЛ у коморбидных пациентов при различной длительности микотического анамнеза сопутствующего онихомикоза.

подгруппы	n	Исследуемый показатель	(M±m)	p
Первая (менее 5 лет)	78	АСТ, баллы	6,504±0,452	0,000001
		ОФВ1, % от должного	59,847±4,452	0,000003
		ФЖЕЛ, % от должного	59,508±1,429	0,000001
Вторая (5-10 лет)	99	АСТ, баллы	5,72±0,096	0,000001
		ОФВ1, % от должного	48,41±4,404	0,000004
		ФЖЕЛ, % от должного	48,281±0,482	0,000001
Третья (более 10 лет)	65	АСТ, баллы	5,286±0,101	0,000034
		ОФВ1, % от должного	43,28±1,023	0,000003
		ФЖЕЛ, % от должного	39,168±1,217	0,000001

При оценке средних значений некоторых показателей ФВД и контроля симптомов БА между данными подгруппами были выявлены статистически достоверные различия ($p=0,000001$). Длительность анамнеза микотического поражения ногтевых пластин более 10 лет достоверно ухудшала течение респираторной патологии, т.к. именно при длительности микоза в 10 и более лет отмечались наиболее низкие значения исследуемых параметров ФВД и показателя АСТ во всех группах коморбидных пациентов. Указанная тенденция наблюдалась и среди больных второй группы, что еще раз указывает на вероятное наличие микогенной сенсibilизации, не связанной активацией гуморального иммунитета и выработкой специфических IgE, а сенсibilизацией, реализующейся за счет иных (вероятнее всего клеточно-опосредованных) иммунологических механизмов. И что самое важное, что эта предполагаемая не IgE – опосредованная сенсibilизация, так же имеет определенное клиническое значение, ухудшая состояние респираторной патологии у таких пациентов.

При проведении ретроспективном анализа было выявлено, что анамнестическое или фактическое наличие у пациентов id-реакции являлось

признаком, влияющим на значения показателя АСТ и исследуемых параметров ФВД. Под id-реакцией (наличие т.н. «дерматомикидов») в данном исследовании понималось наличие любой клинической формы экземы различной локализации, возникающей на фоне появления эпизода интертригинозного микоза стоп или прогрессирования микотического процесса (например, на фоне увеличения степени выраженности субунгинального гиперкератоза) [1,32]. Конечно, это определение, предложенное Д.Эллингем, не дает возможности в рамках исследовательской работы четко установить причинно – следственную связь конкретного «экзематозного эпизода» с микотической сенсibilизацией, и, тем более, не позволяет оценивать у пациентов наличие id-реакций в анамнезе. Но, тем не менее, именно экзематозная id-реакция с патогенетической точки зрения является непосредственным клиническим отражением грибковой сенсibilизации, и поэтому игнорирование данного параметра в исследовании было бы ошибкой. Т.к. самой частой формой id-реакции у пациентов с грибковой патологией кожи и ее придатков является дисгидротическая экзема кистей (существенно реже стоп) [102], в данном исследовании с целью упрощения сбора анамнеза у пациентов было принято решение, под id-реакцией понимать именно эпизоды появления дисгидротических эффоресценций на коже. При сборе анамнеза и беседе с коморбидными больными первой, второй и третьей групп использовались унифицированные простые описания дисгидротической id-реакции и демонстрация фотографий пациентов с данным заболеванием. У одного из пациентов в исследовании id-реакция в виде дисгидротической экземы была диагностирована на момент поступления в пульмонологический стационар.

В нашем исследовании во всех трех группах (кроме контрольной) было выявлено всего пять пациентов с анамнестическими указаниями на наличие в прошлом эпизодов дисгидротической экзематозной id-реакции, четверо из которых находились в первой группе, один пациент – в третьей. Стоит отметить, что все эти пять пациентов были одними из самых «тяжелых» в отношении тяжести респираторной патологии. Спирометрические «скоростные» показатели ФВД у каждого из них были одними из самых низких, среди всех пациентов

принимавших участие в исследовании за весь его период. Показатель контроля симптомов астмы у каждого из них составлял ровно 5 баллов (самый низкий по АСТ). Учитывая очень ограниченное количество пациентов с id-реакцией в исследовании их сопоставление с остальной выборкой больных (не имевших id-реакцию) было бы статистически не корректно. Но, не смотря на это, именно наличие у пациента в исследовании «дерматомикидов» в виде дисгидротической экземы кистей определяло, вероятно, наибольшую степень микогенной сенсibilизации, а значит и наибольшую степень тяжести респираторной патологии (БА).

ГЛАВА 5

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ МИКОГЕННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И МИКОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СТОПЫ

Как указывалось ранее, для потребностей настоящего исследования, в качестве лабораторного теста верифицирующего микогенную сенсibilизацию у коморбидных пациентов страдающих БА, был выбран метод, основанный на полуколичественном определении в плазме крови специфических IgE к антигенам *Tr.rubrum*. Метод основывается на формировании гуморального иммунного ответа макроорганизма в ответ на проникновение грибов – дерматофитов. Данный метод имеет явные преимущества над прочими, применяемыми для верификации микогенной сенсibilизации, такими как реакция торможения миграции лейкоцитов, реакция стимуляции лизоцима в агаровом геле [123]. В качестве «модели пациента», на которой в нашей исследовательской работе выявлялась прогностическая значимость клинических симптомов, являющихся маркерами микогенной сенсibilизации, выступали коморбидные больные БА и СХР. Выбор пациентов астмой и *Tr.rubrum* – ассоциированной онихией, был определен не только тем фактом, что официальные лабораторные тест-системы для определения специфических IgE к другим (не руброфитийным) возбудителям онихомикоза в России отсутствуют, но и чрезвычайно высокой распространенностью руброфитии по сравнению с другими этиологическими вариантами онихомикоза [124].

В качестве нулевой гипотезы в нашем исследовании было принято утверждение об отсутствии прогностической значимости обсуждаемых клинических параметров, выявленных на ранних этапах исследования, в качестве маркеров микогенной сенсibilизации у пациентов БА. Для опровержения или подтверждения нулевой гипотезы был использован метод регрессионного анализа и определялся коэффициент корреляции Пирсона при нормальном распределении значений «предполагаемых клинических маркеров» и выраженности грибковой сенсibilизации (соответственно концентрации специфических IgE к *Tr.rubrum* в

плазме крови). В тех случаях, когда полученные данные не представлялось возможным измерить количественно, были использованы непараметрические критерии, в частности анализ таблиц сопряженности с определением χ^2 критерия и определение коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

В качестве клинических признаков - «кандидатов», у которых оценивалась их прогностическая значимость в качестве маркеров микогенной сенсibilизации коморбидных пациентов БА и СХР, были выбраны следующие (выявленные на предыдущем этапе исследования):

1. Наличие у пациента гипертрофической формы онихомикоза по Ариевичу А.М., 1969;
2. Наличие у пациента онихолитической формы онихомикоза по Ариевичу А.М., 1969;
3. Наличие у пациентов тотальной формы онихомикоза по Zaias N., 1972;
4. Длительность анамнеза грибковой патологии стопы более 5 лет;
5. Анамнестическое указание на наличие у пациента аллергической реакции в ответ на прием бета-лактамов антибактериальных препаратов;
6. Анамнестическое количество более 4 эпизодов интертригинозного микоза стоп в год;
7. Наличие в анамнезе id-реакции.

При внимательном рассмотрении становится понятным, что первые три выявленных клинических параметра, а именно наличие гипертрофической клинической формы онихомикоза (степень выраженности субунгинального гиперкератоза), онихолитического онихомикоза и тотального поражения ногтевой пластины – это фактически «составные части» Клинического Индекса Оценки Тяжести Онихомикоза Сергеева (КИОТОС). В связи с чем, при проведении статистического анализа отдельных клинических предикторов микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов в исследовании вместо первых трех перечисленных пунктов были использованы значения индекса КИОТОС.

Для потребностей настоящего исследования был разработан «двухступенчатый алгоритм», последовательная оценка которого проводилась в отношении каждого обсуждаемого клинического критерия:

1. Межгрупповой статистический анализ исследуемого клинического критерия в первой и второй группе. Для потребности данной «ступени» алгоритма был

использован т.н. «двусторонний» критерий Стьюдента (пациенты первой группы, в плазме крови которых определялись IgE к tr.rubrum, принимались в качестве «основной» группы, а пациенты второй группы с СХР – в качестве контрольной). Чем больше статистическая значимость различий исследуемого клинического признака, соответственно, тем выше его прогностическая значимость как клинического маркера микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов с бронхиальной астмой.

2. Выявление статистически значимой положительной корреляционной связи концентрации специфического IgE к Tr.rubrum после 50 КЕ/л с величиной обсуждаемого клинического критерия у пациентов первой группы.

Удовлетворение сразу двух указанных критериев с высокой долей вероятности позволяет называть указанный клинический критерий маркером микогенной сенсibilизации у данной категории пациентов и отклонить нулевую гипотезу об отсутствии прогностической значимости исследуемого параметра.

5.1. Величина индекса КИОТОС как маркер микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов БА и СХР

Математические границы расчетной величины индекса КИОТОС у пациентов с онихомикозом в целом и у пациентов с руброфитийным онихомикозом в частности, составляют от 0 до 30 баллов. Значение индекса в 16 баллов является «отправной точкой» увеличения степени тяжести субъонгвинального гиперкератоза. Именно начиная с этого значения индекса КИОТОС пациентам рекомендуется системная антимикотическая терапия в комбинации с местными антимикотиками [42]. Для потребностей данного исследования значения индекса КИОТОС в 16 баллов были приняты как исследуемый клинический критерий.

Процент коморбидных пациентов астмой и величиной индекса КИОТОС свыше 16 баллов в первой группе составил 75,0 % (n=81) и превышал аналогичный во второй - 58,18 % (n=64), эти процентные значения имели статистически значимые различия ($p < 0,005$). Был проведен регрессионный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона (рисунок 15), при котором

выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь ($r=0,95369$, $p=0,0001$).

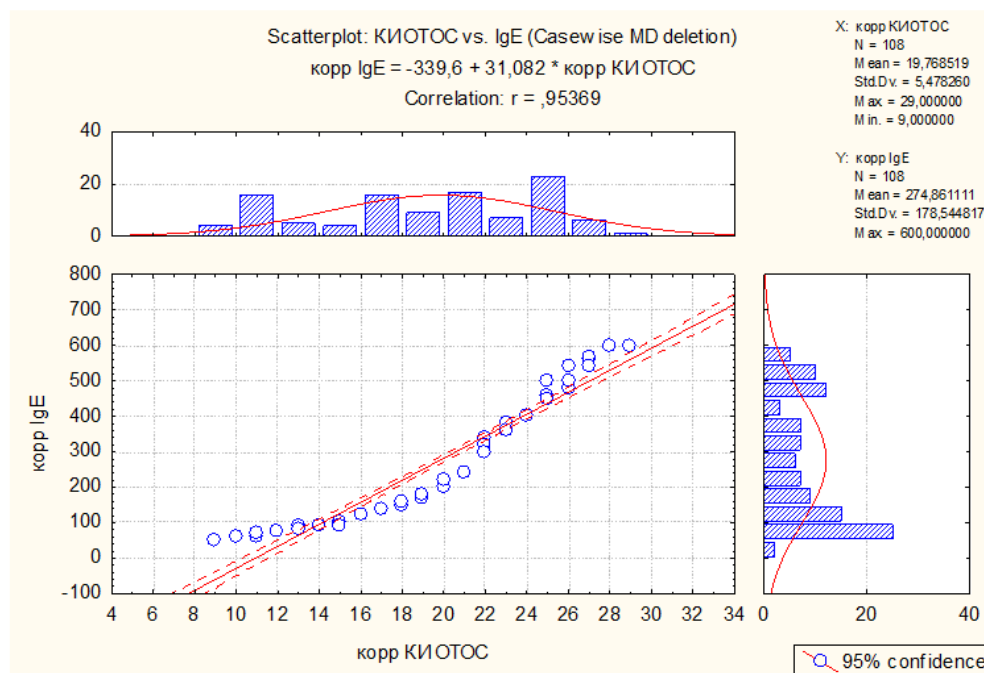


Рисунок 15 - Корреляционный анализ показателя КИОТОС и концентрации специфических IgE по методу Пирсона.

Т.о., нулевую гипотезу об отсутствии прогностической значимости исследуемого параметра следует отклонить. Значение индекса КИОТОС более 16 баллов с высокой долей вероятности является клиническим маркером микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов БА и СХР.

5.2. Длительность анамнеза грибковой патологии стопы как маркер микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов БА и СХР

В качестве клинического критерия была выбрана длительность микотического процесса в 5 лет и выше, что было продиктовано несколькими причинами. Во – первых, именно длительность микоза в 5 и более лет достоверно ухудшала течение респираторной патологии, что подтверждено результатами статистического анализа, представленного в главе 4 – у коморбидных пациентов всех трех групп отмечались наиболее низкие значения исследуемых параметров ФВД и показателя АСТ при данной длительности микотического поражения стоп, выявляемого анамнестически. Во – вторых, именно пятилетняя длительность

анамнеза онихомикоза была предложена, во многом, из-за невозможности у абсолютно большинства пациентов (особенно в возрасте старше 50 лет) в силу соответствующих когнитивных особенностей анамнестически выявить более точную длительность грибкового процесса.

Процент пациентов с длительностью грибкового процесса в области стоп более 5 лет в первой группе составил 82,41 % (n=89) и превышал аналогичный во второй - 51,81 % (n=57). Средняя длительность анамнеза грибкового заболевания в первой группе пациентов составляла $9,429 \pm 3,031$ года ($p=0,00001$), а во второй группе коморбидных больных астмой и СХР – $4,843 \pm 2,733$ года ($p=0,000988$). Эти процентные значения и средние величины имели статистически значимые различия при сравнительном анализе ($p < 0,00001$). Полученные межгрупповые различия говорят о высоком потенциальном влиянии этого обсуждаемого параметра на показатели тяжести течения БА и вероятно, на степень сенсibilизации.

Был проведен регрессионный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона между длительностью микотического анамнеза более 5 лет и концентрацией специфических IgE в плазме крови у пациентов первой и второй групп, график корреляционной взаимосвязи представлен на рисунке 16. Выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь ($r=0,962668$, $p=0,00001$).

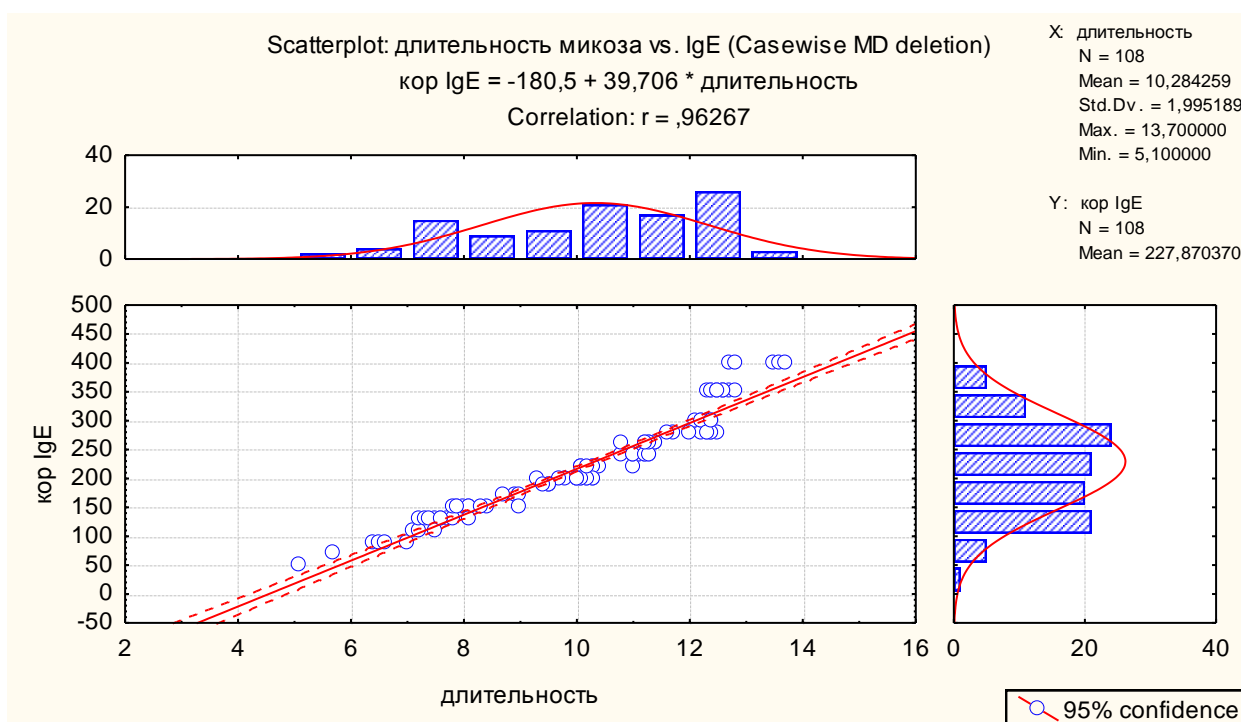


Рисунок 16 - Регрессионный анализ длительности микотического анамнеза более 5 лет с концентрацией специфических IgE в плазме крови у пациентов первой группы ($p=0,00001$).

Т.о., выявленные статистически значимые различия и корреляционные взаимоотношения позволяют отклонить нулевую гипотезу и назвать длительность микотического анамнеза стопы более 5 лет маркером микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов БА и онихомикозом.

5.3. Анамнестическое указание на наличие аллергической реакции в ответ на прием бета-лактамов антибактериальных препаратах как маркер микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов БА и СХР

В настоящее время есть исследования, подтверждающие иммунологический феномен «перекрестной» сенсibilизации между антигенами возбудителей дерматофитии гладкой кожи и антибактериальными препаратами грибкового происхождения [5,140]. Для статистической обработки данных в нашем исследовании был использован непараметрический критерий (χ^2). С этой целью все пациенты с БА и СХР, имеющие и не имеющие аллергические реакции на прием бета-лактамов АБП, были распределены в таблицу сопряженности в зависимости от концентрации специфического IgE в плазме крови (таблица 24).

При сборе анамнеза у пациентов отмечались две клинические формы кожных аллергических реакции: распространенная крапивница и/или ангионевротический отек (n=44), и эритематозная токсикодермия (n=19). Процент пациентов с аллергической реакцией в первой группе составил 50,93 % (n=55), а во второй группе – 7,27 % (n=8). Эти процентные значения имели статистически значимые различия при межгрупповом анализе ($p < 0,0003$).

Таблица 24 - Наблюдаемые значения концентрации специфического IgE в плазме крови коморбидных пациентов с *tr.rubrum* – ассоциированным онихомикозом и наличием/отсутствием аллергической реакции в анамнезе.

Концентрация специфических IgE КЕ/л	Количество пациентов (n)		
	Аллергия есть	Аллергия нет	всего
50-200	5	93	98
200-400	21	34	55
более 400	37	28	65
всего	63	155	218

При анализе таблицы сопряженности наблюдаемых значений концентрации IgE более 200 КЕ/л в плазме крови пациентов значение X^2 критерия (при $v=1$) составило 7,863445 ($p=0,005045$), что соответствует высокому уровню статистической значимости обсуждаемого клинического критерия. Концентрация специфических IgE в плазме крови коморбидных пациентов БА и СХР, превышающая 200 КЕ/л, ассоциирована с тяжелой сенсibilизацией к *Tr.rubrum* и, как следствие, иммунологическим феноменом «перекрестной» сенсibilизации между антигенами возбудителей дерматофитии гладкой кожи и антибактериальными препаратами грибкового происхождения. Т.о., анамнестическое наличие аллергической реакции на прием бета-лактамов антибактериальных препаратов с высокой долей вероятности является маркером микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов БА и онихомикозом.

5.4. Частота эпизодов интритригнозного микоза стоп как маркер микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов БА и СХР

Синдром хронической руброфитии представляет собой динамичный грибковый процесс пролиферации *Tr.rubrum* на коже (стопы) и ее придатках. Не

смотря на то, что основным «субстратом» СХР у пациентов является онихомикоз (рубромикоз ногтей стопы), у данной категории пациентов могут возникать периодические эпизоды сквамозно-гиперкератотического микоза стоп и/или интертригинозного микоза стоп при аутоинокуляции грибковых клеток на гладкую кожу стоп или в межпальцевую зону. Эпизоды интертригинозного микоза стоп всегда ассоциированы с клинически значимым «воспалительным ответом» макроорганизма и выраженной иммунологической реакцией [95]. Именно поэтому эпизоды интертриго могут рассматриваться не только как форма грибковой инфекции, но и как вариант особого иммунологического ответа на микотическую инвазию в межпальцевую складку [124].

Как уже было описано ранее, не у всех коморбидных пациентов с бронхиальной астмой в исследовании имелись эпизоды грибкового intertrigo. Количество таких пациентов в первой группе составило $n=67$ (62,04 %), а во второй группе $n=68$ (61,82 %). Статистически значимых различий между этими процентными значения выявлено не было ($p>0,5$). Был проведен регрессионный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена количества эпизодов интертригинозного микоза стоп в течение календарного года, при отсутствии специфического антимикотического лечения, и концентрации специфических IgE, отражающих уровень микогенной сенсibilизации у пациентов первой группы (рисунок 17).



Рисунок 17 - Корреляция количества эпизодов интертригинозного микоза стоп в течение календарного года и концентрация специфических IgE у пациентов первой группы.

Необходимо отметить, что проведение сравнительного межгруппового анализа для исследования данного клинического критерия в качестве маркера микогенной сенсibilизации не представляется возможным, т.к. именно отсутствие в плазме крови специфических IgE к *Tr.rubrum* у коморбидных пациентов БА и СХР являлось критерием определения пациентов во вторую группу. Для оценки влияния количества эпизодов интертригинозного микоза у коморбидных пациентов в исследовании на степень микогенной сенсibilизации, в частности уровень концентрации специфических IgE в плазме крови, был использован непараметрический X^2 критерий. В таблице сопряженности (таблица 25) представлено наблюдаемое количество пациентов с частотой интертриго 1-4 и более 4 эпизодов в год и концентрация IgE у пациентов первой группы.

Таблица 25 - Наблюдаемые значения концентрации специфического IgE в плазме крови коморбидных пациентов с tr.rubrum – ассоциированным онихомикозом и частота эпизодов интертригинозного микоза в год.

Концентрация специфических IgE КЕ/л	Количество пациентов (n)		
	1-4 эпизод	более 4 эпизодов	всего
50-200	9	5	14
200-400	16	10	26
более 400	11	16	27
всего	36	31	67

При анализе таблицы сопряженности наблюдаемых значений концентрации IgE и частоты эпизодов интертриго, значение X^2 критерия (при $v=2$) составило 8,3625 ($p=0,01528$). Была выявлена положительная корреляционная связь исследуемых параметров ($r=0,82724$) с высоким уровнем статистической значимости ($p=0,00003$). Исходя из полученных результатов статистического анализа, можно утверждать, что количество эпизодов интертригинозного микоза стоп более 4 в год отражает выраженность микогенной сенсibilизации и находится с ней в прямой зависимости, т.е., чем больше эпизодов интертриго в течение календарного года, тем более выражена сенсibilизация к tr.rubrum. Т.о., исследуемый клинический параметр можно рассматривать как маркер микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов БА и СХР.

5.5. id-реакция как маркер микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов БА и СХР

Как уже указывалось ранее, данный клинический показатель не был проигнорирован в исследовании, несмотря на немногочисленность выборки пациентов с указанным признаком, из-за его чрезвычайной важности и высочайшей клинической значимости id-реакции у коморбидных пациентов бронхиальной астмой.

Доля пациентов с выявленной дисгидротической id-реакцией в первой группе коморбидных больных БА составило 3,7 % ($n=4$). Во второй группе указанных пациентов не было выявлено.

Более того, при исследовании уровня микогенной сенсibilизации было выявлено, что у всех этих четырех пациентов уровень специфических IgE к *Tr.rubrum* был выше 400 КЕ/л, что говорит об очень высокой степени сенсibilизации этих больных. Данная ситуация породила сомнения в наличии у данной категории пациентов атопической бронхиальной астмы и присутствии у них сопутствующей идиопатической дисгидротической экземы и/или атопического дерматита (и/или иного IgE – ассоциированного иммунологического процесса, например, синдрома Джоба). Не смотря на это, дополнительное лабораторное обследование у этих пациентов не продемонстрировало значительного увеличения общего IgE, а сбор анамнестических сведений – клинических признаков атопии (пациенты не удовлетворяли диагностическими критериям Ханифина - Райака).

Кроме того, показатели тяжести течения и контроля симптомов астмы среди этих пациентов, как уже было сказано ранее, были самыми низкими. Так, средний показатель ОФВ1 среди них составлял $43,9 \pm 1,3$ % от должных значений, а средний параметр ПСВ всего $47,4 \pm 0,9$ % от должного.

Наиболее ярким клиническим примером, данной подгруппы пациентов был пациент Н., 62 лет. Данный пациент был госпитализирован в отделение пульмонологии ГБУ РО «ОКБ» 26.05.2008 года, медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у) № 04217 с диагнозом: «Бронхиальная астма, персистирующая, смешанная форма, тяжелое течение, приступный период». Анамнестически длительность существования респираторного заболевания у него составляла 22 года. На протяжении последних нескольких лет почти постоянно получал небольшие дозы системных ГКС (преднизолон в дозе 5 – 20 мг/сутки), под контролем лечащего врача периодически изменял режим терапии и ГКС, ДДБА (формотерол), по потребности КДБА. На момент включения в исследование при проведении спирометрии у пациента были выявлены следующие показатели ФВД: ОФВ1 – 31%, ФЖЕЛ – 44%, показатель вариабельности ПСВ в первый день госпитализации составлял 43%. Объективное состояние пациента тяжелое. Аускультативно, в легких по всем легочным полям

определялось жесткое везикулярное дыхание и распространенные свистящие сухие хрипы, участков бронхиального дыхания не было выявлено. При проведении оценки показателя контроля симптомов астмы, на момент госпитализации он составил 5 баллов. Пациент не курил. Среди заболеваний сопутствующих основной респираторной патологии у пациента стоит отметить эссенциальную артериальную гипертензию 1 стадии, 1 степени, 2 риск и хронический гастрит тип В (*Helicobacter pylori* - ассоциированный). На момент включения пациента в исследование у него был диагностирован онихомикоз: гиперкератотическая форма с выраженным субъунгинальным гиперкератозом (рисунок 18).



Рисунок 18 – Пациент Н., 62 лет. Клиническое изображение.

С помощью культурального исследования была подтверждена *Tr.rubrum* – ассоциированная природа поражения ногтевых пластин. Расчетная величина индекса КИОТОС составляла 29 баллов. Анамнестически так же было выявлено, что «измененные ногтевые пластины» у пациента существуют уже более 30 лет (с момента прохождения воинской службы). Со слов пациента, около 6-ти раз в год он отмечает зуд и «мокнутие» между пальцами стоп, регрессирующие на фоне самостоятельного использования топического тербинафина. Так же, анамнестически было выявлено, что у пациента на протяжении всей жизни не менее одного раз год отмечались эпизоды дисгидротической экземы, которые, как правило, возобновлялись после очередного межпальцевого интертриго. По поводу такого рода *id* – реакции, пациент однократно обращался за медицинской помощью, ему были рекомендованы топические ГКС, которые он использовал

«по-потребности» при каждом обострении экзематоидного процесса. При исследовании показателя микогенной сенсibilизации, у данного пациента, величина IgE к Tr.rubrum в венозной плазме составляла 540 КЕ/л.

Таким образом, из приведенных клинических данных, очевидно, что при проведении физикального и инструментального исследования у данного пациента были выявлены одни из самых низких показателей ФВД и показателя АСТ среди коморбидных больных, и значение концентрации специфического IgE к Tr.rubrum 540 КЕ/л, определенного посредством ИФА, что указывает на высокий уровень руброфитийной сенсibilизации. Перечисленные критерии указывают на тяжелое течение персистирующей бронхиальной астмы и сопутствующим онихомикозом стоп, что, по нашему мнению, может быть связано с наличием id-реакции в анамнезе. Т.о, резюмируя вышеизложенное, несмотря на исключительно малое количество больных с анамнестически выявленной id-реакцией в нашем исследовании, данный критерий может являться маркером микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов.

ГЛАВА 6

КЛИНИКО – ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И КОНТРОЛЯ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ СТОП И ОНИХОМИКОЗОВ

Бронхиальная астма является хроническим респираторным воспалительным заболеванием, требующим постоянной многокомпонентной медикаментозной и немедикаментозной терапии. Комитет экспертов GINA при ведении данной категории больных рекомендует врачу строить терапию пациентов БА на шести основополагающих элементах [171]:

1. обучение пациентов для формирования у них партнерских отношений в процессе лечения;
2. оценка и мониторинг тяжести течения БА;
3. устранение воздействия факторов риска;
4. разработка индивидуальных планов длительной фармакотерапии БА;
5. разработка индивидуальных планов купирования обострений БА;
6. обеспечение регулярного динамического наблюдения за пациентами;

Не смотря на то, что большинство пациентов БА получают современную фармакотерапию респираторного заболевания у «львиной доли» из них достигнуть оптимального контроля симптомов респираторной патологии и адекватного качества жизни не удастся. Одной из причин этого многие исследователи называют отсутствие третичной профилактики БА [107]. Третичная профилактика представляет собой комплекс мероприятий, направленных на устранение влияния аллергенов и/или неспецифических триггеров на состояние пациентов с уже развившейся БА (бытовые аллергены, поллютанты, пищевые агенты, лекарственные средства и пр.). Микогенная аллергия, связанная либо с ингаляцией микробного аэрозоля (чаще аллергия к плесневым грибам) [84], либо с персистирующей грибковой инфекции кожи и ее придатков (пациенты с дерматофитийной сенсибилизацией) [96], является одним из факторов, способных влиять на частоту обострений, степень тяжести, контроль

симптомов и качество жизни пациентов БА [27]. Так в нескольких исследованиях была продемонстрирована возможность влияния противогрибковой терапии на некоторые показатели тяжести течения БА у коморбидных пациентов, страдавших различными грибковыми заболеваниями кожи [191]. В данном исследовании изучались не только возможности влияния антимикотической терапии на тяжесть течения респираторной патологии у коморбидных больных с персистирующей бронхиальной астмой и грибковой патологией стопы, но и оценка потенциальных предикторов эффективности такой терапии.

Абсолютное большинство пациентов первой, второй и третьей групп в нашем исследовании имели высокие значения показателя КИОТОС и нуждались в системной или комбинированной противогрибковой терапии. После проведения всего объема диагностических исследований при поступлении пациентов в пульмонологический стационар и подтверждения грибковой этиологии онихии, всем коморбидным больным БА предлагалось начать терапию сопутствующего микоза гладкой кожи стоп и онихомикоза. Из 270 коморбидных пациентов, изначально включенных в первые три группы, в итоговый анализ не попали 28. Один из пациентов был исключен вследствие нарастания клинико – лабораторного гепато-цитолитического синдрома, сопровождавшегося умеренным болевым симптомом в правой подвздошной области и значительным нарастанием аминотрансфераз (АСТ и в большей степени АЛТ) в венозной плазме, на фоне третьего месяца «пульс-терапии» итраконазолом. Четверо больных после начала антимикотической терапии демонстрировали крайне низкую комплаентность к лечению онихомикоза стоп и «грубо» нарушали режим терапии и наблюдения, вследствие чего были исключены из исследования. Кроме того, 23 коморбидных пациента БА изначально отказались от участия в исследовании и приема пероральных антимикотиков. Отказ от дерматологического лечения эти пациенты объясняли двумя обстоятельствами. Во-первых, большинство больных ссылались на то, что принимают в настоящее время значительное количество лекарств по поводу БА и/или другой соматической патологии. Во-вторых, больные отмечали отсутствие постоянных

симптомов со стороны пораженных ногтевых пластин, и, тем самым, отсутствие мотивации у них к противогрибковому лечению. Более того, некоторые пациенты (n=2) несмотря на проводимую разъяснительную работу, игнорировали сам факт наличия у них грибкового заболевания, связывая имеющиеся изменения ногтевых пластин с «травмой», «тесной обувью» или другими первично неинфекционными факторами. Таким образом, в итоговый анализ (в 1-й, 2-й и 3-й группах) вошли всего 242 коморбидных пациента бронхиальной астмой. 23-и коморбидных пациента отказавшихся от системной антимикотической терапии составили т.н. «вторую контрольную группу» исследования и наблюдались на протяжении двух лет отдельно.

Пациенты первой и второй групп (n=218), давшие согласие на лечение онихомикоза, были случайным образом (методом «конвертов») разделены на две подгруппы.

Пациенты первой подгруппы (n=109) получали антимикотический препарат тербинафин («Тербизил», Gedeon Richter Ltd., Венгрия). Тербинафин назначался в стандартной терапевтической дозировке по 250 мг 1 раз в сутки. Данный антимикотический препарат является производным N-метилнафталенметенамина, основным механизмом действия которого является ингибирование фермента сквален – эпоксидазы и подавление синтеза эргостерола. Последний, в свою очередь, является неотъемлемым составным компонентом мембраны грибковой клетки. Отсутствие эргостерола в мембране дерматофита делает практически невозможным дальнейшее функционирование грибковой клетки, и она погибает.

Пациенты, составившие вторую подгруппу (n=109), получали в качестве противогрибкового агента итраконазол в режиме «пульс-терапии», т.е. по 200 мг 2 раза в сутки первую неделю каждого месяца. В нашем исследовании использовался итраконазол отечественного производства («Ирунин», ОАО Верофарм, Россия). Итраконазол является антимикотическим препаратом из группы азолов. Основным механизмом противогрибкового действия итраконазола является ингибирование фермента 14 – диметилазы, что приводит к невозможности образования эргостерола из его предшественника ланостерола.

Отсутствие эргостерола, как одного из облигатных структурных элементов грибковой клетки, обуславливает гибель последних.

Выбор данных лекарственных препаратов не был случайным. Оригинальные антимикотические препараты тербинафина («Ламизил», Новартис Фарма Сервисер Инк., Швейцария) и итраконазола («Орунгал», Янссен-Силаг Н.В., Бельгия) в нашем исследовании не использовались ввиду высокой стоимости данных лекарственных средств. Выбор двух дженериков, соответственно венгерского и российского производства, был основан на результатах пострегистрационных клинических исследований, в которых была подтверждена их терапевтическая эквивалентность своим оригинальным препаратам.

Как уже было сказано ранее, коморбидные пациенты с БА третьей группы, страдающие сопутствующим не руброфитийным микозом, получали только итраконазол по той же схеме, что и пациенты второй группы.

До начала противогрибковой терапии всем пациентам проводили биохимический анализ крови для определения активности трансаминаз печени. Исходные уровни концентрации аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы в плазме крови находились в пределах значений, допустимых для назначения системной противогрибковой терапии. При значениях КИОТОС больше 16 баллов у коморбидных пациентов в исследовании дополнительно применялась местная противогрибковая терапия. С целью унификации последней и получения более достоверных данных о системной терапии, у абсолютного большинства больных использовался противогрибковый препарат аморфолин на основе 5%-го лака для ногтей пластин («Лоцерил», Laboratories Galderma, Франция).

Все пациенты, подписавшие информированное согласие на проведение противогрибковой терапии (n=242), получили первую дозу антимикотика в течение первых 4-5 дней со дня поступления в пульмонологическое отделение. Всем коморбидным больным проводилась стандартная терапия обострения БА,

включавшая системные и/или ингаляционные ГКС, КДБА, ДДБА, холинолитические лекарственные средства.

Динамическое наблюдение пациентов проводилось в два этапа: во время госпитализации в пульмонологическом отделении и после выписки из респираторного стационара круглосуточного пребывания. Пациентам ежемесячно на протяжении всего срока наблюдения проводилась оценка контроля симптомов бронхиальной астмы, еженедельно (иногда чаще) оценка пиковой скорости выдоха и исследование суточной вариабельности ПСВ, ежеквартально определение параметров ФВД с помощью спирометрического исследования. Методы проведения и способы динамической оценки указанных параметров приведены в соответствующей главе данного исследования. Ориентировочная длительность системной антимикотической терапии рассчитывалась на основании индекса КИОТОС, но у большинства больных варьировала и зависела от индивидуальной скорости роста ногтевых пластин.

6.1. Эффективность системной антимикотической терапии у коморбидных пациентов БА и грибковой патологией стопы

Результаты средних величин значений АСТ и исследуемых показателей ФВД у коморбидных пациентов распределены по подгруппам в зависимости от получаемого ими антимикотического препарата и представлены в таблицах 26 и 27. Первую подгруппу составили больные, получавшие системный тербинафин (n=109), вторую – системный итраконазол (n=133), контрольную подгруппу – пациенты, отказавшиеся по тем или иным причинам от системной антимикотической терапии (n=23); контрольная группа (n=101) – пациенты с БА без сопутствующего онихомикоза.

Таблица 26 - Средние величины показателя контроля симптомов астмы в динамике медикаментозной терапии ($p < 0,034453$).

Показатель контроля симптомов астмы (баллы)	Первый год наблюдения				Второй год наблюдения			
	1 кв.	2 кв.	3 кв.	4 кв.	1 кв.	2 кв.	3 кв.	4 кв.
Подгруппа № 1 (n=109)*	5,239± 0,021	23,702± 0,177	21,174± 1,233	22,094± 0,229	24,70± 0,271	23,385± 0,160	22,884± 0,313	21,803± 0,334
Подгруппа № 2 и третья группа (n=133)**	5,411± 0,267	22,859± 0,679	21,515± 0,621	22,566± 0,679	23,669± 0,693	24,252± 1,021	23,774± 0,823	21,508± 0,633
Контрольная группа коморбидных пациентов (n=23)***	5,311± 0,056	15,317± 0,420	16,209± 0,765	18,232± 0,967	19,00± 1,044	18,678± 0,755	16,270± 0,791	17,365± 0,789
Контрольная группа пациентов БА (n=101)	7,227± 0,521	20,444± 0,452	19,659± 0,608	20,967± 0,772	20,415± 0,599	17,284± 0,527	19,505± 0,415	20,141± 0,908

Таблица 27 - Средние величины показателя ОФВ1 и ПСВ в динамике
медикаментозной терапии ($p < 0,04532$)*

Средние значения	ОФВ1							
	Первый год наблюдения				Второй год наблюдения			
	1 кв.	2 кв.	3 кв.	4 кв.	1 кв.	2 кв.	3 кв.	4 кв.
ОФВ1 (% от должного)								
Подгруппа № 1 (n=109)*	43,252± 0,876	85,731± 0,495	89,385± 0,160	87,515± 0,415	86,317± 0,426	90,702± 0,563	92,386± 0,878	87,394± 0,392
Подгруппа № 2 и третья группа (n=133)**	41,794± 0,193	86,172± 0,358	90,319± 0,747	86,599± 1,174	88,382± 0,077	89,295± 0,279	86,292± 0,487	86,174± 0,783
Контрольная группа коморбидных пациентов (n=23)***	44,196± 0,517	67,352± 0,801	70,20± 0,114	70,794± 0,253	65,850± 0,891	69,298± 0,470	70,946± 0,263	76,053± 0,575
Контрольная группа пациентов БА (n=101)	62,415± 0,978	73,498± 0,273	75,080± 1,182	74,938± 0,428	79,395± 0,103	80,296± 0,877	76,398± 0,689	77,795± 0,987
Средние значения	ПСВ							
	Первый год наблюдения				Второй год наблюдения			
	1 кв.	2 кв.	3 кв.	4 кв.	1 кв.	2 кв.	3 кв.	4 кв.
ПСВ (% от должного)								
Подгруппа № 1 (n=109)*	44,543± 0,176	87,20± 0,563	87,40± 0,379	88,488± 0,160	87,867± 0,709	91,675± 0,182	93,898± 0,260	89,575± 0,454
Подгруппа № 2 и третья группа (n=133)**	42,850± 0,512	88,918± 0,244	91,491± 0,540	89,389± 0,278	89,513± 0,516	89,576± 0,690	87,290± 0,189	89,350± 0,526
Контрольная группа	41,850±	66,956±	71,298±	69,594±	67,397±	68,508±	73,937±	75,684±

группа коморбидных пациентов (n=23)***	0,781	0,874	0,183	0,570	0,050	1,145	0,568	1,073
Контрольная группа пациентов БА (n=101)	60,684± 1,495	72,863± 1,444	76,817± 1,027	73,657± 0,717	78,514± 0,473	79,305± 0,828	77,489± 0,298	76,777± 1,264

* - налогичная динамика отмечалась в отношении других анализируемых параметров ФВД (ФЖЕЛ, МОС и др.), не представленных графически в данном разделе.

При проведении дисперсионного анализа показателей АСТ у коморбидных пациентов в динамике системной антимикотической терапии были получены следующие результаты. При сравнении дисперсий из выборок значений АСТ и показателей ФВД были выявлены статистически значимые различия (значения F-критерия $< 489,44^*$ ($v_{вну}=44$, $v_{меж}=1$), соответствует уровню статистической значимости альфа $<0,05$) для первой и второй подгруппы в сравнении с третьей, контрольной группами (пациенты без сопутствующего онихомикоза). Показатели АСТ в первой и второй группе пациентов, получавших системную антимикотическую терапию, имели достоверно более высокие значения. Аналогичные по статистической значимости результаты были получены при анализе значений параметров ФВД в исследуемых подгруппах.

Статистически значимые различия респираторных показателей и значений АСТ между третьей подгруппой пациентов, имеющих онихомикоз, но отказавшихся от антимикотической терапии, и подгруппами комбинированного лечения (первая и вторая), особенно на втором году наблюдения, подтверждает клиническое значение микогенной сенсibilизации у больных БА. Таким образом, темпы изменения (улучшения) показателей тяжести течения бронхиальной астмы в динамике лечения сопутствующего онихомикоза системной антимикотической терапии демонстрируют увеличение «успеха» респираторной терапии БА в случае устранения у коморбидных пациентов грибкового резервуара, а значит и источника микогенной сенсibilизации.

При сравнении дисперсий из выборок значений АСТ и показателей ФВД в первой и второй подгруппе статистически значимых различий выявлено не было (значения F-критерия $<2,26^*$ ($v_{вну}=216$, $v_{меж}=1$), уровень статистической значимости альфа $>0,05$). Отсутствие достоверных различий между подгруппами коморбидных пациентов с персистирующей БА, получавших разные антимикотики, подтверждает важность элиминации грибкового резервуара и отсутствие значения «способа достижения» этой цели для потребностей лечения респираторной патологии.

При проведении дисперсионного анализа выборок значений показателя АСТ и исследуемых ФВД для третьей подгруппы в сравнении с контрольной группой, статистически значимые различия (значения F-критерия $<793,33^*$ ($v_{вну}=44$, $v_{меж}=1$), соответствует уровню статистической значимости альфа $<0,05$) были выявлены при поквартальном анализе результатов первого года наблюдения. На втором году наблюдения статистически значимых различий исследуемых показателей выявлено не было (значения F-критерия $<35,81^*$ ($v_{вну}=44$, $v_{меж}=1$), уровень статистической значимости альфа $>0,05$). Нивелирование различий в показателях контроля симптомов БА и тяжести респираторной патологии между коморбидными пациентами, получавшими помимо респираторной антимикотическую терапию, и пациентами контрольной группы, страдающими только БА, к концу второго года наблюдения, является важным показателем достижения цели проводимого лечения. Этот факт на фоне сравнимого объема респираторной терапии подтверждал наличие элиминации грибкового резервуара и его влияния на уровень микогенной сенсibilизации и течение бронхиальной астмы. Примечание*: значения F-критерия представлены для показателя АСТ в исследуемых подгруппах пациентов. Аналогичные по статистической значимости результаты были выявлены при дисперсионном анализе абсолютного большинства «скоростных» спирометрических показателей функции внешнего дыхания у коморбидных пациентов БА в динамике антимикотической терапии.

6.2. Клинические предикторы эффективности антимикотической терапии у коморбидных пациентов БА и грибковой патологией стопы

Основной задачей этой главы нашего исследования является выявление клинических предикторов эффективности антимикотической терапии у коморбидных пациентов бронхиальной астмой и онихомикозом, для реализации которой были проанализированы клинические параметры, рассматриваемые ранее как маркеры микогенной сенсибилизации:

1. Величина значения индекса КИОГОС более 16 баллов;
2. Длительность анамнеза грибковой патологии стопы более 5 лет;
3. Анамнестическое указание на наличие у пациента аллергической реакции в ответ на прием бета-лактамовых антибактериальных препаратах;
4. Анамнестическое количество эпизодов интертригинозного микоза стоп более 4 эпизодов в год;
5. Наличие в анамнезе id-реакции;

В соответствии с дизайном исследования, подгруппы коморбидных пациентов бронхиальной астмой и различными величинами количественных параметров, отражающих каждый из пяти «маркеров» микогенной сенсибилизации, оценивались в динамике антимикотической терапии отдельно и сравнивались со значениями второй (коморбидные пациенты БА и СХР без обнаружения в плазме крови специфических IgE) группы больных. За нулевую гипотезу было принято утверждение об отсутствии взаимосвязи значений маркеров микогенной сенсибилизации и эффективности проводимой противогрибковой терапии. Для опровержения или подтверждения нулевой гипотезы проводился регрессионный анализ с целью определения наличия корреляционной взаимосвязи между значениями исследуемого «маркера» и максимальным объемом «прироста» показателей контроля симптомов бронхиальной астмы и показателей ФВД, отражающих тяжесть легочной патологии в динамике респираторной и антифунгальной терапии. В случае выявления статистически значимой корреляционной связи нулевая гипотеза

отвергалась, и исследуемому «маркеру» присваивался статус «клинического предиктора» эффективности антимикотической терапии.

Для потребностей настоящего исследования были анализированы только больные бронхиальной астмой с верифицированной лабораторно-микогенной сенсibilизацией (первая группа пациентов). Кроме того, с учетом ранее полученных в исследовании данных, пациенты не разделялись на подгруппы по характеру антимикотической терапии с учетом эквивалентности последней среди больных получавших тербинафин и итраконазол. Показатель прироста показателя контроля симптомов астмы (АСТ) и анализируемых спирометрических «скоростных» параметров функции внешнего дыхания у пациентов персистирующей БА рассчитывался следующим образом: $KП = (П1 - П2) / П2 \times 100\%$, где КП – коэффициент «прироста» параметра (в данном исследовании – показателя АСТ и анализируемых параметров ФВД), П1 – оцениваемый параметр в начале наблюдения пациента первой/второй группы до начала антифунгальной терапии, П2 – оцениваемый параметр после клиничко-лабораторного выздоровления в отношении микотической патологии стопы. Средние величины для КП анализируемых респираторных параметров для пациентов первой группы представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Средние величины «коэффициента прироста» анализируемых респираторных параметров в динамике лечения у коморбидных пациентов первой группы ($p < 0,000026$).

Исследуемые параметры	КП (АСТ)	КП (ОФВ1)	КП (ФЖЕЛ)	КП (ПСВ)
($M \pm m$), %	47,136 \pm 8,387	47,62 \pm 8,753	49,979 \pm 7,659	46,951 \pm 8,515

Учитывая нормальность распределения полученных результатов величин КП исследуемых параметров и величины индекса КИОТОС, для статистической обработки был проведен регрессионный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона. Анализировалось наличие взаимосвязи средних значений индекса КИОТОС со средними величинами прироста спирометрических параметров и интегрального показателя контроля симптомов астмы, в результате

была выявлена положительная статистически значимая корреляционная связь ($r=0,95685$ для взаимосвязи с КП показателя АСТ, $r=0,93783$ – ОФВ1, $r=0,80893$ – ФЖЕЛ, $r=0,93561$ – ПСВ).

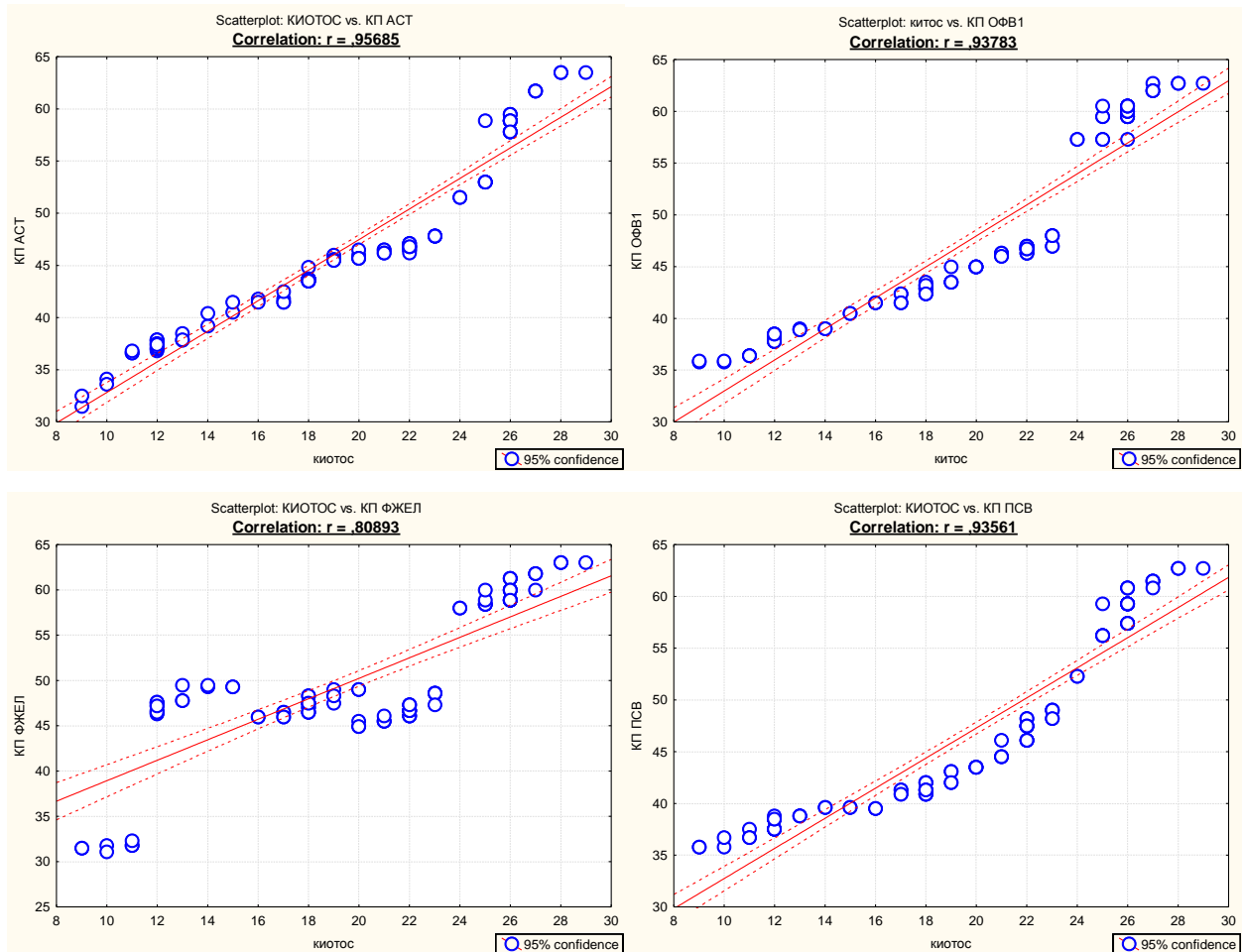


Рисунок 19 - Регрессионный анализ значений индекса КИОТОС с показателем АСТ и исследуемыми параметрами ФВД у пациентов первой группы ($n=108$).

При высоких значениях индекса КИОТОС, а именно более 16 баллов, отмечен наибольший коэффициент прироста исследуемых параметров ФВД и показателя контроля астмы, что отражает выраженный клинический ответ на проводимую антифунгальную терапию. Т.о., значения показателя индекса КИОТОС более 16 являются «клиническим предиктором» эффективности проводимой антимикотической терапии.

При проведении регрессионного анализа между величинами прироста спирометрических параметров и интегрального показателя контроля симптомов

астмы, измеряемых на фоне системной антимикотической терапии в динамике лечения СХР, и длительностью анамнеза грибковой патологии стопы, не было выявлено статистически значимой корреляционной связи ($r=0,1591487$). Вследствие невозможности проведения регрессионного анализа между анамнестическим указанием на наличие у пациента аллергической реакции в ответ на прием бета-лактамов АБП и показателями АСТ и ФВД, был применен критерий χ^2 для таблиц сопряженности. Значения χ^2 критерия (при $v=1$) составило $0,152785$ ($p>0,05$). Т.о., на основании полученных статистических результатов нулевую гипотезу следует принять, и утвердить, что такие «маркеры» микогенной сенсibilизации, как длительность анамнеза грибковой патологии стопы и анамнестическое указание на наличие у пациента аллергической реакции в ответ на прием бета-лактамов АБП, не отражают эффективности проводимой противогрибковой терапии у коморбидных пациентов.

Регрессионный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена между величинами прироста спирометрических параметров и интегрального показателя контроля симптомов астмы (на фоне системной антимикотической терапии в динамике лечения СХР у коморбидных больных БА) и частотой эпизодов интертригинозного микоза стоп, выявил статистически значимую прямую корреляционную связь ($r=0,972349$ для АСТ, $r=0,974089$ – для ОФВ1, $r=0,970851$ – ФЖЕЛ, $r=0,969564$ – ПСВ). Т.о., можно резюмировать, что частота эпизодов интертригинозного микоза стоп является клиническим предиктором эффективности проводимой антифунгальной терапии, т.к. именно при наличии более 4 эпизодов интертриго в течение календарного года у пациентов на фоне проводимой системной антимикотической терапии, был отмечен наибольший коэффициент прироста респираторных показателей. График корреляции, отражающий полученную взаимосвязь исследуемых респираторных показателей с частотой эпизодов интертриго, представлен на рисунке 20.

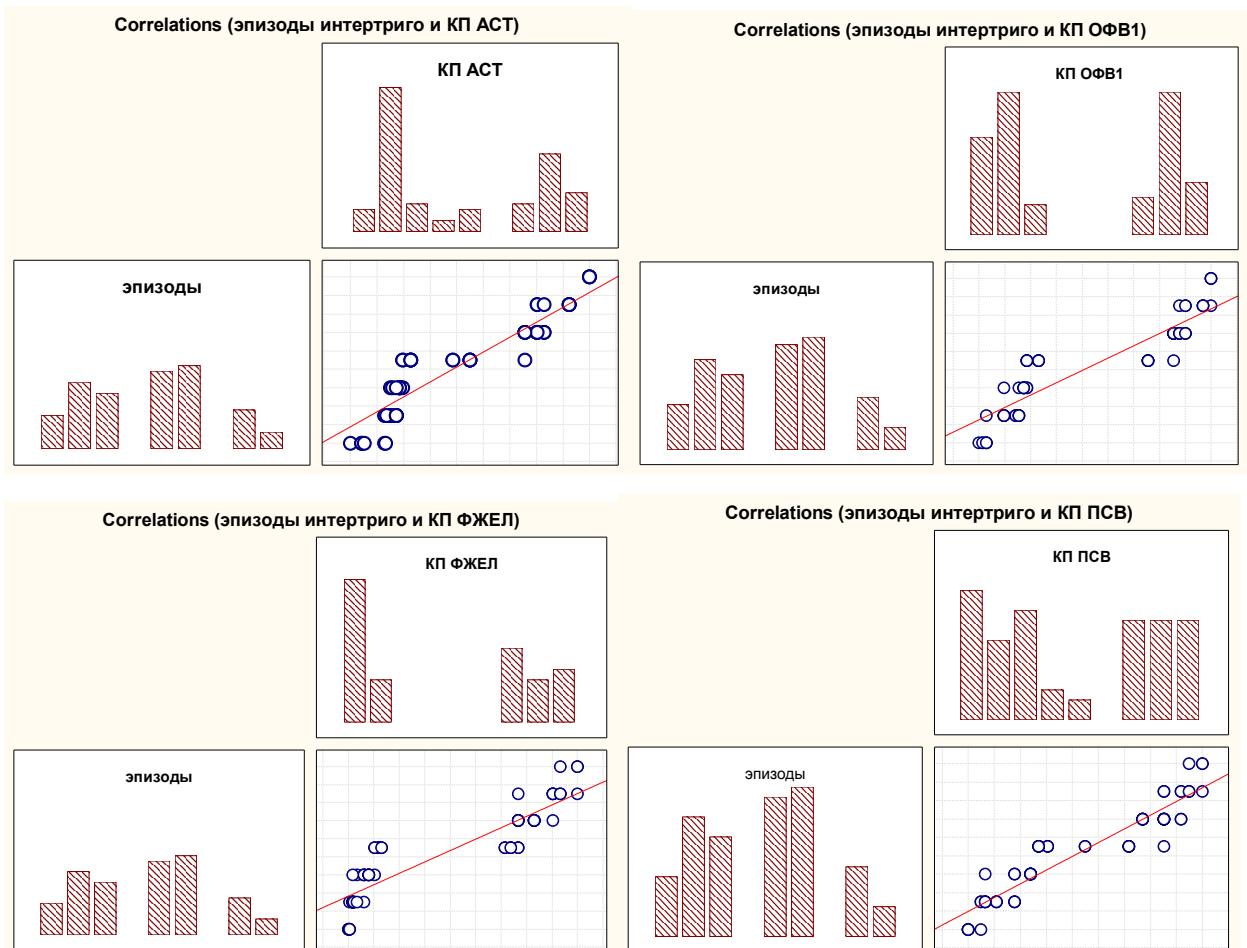


Рисунок 20 - Регрессионный анализ, с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена, «коэффициента прироста» респираторных параметров в динамике лечения и различной частотой эпизодов интертриго.

Учитывая крайне малое число коморбидных пациентов персистирующей БА и СХР, имеющих в анамнезе эпизод(ы) id – реакции в первой группе исследования (n=4), проведение статистического анализа в отношении данного возможного «маркера» микогенной сенсibilизации не представляется возможным. Но нельзя не отметить, что именно у данной категории пациентов коэффициенты прироста спирометрических параметров и интегрального показателя контроля симптомов астмы (на фоне системной антимикотической терапии в динамике лечения СХР) были максимальными (КП более 65 %). Именно эти четыре пациента продемонстрировали «наилучший клинический ответ» на комбинированную респираторную и антимикотическую терапию персистирующей БА. Случайным методом эти пациенты первой группы (в начале

исследования) были распределены по различным подгруппам: три из них получали итраконазол в режиме «пульс-терапии», один тербинафин в фиксированной дозе. После окончания периода наблюдения среди них не было значительной разницы по итоговым респираторным показателям и по скорости разрешения микотического процесса.

ГЛАВА 7

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анатомия взаимоотношений бронхиальной астмы и микотического поражения стоп до настоящего времени исследовалась весьма односторонне [5,26,28,65]. Основным направлением клиничко – эпидемиологических исследований было влияние системной и/или местной глюкокортикостероидной терапии данной респираторной патологии на тяжесть течения микотической патологии стопы [12]. Последняя рассматривалась как «осложнение» бронхиальной астмы, точнее ее медикаментозной терапии. Грибковая инфекция расценивалась как «сторонний наблюдатель» респираторного воспалительного процесса в легких, но не как патологический процесс, влияющий на сложные иммунологические перипетии при бронхиальной астме [7].

И лишь относительно недавно, со времени публикации «классических» исследований Woodfolk J.A. [189,190], посвященных изучению возможности дерматофитных грибов поддерживать персистирующее воспаление в респираторном тракте, акценты изучения проблем взаимоотношения такого рода коморбидности начали смещаться [180]. В дальнейшем немногочисленные исследовательские работы рассматривали различные аспекты клинических и иммунологических взаимоотношений БА и микотической патологии стопы [188].

Данная исследовательская работа детально рассматривает все аспекты влияния грибковой патологии стоп на течение бронхиальной астмы у коморбидных пациентов.

Одним из первых результатов нашего исследования явилось выявление прямой корреляционной взаимосвязи между клинической формой микотического поражения ногтевых пластин стоп и тяжестью течения персистирующей бронхиальной астмы у коморбидных больных. Указанная корреляционная связь наблюдалась среди пациентов и первой и второй групп, т.е. не зависела от наличия или отсутствия лабораторного подтверждения факта микогенной сенсibilизации, а так же этиологии онихомикоза. «Наихудшие» показателями

контроля симптомов астмы и спирометрические параметры ФВД были выявлены среди пациентов тотальной формой онихомикоза по классификации N. Zaias (1972) и гипертрофической и онихолитической формами по классификации Ариевича А.М. (1969). Полученные на данном этапе нашего исследования результаты позволяют сделать несколько важных выводов.

Во-первых, тот факт, что количественные изменения спирометрических параметров и значений АСТ, в первой и во второй группе, хоть и отличались по средним величинам, но, тем не менее, «дублировали друг друга» по характеру изменений в подгруппах, говорит о том, что гуморальный (IgE - опосредованный) ответ иммунной системы в ответ на колонизацию ногтей стоп *Tr.rubrum*, является не единственным видом иммунологического ответа организма, способным влиять на персистенцию воспаления в респираторном тракте у пациентов с сопутствующей БА. Пациенты БА второй группы (*Tr.rubrum* ассоциированные онихии, без обнаружения в плазме крови специфических трихофитийных антител класса IgE), демонстрировали, вероятно, клеточно – опосредованный иммунологический ответ, ухудшающий течение респираторной патологии. Данный факт был подтвержден нами клинично - лабораторно, но уже не в рамках данной исследовательской работы. Значение «не гуморального» иммунологического фактора во влиянии на тяжесть бронхиальной астмы у пациентов второй группы (без наличия в плазме крови специфических IgE к *Tr.rubrum*) оказалась менее выраженной, чем у коморбидных пациентов с БА и СХР первой группы. Подтверждением этому служат полученные статистически значимые различия между средними значениями показателя контроля симптомов астмы и ФВД у больных первой группой в сравнении со второй.

Во-вторых, данный этап исследования продемонстрировал, что на тяжесть течения БА у коморбидных больных с руброфитией ногтей, влияет «объем» грибковой колонизации на ногтевых пластинах. Так у пациентов с наибольшей степенью субунгинального гиперкератоза и тотальным поражением ногтевых пластин наблюдались «наихудшие» показатели контроля симптомов астмы и показатели тяжести течения респираторного заболевания (ФВД). «Особняком» от

остальных результатов стало выявление в исследовании клинического значения онихолитической формы онихомикоза стоп как фактора более тяжелого течения персистирующей бронхиальной астмы при поступлении пациентов в стационар (т.е. на момент включения в исследование). Данная ситуация, вероятно, связана с более агрессивными свойствами возбудителя онихолитического онихомикоза и, следовательно, с более выраженным иммунным ответом макроорганизма (причем, как показывают результаты исследования, не всегда IgE - опосредованным). Интересным наблюдением, анализ которого вышел за пределы данного исследования, явилось наличие наиболее быстрого роста колоний *Tr.rubrum* на элективных питательных средах среди пациентов с СХР, имевших наиболее низкие спирометрические показатели и онихолитическую форму сопутствующего руброфитийного онихомикоза, что говорит в пользу предположения об «агрессивных» свойствах грибка – возбудителя онихомикоза у таких больных.

Учитывая значительное влияние гипертрофической формы сопутствующего онихомикоза на показатели контроля симптомов БА, весьма закономерным явлением стало выявление положительной корреляционной связи между показателями тяжести течения и контроля симптомов бронхиальной астмы и значением индекса КИОТОС. Учитывая тот факт, что одним из главных компонентов данного валидизированного индекса (КИОТОС) является степень подногтевого гиперкератоза, данная взаимосвязь является вполне объяснимым явлением.

Следующим этапом исследования явился анализ влияния этиологического фактора грибковой патологии стопы на показатели ФВД и контроля симптомов астмы у коморбидных больных. В целом, наиболее тяжелые пациенты с персистирующей БА «концентрировались» в первой (руброфитийный микоз с обнаружением специфических IgE к *Tr.rubrum*) и третьей группах (не руброфитийный микоз). Несмотря на сопоставимые значения АСТ и ФВД у коморбидных пациентов астмой, в третьей группе «тяжелых» пациентов астмой было несколько больше, что подтверждает «рабочую» гипотезу нашего исследования о большем влиянии грибов не дерматофитов (дрожжевых и

плесневых) на формирование микогенной сенсibilизации и, соответственно, тяжесть течения данной респираторной патологии. Более значительная степень не дерматофитийной сенсibilизации у коморбидных пациентов БА объяснялась несколькими факторами – большей иммуногенностью и распространенностью аэроаллергенов дрожжевых и плесневых грибов в природе, что способствует наиболее частым контактам человека с грибковыми антигенами [166]. Более того, на данном этапе исследования было продемонстрировано, что среди пациентов третьей группы «наихудшие» показатели контроля симптомов астмы и ФВД были зарегистрированы среди коморбидных больных с не идентифицированной культурально этиологией онихомикоза, а значит с высокой вероятностью развития у них плесневой онихии. Высокие иммуногенные свойства плесневых грибов были продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях с участием больных БА [65], но именно в нашем исследовании это было подтверждено клинически.

Дальнейший анализ выборки пациентов нашего исследования показал наличие среди коморбидных больных онихомикозом и бронхиальной астмой других факторов, ухудшающих течение респираторной патологии: наличие в анамнезе аллергической реакции (любого клинического варианта, в т.ч. ангиоотека) в ответ на прием бета – лактамных антибактериальных препаратов, значительное число эпизодов интертригинозного микоза в анамнезе, анамнестическая длительность грибковой патологии стопы и наличие у пациентов астмой т.н. id – реакций (прежде всего по типу дисгидротических экзематидов). Наличие клинической взаимосвязи на данном этапе исследования было подтверждено обнаружением более низких средних значений показателя контроля симптомов астмы и ФВД, среди коморбидных пациентов в подгруппах с наличием таких факторов, по сравнению с коморбидными больными, у которых соответствующие факторы не выявлялись. В последующем данная корреляционная связь была подтверждена иммунологически. В соответствующих подгруппах пациентов выявлялось нарастание значения специфических IgE к

возбудителю грибковой инфекции по мере увеличения клинической «выраженности» фактора.

Стоит отметить, что выбор именно этих факторов в исследовании был сделан относительно случайно, исходя из клинко - иммунологических наблюдений за коморбидными пациентами, но, тем не менее, этот «случайный» выбор представляется чрезвычайно обоснованным.

Наличие в анамнезе аллергических реакций на прием бета – лактамных антибактериальных препаратов является известным фактором микогенной сенсibilизации к аэроаллергенам дрожжевых и плесневых грибов. Но, учитывая возможность формирования перекрестного иммунологического ответа макроорганизма между антигенными детерминантами различных грибов, в т.ч. грибов дерматофитов, в нашем исследовании была предпринята попытка изучить данное явление. Таким образом, у пациентов с различными клиническими формами аллергических реакций на антибактериальные препараты «грибкового происхождения» в случае наличия у них резервуара персистирующей грибковой инфекции, показатели тяжести течения сопутствующей бронхиальной астмы значительно ниже, чем у аналогичных коморбидных больных, не имевших в прошлом такого рода аллергических реакций.

Эпизоды интертригинозного микоза являются одним из наиболее характерных явлений для т.н. синдрома хронической руброфитии [41]. Не вдаваясь в патогенетические основы формирования грибкового интертриго, стоит отметить, что последний, всегда сопровождается характерными чертами дермального воспаления (эритема, мокнутие и пр.). Именно поэтому, наряду с такими редкими формами микоза стоп, как дисгидротический микоз и острая форма Ольги Николаевны Подвысоцкой, его относят к «воспалительным» клиническим формам [39]. Формирование полиморфного дермального инфильтрата вокруг грибковых элементов при «воспалительном» дерматомикозе определяет значительный «контакт» клеток иммунной системы с антигенными детерминантами гриба, что создает все необходимые условия для микогенной сенсibilизации [45]. Этот факт был подтвержден в нашем исследовании на

выборке коморбидных пациентов БА и СХР с обнаружением значительного количества специфических IgE к *Tr.rubrum* в подгруппах больных со значительным числом эпизодов интертригинозного рубромикоза стоп (более 4-х в году) в анамнезе.

Еще одним исследованием стало выявление корреляционной связи между длительностью анамнеза грибкового заболевания и средними значениями показателей АСТ. Этот факт, вероятно, указывает на определенную связь между зависимостью между временем контакта антигена с иммунными клетками и степенью продукции IgE к соответствующему антигену.

Последним выявленным фактором, выявление которого у коморбидных пациентов БА и онихомикозом ухудшало течение респираторной патологии, была т.н. id – реакция. В русскоязычных изданиях данное явление получило название «дерматофитоидная реакция» или «дерматомикиды» [39]. Под id – реакцией понимают воспалительные эффоресценции на участках кожного покрова, удаленных от первичного очага грибковой инфекции [111]. Выделяют три основных клинических варианта id – реакции у пациентов микотическим поражением стоп: буллезная, по типу помфоликса кистей (дисгидротической экземы) и по типу узловатой эритемы. Патогенез дерматофитоидной реакции в настоящее время досконально не изучен, но неоспоримо одно – это клиническая манифестация сложного иммунологического ответа на колонизацию грибкового возбудителя в дерме [89]. Выявление у коморбидных пациентов БА и грибковой патологией стопы в нашем исследовании анамнестических или определяемых на момент поступления в пульмонологический стационар клинических признаков id – реакции, было самым значимым в клинико – иммунологическом плане фактором, ухудшающим показатели контроля симптомов и показатели ФВД при данной респираторной патологии. Несмотря на крайне малую численность выборки данной категории пациентов, учитывая чрезвычайную клиническую значимость данного фактора, для потребностей исследования было принято решение о продолжении анализа в данной подгруппе пациентов.

На следующем этапе исследования, в отношении всех выявленных ранее клинических критериев, оказывающих отрицательное влияние на течение и контроль симптомов астмы у коморбидных больных, была определена корреляционная связь с оцениваемым полуколичественно лабораторным маркером микогенной сенсibilизации, т.е. показателем концентрации в плазме крови специфического IgE к *Tr.rubrum*. Все клинические критерии (величина индекса КИОТОС, анамнестическая длительность онихомикоза, наличие id – реакции и пр.) продемонстрировали положительную статистически значимую корреляционную взаимосвязь с уровнем специфических IgE. Это еще раз подтвердило не только их клиническую, но и иммунологическую значимость, как факторов прогнозирования наличия микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов с персистирующей бронхиальной астмой и грибковой патологией стопы.

Таким образом, можно с высокой долей уверенности утверждать, что выявление «у постели больного» астмой одного из таких «маркеров», говорит о наличии у него микогенной сенсibilизации, возникшей в ответ на существующий у такого коморбидного больного «резервуар» грибковой инфекции. Наличие в арсенале практикующего врача информации о таких маркерах микогенной сенсibilизации, позволит ему значительно снизить стоимость диагностического пособия у данного пациента, не проводя лабораторное подтверждение этого иммунологического феномена. Более того, в большинстве не специализированных медицинских организаций, оказывающих первичную медико – санитарную и специализированную медицинскую помощь коморбидным пациентам бронхиальной астмой и грибковой патологией стопы, нет технической возможности для проведения данного вида лабораторного исследования. Учитывая сказанное выше, необходимо признать важность выявленных в нашем исследовании клинических маркеров микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов бронхиальной астмой и грибковой патологией стопы.

Заключительный этап данного исследования был связан с выявлением среди (верифицированных на предыдущем этапе исследования) клиничко – лабораторных маркеров микогенной сенсibilизации у пациентов астмой, так называемых, предикторов эффективности антимикотической терапии в отношении влияния последней на респираторную патологию. Основной «рабочей гипотезой» данного этапа исследование было предположение о том, что в случае наличия у коморбидного пациента с астмой и микозом стоп клинически значимой (в отношении тяжести респираторной патологии) микогенной сенсibilизации, эррадикация очага грибковой инфекции стоп может привести к значительному «улучшению» контроля симптомов астмы и других показателей тяжести данной респираторной патологии. В настоящее время, единичные разрозненные опубликованные исследовательские работы подтверждают саму возможность такого предположения [185]. Но наше исследование стало первой проспективной работой в данном направлении, в которой анализировалось столь значительное количество коморбидных пациентов бронхиальной астмой и микозом стоп. В соответствии с протоколом исследования, подробно описанным ранее, коморбидные пациенты получали один из двух системных антимикотических препаратов вплоть до устранения грибкового поражения ногтевой пластины. Всего процесс наблюдения коморбидного пациента в исследовании длился два года, за время которых у больных БА многократно оценивались показатели контроля симптомов астмы и параметры, определяющие тяжесть течения респираторного заболевания (ПСВ, ОФВ1 и пр.).

В результате данного этапа исследования было выявлено несколько очень важных моментов. Во-первых, была продемонстрирована сравнимая эффективность и безопасность дженериков итраконазола и тербинафина у коморбидных больных БА и онихомикозом. Оба лекарственных препарата продемонстрировали свою эффективность в плане скорости отрастания «здоровых» ногтевых пластин у пациентов с дерматофитийным онихомикозом. Среди пациентов третьей группы (не *Tr.rubrum* – ассоциированный онихомикоз) закономерно хорошо продемонстрировал себя итраконазол. Безопасность

лекарственных препаратов так же была сравнимой (в условиях полипрагмазии), и не один из них не продемонстрировал статистически достоверного увеличения в соответствующих группах пациентов синдрома гепатоцитолита или других нежелательных лекарственных реакций. Во-вторых, данный этап исследования продемонстрировал, самую важную позицию всей научной работы: после окончания периода наблюдения средние значения показателя контроля симптомов астмы и спирометрических показателей тяжести течения респираторного заболевания среди коморбидных пациентов (вне зависимости от группы) были достоверно выше, чем среди коморбидных пациентов, по тем или иным причинам, не получавших системных антимикотиков. Данная позиция была актуальна и для пациентов первой и для пациентов второй и третьей групп. Таким образом, факт наличия грибковой инфекции стопы, вне зависимости от наличия или отсутствия выработки специфических антител (иммуноглобулинов) к соответствующему возбудителю онихомикоза, является фактором риска «худшего» прогноза при персистирующей бронхиальной астме. И наконец, в-третьих, на завершающем этапе исследования были выявлены, так называемые, клинические предикторы эффективности антимикотической терапии у коморбидных пациентов БА и грибковой патологией стопы. Это маркеры микогенной сенсibilизации (выявленные ранее), обнаружение которых у коморбидных пациентов астмой и онихомикозом являлось предиктором «наибольшего прироста» показателей контроля симптомов астмы и показателей ФВД на антимикотическую терапию после элиминации грибкового агента. Среди выявленных на более ранних этапах исследования маркеров микогенной сенсibilизации, к предикторам эффективности антимикотиков можно было отнести следующие три: высокие значения индекса КИОТОС, частота эпизодов интертригинозного микоза более 4 в году, анамнестическое наличие id – реакции.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено более тяжелое клиническое течение БА у коморбидных пациентов, с грибковой патологией стопы, что сопровождается более низкими показателями контроля симптомов астмы и показателями ФВД. Наиболее тяжелое течение БА наблюдалось у пациентов с гипертрофической, онихолитической и тотальной формами онихомикоза, а так же при наличии длительного грибкового анамнеза, выраженного субунгвинального гиперкератоза, частых эпизодов грибкового интертриго и не дерматофитийным сопутствующим онихомикозом.
2. В исследовании были выявлены следующие клинические «маркеры» микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов: значения индекса КИОТОС более 16, длительность анамнеза грибковой патологии стопы более 5 лет, анамнестическое указание на наличие у пациента аллергической реакции на прием бета-лактамов антибактериальных препаратов, анамнестическое количество эпизодов интертригинозного микоза стоп более 4 в течение календарного года и наличие в анамнезе id-реакции.
3. При изучении клиничко - инструментальных показателей степени тяжести БА и контроля симптомов заболевания в динамике лечения грибковой патологии стопы было выявлено, что системная антимикотическая терапия приводила к достоверно большему приросту указанных респираторных показателей у коморбидных пациентов по сравнению с группами пациентов, в которых противогрибковая терапия не проводилась.
4. У коморбидных пациентов бронхиальной астмой и онихомикозом были выявлены клинические предикторы микогенной сенсibilизации, при наличии которых улучшение состояния респираторного заболевания в динамике антимикотической терапии было более значительным, по сравнению с их отсутствием: значения индекса КИОТОС более 16, частота эпизодов интертригинозного микоза более 4 в год, анамнестическое наличие id – реакции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Активное выявление грибковой патологии стопы у пациентов бронхиальной астмой является необходимым условием обследования больных с данной респираторной патологией, учитывая высокое клиническое значение микогенной сенсibilизации.
2. Системная антимикотическая терапия у коморбидных пациентов бронхиальной астмой и грибковой патологией стопы значительно улучшает показатели контроля симптомов респираторного заболевания вне зависимости от этиологии и клинической формы сопутствующего онихомикоза.
3. Наличие клинических предикторов микогенной сенсibilизации (значение индекса КИОТОС более 16, частота эпизодов интертригинозного микоза более 4 в год, анамнестическое наличие id - реакции) у коморбидных пациентов бронхиальной астмой и онихомикозом, позволяет выявить контингент больных, у которых будет получен «максимальный ответ» на применение системных антимикотиков, выражаемый в увеличении «коэффициента прироста» респираторных показателей.
4. У коморбидных пациентов бронхиальной астмой и онихомикозом, с целью влияния на показатели контроля симптомов астмы и ФВД, могут быть использованы два системных антимикотика: итраконазол и тербинафин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аак, О.В. Аллергены грибов. Особенности микогенной сенсбилизации [Текст] / О.В. Аак // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 12-16.
2. Антитела к грибковым аллергенам у больных бронхиальной астмой [Текст] / Э.А. Доценко [и др.] // Здоровоохранение. – 1998. – № 1. – С. 22-24.
3. Антонов, В.Б. Микогенные аллергии [Текст] / В.Б. Антонов, Т.В. Медведева, А.В. Соболев // Аллергология. – 1999. – № 2. – С. 23-26.
4. Антонов, В.Б. Микозы и микогенная аллергия [Текст] / В.Б. Антонов, А.В. Соболев // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 1998. – № 2. – С. 23-26.
5. Ахунова, А.М. О роли пенициломикозной инфекции в развитии эндогенной бронхиальной астмы [Текст] / А.М. Ахунова // Клиническая медицина. – 2015. – № 6. – С. 87-91.
6. Белевский, А.С. Тест контроля астмы – «новая игрушка» или важный инструмент [Текст] / А.С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 1. – С. 33-34.
7. Беличков, А.Н. Лечение орунгалом онихомикозов у больных сахарным диабетом и бронхиальной астмой [Текст] / А.Н. Беличков // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – №1. – С. 39-41.
8. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой [Текст] / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 6. – С.94-102.
9. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия [Текст]: совместный доклад национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. – М., 2011. – 108 с.
10. Бронхиальная астма: пер. с англ. [Текст] / П. Бэрнс, С. Годфри; под ред. А.И. Синопальникова. – М.: Бином; Тверь: Бином-пресс, 2003. – 124с.

- 11.Брусилловская, Д.А. Об иммуноаллергических реакциях организма при микозах, обусловленных красным трихофитом и некоторыми зоофильными грибами [Текст] / Д.А. Брусилловская // Вестник дерматологии и венерологии. – 1970. – №3. – С.47-51.
- 12.Васенова, В.Ю. Патоморфологические изменения ногтевого ложа при онихомикозе [Текст] / В.Ю. Васенова // Успехи медицинской микологии / под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: Национальная академия микологии, 2006. – Т. 8. – С. 42. – (Содерж.: Материалы IV Всероссийского Конгресса по медицинской микологии).
- 13.Власенко, С.Ю. Изучение специфического IgE-ответа на бытовые, эпидермальные и грибковые аллергены у больных бронхиальной астмой [Текст] / С.Ю. Власенко, Ю.С. Лебедин // Иммунология. – 1996. – №4. – С.39-41.
- 14.Воржева, И.И. Аллергия к дерматофитным грибам [Текст] / И.И. Воржева, Б.А. Черняк // Аллергология. – 2004. – №4. – С. 42-47.
- 15.Дерматофиты, дрожжи или плесени? Этиология онихомикоза в современной России [Текст] / А.Ю. Сергеев [и др.] // Материалы конференции, посвященной памяти А.Л. Машкиллейсона. – М., 2002. – С. 152-154.
- 16.Егоренкова, Н.П. О лечении онихомикоза у больных с тяжелой соматической патологией [Текст] / Н.П. Егоренкова, Т.А. Ключева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 5. – С. 46-47.
- 17.Исследование современной этиологии онихомикоза в России [Текст] / А.Ю. Сергеев [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – №5. – С. 42-46.
- 18.Кабулов, Г.Г. Особенности грибковой сенсibilизации в различных климатогеографических зонах Азербайджана у детей, больных бронхиальной астмой [Текст] / Г.Г. Кабулов // Пульмонология. – 2007. – №4. – С. 23-28.

19. Клинико-иммунологические критерии диагностики сенсibilизации грибами [Текст] / В.А. Фрадкин [и др.] // Педиатрия. – 1986. – №1. – С. 21-23.
20. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы вызванной сенсibilизацией к непатогенным плесневым грибам в условиях Сибири [Текст] / Л.Л. Лазаренко [и др.] // Успехи медицинской микологии / под общ. науч. ред. акад. РАМН Ю.В. Сергеева. – М.: Национальная академия микологии, 2006. – Т. 7. – С. 75. – (Содерж.: Материалы 4-го Всероссийского конгресса по медицинской микологии).
21. Княжеская, Н.П. Основные принципы диагностики, классификации и лечения бронхиальной астмы [Текст] / Н.П. Княжеская // Consilium medicum. – 2006. – № 3. – С. 45-53.
22. Контроль бронхиальной астмы в амбулаторных условиях [Текст] / Л.С. Федосеева [и др.] // Пульмонология. – 2002. – № 5. – С. 72-76.
23. Корвяков, С.А. Влияние инфекционного фактора на течение бронхиальной астмы [Текст] / С.А. Корвяков // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 33-39.
24. Кубанов, А.А. Результаты многоцентрового скринингового исследования этиологической структуры возбудителей онихомикоза в Российской Федерации [Текст] / А.А. Кубанов, Н.В. Фриго // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 4. – С. 6 -11.
25. Лещенко, В.М. Изменения специфической реактивности организма больных микозом, обусловленным красным трихофитом [Текст] / В.М. Лещенко, Н.Д. Шеклаков, Ж.В. Степанова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1975. – №4. – С. 24-29.
26. Механизмы гиперчувствительности к грибковым аллергенам у больных бронхиальной астмой [Текст] / Э.А. Доценко [и др.] // Иммунология. – 1997. – № 3. – С. 47-48.
27. Микогенная сенсibilизация и степень тяжести бронхиальной астмы у жителей Ленинградской области [Текст] / О.В. Аак [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 31-34.

- 28.Новиков, Д.К. Грибковая иммунопатология: иммунодефициты и аллергия [Текст] / Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков // Успехи медицинской микологии. – М.: Национальная Академия Микологии, 2003. – Т.1. – С. 202-204. – (Содерж.: Материалы Первого Всероссийского конгресса по медицинской микологии).
- 29.Новиков, П.Д. Сенсбилизация к грибковым аллергенам при бронхиальной астме у детей [Текст] / П.Д. Новиков, Н.Д. Новикова, В.И. Новикова // Успехи медицинской микологии. – М.: Национальная Академия Микологии, 2003. – Т.1. – С. 201-202. – (Содерж.: Материалы Первого Всероссийского конгресса по медицинской микологии).
- 30.Новикова, Н.Д. Грибковая бронхиальная астма у детей [Текст] / Н.Д. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 1994. – №1. – С. 43-48.
- 31.Новый взгляд на этиологию онихомикозов [Текст] / А.Ю. Сергеев [и др.] // Успехи медицинской микологии / под ред. Ю.В. Сергеева.– М.: Национальная академия микологии, 2006. – Т. 8. – С. 38-39. – (Содерж.: Материалы IV Всероссийского Конгресса по медицинской микологии).
- 32.Онихомикозы: принципы и практика комбинированной терапии [Текст] / А.Ю. Сергеев [и др.] // Журнал дерматовенерологии и косметологии. – 2002. – № 1. – С. 5-7.
- 33.Проект «Ахиллес»: эпидемиология и этиология микозов стопы и онихомикозов в конце XX века [Текст] / А.Ю. Сергеев [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – №5. – С. 47-50.
- 34.Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций передаваемых половым путем: руководство для практикующих врачей [Текст] / А.А. Кубанова [и др.]; под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. – М.: Литера, 2005. – 882 с.
- 35.Роль грибковой сенсбилизации у детей в формировании бронхиальной астмы и аллергического ринита [Текст] / А.В. Караулов [и др.] // Успехи медицинской микологии / под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: Национальная

- академия микологии, 2007. – Т. 9. – С.125-126. – (Содерж.: Материалы V Всероссийского Конгресса по медицинской микологии).
36. Роль некоторых грибов в этиологии бронхиальной астмы [Текст] / Т.А. Червинская [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 1994. – №2. – С. 14-16.
37. Сенсбилизация к *Candida albicans* у больных атопической бронхиальной астмой и атопическим дерматитом [Текст] / Т.А. Самуйлова [и др.] // Терапевтический архив. – 1997. – Т. 69, № 11. – С. 41-44.
38. Сергеев Ю.В. Фармакотерапия микозов / Ю.В. Сергеев, Б.И. Шпигель, А.Ю. Сергеев. – М.: Медицина для всех, 2003. – 200 с.
39. Сергеев, А.Ю. Грибковые инфекции: руководство для врачей [Текст] / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – М.: ООО «Бином-пресс», 2003. – 440с.
40. Сергеев, А.Ю. Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии онихомикозов [Текст] / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев, В.Ю. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 3. – С.9-16.
41. Сергеев, А.Ю. Онихомикозы и синдром хронической руброфитии [Текст] / А.Ю. Сергеев, Е.В. Мокина, Ю.В. Сергеев // Успехи медицинской микологии / под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: Национальная академия микологии, 2006. – Т. 8. – С. 64-66. – (Содерж.: Материалы IV Всероссийского Конгресса по медицинской микологии).
42. Сергеев, А.Ю. Подход к клинической оценке онихомикоза и определению схемы противогрибковой терапии на основе КИОТОС [Текст] / А.Ю. Сергеев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – №3. – С. 33-38.
43. Сергеев, Ю.В. Онихомикозы и безопасность применения современных противогрибковых средств [Текст] / Ю.В. Сергеев, А.Ю. Сергеев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – № 3. – С. 49 – 52.
44. Сергеев, Ю.В. Проект «Горячая линия»: итоги и результаты [Текст] / Ю.В. Сергеев, А.Ю. Сергеев // Успехи медицинской микологии. – М.:

- Национальная Академия Микологии, 2003. – Т.2. – С. 153. – (Содерж.:
Материалы Первого Всероссийского конгресса по медицинской
микологии).
- 45.Сергеева, Е.Л. Сенсбилизация к основным аллергенам грибов по данным
4– х летнего исследования [Текст] / Е.Л. Сергеева, А.В. Караулов, П.Д.
Новиков // Успехи медицинской микологии / под ред. Ю.В. Сергеева. – М.:
Национальная академия микологии, 2003. – Т.1. – С.213 - 214. – (Содерж.:
Материалы Первого Всероссийского Конгресса по медицинской
микологии).
- 46.Соболев, А.В. Аллергические заболевания органов дыхания, вызываемые
грибами: автореф. дис... д-ра мед. наук [Текст] / А.В. Соболев. – СПб., 1997.
– 41 с.
- 47.Соболев, А.В. Диагностика микогенной бронхиальной астмы [Текст] / А.В.
Соболев, В.Б. Антонов, Е.В. Зуева // Аллергология. – 1998. – № 3. – С. 28-
31.
- 48.Современные подходы к оценке эффективности системной терапии
онихомикозов [Текст] / А.Ю. Сергеев [и др.] // Российский журнал кожных
и венерических болезней. – 2001. – № 2. – С. 33-37.
- 49.Сундукова, И.О. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных
онихомикозом оцененные с помощью индекса КИОТОС [Текст] / И.О.
Сундукова // Успехи медицинской микологии. – М.: Национальная
Академия Микологии, 2003. – Т.1. – С. 179. – (Содерж.: Материалы Первого
Всероссийского конгресса по медицинской микологии).
- 50.Титова, Н.Д. Особенности грибковой бронхиальной астмы у детей [Текст] /
Н.Д. Титова // Успехи медицинской микологии / под общ. науч. ред. акад.
РАМН Ю.В. Сергеева.– М.: Национальная академия микологии, 2006. – Т.
7. – С. 84-86. – (Содерж.: Материалы 4-го Всероссийского конгресса по
медицинской микологии).
- 51.Туманян, А.А. К лабораторной диагностике онихомикозов [Текст] / А.А.
Туманян, Н.Н. Кирилова, Н.Д. Стерлигова // Успехи медицинской

- микологии / под ред. Ю.В. Сергеева.– М.: Национальная академия микологии, 2006. – Т. 8. – С. 83-84. – (Содерж.: Материалы IV Всероссийского Конгресса по медицинской микологии).
52. Уровень антител класса IgG к *Candida albicans* у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой и поллинозом [Текст] / А.С. Прилуцких [и др.] // Успехи медицинской микологии / под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: Национальная академия микологии, 2003. – Т.5. – С.202-204. – (Содерж.: Материалы Всероссийского Конгресса по медицинской микологии).
53. Федотов, В.П. Роль клеток крови в специфических аллергических реакциях при инфекциях *Tricophyton rubrum* [Текст] / В.П. Федотов, А.П. Базыка // Вестник дерматологии и венерологии. – 1976. – №12. – С. 23-28.
54. Царев, С.В. Грибковая сенсibilизация у больных бронхиальной астмой [Текст] / С.В. Царев // Успехи медицинской микологии / под ред. Ю.В. Сергеева.– М.: Национальная академия микологии, 2007. – Т. 9. – С.135.– (Содерж.: Материалы Пятого Всероссийского Конгресса по медицинской микологии).
55. Чапленко, Т.Н. Роль микогенной сенсibilизации в развитии респираторной аллергии [Текст] / Т.Н. Чапленко, Ю.С. Ландышев, Е.Л. Лазуткина // Успехи медицинской микологии / под общ. науч. ред. акад. РАМН Ю.В. Сергеева. – М.: Национальная академия микологии, 2006. – Т. 7. – С. 88-90. – (Содерж.: Материалы 4-го Всероссийского конгресса по медицинской микологии).
56. Частота сенсibilизации к распространенным грибковым аллергенам среди больных аллергией [Текст] / В.С. Малышев [и др.] // Успехи медицинской микологии / под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: Национальная академия микологии, 2003. – Т.1. – С.195 - 196. – (Содерж.: Материалы Первого Всероссийского Конгресса по медицинской микологии).
57. Чучалин, А.Г. Белая книга. Пульмонология. Россия – 2003 [Текст] / А.Г. Чучалин. – М., 2003. – 67с.

- 58.Юцковский, А.Д. Аллергия к дерматофитам и пенициллину [Текст] / А.Д. Юцковский // Вестник дерматологии и венерологии. – 1977. – № 5. – С. 58-61.
- 59.A case of bronchial asthma caused by occupational exposure to trichophyton [Text] / Hoshi R. [et al.] // Arerugi. – 2011. - Vol. 60, № 2. – P . P. 207-213.
- 60.A fungal protease allergen provokes airway hyper-responsiveness in asthma [Text] / Balenga N.A. [et al.] // Nat. Commun. – 2015. – Vol. 13, № 6. – P. 67-63.
- 61.Akiyama, K. The role of fungal allergy in bronchial asthma [Text] / K. Akiyama // Nippon. Ishinkin Gakkai Zasshi. – 2000. – Vol. 41, № 3. – P.149-155.
- 62.Analysis of the fungal microbiome in exhaled breath condensate of patients with asthma [Text] / Carpagnano G.E. [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 41-46.
- 63.Allergic Fungal Airway Disease [Text] / Rick E.M. [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 26, № 6. – P. 344-354.
- 64.Allergy in severe asthma [Text] / Del Giacco S.R. [et al.] // Allergy. – 2017. – Vol. 72, № 2. – P. 207-220.
- 65.Alternaria alternata allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy [Text] / Gabriel M.F. [et al.] // Environ. Int. – 2016. – № 4-5. – P. 71-80.
- 66.Application of PCR to distinguish common species of dermatophytes [Text] / E. Faggi [et al.] // Clin. Microbiol. – 2001. – Vol. 39, № 9. – P. 3382-3385.
- 67.Aspergillus and asthma – any link? [Text] / C.M. Hogaboam [et al.] // Med. Mycol. – 2005. – Vol. 43 (Suppl. 1). – P.197-202.
- 68.Association of asthma control with health care utilization and quality of life [Text] / W.M. Vollmer [et al.] // Am. J. Respir. Crit Care Med. – 1999. – Vol. 160, № 5 (Pt 1). – P. 1647-1652.
- 69.Associations between outdoor fungal spores and childhood and adolescent asthma hospitalizations [Text] / Tham R. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 12, № 8. – P. 68-71.

70. Atopic cough and fungal allergy [Text] / Ogawa H. [et al.] // *J. Thorac, Dis.* – 2014. – Vol. 6, № 7. – P. 689-698.
71. Baran, R. New evidence for efficacy of combination therapy in onychomycosis [Text] / R. Baran, R.J. Hay // *Br. J. Dermatol.* – 2001. – Vol. 145 (Suppl. 60). – P.1-2.
72. Barley, E.A. Asthma health status measurement in clinical practice: validity of a new short and simple instrument [Text] / E.A. Barley, F.H. Quirk, P.W. Jones // *Respir. Med.* – 1998. – Vol. 92, № 10. – P. 1207-1214.
73. Bogascka, E. Allergy to fungal antigens [Text] / E. Bogascka, K. Jahnz-Rozyk // *Pol. Merkuriusz Lek.* – 2003. – Vol. 83, № 14. – P. 381-384.
74. Bohmer, U. Tinea mammae mimicing atopic eczema [Text] / U. Bohmer, P. Gottlober, H.C. Korting // *Mycoses.* – 1998. – Vol. 41, № 7-8. – P. 345-347.
75. Borchers A.T. Mold and Human Health: a Reality Check [Text] / Borchers A.T., Chang C., Eric Gershwin M. // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 23-27.
76. Borish L. The immunology of asthma: Asthma phenotypes and their implications for personalized treatment [Text] / Borish L. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2016. – Vol. 117, № 2. – P. 108-114.
77. Boulet, L.P. How should we quantify asthma control? A proposal [Text] / L.P. Boulet, V. Boulet, J. Milot // *Chest.* – 2002. – Vol. 122, № 6. – P. 2217-2223.
78. Bryld, L.E. Relation between vesicular eruptions on the hands and tinea pedis, atopic dermatitis and nickel allergy [Text] / L.E. Bryld, T. Agner, T. Menne // *Acta. Derm. Venerol.* – 2003. – Vol. 83, № 3. – P. 186-188.
79. Busse W.W. Asthma and infections: is the risk more profound than previously thought? [Text] / Busse W.W., Gern J.E. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134, № 2. – P. 260-261.
80. Calista, D. Erythema nodosum induced by kerion celsi of the scalp [Text] / D. Calista, S. Schianchi, M. Morri // *Pediatr. Dermatol.* – 2001. – Vol. 18, № 2. – P. 114-116.

81. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study [Text] / E.D. Bateman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 836-844.
82. Castanhinha S. Pediatric severe asthma with fungal sensitization is mediated by steroid-resistant IL-33 [Text] / Castanhinha S. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136, № 2. – P. 312-322.
83. Chakrabarti, A. Association of hypersensitivity and carriage of dermatophytes in clinically normal sites in patients with *Tinea cruris* [Text] / A. Chakrabarti // *Mycopathologia.* – 1995. – Vol. 131, № 2. – P. 71-74.
84. Ghosh S. Allergic Inflammation in *Aspergillus fumigatus*-Induced Fungal Asthma [Text] / Ghosh S., Hoselton S.A., Schuh J.M. // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2015. – Vol. 15, № 10. – P. 59-62.
85. Chronic asthma and rhinitis due to *Candida albicans*, *Epidermophyton* and *Trichophyton* [Text] / P. Gumowski [et al.] // *Ann. Allergy.* – 1997. – Vol. 59, № 1. – P. 48-51.
86. Cramer R. Structural aspects of fungal allergens [Text] / Cramer R. // *Semin. Immunopathol.* – 2015. – Vol. 37, № 2. – P. 117-121.
87. Dahl, M.V. Dermatophytosis and the immune response [Text] / M.V. Dahl // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1994. – Vol. 31, № 3. – P. 34-41.
88. Davies, R.R. Human nail dust and precipitating antibodies to *Trichophyton rubrum* in chiropodist [Text] / R.R. Davies, M.A. Ganderton, M.A. Savage // *Clin. Allergy.* – 1983. – Vol. 12, № 2. – P. 309-315.
89. Dermatology for the practicing allergist: *Tinea pedis* and its complications [Text] / M. Hasan [et al.] // *Clin. Mol. Allergy.* – 2004. – Vol. 29, № 2. – P. 5-7.
90. Dermatophytes and host defence in cutaneous mycoses [Text] / H. Ogawa [et al.] // *Med. Mycol.* – 1998. – № 36 (Suppl. 1) – P. 166-173.
91. Dermatophytosis and atopy [Text] / N.C. Wanke [et al.] // *Med. Cutan. Ibero Lat. Am.* – 1988. – Vol. 16, № 5. – P. 373-375.

92. Detection of dermatophytes in human nail and skin dust produced during podiatric treatments in people without typical clinical signs of mycoses [Text] / Nowicka D. [et al.] // *Mycoses*. – 2016. – Vol. 59, № 6. – P. 379-382.
93. Deuell, B. *Trichophyton tonsurans* allergen. Characterization of a protein that causes immediate but not delayed hypersensitivity [Text] / B. Deuell, L.K. Arruda, M.L. Hayden // *J. Immunol.* – 1991. – Vol. 147, № 1. – P. 96-101.
94. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control [Text] / R.A. Nathan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113, № 1. – P. 59-65.
95. Earl C.S. The changing face of asthma and its relation with microbes [Text] / Earl C.S., An S.Q., Ryan R.P. // *Trends Microbiol.* – 2015. – Vol. 23, № 7. – P. 408-418.
96. Elewski, B.E. Asthma induced by allergy to *Trichophyton rubrum* [Text] / B.E. Elewski, H.J. Schwartz // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 1999. – Vol. 12, № 3. – P. 250-253.
97. Eosinophils in fungus-associated allergic pulmonary disease [Text] / Ghosh S. [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 1, № 4. – P. 8-12.
98. Epidemiologic survey to evaluate clinical pattern, predisposing factors and quality of life in onychomycosis [Text] / E.V. Mokina [et al.] // *JEADV*. – 2002. – Vol. 16 (Suppl. 1). – P. 236-237.
99. Evaluation of the association between sensitization to common inhalant fungi and poor asthma control [Text] / Tanaka A. [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2016. – Vol. 117, № 2. – P. 163-168.
100. Faergemann, J. *Pityrosporum* species as cause of allergy and infection [Text] / J. Faergemann // *Allergy*. – 1999. – Vol. 54, № 5. – P. 413-419.
101. Foti, C. *Tinea barbae* associated with erythema nodosum in an immunocompetent man [Text] / C. Foti, A. Diaferio, M. Daddabbo // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 250-251.
102. Fungal allergies: a yet unsolved problem [Text] / R. Crameri [et al.] // *Chem. Immunol. Allergy*. – 2006. – Vol. 25, № 1. – P. 1-14.

103. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs [Text] / Denning D.W. [et al.] // Clin. Transl. Allergy. – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 14-16.
104. Fungal Sensitization Is Associated with Increased Risk of Life-Threatening Asthma [Text] / Medrek S.K. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 34-37.
105. Fungus-associated asthma: overcoming challenges in diagnosis and treatment [Text] / Ogawa H. [et al.] // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 647-656.
106. Gamborg, N.P. Immunological aspects of dermatophyte infection in hereditary palmo-plantar keratoderma [Text] / N.P. Gamborg // Acta. Derm. Venereol. – 1984. – Vol. 64, № 4. – P. 296-301.
107. Gibson P.G. Asthma 2014: from monoclonals to the microbiome [Text] / Gibson P.G., Foster P.S. // Lancet Respir. Med. – 2014. – Vol. 2, № 12. – P. 956-958.
108. Glucan- β exacerbates allergic asthma independent of fungal sensitization and promotes steroid-resistant TH2/TH17 responses [Text] / Zhang Z. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 139, № 1. – P. 54-65.
109. Godfrey D.I. NKT cells: the smoking gun in fungal-induced asthma? [Text] / Godfrey D.I., Pellicci D.G., Rossjohn J. // Nat. Med. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1210-1211.
110. Gupta, A.K. Onychomycosis: strategies to improve efficacy and reduce recurrence [Text] / A.K. Gupta, R. Baran, R. Summerbell // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 2002. – Vol. 16, № 6. – P. 579-586.
111. Hay, R.J. Chronic dermatophyte infection. Clinical and mycological features [Text] / R.J. Hay // Br. J. Dermatol. – 1982. – Vol. 106, № 1. – P. 1-7.
112. Henseler, T. Mycoses in patients with psoriasis or atopic dermatitis [Text] / T. Henseler, I. Tausch // Mycoses. – 1997. – Vol. 40, № 1. – P. 22-28.
113. Hoover, G.E. What the pulmonologist needs to know about allergy [Text] / G.E. Hoover, T.A. Platts-Mills // Clin. Chest. Med. – 1995. – № 4. – P. 603-620.

114. Horner, W.E. Fungal allergens [Text] / W.E. Horner, A. Helbling, J.E. Salvaggio // *Clin. Microbiol.* – 1995. – Vol. 8, № 2. – P. 161-179.
115. Huang Y.J. The microbiome in asthma [Text] / Huang Y.J., Boushey H.A. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135, № 1. – P. 25-30.
116. Huguenin-Dumittan, S.A. Respiratory allergy to Trichophyton [Text] / S.A. Huguenin-Dumittan // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1977. – Bd. 107, № 6. – S. 200-202.
117. Human dermatophyte-responsive T-cell lines recognize cross-reactive antigens associated with mannose-rich glycoproteins [Text] / K.G. Carthy [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 1994. – Vol. 3, № 2. – P. 66-71.
118. Hurliman, A. Asthma, rhinitis and dermatitis triggered fungal infection: therapeutic effects of terbinafine [Text] / A. Hurliman, J. Fah // *Dermatology.* – 2002. – Vol. 202, № 4. – P. 330-332.
119. Hygiene factors associated with childhood food allergy and asthma [Text] / Gupta R.S. [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 140-146.
120. Hypersensitivity to Trichophyton rubrum antigens in atopic and non-atopic podiatrists [Text] / A. Alonso [et al.] // *Allergol. Immunopathol.* – 2003. – Vol. 31, № 2. – P. 70-76.
121. Identification of fungal candidates for asthma protection in a large population-based study [Text] / Mueller-Rompa S. [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 72-78.
122. Identificación of common dermatophytes (Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton) using polymerase chain reaction [Text] / Y. Graser [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 138, № 4. – P. 576-582.
123. IgE-mediated sensitivity to Trichophyton rubrum in patient with chronic dermatophytosis and Cushing's syndrome [Text] / B.R. Espiritu [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 1998. – Vol. 81, № 5. – P. 847-851.
124. IgE-mediated sensitization to mould allergens among patients with allergic respiratory diseases in a desert environment [Text] / C.I. Ezeamuzie [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2000. – Vol. 121. – P.300-307.

125. IgE-sensitization to cellular and culture filtrates of fungal extracts in patients with atopic dermatitis [Text] / D. Nissen [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 1998. – Vol. 81, № 3. – P. 247-255.
126. Itraconazole as 'bridge therapy' to anti-IgE in a patient with severe asthma with fungalsensitisation [Text] / Pizzimenti S. [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2013. – № 17. – P. 2013-2016.
127. Jones, H.E. Clinical, mycological and immunological survey for dermatophytosis [Text] / H.E. Jones, J.N. Reinharder, M.G. Rinaldi // *Arch. Dermatol.* – 1973. – Vol. 76, № 2. – P. 217-222.
128. Kaaman, T. Cell-mediated reactivity in dermatophytosis: differences in skin responses to purified trichophytin in tinea pedis and tinea cruris [Text] / T. Kaaman // *Acta. Derm. Venereol.* – 1981. – Vol. 61, № 2. – P. 119-123.
129. Kaaman, T. The clinical significance of cutaneous reactions to trichophytin in dermatophytosis [Text] / T. Kaaman // *Acta. Derm. Venereol.* – 1978. – Vol. 58, № 2. – P. 139-143.
130. Kauffman, H.F. Exposure, sensitization and mechanisms of fungal-induced asthma [Text] / H.F. Kauffman, S. Van der Heide // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2003. – № 3. – P.430-437.
131. Kivity, S. The association of perennial rhinitis with Trichophyton infection [Text] / S. Kivity, Y. Schwarz, E. Fireman // *Clin. Exp. Allergy.* – 1992. – Vol. 22, № 4. – P. 498-500.
132. Klein, P.A. Acute infection with Trichophyton rubrum associated with flares of atopic dermatitis [Text] / P.A. Klein, R.A. Clark, N.H. Nicol // *Cutis.* – 1999. – Vol. 57, № 3. – P. 171-172.
133. Mendez, J. Urticaria associated with dermatophytosis [Text] / J. Mendez, A. Sanchez, J.C. Martinez // *Allergol. Immunopathol.* – 2002. – Vol. 30, № 6. – P. 1429-1438.
134. Microbes and asthma: Opportunities for intervention [Text] / Smits H.H. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, № 3. – P. 690-697.

135. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendation [Text] / D. Dusser [et al.] // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62. – P. 591-604.
136. Mokina, E.V. Hotline project: first large-scale campaign to diagnose and treat onychomycosis [Text] / E.V. Mokina, O.I. Buchinskiy, A.Y. Sergeev // *Abstracts of the X World Congress of Dermatology and Venerology*. – Paris, 2002. – P. 2205.
137. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy [Text] / Twaroch T.E. [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 205-220.
138. Moss R.B. The use of biological agents for the treatment of fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis [Text] / Moss R.B. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2012. - № 1272. – P. 49-57.
139. Moss R.B. Treatment options in severe fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis [Text] / Moss R.B. // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 1487-1500.
140. Neuvonen, P. Delayed hypersensitivity skin testing of 150 volunteers. Retesting results and antibody measurements [Text] / P. Neuvonen, M. Salo, M. Vilijanen // *Allergy*. – 1985. – Vol. 40, № 3. – P. 208-212.
141. Palma-Carlos, A.G. Trichophyton allergy: review of 89 cases [Text] / A.G. Palma-Carlos, M.L. Palma-Carlos // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 38, № 6. – P. 177-181.
142. Parulekar A.D. Antifungals in severe asthma [Text] / Parulekar A.D., Diamant Z., Hanania N.A. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 48-54.
143. PCR identification of dermatophyte fungi *Trichophyton rubrum*, *T. soudanense* and *T. gourvilii* [Text] / D. Liu [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2002. – Vol. 51, № 2. – P. 117-122.
144. Phylogenetic relation of *Epydermophyton floccosum* to the species of *Microsporum* and *Trichophyton* in chitin synthase 1 (CHS1) gene sequences

- [Text] / R. Kano [et al.] // *Mycopathologia*. – 1999. – Vol. 146, № 3. – P. 111-113.
145. Platts-Mills, T.A. Serum IgE antibodies to Trichophyton in patients with urticaria, angioedema, asthma, and rhinitis: development of a radioallergosorbent test [Text] / T.A. Platts-Mills, G.P. Fiocco, M.L. Hayden // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1987. – Vol. 79, № 1. – P. 40-45.
146. Platts-Mills, T.A. The association of hypersensitivity diseases with dermatophyte infections [Text] / T.A. Platts-Mills // *Clin. Exp. Allergy*. – 1992. – Vol. 22, № 4. – P. 427-428.
147. Platts-Mills, T.A. Trichophyton allergy in a 24-yearold man with intrinsic asthma [Text] / T.A. Platts-Mills, G.P. Fiocco, S.M. Pollart // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 1986. – Vol. 56, № 6. – P. 454-455.
148. Platts-Mills, T.A. Trichophyton asthma [Text] / T.A. Platts-Mills, J.A. Woodfolk // *Chest*. – 2009. – Vol. 135, № 4. – P. 887-888.
149. Portnoy J.M. Innate Immune Responses to Fungal Allergens [Text] / Portnoy J.M., Williams P.B., Barnes C.S. // *Curr. Allergy Asthma Rep.* - 2016. – Vol. 16, № 9. – P. 62-64.
150. Prevalence of sensibilisation to aeroallergens in patients with asthma and/or rhinitis in Thessaloniki Region – Northern Greece [Text] / P. Hatzivlassion [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, № 2 (Suppl. 45). – P. 108. – (Cont.: Abstracts of the 13th ERS Annual Congress (Vienna, Austria, 2003)).
151. Prevalence of sensitization to fungi in patients with respiratory allergy [Text] / González-Díaz S.N. [et al.] // *Rev. Alerg. Mex.* – 2016. – Vol. 63, № 2. – P. 143-153.
152. Rajka, G. On the significance of the Trichophyton reactivity in atopic dermatitis [Text] / G. Rajka, C. Barlinn // *Acta. Derm. Venereol.* – 1989. – Vol. 59, № 1. – P. 45-47.
153. Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the GOAL study [Text] / E.D. Bateman [et al.] // *J. Asthma*. – 2007. – Vol. 44. – P. 667-673.

154. Reddel, H.K. The need for standardization of peak flow charts [Text] / H.K. Reddel, S.D. Vincent, J. Civitico // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60, № 1. – P.164-167.
155. Role of growth arrest-specific gene 6 in the development of fungal allergic airway disease in mice [Text] / Shibata T. [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 51, № 5. – P. 615-625.
156. Sagara H. Asthma and comorbidity [Text] / Sagara H. // *Alerugi*. – 2015. – Vol. 64, № 2. – P. 104-109.
157. Sato, N. Severe measles in a young female patient with chronic generalized *Trichophyton rubrum* infection showing type 2 helper T cell-dominant immunologic reactivity [Text] / N. Sato, H. Tagami // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 48, № 5. – P. 43-46.
158. Schwartz, H.J. Onychomycosis, *Trichophyton* allergy and asthma – a causal relationship? [Text] / H.J. Schwartz, G.W. Ward // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 1995. – Vol. 74, № 6. – P. 523-524.
159. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey [Text] / M. Zureik [et al.] // *Brit. Med. J.* – 2002. – Vol. 325. – P.411-414.
160. Sensitization and cross-reactions of dermatophyte and *Candida albicans* allergens in patients with chronic urticaria [Text] / M. Zhang [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2016. – Vol. 55, № 10. – P. 1138-1142.
161. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts [Text] / A. Mari [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2003. – Vol. 33, № 10. – P. 1429-1438.
162. Short – duration treatment of fingernail dermatophytosis: a randomized, double-blind study with terbinafine and griseofulvin [Text] / E.Haneke [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1995. – Vol. 3, № 2. – P. 72-77.
163. Shukla, N.P. Antigenic relationship between downy and granular forms of *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton rubrum* [Text] / N.P. Shukla, G.P. Agarwal // *Microbiol. Immunol.* – 1983. – Vol. 27, № 4. – P. 311-314.

164. Singh, B. Allergic bronchopulmonary mycosis due to *Alternaria*: Case report and review [Text] / B. Singh, D.W. Denning // *Med. Mycol. Case Rep.* – 2012. – Vol.1, №1. – P. 20-23.
165. Sorensen, G.W. Immediate and delayed hypersensitivity in chronic dermatophytosis [Text] / G.W. Sorensen, H.E. Jones // *Arch. Dermatol.* – 1976. – Vol. 112, № 1. – P. 40-42.
166. Specific IgE response to trichophyton and asthma severity [Text] / H. Matsuoka [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 135, № 4. – P. 898-903.
167. Stahl, D. Lymphocyte transformation in vitro in acute dermatophytosis: a follow-up study [Text] / D. Stahl, E. Svejgaard // *Acta Derm. Venereol.* – 1982. – Vol. 62, № 4. – P. 289-293.
168. Svejgard, E. Epidemiology and clinical features of dermatomycoses and dermatophytoses [Text] / E. Svejgard // *Acta Derm. Venereol.* – 1986. – Vol. 121 (Suppl.). – P. 19-26.
169. Svejgard, E. Recent investigation on the relationship between fungal skin disease and atopic dermatitis [Text] / E. Svejgard, H. Lowenstein, G. Jemec // *Acta Derm. Venereol.* – 1989. – Vol. 144 (Suppl.). – P. 140-142.
170. Svejgard, E. *Trichophyton rubrum* specific IgE in patients with chronic *T. rubrum* infection as demonstrated by crossed radio-immunoelectrophoresis [Text] / E. Svejgard, H. Lowenstein // *Acta Derm. Venereol.* – 1985. – Vol. 120 (Suppl.). – P. 72-75.
171. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report [Text] / M. Masoli [et al.] // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59, № 5. – P.469-478.
172. The immune response to *Trichophyton tonsurans*: distinct T cell cytokine profiles to a single protein among subjects with immediate and delayed hypersensitivity [Text] / J.B. Slunt [et al.] // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 157, № 11. – P. 5192-5197.

173. The influence of demographic and socioeconomic factor on health-related quality of life in asthma [Text] / A.J. Apter [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 103 (Pt. 1). – P. 277-285.
174. The role of IgE in asthma [Text] / H. Yssel [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 1998. – Vol. 28 (Suppl. 5). – P.104-109.
175. The role of outdoor fungi on asthma hospital admissions in children and adolescents: A 5-year time stratified case-crossover analysis [Text] / Tham R. [et al.] // *Environ. Res.* – 2017. – № 154. – P.42-49.
176. The skin fungus-induced Th1- and Th2- related cytokine, chemokine and prostaglandin E2 production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris [Text] / N. Kanda [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2002. – Vol. 32, № 8. – P. 1243-1250.
177. Treatment of late-onset asthma with fluconazol [Text] / G.W. Ward [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 104, № 3. – P. 541-546.
178. Trichophytin contact sensitivity in patients with dermatophytosis [Text] / H. Tagami [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1987. – Vol. 113, № 10. – P. 1409-1414.
179. Trichophyton antigens associated with IgE antibodies and delayed type hypersensitivity. Sequence homology to two families of serine proteinases [Text] / J.A. Woodfolk [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 45. – P. 29489-29496.
180. Trichophyton asthma: sensitization of bronchi and upper airways to dermatophyte antigen [Text] / G.W. Ward [et al.] // *Lancet.* – 1989. – Vol. 22, № 1. – P. 859-862.
181. Trichophyton sensivity in allergic and nonallergic asthma [Text] / D. Mungan [et al.] // *Allergy.* – 2001. – Vol. 56, № 6. – P. 558-562.
182. Trichophyton specific IgE in patients with dermatophytosis is not associated with aeroallergen sensitivity [Text] / M.T. Escalante [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 105, № 3. – P. 547-551.
183. Validisation of standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire [Text] / E.F. Juniper [et al.] // *Chest.* – 1999. – Vol. 115, № 5. – P. 1265-1270.

184. Vilani-Moreno, F.R. The reaction to Trichophytin in dermatophytoses [Text] / F.R. Vilani-Moreno, M.S. de Arruda // *Rev. Inst. Med. Sao Paulo.* – 1992. – Vol. 34, № 6. – P. 505-509.
185. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization [Text] / Chishimba L. [et al.] // *J. Asthma.* – 2012. – Vol. 49, № 4. – P. 423-433.
186. Webley W.C. Infectious asthma triggers: time to revise the hygiene hypothesis? [Text] / Webley W.C., Aldridge K.L. // *Trends Microbiol.* – 2015. – Vol. 23, № 7. – P. 389-391.
187. Wise, F. Urticaria and hay fever due to Trichophyton [Text] / F. Wise, M.B. Sulzberger // *JAMA.* – 1930. – Vol. 95. – P. 1504-1509.
188. Woodfolk, J.A. Allergy and dermatophytes [Text] / J.A. Woodfolk // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2005. – Vol. 18, № 1. – P. 30-43.
189. Woodfolk, J.A. Diversity of the human allergen-specific T-cell repertoire associated with distinct skin test reactions: delayed-type hypersensitivity-associated major epitopes induce Th1- and Th2-dominated responses [Text] / J.A. Woodfolk, T.A. Platts-Mills // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167, № 9. – P. 5412-5419.
190. Woodfolk, J.A. The immune response to intrinsic and extrinsic allergens: determinants of allergic disease [Text] / J.A. Woodfolk, T.A. Platts-Mills // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2002. – Vol. 129, № 4. – P. 277-285.
191. Zaias, N. Chronic dermatophytosis syndrome due to Trichophyton rubrum [Text] / N. Zaias, G. Rebell // *Int. J. Dermatol.* – 1996. – Vol. 35, № 9. – P. 614-617.
192. Zhang Z. Fungal Exposure and Asthma: IgE and Non-IgE-Mediated Mechanisms [Text] / Zhang Z., Reponen T., Hershey G.K. // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2016. – Vol. 16, № 12. – P. 86-89.
193. Zharikova, N.E. Etiology of onychomycosis in Russia: new species, prevalence of yeasts and molds and quality of micologic diagnosis [Text] / N.E. Zharikova, V.E. Malikov, A.Y. Sergeev // *JEADV.* – 2002. – Vol. 16 (Suppl. 1). – P. 237.