

616-21  
A 11

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMITANU“

CATEDRA OTORINOLARINGOLOGIE

Ion ABABIL, Svetlana POSTOVOI, Alexandru SANDUL

# MICOZELE ÎN OTORINOLARINGOLOGIE



Chișinău • 2010

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU“

Ion Ababii  
Svetlana Postovoi  
Alexandru Sandul

# MICOZELE ÎN OTORINOLARINGOLOGIE

697730

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
«Nicolae Testemițanu»

Biblioteca Științifică Medicală

SLN3

Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina“  
Chișinău • 2009

CZU 616.21-002.828(075.8)

A 11

Lucrarea a fost aprobată de Comisia metodică centrală  
a Universității de Stat de Medicină și Farmacie  
*Nicolae Testemițanu*

**AUTORI:**

- Ababii Ion,** rector, profesor universitar, doctor habilitat  
în medicină, academician
- Postovoi Svetlana,** otorinolaringolog, Preventoriul AȘ a RM,  
medic de categorie superioară
- Sandul Alexandru,** profesor universitar,  
doctor habilitat în medicină

**RECENZENȚI:**

- Popa V. doctor habilitat în medicină, profesor universitar
- Mușet Gh. doctor habilitat în medicină, profesor universitar

**DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII**

**Ababii, Ion**

Micozele în otorinolaringologie: [pentru uzul studenților] /  
Ion Ababii, Svetlana Postovoi, Alexandru Sandul; Univ. de Stat  
de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". – Ch.: CEP "Me-  
dicina". – 198 p.

Bibliogr.: p. 192-198 (95 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-9975-4106-9-4.

616.21-002.828(075.8)

© CEP „Medicina”, 2009

© I. Ababii, S. Postovoi, A. Sandul, 2009

ISBN 978-9975-4106-9-4

# CUPRINS

<b>1. Introducere</b> .....	6
<b>2. Scurt istoric al dezvoltării micologiei</b> .....	9
<b>3. Alcătuirea și clasificarea ciupercilor</b> .....	13
3.1. Alcătuirea ciupercilor .....	13
3.2. Dimorfismul ciupercilor .....	15
3.3. Înmulțirea ciupercilor .....	15
3.4. Clasificarea ciupercilor .....	16
3.5. Agenții patogeni ai diferitor micoze .....	19
3.5.1. Agenții patogeni ai dermatomicozelor .....	19
3.5.2. Agenții patogeni ai cromoblastomicozei .....	19
3.5.3. Agenții patogeni ai micozelor sistemice sau profunde.....	20
3.5.4. Agenții patogeni ai micozelor oportuniste .....	22
3.6. Particularitățile patogenetice ale ciupercilor patogene .....	34
3.7. Factorii ce favorizează dezvoltarea micozelor .....	35
<b>4. Diagnosticul micologic de laborator</b> .....	38
4.1. Cercetări bacterioscopice .....	38
4.2. Cercetări morfologice .....	43
4.3. Cercetări serologice .....	49
4.4. Algoritmul cercetării materialului patologic în caz de suspectare a candidozei .....	51
4.5. Algoritmul cercetării materialului patologic în caz de suspectare a aspergilozei .....	52
4.6. Criterii de diagnostic de laborator al candidozelor .....	53
<b>5. Principiile generale ale terapiei micozelor organelor ORL.</b>	
<b>Antimicoticele contemporane</b> .....	54
5.1. Principiile generale ale terapiei micozelor organelor ORL .....	54
5.2. Eficiența unor preparate antimicotice în tratamentul candidozelor și aspergilozelor .....	55
5.3. Clasificarea preparatelor antimicotice (sistemice).....	56
5.4. Mecanismele acțiunii preparatelor antimicotice .....	56
5.5. Caracteristica preparatelor antimicotice sistemice.....	58
5.6. Spectrul acțiunii antimicotice a preparatelor fungicide.....	70
5.7. Varietatea schemelor terapiei cu preparate antimicotice.....	71
5.8. Interacțiunile directe ce influențează asupra farmacocineticii și toxicității preparatelor antimicotice .....	72
5.9. Factorii ce determină ineficiența tratamentului antimitic pe fond de receptivitate in vitro .....	73
5.10. Principiile generale ale fitoterapiei micozelor organelor ORL.....	74

<b>6. Micozele urechii</b> .....	76
6.1. Otomicoza conductului auditiv extern.....	76
6.1.1. „Cercul vicios” al vitalității ciupercii.....	78
6.1.2. Rolul cerumenului în micozele auriculare.....	78
6.1.3. Clinica otomicozelor conductului auditiv extern.....	81
6.1.4. Diagnosticul diferențial al otomicozelor conductului auditiv extern.....	82
6.1.5. Localizarea caracteristică a infecției micotice în conductul auditiv extern.....	83
6.1.6. Diagnosticul diferențial a otomicozelor conductului auditiv extern.....	84
6.2. Otomicoza urechii medii.....	85
6.3. Otomicoza cavității postoperatorii.....	86
6.4. Tratamentul otomicozelor.....	87
6.4.1. Preparatele utilizate în tratamentul local al otomicozelor.....	89
6.4.2. Tratamentul micozei cavităților postoperatorii.....	96
6.4.3. Fitoterapia otomicozelor.....	97
<b>7. Micozele faringelui</b> .....	99
7.1. Clasificarea candidozelor.....	101
7.2. Indicii ce caracterizează prezența infecției candidozice.....	102
7.3. Clinica candidozei mucoasei cavității bucale.....	103
7.4. Diagnosticul diferențial al candidozei mucoasei cavității bucale.....	104
7.5. Diagnosticul diferențial al leziunilor micotice și bacteriene ale amigdalelor.....	105
7.6. Diagnosticul diferențial al leziunilor micotice și bacteriene ale amigdalelor în tonsilita cronică.....	107
7.7. Angina micotică.....	108
7.8. Clasificarea candidozelor mucoasei cavității bucale (după localizare).....	108
7.8.1. Cheilita candidozică.....	109
7.8.2. Perleșuri candidozice.....	112
7.8.3. Glosite candidozice.....	113
7.8.4. Stomatita candidozică.....	115
7.8.5. Stomatita candidozică pseudomembranoasă.....	120
7.9. Maladiile cavității bucale în SIDA.....	121
7.10. Tratamentul micozelor faringelui.....	124
7.10.1. Tratamentul candidozelor mucoasei bucale.....	125
7.10.2. Preparate utilizate în tratamentul local al micozelor faringelui.....	126

<b>8. Micozele laringelui</b> .....	134
8.1. Coccidioidoza.....	137
8.2. Histoplasmoza.....	140
8.3. Blactomicoza.....	144
8.3.1. Maladia Djilcraist.....	145
8.3.2. Maladia Almeidi-Lutț-Splendore (Paracoccidioidoza).....	147
8.4. Criptococcoza.....	149
8.5. Tratamentul micozelor laringelui.....	152
8.6. Fitoterapia micozelor faringelui și laringelui.....	159
<b>9. Micozele cavității nazale</b> .....	161
9.1. Simptomele clinice caracteristice micozelor cavității nazale.....	161
9.2. Rinosporidioza (maladia Zeeber).....	161
<b>10. Micozele sinusurilor paranazale</b> .....	164
10.1. Simptomele clinice caracteristice micozelor sinusurilor paranazale.....	164
10.2. Localizările caracteristice ale micozelor sinusurilor paranazale.....	165
10.3. Simptomele radiologice caracteristice micozelor sinusurilor paranazale.....	166
10.4. Diferite tipuri de sinuzite micotice.....	167
10.4.1. Sinuzite micotice neinvazive.....	167
10.4.2. Sinuzite micotice invazive.....	169
10.4.3. Sinuzite micotice alergice.....	172
10.4.4. Sinuzite micotice neinvazive distructive.....	172
10.5. Rinosinuzitele micotice.....	173
10.5.1. Clasificarea rinosinuzitelor micotice.....	173
10.5.2. Rinosinuzitele micotice alergice.....	176
10.5.3. Rinosinuzitele eozinofil-micotice.....	178
10.6. Tratamentul micozelor nasului și sinusurilor paranazale.....	180
10.7. Fitoterapia micozelor nasului și sinusurilor paranazale.....	186
<b>11. Profilaxia micozelor organelor ORL</b> .....	190
<b>Bibliografie</b> .....	192

# 1. INTRODUCERE

Bacteriile, virusurile, ciupercile microscopice și alte microorganisme pot fi atât utile, cât și capabile să declanșeze diferite maladii. În prezent sunt studiate și descrise peste 69000 specii de ciuperci, numărul real fiind cu mult mai mare. Cca 400 de specii provoacă diferite boli, dintre care 100 sunt agenți patogeni ai maladiilor omului. Marea majoritate a acestor ciuperci viețuiesc în sol, în apă, pe plante (Miloșescu P., 1980; J.V. Stepanova, 1996; S.A. Burova. 1998; M.A. Șevcakov, 2005). După Miloșescu P. («Micozele în otorinolaringologie») circa 90 specii de ciuperci sunt patogene sau potențial patogene pentru om și animale.

Contaminării micotice sunt expuse încăperile de locuit și spitalele, precum și întreprinderile din industria alimentară, textilă, de prelucrare a tutunului etc. (J.V. Stepanova, 1996). Ciupercile au fost depistate în sistemele de ventilare și condiționare, în magaziile de cereale, în apa potabilă și în alte produse. De exemplu, cu ciuperci sunt contaminate peste 30% din carnea crudă, peste 80% din produsele lactate. Diferite specii de ciuperci au fost depistate în fructe uscate, nuci, cașcaval, pește, legume și fructe proaspete.

A fost demonstrată posibilitatea pătrunderii infecției micotice în frizerii și cabinete de masaj, în arhive, băi, bazine și săli sportive (S.A. Burova, 1998). Drept sursă de infectare poate servi și omul bolnav de candidoză (prin sărut, contact sexual, veselă, infectarea fătului la trecerea prin căile de naștere infectate) (Iu. K. Skripkin, 1999).

În funcție de tipul agentului micotic, R.N. Rebrova (1979) evidențiază 2 căi posibile de infectare: aerian-coniotică și prin contact-menajerială (tab. 1).

Invasia ciupercilor este observată mai frecvent în sectoarele cu epiteliu plat polistratificat (cavitatea bucală, esofag) (M.A. Șevcakov, 2005).

Consecința contactului cu ciupercile pseudolevurice din genul *Candida* e determinată de starea sistemului imun al individului. În majoritatea cazurilor, contactul generează așa-numitul fenomen al purtătorilor tranzitorii de candidoză, când structura și mecanismul

rezistenței antifungale asigură decontaminarea pielii și a mucoaselor macroorganismului. La persoanele cu dereglări în sistemul de rezistență antifungală, contactul se poate solda cu contaminare persistentă sau și cu candidoză (M.A. Șeveakov. 2005). Dacă imunitatea e destul de puternică pentru a stârpi ciuperca sau dacă organismul a fost alimentat oportun cu mijloace antimicotice, ciuperca lasă o urmă de neșters în sistemul imun sub formă de sensibilizare (sensibilitate sporită). În consecință, în cazul unui nou contact cu ciuperca, apar reacții alergice grave, până la eczeme cronice și astm bronșic „Infecția micotică. Tratatamentul cu ierburi” ([www.phyto.boom.ru](http://www.phyto.boom.ru)). La unii pacienți apar erupții alergice secundare pe piele, numite *micide*.

Tabelul 1

**Micozele la om**  
(după R.N. Rebrova)

Denumirea maladiei	Organele afectate	Calea infectării
Aspergiloză	bronhiile, plămâni, mai rar alte organe	aeriană-coniotică
Mucormicoză	pielea, ochii, mai rar alte organe	aeriană-coniotică
Candidoză Stomatita candidozică	cavitatea bucală, pielea, mai rar alte organe	prin contact – menajerială
Trihofiție, herpes tonsurant	pielea, mai rar unghiile	prin contact – menajerială
Farus	pielea, mai rar unghiile	prin contact – menajerială

Acum un deceniu, ciupercile nu erau studiate în calitate de agenți patogeni ai infecției la om, infecțiile micotice rămânând un domeniu necercetat al medicinei, spre deosebire de cele bacteriene și virotice.

Secolul XX poate fi numit „secolul de aur” al micologiei clinice datorită succeselor înregistrate de medicină. Însă, ca și în oricare alt domeniu, progresul în medicină, adică, noile metode de tratament și medicamente, comportă și efecte adverse, care conduc la dereglarea gravă a funcțiilor sistemului imun al bolnavului. Drept urmare, crește



numărul bolnavilor cu micoze provocate de ciuperci condițional-patogene (în primul rând, cu pseudolevuri din genul *Candida*). Evoluția acestor micoze are loc conform mecanismului autoinfecției (V.N. Krasnojen, T.G.Malaniceva, Z.H. Kalimulina și M.B. Brodovski, 2004).

Spre regret, nu întotdeauna sunt conștientizate lecțiile sentențioase din istoria medicinei, fapt ce se manifestă în utilizarea nejustificată a antibioticelor soldată cu dezvoltarea și răspândirea rezistenței microbilor față de preparatele medicamentoase, precum și înlocuirea microflorei normale a organismului cu cea alternativă, capabilă să provoace apariția unei noi patologii (A. A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003).

În prezent, problema maladiilor micotice ale omului, pe motivul creșterii semnificative a incidenței lor, are o mare valoare socială (Miloșescu P., 1980; V.N. Krasnojen ș. a., 2004). Astfel, conform datelor OMS (Organizației Mondiale a Sănătății) (1995), 20% din populația lumii, fiecare al cincilea locuitor al planetei, este afectat de infecția micotică (V M. Leșcenko și G.M. Leșcenko, 1998). Conform datelor aceleiași organizații, doar 5% din toate micozele sunt primare, celelalte fiind procese secundare ce se dezvoltă pe fundalul dereglărilor de diferită genăză (Miloșescu P., 1980; V.N. Krasnojen, T.G.Malaniceva, Z.H. Kalimulina și M.B. Brodovski, 2004; A.I. Kriukov, A.B. Turovski și alții, 2005).

## 2. SCURT ISTORIC AL DEZVOLTĂRII MICOLOGIEI

(după datele lui Miloşescu P.)

Primele lucrări în domeniul micologiei au apărut pe la mijlocul secolului al XIX-lea. În 1839, Langenbeck a stabilit că mărghăritărele este provocat de ciuperci. Gruby, în 1842, le-a numit ciupercile *muguetului* «Aphtop Kyte», iar Charles Robin, în 1853, *Oidium albicans*, Plant, în 1855, *Monilia Candida*, Zopf, în 1895, *Monilia albicans*.

Primul caz de micoză în literatură a fost prezentat, în 1844, de medicul german Mayer. Acesta a izolat din secreția conductului auditiv extern a unei fetițe de 8 ani o ciupercă – *Aspergillus fumigatus*.

Cazuri de micoze auriculare au fost descrise de Pacini (1851), Cramer (1859) și P.P.Vreden (1867). Ultimul, în 1867, la Congresul Internațional de Medicină de la Paris, a prezentat 10 cazuri de afecțiuni micotice. Un an mai târziu publică monografia «Miringomicoza aspergiloasă și efectul acesteia asupra organului auditiv» în care descrie 14 cazuri clinice de otomicoză. În 4 cazuri a fost identificat *Aspergillus flavescens*, iar în 10 *Aspergillus nigricans* (denumirea actuală *Aspergillus flavus* și *Aspergillus niger*). Au fost expuse și problemele de etiopatogenie, simptomatologie, evoluție a micozelor, precum și acțiunea fungicidă a unor substanțe medicamentoase. Hasensstim (1869) a descris otomicoze cu *Aspergillus glaucus*; Hagen și Hallier (1869, 1870) cu *Trichothecium roseum*; Graham (1870) cu *Mucor corymbifer* etc. Israel (1878) descoperă actinomicoza, Busse și Buschka (1894) descriu criptococcozele, Ophils (1905) coccidioidomicozele, Darling (1905) *Histoplasma capsulatum*, identificată prin cultură de Monbreun (1934).

Dacă în secolul al XIX-lea s-au făcut comunicări în legătură cu micozele otorinolaringologice în țările cu climat temperat, apoi în secolul al XX-lea apar lucrări în care sunt descrise micozele otorinolaringologice din țările cu climă tropicală. De exemplu, March și Row (1900) au descris 22 cazuri de otomicoză într-o lună la un spital din Bombay. Agenți patogeni s-au dovedit a fi diferite specii din genul *Aspergillus*:

*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus albus*. Chisolm și Sutton (1925), E.Gill (1932, 1960), Plenert (1933), Whalen (1938), W. Gill (1938, 1942), Jonston (1944), Senturia (1944), Simon (1945), Senturia, Wolf (1945), Syverton, Krafchiuk (1946), Conley (1948), Gordon (1948), Haley (1950), Mc.Laurin (1951, 1954), Mc.Burney, Gullede (1955), Holt, Morgan (1958), Breschke-Hellmessen (1968-1972) etc. au prezentat cazuri de micoze otorinolaringologice din țările cu climă tropicală și subtropicală. Langeron (1922) descrie micozele auriculare din Brazilia provocate de ciuperca *Sterigmatocystis Hortai*, Bristow (1922) în Columbia, Reeh (1942) în zona canalului Panama, Davis (1943), Basil Jones (1945), Coghlan (1945) în Australia. Rezultatele analizelor micologice efectuate de Basil Jones arată că la 33 persoane, din 76 examinate, au fost descoperite ciuperci levuriforme denumite de autor după vechea terminologie *Monilia (Candida)*. Micozele auriculare cu agenți patogeni din genul *Aspergillus (Aspergillus niger, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Aspergillus Awamori)* au mai fost descrise de Durlap (1937) la Hong-Kong, de Lurie, Brookfield (1949) în Africa, de Agnihotri (1961) în India.

Presupunerea că micozele ar afecta mai mult locuitorii din țările cu climă caldă a fost dezmințită de cercetările efectuate în țările cu climă temperată (Tempea, 1937; Chiniasa, 1937; Engel, 1938; Rioux și Bousgvet 1958 etc.).

Cercetări asupra micozelor otorinolaringologice au efectuat și mai mulți autori italieni (Ciampi, 1928; Marena, 1929; Motta, 1931; Zaoli, 1959), englezi (Brown, 1937, 1944; Gregson, Touche, 1961; English, Dalton, 1962; Powel, English, Duncan, 1962). În lucrările acestora au fost descrise și ciuperci care mai rar provoacă micoze auriculare (*Lichtheimia corymbifer, Pityrosporum, Aspergillus terreus* etc.), precum și micoze auriculare postoperatorii și ale cavităților de evidare retro-mastoidiană supurate.

Comunicări sporadice asupra micozelor otorinolaringologice s-au făcut în Germania de Cavadas (1930), Fendel (1958), Jung, Nehls (1964), în România de Rossi și Ilea (1959), care au descris diagnosticul și tratamentul aspergilozei urechii externe. În literatura de specialitate sovietică, micozele otorinolaringologice au fost studiate

de N.A.Preobrajenski (1958), Yu. N.Savcenko (1960), A.M.Arievici și Z.G.Stepanisceva (1964), V.I.Kunelskaia (1968) etc.

Mulți dintre autorii citați au utilizat fie denumiri învechite, precum cea de *Sterigmatocystis* și *Aspergillus*, fie au atribuit agenților micotici pe care i-au descoperit numele lor. De exemplu, Mayer (1944) a numit ciuperca descoperită de el în otomicoză *Mayerspilze*, care, pare a fi *Aspergillus fumigatus*, după descriere, iar Hagen și Hollier (1869) au numit genul *Aspergillus Otomyces Hageni* etc. P.P.Vreden (1874) a folosit denumiri proprii, ca cea de *Otomyces purpureus* etc.

Cca 80 de cercetători din diferite țări au descris 18 specii ale genului *Aspergillus*, cu cea mai mare pondere în producerea otomicozelor. După datele lui Siebenmann, întâietatea în patologia micotică a urechii externe revine *Aspergillus fumigatus*, iar după P.P.Vreden, Burnettii, Cavadas și alții – *Aspergillus niger*. Alți autori (Gregson, Touche, 1961; English, Dalton, 1962; Powel, English, Duncan, 1962) susțin prevalența patogenică în otomicoze a *Aspergillus terreus*.

Literatura de specialitate arată o pondere mult mai mică în producerea micozelor auriculare a ciupercilor din genul *Penicillium*, mai frecvent descrise în Italia, Germania, Anglia, SUA și în climatul cald al Indiei. Dintre speciile de *Penicillium*, mai frecvent întâlnite sunt: *Penicillium crustaceum*, *Penicillium glaucum*, *Penicillium minimum* și *Penicillium bicolor*. Mucoraceele au un rol mai redus în producerea micozelor auriculare. Agentul patogen, *Mucor mucedo*, a fost mai frecvent descris în SUA, Germania, Rusia, Italia, Franța, Siria și Austria.

Descrierea candidomicozei cutanate datează de la începuturile microbiologiei (Gruby, 1842; Robin, 1853). Denumirea dată de Berkhout, în 1923, genului *Candida* este adoptată la al III-lea Congres Internațional de Microbiologie din anul 1938.

Prima clasificare a ciupercilor levuriforme patogene, plecând de la proprietățile lor fermentative, aparține lui Casteleani, 1928.

Importanța studiului reacțiilor fermentative în clasificarea levurilor a fost arătată și de Benham (1931), Langeron și Guerra (1938), Rodder și Didens (1942). Până în 1938, micozele otorinolaringologice, condiționate de ciupercile levuriforme din genul *Candida*, erau descrise destul de rar (McBurney, Gullledge, 1955). La sfârșitul secolului XX

incidența îmbolnăvirilor micotice cu *Candida albicans* a crescut radical. Au fost comunicate micoze provocate de *Candida krusei*, *Candida parakrusei*, *Candida tropicalis* etc. McBurney și Gullledge credeau că aceste candidoze predomină în țările cu climă caldă, însă din literatura existentă această presupunere nu este confirmată. De exemplu, ciupercile levuriforme din genul *Candida*, care produc cel mai frecvent micoze, au fost descrise în țări cu clima diferită ca Japonia, URSS, Italia, Anglia, SUA și Australia.

Arievici a publicat, în 1949, o monografie amplă despre candidozele superficiale, în care a expus numeroase observații personale, precum și rezultatele reacțiilor imunologice ce le însoțesc. Reacțiile de aglutinare și reacția de fixare a complementului în cadrul micozelor au fost studiate încă în 1930-1936 de Longhin și Ravant. Până în 1960, Nicolau, Avram și Baluș au studiat reacțiile serologice și intradermo-reacțiile, precum și efectele tratamentului cu nistatină la circa 200 de persoane suferinde de candidoze.

Bilbie și colab., în 1960, au studiat incidența levurilor din genul *Candida* în cavitatea bucală. În 1968, Sefer și colab. au studiat testele comparative de identificare a tulpinilor de *Candida albicans* izolate din cavitatea bucală, diferențierea lor serologică.

Micoze otorinolaringologice produc și ciupercile din familia *Actinomycetaceae*. Speciile mai frecvent descrise în otorinolaringologie sunt *Actinomyces israeli* și *Streptomyces albus*, depistate mai ales în SUA, Anglia, Franța și Irak.

În urma analizei literaturii de specialitate putem afirma că micozele otorinolaringologice se întâlnesc aproape în toate zonele climatice. La etapa actuală, ca urmare a folosirii necontrolate a antibioticelor și corticoizilor în terapia medicamentoasă, rolul dominant în dezvoltarea micozelor îl are *Candida albicans*.

### 3. ALCĂTUIREA ȘI CLASIFICAREA CIUPERCILOR

Ciupercile sunt organisme eucariote, reunite într-un regn aparte – Ciupercile (*Fungi, Mycetes, Mucota*) (după A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003) (tab. 2).

Reprezintă organisme pluricelulare sau unicelulare nefotosintetizante (fără clorofilă).

Tabelul 2

**Clasificarea microorganismelor**  
(după A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003)

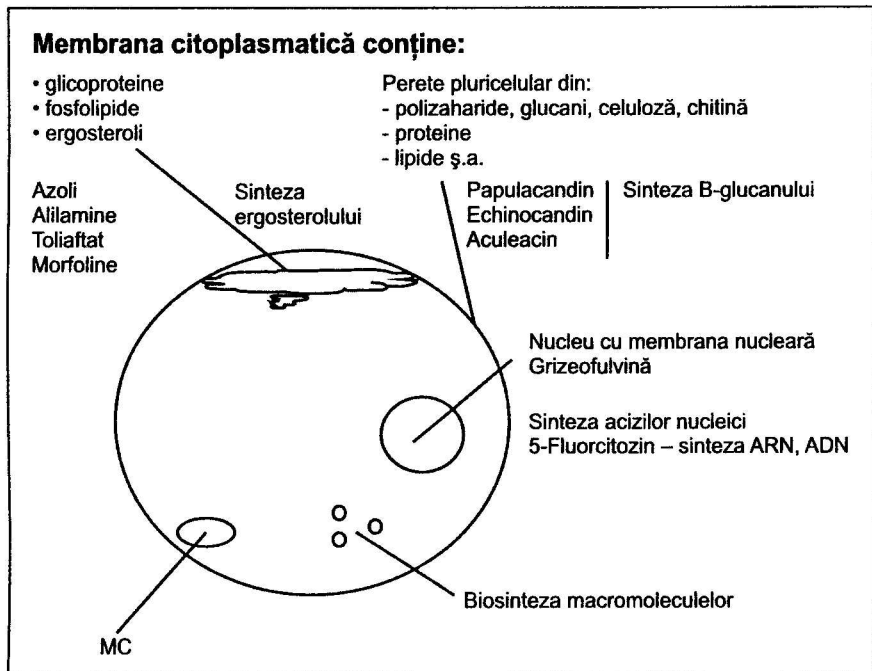
Forme acelulare	Forme celulare			
	Domeniul „Bacteria“	Domeniul „Archaea“	Domeniul „Eukarya“	
	Procariote		Eucariote	
<b>Prioni</b>	Bacterii cu perete celular subțire, gram-negative (proteobacterii ș.a.)	Arhebacterii	Protozoare (regnul Animalia, subregnul Protozoa); încrângătura Sarcomastigophora	Ciupercile (regnul Fungi); încrângătura Zygomycota încrângătura Ascomycota încrângătura Bazidiomycota
<b>Viroizi</b>	Bacterii cu perete celular gros, gram- pozitive		Apicomplexa Ciliophora încrângătura Microspora	încrângătura Deuteromycota sau Ciuperci mitosporice
<b>Virusuri</b>	Bacterii fără perete celular			

#### 3.1. ALCĂTUIREA CIUPERCILOR

Gh. Mușet (2002), precum și V. Sturza și E. Șalaru (2003) atrag atenția că cunoașterea alcătuirii celulei micotice facilitează alegerea adecvată a terapiei antimicotice.

Celula micotică are un nucleu cu membrană nucleară, citoplasmă în care sunt dislocate organite celulare tipice, membrană citoplasma-

tică și perete celular rigid, constituit din câteva tipuri de polizaharide (manane, glucane, celuloză, chitină), precum și proteine, lipide etc. Unele ciuperci dispun și de o capsulă protectoare (fig. 1).



**Fig. 1. Alcătuirea ciupercilor**  
 (după Gh. Mușet, 2002; V. Sturza și E. Șalaru, 2003).

În funcție de alcătuirea corpului, deosebim ciuperci *hifalice* și *levurice*.

**Ciupercile hifalice** (de mucegai) constau din filamente subțiri ramificate (hife) ce se întretes formând miceliul. Grosimea lor variază de la 2 până la 100 μm.

Hifele, ce pătrund prin creștere în substratul nutritiv, se numesc *hife vegetative* și sunt responsabile de nutriția ciupercii, iar cele ce cresc deasupra substratului, denumite *aeriene* sau *reproductive*, asigură înmulțirea asexuată a ciupercii.



Hifele ciupercilor *inferioare* nu au pereți despărțitori, reprezentând celule polinucleare, gigantice, puternic ramificate, denumite *cenocite* (de la grec. *koenos* – unic, general). Hifele ciupercilor *superioare* sunt pluricelulare datorită prezenței pereților despărțitori (septelor).

**Ciupercile levurice**, denumite și drojdii, sunt ciuperci monocelulare.

Ciupercile analoge levurilor, dar care nu se înmulțesc pe cale sexuală, se numesc *pseudolevuri*. În literatura medicală, noțiunea de „pseudolevuri” adesea este identificată cu cea de „levuri”.

### 3.2. DIMORFISMUL CIUPERCILOR

Multe ciuperci se caracterizează prin dimorfism. Este vorba de capacitatea de creștere pseudolevurică sau hifalică (micelară) (Miloșescu P., 1980; A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003) a ciupercilor în funcție de condițiile de viață. De exemplu, în organismul infectat acestea cresc sub formă de celule pseudolevurice (faza pseudolevurică), iar în medii nutritive formează hife și micelii. Asemenea reacție e determinată de factorul termic: la temperatura camerei se formează miceliu, iar la temperatura de 37°C (temperatura corpului uman) – celule pseudolevurice.

### 3.3. ÎNMULȚIREA CIUPERCILOR

Ciupercile se înmulțesc sexual, vegetativ și asexual (Miloșescu P., 1980; A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003).

Înmulțirea sexuală a ciupercilor se face prin unirea a doi gameți sau a două hife diferite (gametangie), cea vegetativă prin înmugurire, fragmentarea hifelor, iar cea asexuală cu ajutorul sporilor asexuali. Aceștia pot fi *endogeni* (mobili – zoospori, și imobili – sporangiospori), se formează în interiorul unor structuri ovale – sporange sau zoosporange, și *exogeni* (conidiospori), luând naștere pe conidii situate în vârfurile unor hife fertile, numite *conidiofori* (purtători de conidii). Se disting câteva tipuri de conidii. În funcție de modul de formare deosebim: *artroconidii* (artospori) sau *taloconidii* (denumirea veche – oidii, talospori), se formează prin septarea și dezmembrarea hifelor, și *blastoconidii* – rezultate din înmugurire (Miloșescu P., 1980; A.A. Vorobiov



și A.S. Bâkov, 2003). După dimensiuni conidiile pot fi relativ voluminoase monocelulare – *microconidii*, și voluminoase pluricelulare – *macroconidii*.

Înmulțirea asexuată se poate realiza și cu ajutorul *clamidosporilor* – spori de rezistență, acoperiți de o membrană groasă, care duc o viață latentă, și cu *scleroți* (masă solidă de celule cu membrană) – organe pluricelulare de repaus ale unor ciuperci ce asigură supraviețuirea lor în condiții nefavorabile.

### 3.4. CLASIFICAREA CIUPERCILOR

A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov (2003) grupează ciupercile, în funcție de prezența procesului sexuat, în perfecte și imperfecte.

**Ciuperci perfecte** sunt cele din clasele:

- zigomicete (*Zygomycota*);
- ascomicete (*Ascomycota*);
- bazidiomicete (*Basidiomycota*).

1. **Zigomicetele** au miceliul neseptat, polinuclear. Sunt răspândite pe larg în sol, pe gunoi. Parazitează pe unele plante și animale, inclusiv pe om. Înmulțirea asexuată se realizează prin sporangiospori, iar cea sexuată prin gametangiogamie. Reprezentanții zigomicetelor sunt reușiți în genurile *Mucor* (fig. 2), *Rhizopus* (fig. 3), *Rhizomucor*, *Absidia*, *Basidiobolus*, *Conidiobolus*.

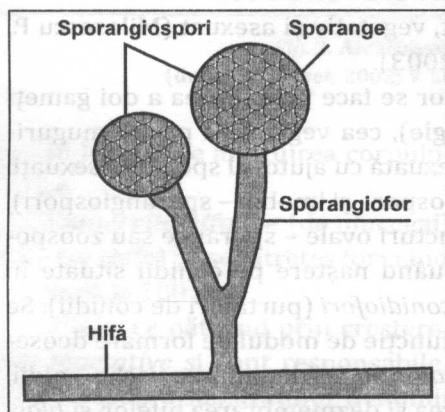


Fig. 2. Ciuperci din genul *Mucor*.

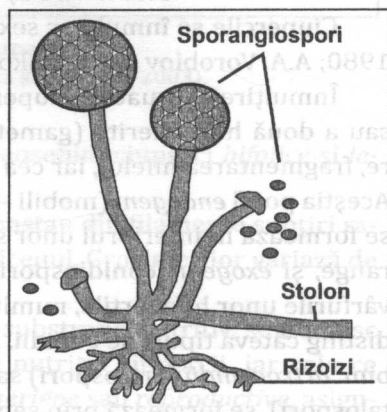


Fig. 3. Ciuperci din genul *Rhizopus*.

2. **Ascomicetele.** Miceliul ascomicetelor constă din hife septate, înglobate în substrat. La suprafață se formează numai organele de reproducere sexuată. Majoritatea speciilor sunt saprofite. Populează solul, hrănindu-se cu resturi vegetale și animale. Se întâlnesc și specii ce parazitează pe plante, mai rar pe animale și chiar pe om. Unele specii încep ciclul vital ca paraziți și-l încheie ca saprofiți. Înmulțirea asexuată se realizează prin conidiospori și clamidospori, iar cea sexuată prin gametangiogamie sau somatogonie (unirea a două celule vegetative). După fecundație se formează un organ special – *asca* (de aici și denumirea clasei), în care se dezvoltă *ascospori*, cu ajutorul cărora ciupercile se răspândesc.

La ascomicete se referă reprezentanții genurilor *Aspergillus* și *Penicillium*, care sub aspect ecologic se aseamănă cu mucegaiurile.

Asemănători după aspectul microscopic, reprezentanții acestor genuri pot fi ușor identificați după forma conidioforilor. La speciile de *Aspergillus*, conidioforul este unicelular, terminându-se cu o îngroșare în formă de măciulie. Pe toată suprafața acestei măciulii sunt amplasate *metule*, celule cilindrice, de care se prind *fialide* ce poartă un lanț de conidii unicelulare (fig. 4).

La ciupercile din genul *Penicillium* conidioforul este pluricelular și la capăt se ramifică formând un panicul, fialidele cărora poartă lanțuri de conidii unicelulare.

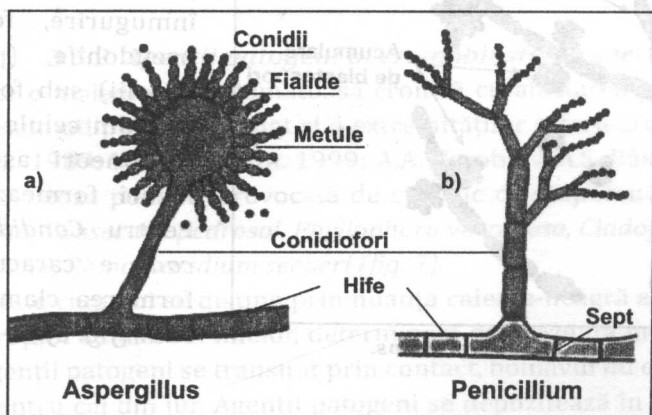


Fig. 4. Ciuperci: a) din genul *Aspergillus*; b) din genul *Penicillium*.

697730

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
«Nicolae Testemițanu»

Biblioteca Științifică Medicală

Reprezentanți ai ascomicetelor sunt și levurile din genul *Saccharomyces*, ciuperci monocelulare care au pierdut capacitatea de a forma micelii adevărate, reprezentând celule cu diametrul de 3-15  $\mu\text{m}$ . Se înmulțesc prin înmugurire, prin divizare binară în 2 celule egale, sau pe cale sexuată cu formarea de ascospori.

**3. Bazidiomicetele** sunt cele mai evoluate ciuperci. Se înmulțesc asexuat, prin conidiospori sau clamidospori, și sexuat. Procesul sexuat prezintă o somatogonie din care rezultă bazidia (de aici și denumirea clasei) în care se dezvoltă *bazidiosporii*. Sunt răspândite pe larg în natură. Majoritatea speciilor duc un mod de viață saprofit. Se întâlnesc și paraziți facultativi ai plantelor. Din această clasă fac parte și ciupercile cu pălărie.

**Ciupercile imperfecte – deuteromicetele**, se înmulțesc doar vegetativ și asexuat (prin canidiospori), înmulțirea sexuată lipsind. Aceste ciuperci există sub formă de miceliu vegetativ sau pot forma scleroți.

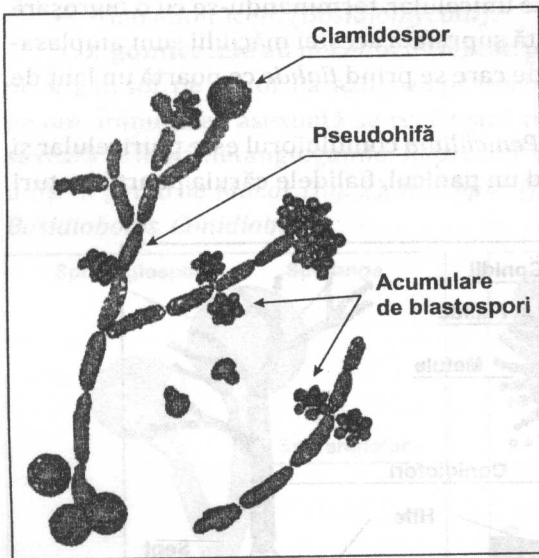


Fig. 5. *Candida albicans*.

La deuteromicete se referă și levurile din genul *Candida*. Celula – corp a acestor ciuperci are o formă ovală cu diametrul de 2-5  $\mu\text{m}$ , se înmulțește prin înmugurire, formând pseudohife (pseudomicelii) sub formă de lanț din celule alungite. Uneori asemenea levuri formează hife. Pentru *Candida albicans* e caracteristică formarea clamidosporilor (fig. 5).

### 3.5. AGENȚII PATOGENI AI DIFERITOR MICOZE

#### 3.5.1. Agenții patogeni ai dermatomicozelor

Dermatofitele sau dermatomicetele afectează pielea, unghiile, părul, provocând tricofitia, microsporia, favusul, epidermofitia etc. (A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003). Cele circa 40 specii de ciuperci dermatofite, în corespundere cu metodele de sporulație, fac parte din 3 genuri: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*.

Dermatofitele se disting prin contagiozitate înaltă. Se transmit prin contact. Se înmulțesc asexuat cu artroconidii, clamidospori, macro- și microconidii, și sexuat (teleomorfe), formând asce (fig. 6).

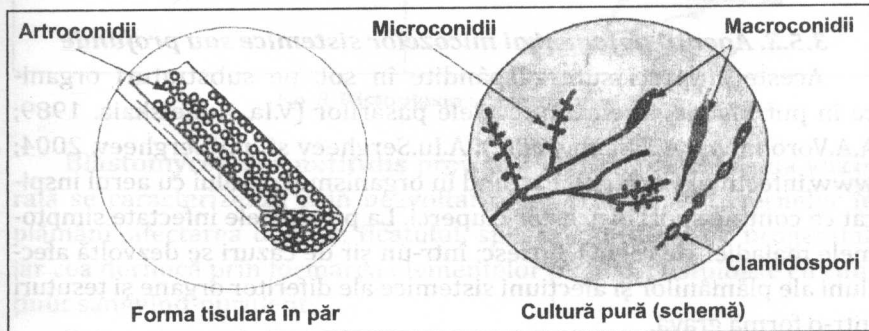


Fig. 6. *Trichophyton tonsurans*.

#### 3.5.2. Agenții patogeni ai cromoblastomicozei

Este o maladie granulomatoasă cronică cu afectarea pielii, țesutului celulo-adipos subcutanat și a extremităților inferioare (V.Ia. Kunnelskaia, 1989; Iu.K. Skripkin, 1999; A.A. Vorobiov, A.S. Bâkov, 2003). Cromoblastoza poate fi provocată de speciile de ciuperci: *Fonsecaea compacta*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Phyllophora verrucosa*, *Cladophialophora carrionii*, *Rhinosporidium seeberi* (fig. 7).

Aceste ciuperci se disting prin nuanța cafenie-neagră a conidiilor și a pereților celulari ai hifelor, determinată de prezența melaninelor. Deși agenții patogeni se transmit prin contact, bolnavul nu este molipsitor pentru cei din jur. Agenții patogeni se depozitează în țesuturi și exsudate sub formă de scleroți.

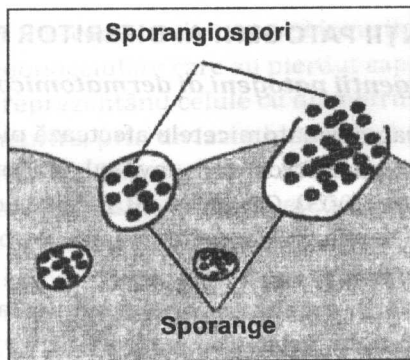


Fig. 7. *Rhinosporidium seeberi*.

### 3.5.3. Agenții patogeni ai micozelor sistemice sau profunde

Aceste ciuperci sunt răspândite în sol, pe substraturi organice în putrefacție, uneori în fecalele păsărilor (V.Ia. Kunelskaia. 1989; A.A.Vorobiov și A.S.Bâkov, 2003; A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004; www.infectology.spb.ru). Pătrund în organismul omului cu aerul inspirat ce conține spori ai acestor ciuperci. La persoanele infectate simptomele maladiei, de regulă, lipsesc; într-un șir de cazuri se dezvoltă afecțiuni ale plămânilor și afecțiuni sistemice ale diferitor organe și țesuturi într-o formă gravă.

Majoritatea agenților patogeni ai micozelor sistemice sunt ciuperci dimorfe: în medii nutritive, la temperatura de 20-25°C, cresc sub formă de miceliu, iar la temperatura de 27°C - de levuri.

**Histoplasma capsulatum** (fig. 8) provoacă *histoplasmoză* cu afectarea sistemului reticuloendotelial, concomitent se formează granulome ce afectează plămânii, faringele, rinofaringele, tractul gastro-intestinal și pielea. Se cunosc 2 varietăți ale acestei specii: *Histoplasma capsulatum var. capsulatum* și *Histoplasma capsulatum var. duboisii* (e mai puțin patogenă).

Se întâlnește cel mai des în sol, îndeosebi la poluarea acestuia cu excremente de păsări și lilieci, precum și în cuiburile de păsări și peșterile populate de lilieci. Este o ciupercă dimorfă. În țesuturi apar celule rotunde mici, cu diametrul de 2-3 μm, care se înmulțesc prin înmugurire.

Infectarea omului se produce prin inspirarea prafului ce conține spori de *Histoplasma*. Bolnavul nu este molipsitor pentru cei din jur.

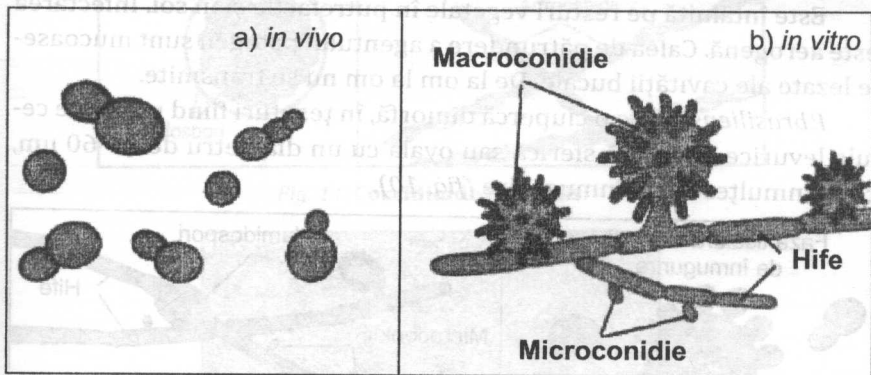


Fig. 8. *Histoplasma capsulatum*.

**Blastomyces dermatitidis** provoacă *blastomicoză*. Forma viscerală se caracterizează prin dezvoltarea infiltratelor și cavernelor în plămâni, afectarea oaselor, ficatului, splinei și sistemului urogenital, iar cea dermică prin formarea elementelor papulo-pustuloase cu conținut sangvino-purulent.

Este o ciupercă dimorfă, răspândită în sol și pe resturi vegetale în putrefacție. Infectarea omului se produce prin inspirarea sporilor. În faza tisulară, în țesuturi apar celule rotunde și ovale cu diametru de 8-15  $\mu\text{m}$  înzestrate cu o membrană dublă. Se înmulțesc aceste celule prin înmugurire (fig. 9).

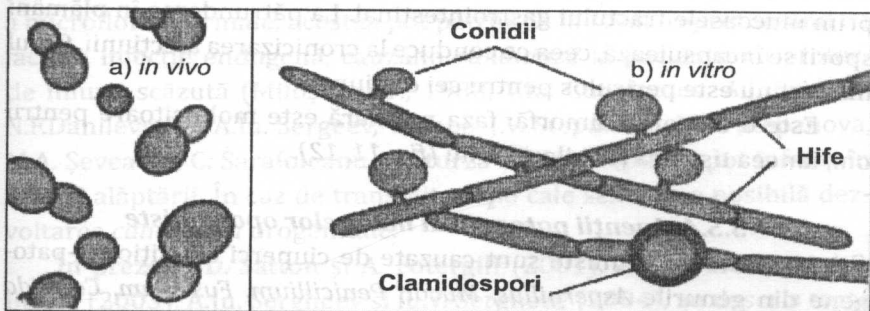


Fig. 9. *Blastomyces dermatitidis*.

**Paracoccidioides brasiliensis.** Provoacă *paracoccidioidoză* însoțită de leziuni granulomatoase ale plămânilor, mucoasei, pielii.

Este întâlnită pe resturi vegetale în putrefacție și în sol. Infectarea este aerogenă. Calea de pătrundere a agentului patogen sunt mucoasele lezate ale cavității bucale. De la om la om nu se transmite.

*P.brasiliensis* este o ciupercă dimorfă, în țesuturi fiind prezente celule levurice de formă sferică sau ovală cu un diametru de 30-60 μm, ce se înmulțesc prin înmugurire (fig. 10).

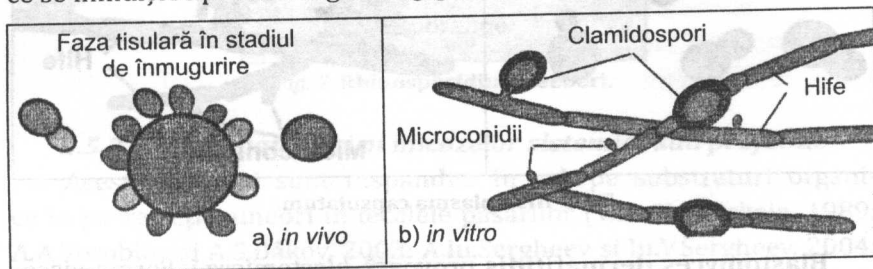


Fig. 10. *Paracoccidioides brasiliensis*.

**Coccidioides immitis** provoacă *coccidioidoză* sub formă de infecție pleurală primară (maladie de tip micotic), uneori se dezvoltă eritemul nodulos sau pluriform, leziuni ale pielii, oaselor, articulațiilor și organelor interne.

Sursa de infecție este solul, unde are loc dezvoltarea ciupercii cu formarea sporilor. Pe timp secetos, aceștia sunt răspândiți de curenții de aer. Infectarea are loc la inspirarea aerului infectat cu spori. Nu se exclude posibilitatea pătrunderii sporilor prin pielea lezată, precum și prin mucoasele tractului gastrointestinal. La pătrunderea în plămâni sporiile se încapsulează, ceea ce conduce la cronicizarea afecțiunii. Omul infectat nu este periculos pentru cei din jur.

Este o ciupercă dimorfă: faza micelară este molipsitoare pentru om, iar cea tisulară (similară) – nu (fig. 11, 12).

#### 3.5.4. Agenții patogeni ai micozelor oportuniste

Micozele oportuniste sunt cauzate de ciuperci condiționat-patogene din genurile *Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Candida* ș.a. Se întâlnesc în sol, aer, pe resturi vegetale în putrefacție. Unele spe-

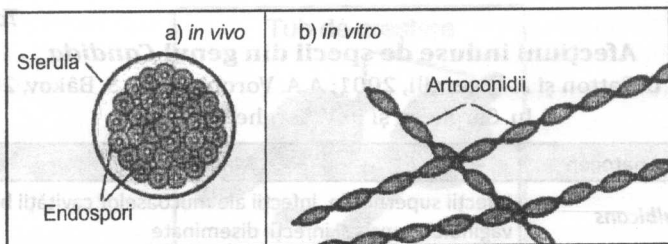


Fig. 11. *Coccidioides immitis*.

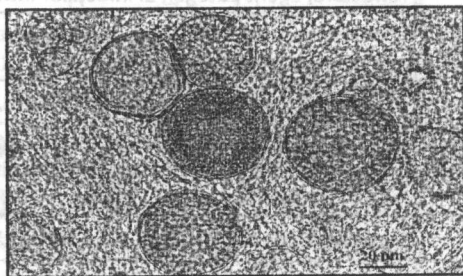


Fig. 12. *Coccidioides immitis* (David Ellis).

cii sunt componente ale microflorei facultative a omului, de exemplu, ciupercile din genul *Candida*.

**Candidele (genul *Candida*).** Aici este vorba despre ciupercile ce provoacă *candidoza* mucoaselor, pielii, unghiilor și a organelor interne.

Genul *Candida* numără cca 200 specii, inclusiv pseudolevuri imperfecte și levuri perfecte. Viețuiesc în sol, pe plante, pe fructe și fac parte din microflora normală a mamiferelor și a omului. Fiind o parte a microflorei normale, acestea pot pătrunde în țesut, reprezentând de facto o infecție endogenă, cauzând *candidoză* la pacienții cu protecție imună scăzută (Miloșescu P., 1980, V.Ia. Cunelscaea, A.I. Criucov, N.F.Danilevschii, A.Iu. Sergeev, V. Popa, J.V. Stepanova, M.A. Stepanova, M.A. Șeveacov, C. Sarafoleanu, V. Sturza și alți.). Copiii se pot infecta în timpul alăptării. În caz de transmitere pe cale sexuală, e posibilă dezvoltarea *candidozei* urogenitale.

În prezent, D. Satton și A. Fotergill (2001), A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov (2003), A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev (2004), au descris toate speciile din genul *Candida* și maladiile provocate de acestea (tab. 3).



### Afecțiuni induse de specii din genul *Candida*

(după D. Sattou și A. Fotergill, 2001; A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003;  
A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004)

Agentul patogen	Maladia
<i>Candida albicans</i>	Infecții superficiale, infecții ale mucoaselor cavității bucale și vaginului, sepsis și infecții diseminate
<i>Candida glabrata</i>	Septicemie, infecții cronice ale tractului urogenital și vaginita refractară, agent patogen al infecțiilor intraspitalicești
<i>Candida guilliermondii</i>	Septicemie, se însămânțează în urină, căile respiratorii, piele, unghii, e posibil abcesul creierului
<i>Candida kefyr</i>	Micoze (rar), septicemie, maladie invazivă, vaginită, infecțiile tractului urinar, ale urechii
<i>Candida krusei</i>	Septicemie, infecții diseminate, endocardită, peritonită, infecții ale tractului urinar, vaginită
<i>Candida lipolytica</i>	Septicemie, sinuzită cronică, tromboflebită
<i>Candida tropicalis</i>	Septicemie, infecții plagale, infecții ale nou-născuților și infecțiile diseminate ale țesuturilor profunde
<i>Candida lusitanae</i>	Septicemie, îndeosebi la bolnavii cu sistem imunitar epuizat în caz de cancer, infecții ale canalului urinar și peritonită
<i>Candida parapsilosis</i>	Septicemie, e asociată cu arsurile și endocardita

După patogenitate, pe primele două locuri se află *Candida albicans* și *Candida tropicalis*. A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev (2004) consideră că pe locul doi după *Candida albicans* se află *Candida glabrata*, îndeosebi în cazul pacienților de vârstă înaintată, mai rar *Candida tropicalis* și *Candida parapsilosis*, care se întâlnește la cca. 50% din sugari.

Pentru *Candida albicans* e caracteristică prezența celulelor înmugurite și a clamidosporilor (fig. 13). Se cunosc două varietăți ale acestei specii: *Candida albicans*, *Candida albicans var. stellatoidea*, și *Candida albicans var. tropicalis* (fig. 14).

**Factorii patogenității ciupercilor din genul *Candida spp.*** (după M.A. Șeveakov). Printre factorii, ce condiționează patogenitatea candidelor, se remarcă:

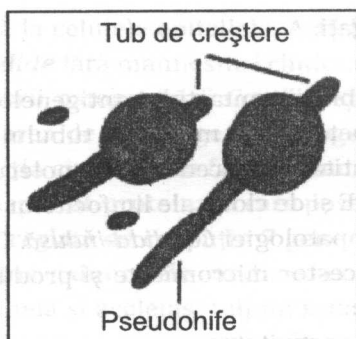


Fig. 13. Formarea „tubului de creștere” din blastospor în cazul speciei *Candida albicans*.

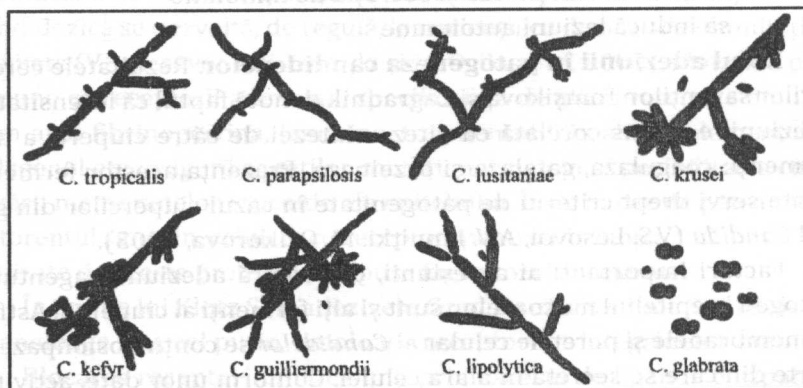


Fig. 14. Specii de ciuperci din genul *Candida* (89).

1. Capacitatea celulelor ciupercii:
  - 1) de a se alipi la epiteliocite (adeziune);
  - 2) de a se implementa în spațiile tisulare (invasia) datorită transformării în formă filiformă;
  - 3) de a provoca necroza țesuturilor macroorganismului.
2. Prezența toxigenității, asigurată de un grup de factori ai agresiunii și patogenității:
  - 1) plasmocoagulaza;
  - 2) proteine nefermentative;
  - 3) manane;

- 4) glucoconjuțați;
  - 5) lipide libere.
3. Posibilitatea stabilirii contactului antigenelor profunde cu structuri imunocompetente ale mucoasei tubului digestiv, ceea ce inițiază sinteza cantităților ascedente de molecule ale imunoglobulinelor de clasa IgE și de clone ale limfocitelor sensibilizate.
  4. Formarea imunopatologiei *Candida-indusă*. Componenții structurii antigene ai acestor micromicete și produsele metabolismului lor sunt capabile:
    - să intensifice activitatea supresorie a celulelor
    - să evite fagocitoza
    - să inhibe limfopoieza și secreția de limfokine
    - să inducă leziuni autoimune

**Rolul adeziunii în patogeneza candidozelor.** Rezultatele cercetărilor savanților Tomșikova și Zagradnik denotă faptul că intensitatea adeziunii e strâns corelată cu viteza sintezei de către ciuperci a trei fermenți: coagulaza, catalaza și cazeinaza. Prezența acestor fermenți poate servi drept criteriu de patogenitate în cazul ciupercilor din genul *Candida* (V.S. Lesovoi, A.V. Lipnițki. M. Ocikurova, 2003).

Factori importanți ai agresiunii, ce asigură adeziunea agentului patogen la epiteliul mucoaselor, sunt și alți fermenți ai ciupercii. Astfel, în membranele și peretele celular al *Candidelor* se conțin fosfolipaze, o parte din care se secretă în afara celulei. Conform unor date, activitatea fosfolipazelor e caracteristică doar pentru *Candida albicans*, după alte date la această specie fosfolipazele sunt doar mai active în raport cu alte specii de candidide.

În cazul colonizării organismului cu *Candida spp.*, spre deosebire de purtătorii de candidide, are loc adeziunea celulelor ciupercii la epiteliul mucoaselor (V.S. Lesovoi, A.V. Lipnițki, M. Ocikurova, 2003). Activitate adezivă posedă partea peretelui celular a *Candida albicans* cu aciditate constantă a complexului fosfomanoproteinic (Kanche T., 1994), precum și proteina integrin-aspectiformă a aceleiași ciuperci (Hoslettiere M.K., 1996).

Prevalența la o persoană a *candidozelor* provocate de *Candida albicans* se explică prin faptul că celelalte specii de candidide manifestă

o adeziune mai slabă la celulele epiteliale. Astfel se explică frecvența **purtătorilor de candida** fără manifestări clinice evidente.

Unul dintre factorii patogenității *Candida spp.* sunt proteinazele care asigură colonizarea de către agenții patogeni a țesuturilor gazdei, precum și protecția ciupercii de factorii imunologici. Cel mai studiat este fermentul aspartat-proteinaza care posedă izoforme. Sinteza acestui ferment este reglată de cel puțin 7 gene. Activizarea sau inhibarea uneia sau a câtorva dintre ele conduce la reducerea sau chiar la sporirea virulenței uneia și aceleiași tulpini sau a diferitor tulpini ale aceleași specii de ciuperci.

**Teoria adeziunii a lui Klotz S.A. (Klotz S.A., 1994)** (din materialele Institutului de Cercetări Științifice Contra Ciumei din Volgograd). Infecția candidozică se dezvoltă, de regulă, la pacienții cu devieri ale imunității-T mediate (V.S. Lesovoi, A.V. Lipnițki și M. Ocikurova, 2003). Klotz S.A. presupune că receptorii adeziunii, specifici față de glicoproteinele omului, cum ar fi fibrinopectina, laminina, fragmentul C3a al complementului, colagenul etc., asigură agenților condiționat-patogeni posibilitatea colonizării membranelor mucoide ale epiteliului. Însă, în caz de pătrundere în torentul sangvin, celulele cu receptori pentru fibrinopectină pot fi opsonizate de aceste proteine și expuse fagocitozei accelerate.

În opinia lui Klotz S.A., adevizele *Candida albicans* pot fi considerate analoage sau, cel puțin, omoloage receptorilor integrinelor omului.

Blocarea receptorilor adeziunii prin excesul de ligandă e capabilă să preîntâmpine adeziunea la glicoproteinele immobilizate ale membranelor bazale ale epiteliului, stopând astfel răspândirea infecției.

Receptori ai adeziunii celulelor *Candida* la epiteliul mucoasei cavității bucale sunt și proteinele conținute în salivă, bogate în prolină (O'Sullivan J.M., 1997), cu masa moleculară de 17, 20, 24 și 27 kDa, precum și glicosfingolipida lactozilceramidă (Jimenes-Lucho V., 1990).

**Factorii rezistenței față de speciile din genul *Candida spp.*** (după datele lui M.A. Șeveakov). Un rol deosebit în stoparea răspândirii candidelor are integritatea mucoasei tubului digestiv și caracterul mucopolizaharidelor mucoasei. Rol protector are și antagonismul dintre pseudolevuri și bacteriile obligate ale tubului digestiv - *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *E.coli* normală. La nimicirea celulelor

*Candida spp.* ce au nimerit în tubul digestiv *per os* contribuie și fermentații digestive.

Acțiune fungicidă posedă și factorii umorali nespecifici:

- lizozimul
- complementul
- IgA secretorie
- transferina etc.

Rolul central în sistemul rezistenței antifugale revine fagocitelor:

- leucocitelor polimorfonucleare
- fagocitelor mononucleare
- kilerilor naturali

Răspunsul umoral antifungal se realizează din contul sintezei de către celulele-B a anticorpilor anticandidozici specifici din clasele IgA, IgM, IgG, într-o anumită măsură – IgE. Cooperarea limfocitelor CD4- și CD8- cu celulele citotoxice asigură un răspuns celular imun adecvat.

Sistemul rezistenței antifungale descris mai sus este dezavantajat de factorii ce contribuie la apariția *candidozei*, așa-numiții factori de risc.

Evoluția infecției candidozice cronice, în opinia unor autori, poate fi corelată cu producerea insuficientă de către stăpân a gama-interferonului seric.

**Criteriile diagnosticului candidozelor.** V.G. Kubas propune câteva criterii clinice de diagnostic al candidozelor:

1. Depistarea agentului patogen în lichidele sterile (sânge, licvor), în punctatele din cavitățile închise (cavitatea pleurală sau abcese ce nu comunică cu suprafața exterioară a pielii și a mucoaselor), precum și în materialul prelevat prin biopsie prin aspirație (histologic sau pe calea însămânțării).
2. Depistarea în materialul prelevat a filiformei *Candida* (miceliului sau pseudomiceliului real).
3. Depistarea repetată, în majoritatea regiunilor afectate (mucoase, piele și anexele ei; abcesele ce se deschid prin fistule), a aceleiași ciuperci.
4. Depistarea în urină în concentrații mari ( $10^4$  celule și mai multe în 1 ml) a ciupercilor din genul *Candida*, testul antiglobulinic pozitiv (depistarea imunoluminiscentă a anticorpilor pe suprafața celulelor levurice).

5. Prezența anticorpilor precipitanți în ser la utilizarea în scopul depistării antigenei citoplasmatică (imunodifuzia contrară, imunoelectroforeza contrară sau încrucișată).
6. Depistarea în ser a antigenelor ciupericii.
7. Diagnostic pe calea tratării – ameliorare clinică, însoțită de reducerea concentrației agentului patogen în materialul prelevat.

**Mucor.** Reprezentanții acestui gen sunt ciuperci inferioare, condiționat – patogene, răspândite pe larg în sol, aer, alimente, resturi vegetale în putrefacție, în fructe (Miloșescu P., A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003). Miceliul ciupercilor este puternic ramificat și neseptat. Înmulțirea asexuată se face prin sporangiospori, iar cea sexuată se întâlnește rar (fig. 15).

Infectarea are loc prin spori care pătrund în organism pe calea aerului, cu alimentele, prin țesuturile traumatizate ale tubului gastrointestinal și prin contact (prin piele) provocând diferite mucorozes (tab. 4).

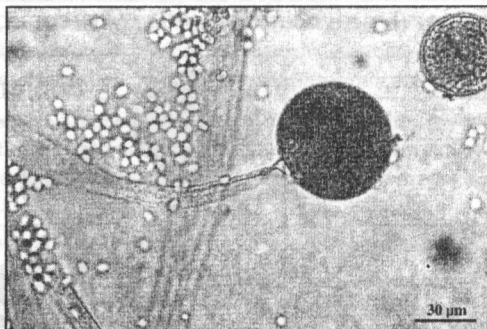


Fig. 15. Ciuperci din genul *Mucor* (David Ellis).

Tabelul 4

**Clasificarea mucorozelor după MKB-10**  
(după A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004)

Codul	Nozologia	Formele clinice
B 46.0.	Mucoroză pleurală	Toate formele mucorozes invazive a plămânului
B 44.1.	Mucoroză rinocerebrală	Forma rinocerebrală, sinuzita invazivă
B 46.2.	Mucoroză gastrointestinală	Forma gastriontestinală
B 46.3.	Mucoroză dermică	Mucoroza primară a pielii
B 46.4.	Mucoroză diseminată	Toate formele mucorozes diseminate
B 46.5.	Mucoroză neconcretizată	Mucoroză fără indicarea formei sau localizării
B 46.8.	Alte zigomicoze	Entomoftoramicozele
B 46.9.	Zigomicoză neconcretizată	Mucoroză sau entomoftoramicoză fără indicarea concretă a formei sau localizării

**Rizopus.** Genul *Rhizopus* reunește ciuperci inferioare, condiționat-patogene (fig. 16). Miceliul este format din hife neseptate, fixate de substrat prin intermediul rizoizilor. Sunt răspândite pe larg în sol, aer, alimente, resturi organice în putrefacție, fructe și legume (Miloșescu P., A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003). Se înmulțesc asexuat cu ajutorul sporangiosporilor, iar asexuat prin formarea zigosporilor. Sporii pătrund în organismul omului cu aerul inspirat sau prin țesuturile lezate ale tubului gastrointestinal (pe cale alimentară) sau ale pielii (prin contact), provocând zicomicoze (ficomicoze).

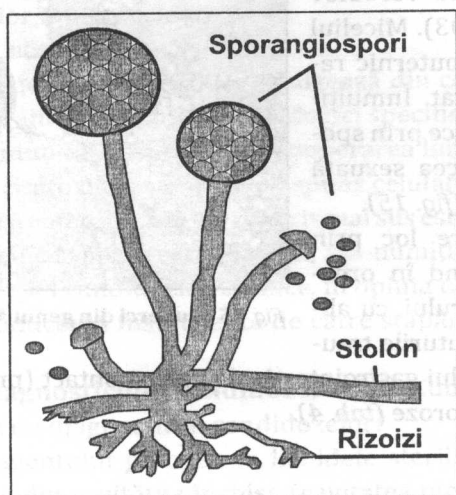


Fig. 16. Ciuperci din genul *Rhizopus*.

**Aspergilele.** Ciupercile din genul *Aspergillus* populează solul, apa, aerul, resturile vegetale în stare de putrefacție (Miloșescu P., A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003). Dintre cele 200 specii de aspergile studiate, 20 (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nodulans* etc.) sunt cei mai frecvenți agenți patogeni ai aspergilozelor. Principalul agent patogen al tuturor formelor de aspergiloză este *Aspergillus fumigatus* (90% din aspergiloze), urmat de *Aspergillus flavus* (tab. 5).

**Tipurile clinice de infecții micotice provocate de ciupercile din genul *Aspergillus***

(după D. Satton și A. Fotergill, 2001; A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003;

A.Iu. Serghееv și Iu.V. Serghееv, 2004)

Agentul patogen	Maladia
<i>Aspergillus candidus</i>	Maladii infecțioase (inclusiv onicomicoză), otomicoză, aspergiloză
<i>Aspergillus flavus</i>	Pneumonită, micotoxicoză, otită, sinuzită, micoză invazivă, frecventă la bolnavii cu granulocitopenie, sunt posibile infarctul și necroza din cauza angioinvasității supraînalte
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspergiloza invazivă a plămânilor cu înmulțirea rapidă a aspergilelor și tromboza vaselor, infecții osoase, ale ochilor, cardiovasculare, nazale, afectarea sistemului nervos central și a organelor interne
<i>Aspergillus niger</i>	Maladii la persoanele cu imunodeficiență, aspergiloză repetată (organism infectat după otita bacteriană)
<i>Aspergillus nodulans</i>	Micoze sistemice profunde la bolnavii cu granulomatoză cronică
<i>Aspergillus retracts</i>	Endocardită, onicomicoză, afectarea plămânilor
<i>Aspergillus glaucus</i>	Sinuzită, otită, infecție craniocerebrală, bucofacială și pleurală
<i>Aspergillus terreus</i>	Aspergiloză alergică sau bronho-pleurală invazivă, onicomicoză, micoze oculare diseminate
<i>Aspergillus ustus</i>	Infecții diseminate în caz de arsuri

Aceste ciuperci au miceliu septat, ramificat. Se înmulțesc pe cale sexuată, formând conidii de culoare neagră, verde, galbenă sau albă. Pătrund în plămâni omului în timpul lucrului cu hârtiile, în metodele invazive de tratament și investigație, cercetările de divers gen (punții, bronhoscopii, cateterizări, etc.) (fig. 17).

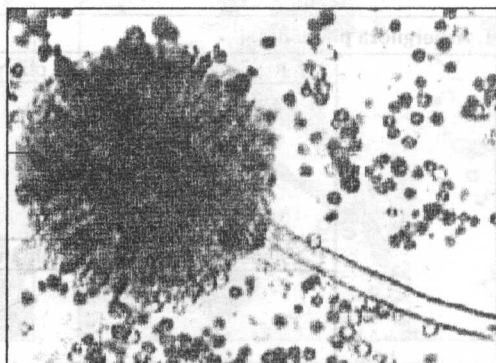


Fig. 17. *Aspergillus niger*.



**Factorii patogenității ciupercilor din genul *Aspergillus spp.***  
 A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev (2004) evidențiază 4 factori ai patogenității ciupercilor din genul *Aspergillus*:

1. Posibilitatea creșterii invazive.
2. Capacitatea de a supraviețui în mediul intern al omului.
3. Prezența fermenților-proteinaze (în particular a cheratinazelor și elastazelor capabile să distrugă fibrele elastice ale plămânului).
4. Evidențierea exotoxinelor (multe specii de *Aspergillus*).

Tabelul 6

**Clasificarea aspergilozelor conform MKB-10**

(după A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004)

Codul	Nozologia	Formele clinice
B44.0	Aspergiloză pleurală invazivă	Toate formele aspergilozei invazive a plămânului
B 44.1	Alte forme ale aspergilozei pleurale	Aspergilomul plămânului și a ABLA
B 44.2	Aspergiloză tonzilară	Afectarea sinusului paranasal
B44.7	Aspergiloză diseminată	Toate formele aspergilozei diseminate
B 44.8	Alte tipuri de aspergiloză	Aspergiloză invazivă primară a pielii
B44.9	Aspergiloză neconcretizată	Aspergiloză fără indicarea exactă a formei sau a localizării

Tabelul 7

**Cele mai răspândite forme de aspergiloză**

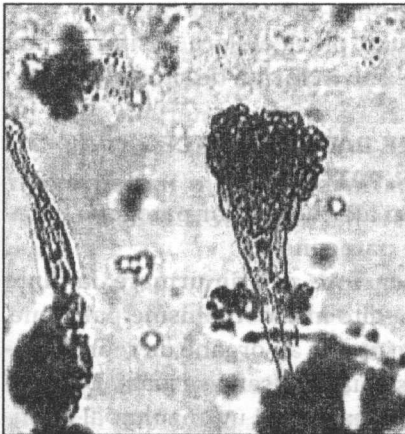
(după A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004)

1. Aspergiloza plămânului	
	1.1. Aspergiloză neinvazivă a plămânului
	1.1.1. Colonizare bronhopulmonară
	1.1.2. Aspergiloza plămânilor
	1.1.3. Aspergiloză bronhopulmonară alergică
	1.2. Aspergiloză invazivă a plămânilor
	1.2.1. Aspergiloză invazivă acută a plămânilor
	1.2.2. Aspergiloză invazivă cronică a plămânilor

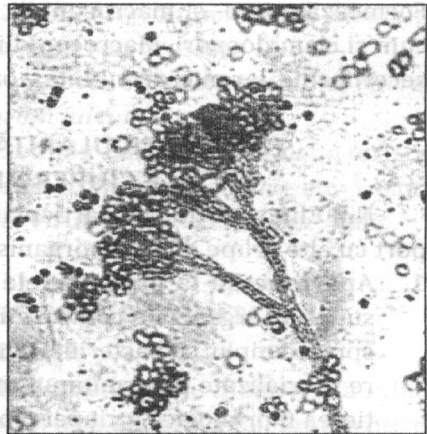
<b>2. Aspergiloza sinusurilor paranasale</b>	
2.1.	Aspergiloza sinusurilor nazale
2.2.	Sinuzită aspergilozică invazivă
2.3.	Sinuzită aspergilozică alergică
<b>3. Aspergiloza diseminată (se indică organele afectate)</b>	
<b>4. Aspergiloză izolată cu alte localizări</b>	
4.1.	Aspergiloză cutanată (subcutanată invazivă)
4.2.	Aspergiloză extrapleurală invazivă profundă (a plăgilor operaționale etc.), se indică organele afectate
4.3.	Aspergiloză gastrointestinală invazivă
4.4.	Alte forme de aspergiloză

**Penicilele.** Penicilele (*fig. 18, 19*) sunt mușcăiuri septate din genul *Penicillium* care provoacă *peniciloză* la persoanele imunodeficientare. Au miceliul format din hife septate ramificate, se înmulțesc prin conidio-spori. Sunt pe larg răspândite în sol, aer, în depozitele de legume și fructe, pe resturi vegetale în stare de putrefacție (Miloșescu P., A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003). Contaminarea cu aceste ciuperci are loc prin mecanismul aerogen, la inspirarea prafului ce conține elemente ale ciupercii.

De curând a fost descrisă *peniciloza endemică*, agent patogen al căreia este ciuperca *Penicillium marneffe*. Infecția în cauză este răspândită în



*Fig. 18. Penicillium chrysogenum*  
(în trecut *notatum*).



*Fig. 19. Penicillium citrinum.*

Indochina și regiunile de sud ale Chinei. Sunt afectați, în special, bolnavii de SIDA care locuiesc sau vizitează raioanele endemice.

În clasificarea MKB-10, *peniciloza endemică* poate fi examinată la capitolul V48.4 (peniciloză) și la capitolul V20.5 – maladie provocată de HIV, cu manifestarea altor micoze. Formele clinice ale *penicilozei* nu au fost descrise.

**Fuzariile.** Fuzariile (fig. 20) sunt mucegaiuri din genul *Fusarium*, răspândite pe larg, îndeosebi pe plante. Pe graminee, la temperaturi scăzute, se dezvoltă ciuperca *F. sporotrichioides*, care produce micotoxină. De aceea, utilizarea produselor din cereale afectate de *Fusarium* provoacă micototoxică însoțită de afectarea SNC cu dereglarea coordonării mișcărilor, așa-numita otrăvire „cu pâine beată”. Acest tip de ciuperci provoacă *fuzarioză* la pacienții cu imunitate slabă. Afectează pielea, unghiile, corneea și alte țesuturi (A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003).

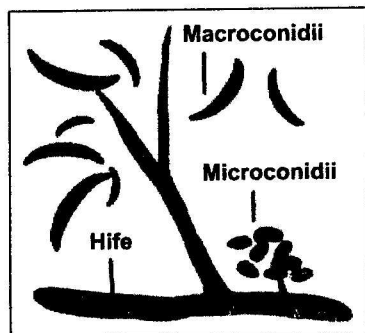


Fig. 20. Ciuperci din genul *Fusarium*.

Miceliul fuzariilor este septat, bine dezvoltat, de culoare albă, roz și roșie. Formează micro- și macroconidii, precum și clamidospori. Macroconidiile sunt pluricelulare, fusiforme sau seceriforme, iar microconidiile – ovale sau în formă de prăsadă.

### 3.6. PARTICULARITĂȚILE PATOGENETICE ALE CIUPERCILOR PATOGENE

N.P. Elinov notifică 6 particularități ale ciupercilor patogene în raport cu alte grupe de microorganisme patogene:

1. **Apartenența la organismele eucariote** și, prin urmare, la ființe superior organizate comparativ cu alte microorganisme patogene, spre exemplu, cu bacteriile. Multe ciuperci au organe de reproducere specializate pentru înmulțirea sexuată și/sau asexuată. Diferențierea morfologică a ciupercilor, reprezentând un rezultat al manifestării diferențiate a genelor, este însoțită de modificarea mai mult sau puțin evidentă a calităților structural-funcționale.

**2. Pentru ciupercile patogene și saprofite este caracteristică dezvoltarea bifazică:**

**Faza I – trofofaza:** creșterea foarte rapidă a organismului cu producerea limitată de metaboliți secundari.

**Faza a II-a – idiofaza:** creșterea foarte încetinită a organismului cu o producție sporită de metaboliți secundari.

Prin urmare, patogenitatea ciupercilor diferă esențial în diferite perioade ale dezvoltării lor, în funcție de calitatea și cantitatea substanțelor chimice acumulate în celule și în mediul ambiant.

**3. Viteza de înmulțire a ciupercilor, în majoritatea cazurilor, e mai mică decât viteza de înmulțire a bacteriilor.** De aceea, deseori infecțiile micotice capătă un caracter cronic.

**4. Preferă mediile slab-acide** (pH 6,0-6,5), păstrându-și viabilitatea într-un diapazon larg (pH 3,0-10,0).

**5. Absența paraziților obligați.**

După activitatea parazitară, ciupercile se împart în:

- **antropofile** – afectează doar oamenii, de exemplu, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Epidermophyton floccosum* etc;
- **zoofile** – afectează doar animalele, de exemplu, *Microsporium equinum*;
- **antropozoofile** – afectează oamenii și animalele, de exemplu, *Microsporium canis*, *Trichophyton verrucosum*;
- **geofile** – se află în sol și pot afecta omul, de exemplu, *Microsporium gypseum*, *Microsporium fulvum* etc.

Pentru o serie de genuri, de exemplu *Candida*, este caracteristic **dimorfismul micelial-levuric:** *Histoplasma*, *Coccidioides* etc. Forma levurică adesea se dovedește a fi mai virulentă decât cea micelială.

### **3.7. FACTORII CE FAVORIZEAZĂ DEZVOLTAREA MICOZELOR**

În mai multe publicații științifico-practice este menționată influența caracteristică a terapiei antibacteriene asupra celulelor micotice. În special este demonstrată **stimularea creșterii ciupercilor pe fundal de terapie antibacteriană din contul:**

- produselor metabolice pe fundal de terapie antibacteriană
- dereglării sintezei de către bacterii a vitaminelor din grupa B și a vitaminei K
- afectării mucoasei intestinului și dereglării sintezei fermenților
- produselor descompunerii bacteriilor
- afectării parțiale a fagocitozei (în urma utilizării tetraciclinei, levomicetinei)

La prezența factorilor ce predispun la dezvoltarea micozei indică mai mulți autori care studiază maladiile micotice, printre care Miloșescu P., V.Ia. Kunelskaia, A.I. Kriukov, N.F. Danilevscki, A.Iu. Sergheev, J.V. Stepanova, M.A. Șeveakov, C. Sarafoleanu, V. Sturza etc. (tab. 8).

Tabelul 8

### Factorii ce favorizează dezvoltarea micozelor

(După Miloșescu P., V.Ia. Kunelskaia, A.I. Kriukov, N.F. Danilevski, A.Iu. Sergheev, J.V. Stepanova, M.A. Șeveakov, C. Sarafoleanu, V. Sturza etc.)

Din partea macroorganismului	Din partea microorganismului
<p>Vârsta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prematuri</li> <li>• nou-născuți</li> <li>• sugari, grupa superioară de vârstă</li> </ul> <p>Caracterul de alăptare a copilului:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• artificial</li> </ul> <p>Stările imunodeficitare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primare</li> <li>• secundare</li> </ul> <p>Endocrinopatiile:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diabetul zaharat</li> <li>• obezitatea</li> <li>• sindromul candidoendocrin</li> </ul> <p>Terapia antibacteriană intensivă de lungă durată</p> <p>Terapia cu glucocorticoizi</p> <p>Aplicarea imunosupresorilor citostatici</p>	<p>Masivitatea molipsirii</p> <p>Patogenitatea ciupercii</p> <p>Sensibilizarea (hemolizină, endotoxină, hialuronidază)</p>

În baza informației din tabelul 8 putem conchide că creșterea morbidității prin micoze este determinată de multiplicarea factorilor de risc, printre care:

- stările imunodeficitare ce se dezvoltă în urma antibioterapiei masive
- utilizarea îndelungată a glucocorticoizilor, a preparatelor imunosupresive
- maladiile oncologice
- maladiile sângelui
- SIDA
- transplant de organe
- patologie somatică gravă (de exemplu, diabetul zaharat)
- poluarea mediului înconjurător
- autotratementul pacientului
- adresarea tardivă la medic
- particularitățile mucoasei faringelui și a organelor tractului gastrointestinal etc.

Factorii enumerați contribuie la activizarea florei micotice condiționat-patogene de pe piele, din cavitatea bucală, sistemul respirator și aparatul excretor, tractul gastrointestinal și genital (S.A. Burova, 1998; Iu.K. Scripkin, 1999; A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov. 2003). Prevalează otomicozele (până la 50% din toți bolnavii cu micoze ale organelor ORL), urmează faringomicozele, micozele nasului și ale sinusurilor paranazale și laringomicozele (A.I. Kriukov, A.B. Turovski etc., 2005). Concomitent, diagnosticul eronat de candidoză conduce la creșterea numărului de bolnavi care suferă de *candidafobie*. Un rol aparte în otorinolaringologie revine infecțiilor micotice, deoarece ciuperca contactează, în primul rând, cu pielea și organele ORL.

## 4. DIAGNOSTICUL MICOLOGIC DE LABORATOR

Diagnosticul micozelor organelor ORL, ca și al oricărei alte maladii infecțioase, se bazează pe datele analizelor de laborator (Miloșescu P., V.Ia. Kunelskaia. 1989; M. Luca. 1997; V.S. Lesovoi, A.V. Lipnițki și M. Ocikurova, 2003; V.V. Menșikov. 2003; V.G. Kubasi; A.Iu. Kriukov, A.B. Turovski și alții, 2005; M.A. Șeveakov, 2005).

### *Examenle de laborator au ca scop:*

- depistarea ciupercilor în materialul patologic la studierea preparatele native sau fixate
- depistarea ciupercilor în preparatele histologice din țesuturile afectate
- izolarea culturii agentului patogen
- stabilirea în baza reacțiilor imunoserologice a antigenelor și anticorpilor micotici
- metoda molecular-biologică (PȚR)
- determinarea sensibilității agenților patogeni față de antimicotice (V.V. Menșikov. 2003).

### 4.1. CERCETĂRI BACTERIOSCOPICE

Cercetările bacterioscopice rezidă, în primul rând, în stabilirea agentului patogen pe suprafața externă a ulcerelor, eroziunilor și altor elemente de afectare a mucoasei cavității bucale (M. Luca, 1997).

Realizarea cercetării micologice în micozele urechii, faringelui, nazofaringelui, nasului și a sinusurilor paranazale presupune următoarele etape:

#### 1. Recoltarea secretului patologic

În otomicoze, eliminările dense se raclează atent cu chiureta ascuțită sau cu ansa bacteriologică, iar cele lichide se absorb cu un tampon. În caz de afecțiuni ale mucoaselor, depunerile se recoltează cu pensa pentru urechi, cu partea bontă a spatulei, cu chiureta ascuțită sau cu un tampon steril. Secretul din sinusurile paranazale anexe se recoltează prin puncție într-o eprubetă sterilă:

### *Pregătirea preparatului microscopic:*

- o cantitate nu prea mare de material recoltat se aplică pe lamă
- deasupra se toarnă câteva picături de alcalii caustice de 20-30%
- materialul se acoperă cu o lamelă
- preparatul se lasă pentru 1-2 ore pentru umflarea și limpezirea maselor cornoase ale epidermisului

În practica de laborator se efectuează atât microscopia preparatelor native (proaspete, neprelucrate), cât și a celor fixate. Microscopia preparatelor fixate este folosită pentru diagnosticul pseudolevirilor din genul ***Candida***.

Biosubstraturile inițial se studiază la mărime mică (x10), pentru depistarea celulelor ciupercilor, apoi la mărime mare (x40), pentru evidențierea particularităților lor structurale sau diferențierea lor de artefacte (V.V. Menșikov, 2003).

Depistarea în preparat de celule levurice solitare, până la stadiul de înmugurire, nu are valoare diagnostică, deoarece forma saprofită a ciupercilor din genul ***Candida*** este întâlnită la 60% din oamenii sănătoși (M. Luca, 1997). Saprofiți ai pielii și mucoaselor sunt frecvent și mucegaiurile (Miloșescu P., V.Ia. Kunelskaia, 1989; A.I. Kriukov, A.B. Turovski și alții, 2005).

Patologia micotică este suspectată la depistarea unui număr mare de elemente ale ciupercilor, înmugurirea lor substanțială sau prezența pseudomiceliului. De regulă, cantitatea de elemente ale ciupercilor în materialul recoltat e atât de infimă, încât nu întotdeauna sunt depistate în cadrul examenului microscopic. De aceea, depistarea doar a culturii ciupercii, fără confirmarea de către rezultatele examenului microscopic al materialului inițial, nu poate fi o dovadă a existenței micozei (A.I. Kriukov, A.B. Turovski și alții, 2005). În același timp, rezultatele negative ale cercetării primare nu întotdeauna exclud diagnosticul de micoză (după V.Ia. Kunelskaia, 1989).

Indiferent de rezultatele cercetării microscopice a materialului nativ e necesar de a efectua diagnosticul cultural la toți pacienții, la care a fost suspectată maladia micotică a urechii, faringelui, nazofaringelui, nasului și a sinusurilor paranazale.



## 2. Diagnosticul cultural

În micologie se folosesc 2 grupe de medii: 1) mediile pentru izolarea primară a agenților patogeni; 2) mediile pentru identificarea ciupercilor (V.V. Menșikov. 2003).

Materialul recoltat se însămânțează pe mediul nutritiv Saburo compus din 40 g glucoză, 10 g peptonă, 18 g agar-agar, 1000 ml apă de la robinet. Însămânțarea materialului de la fiecare bolnav se efectuează în 3-4 eprubete concomitent. Eprubetele se pun în termostat la temperatura de 30°C, deși ciupercile patogene pentru om cresc bine și la temperatura de 37°C (V.G. Kubasi), pentru 10 zile.

Coloniile de dimensiuni destul de mari se formează peste 48 ore de cultivare, iar creșterea punctiformă deja a doua zi după însămânțare (V.V. Menșikov, 2003; V.G. Kubasi). De regulă, în toate eprubetele însămânțate se atestă o creștere omogenă a ciupercilor. În lipsa creșterii ciupercilor pe mediile de agar-agar se efectuează însămânțarea din mediile lichide pe sectoare în scopul obținerii coloniilor izolate (V.G. Kubasi). La unii pacienți, la care în cazul rezultatelor negative ale examenului microscopic primar al secretului patologic se atestă creșterea de culturi omogene în cadrul însămânțărilor, examenul microscopic al preparatului nativ se repetă.

O parte din materialul prelevat prin biopsie și necropsie este folosit pentru pregătirea preparatelor histologice (colorarea prin metoda PAS), iar restul este însămânțat prin metoda amprentelor sau, după o mărunțire prealabilă, pe mediile dense sau lichide (V.G. Kubasi).

*Avantajul metodei micologice culturale* constă în posibilitatea identificării ciupercilor din genul **Candida** și testarea sensibilității lor față de antimicotice. Actualitatea unor asemenea cercetări e determinată de faptul că diferite specii din genul **Candida**, în special *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata ș.a.*, posedă o sensibilitate diferită față de preparatele antimicotice contemporane.

*Dezavantajul metodei micologice culturale* constă în imposibilitatea diferențierii purtătorilor de candida și candidoză la cercetarea materialelor „sistemelor deschise”, întrucât mucoasele și în normă pot fi contaminate cu unități formatoare de colonii **Candida spp.** (M.A. Șevakov, 2005).

Toate tulpinile de ciuperci depistate la bolnavi sunt determinate până la nivel de specie. Determinarea speciei din culturile izolate prezintă importanță în diagnosticul candidozelor recidivante sau al rezistenței față de terapia antimicotică standard (M.A. Șeveakov. 2005). Este un proces complex care include studiul:

- aspectului exterior al coloniei
- activității fermentative
- capacității asimilative a tulpinii
- tipului filamentării
- caracterului creșterii în mediul nutritiv lichid (prezența peliculei superficiale sau a inelului ce se ridică pe peretele eprubetei deasupra mediului) (V.S. Kubasi), *Aspergillus fumigatus* (fig. 21, 22) și multe alte aspergile – ciuperci termotolerante capabile să crească la temperatura de 40°C și temperaturi mai mari (A.Iu. Sergheev, Iu.V. Sergheev, 2004).

Pentru determinarea speciei **mucegaiurilor**, se efectuează reînsămânțări ale culturilor pe mediul sintetic Ceapec care are următoarea compoziție:

Apă	1000 ml
NaNO <sub>3</sub>	3 g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (sau K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> )	1 g
MgSO <sub>4</sub>	0,5 g
KCl	0,5 g
FeSO <sub>4</sub>	0,01 g
Zaharoză	30 g

Fiecare tulpină este însămânțată aparte, într-o cutie Petri cu mediu Ceapec care se țin în termostat la temperatura de 28-30°C. Studiul primar al însămânțărilor se efectuează peste 3-4 zile, iar la a 8-a- a 10-a zi sunt determinate speciile de ciuperci din culturile obținute.

La început este studiat caracterul creșterii ciupercilor: dimensiunile coloniilor, forma lor, culoarea atât pe partea de sus, cât și pe cea de jos a cutiei Petri, culoarea substratului, lățimea și structura marginii (înfundată, păienjenis, densă). Toate aceste observații se fac cu ochiul

liber sau cu lupa, nedeschizând cutiile Petri. Astfel se obține caracteristica microscopică a coloniilor.

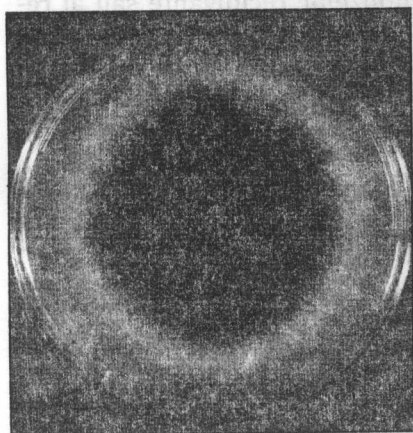


Fig. 21. *Aspergillus* (David Ellis).

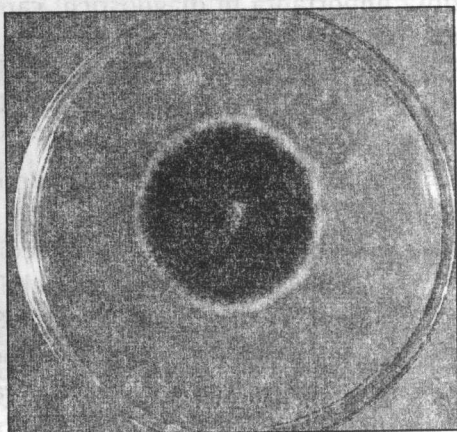


Fig. 22. *Alternaria* (David Ellis).

Peste 8-10 zile, în perioada formării în masă a sporilor, se efectuează studiul lor microscopic cu scopul stabilirii definitive a tulpinii ciupercii. O atare determinare e bazată în exclusivitate pe caracterele morfologice și culoarea coloniilor.

Diagnosticul cultural al micozelor cauzate de pseudolevuri din genul *Candida* prezintă anumite dificultăți, deoarece culturile de pseudolevuri cresc adesea în asociere cu flora bacteriană. De aceea, pentru identificarea acestor ciuperci e necesară obținerea de culturi pure. În acest scop se utilizează *procedeul mecanic de curățare* a culturilor:

- culturile primare de pseudolevuri, obținute pe mediul Saburo, se supun curățării mecanice de flora adversă prin metoda diluării multiple sub formă de striuri pe mediul Saburo în cutia Petri
- coloniile crescute se verifică la puritate (în preparatul colorat), în caz de necesitate, se expun curățării repetate prin aceeași metodă

Numărul de celule levurice în fiecare câmp de observare servește în calitate de reper la pregătirea diluțiilor în serie pentru însămânța-

rea cantitativă pe mediile nutritive dense (V.G. Kubasi): celulele unice observate la o mărire mare a microscopului (x400) indică existența a zeci de mii de celule în 1 ml de material studiat.

Diluarea materialului recoltat ce conține microfloră normală (de exemplu, sputa) se face într-un mediu nutritiv lichid (de regulă, un slad lichid sau mediul lichid Saburo), după care o anumită cantitate se însămânțează (0,1-0,2 ml) pe medii dense analoge.

În scopul inhibării bacteriilor, în mediu se adaugă antibiotice, cel mai frecvent Penicilină sau Streptomycină câte 50-100 U/ml de mediu sau Cloramfenicol de 0,05%. Dacă secrețiile au fost recoltate cu ajutorul tampoanelor, acestea se spală timp de câteva minute într-un mediu nutritiv lichid, apoi se efectuează însămânțarea pe medii dense cu un anumit volum de material, preventiv diluat (V.G. Kubasi).

Există și o *metodă chimică de curățare* a culturii de ciuperci: cultura este supusă timp de 1 oră unei soluții de 10% de acid sulfuric.

## 4.2. CERCETĂRI MORFOLOGICE

Structura morfologică a culturilor pure de ciuperci se studiază pe medii de geloză și de slad lichid.

Se studiază următorii indici morfologici ai coloniilor:

- suprafața: netedă sau rugoasă
- culoarea: albă, maro sau cafenie
- consistența: păstoasă
- caracterul marginilor coloniilor: netedă, franjuroasă, proeminentă în mediu etc.
- caracterul creșterii pe sladul lichid
- prezența peliculei sau a inelului de lângă perete, pe suprafața externă a mediului, zaț, precipitat

Ulterior este studiată morfologia elementelor ciupercilor (mice-liul, blastosporul) după 48 ore de creștere pe sladul lichid:

- forma blastosporilor
- dimensiunile blastosporilor
- caracterul înmuguririi
- prezența clamidosporilor
- caracterul ramificării miceliului etc. (fig. 23, 24, 25, 26)

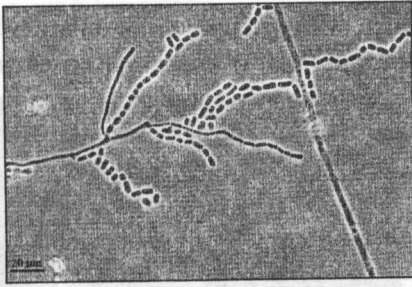


Fig. 23. *Cheotrihum* (David Ellis).

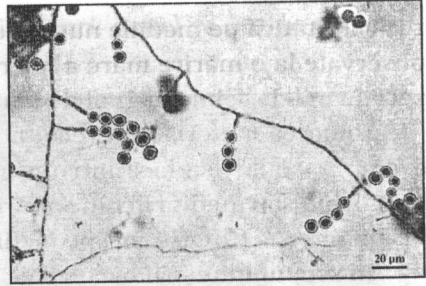


Fig. 24. *Scopulariopsis* (David Ellis).

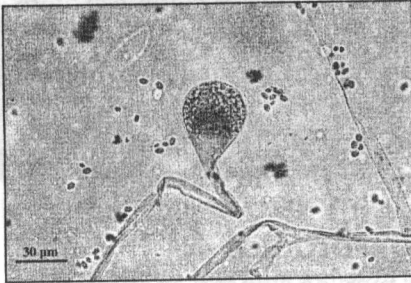


Fig. 25. *Absidia* (David Ellis).

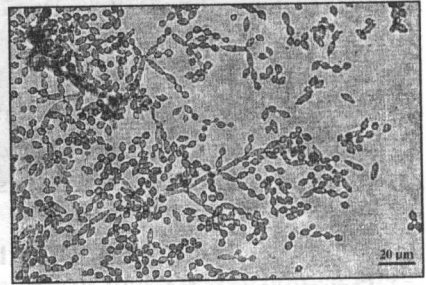


Fig. 26. *Cladosporium* (David Ellis).

„Standardul de aur” în diagnosticul *candidozei* este depistarea fazei filiforme a agentului patogen (miceliului sau pseudomiceliului) (M.A. Şeveakov, 2005; V.G. Kubasi). Cu acest scop se aplică metode morfologice:

- citologice – colorarea frotiului după Romanovski-Gimz
- histologice – colorarea biopatelor cu ajutorul reacţiei Schick

Dimorfismul micromicetelor din genul *Candida spp.* reprezintă cheia către diagnosticul diferenţial între candidoză şi purtător de candida. Prezenţa blastomicetelor, de regulă, indică starea de **purtător de candida**, iar a pseudomiceliului confirmă **diagnosticul de candidoză** (V.V. Menşikov. 2003; M.A. Şeveakov, 2005).

În practică ne întâlnim cel mai des cu fenomenul de purtător de candida (M.A. Şeveakov. 2005). La persoanele sănătoase, frecvenţa acestora în cavitatea bucală ajunge până la 25%, iar în intestine – până la 80%.

Din motivul predominării *Candida spp.*, la bolnavii și purtătorii de micoze, în cultură se studiază în primul rând indicele morfologic caracteristic acestei specii – *clamidosporii*. Cu acest scop se efectuează însămânțarea în striuri întrerupte pe medii de agar-agar cu orez: la 20 g de orez alb se adaugă 1 litru de apă din robinet, se aduce până la fierbere și se ține la un foc mic 45 min. Amestecul se filtrează și volumul filtratului se aduce cu apă până la 1 litru. Se introduc 18-20 g de agar și amestecul se încălzește până la topirea acestuia. Amestecul omogenizat se toarnă în eprubete care se introduc la temperatura de 120°C pentru 15 min (88). O parte din însămânțări se acoperă cu o lamelă flambată. Însămânțările se incubează la temperatura de 37°C sau 22°C.

Marea majoritate a tulpinilor de *Candida spp.* formează clamidospori peste 12-24 ore, mai rar peste 48 ore. Depistarea clamidosporilor permite identificarea culturii ca *Candida spp.* și stoparea cercetărilor ulterioare (V.G. Kubasi). Culturile, la care nu s-au depistat clamidospori, sunt studiate după mai mulți indici.

Unul dintre dezavantajele metodelor morfologice este sensibilitatea lor limitată la biopsia endoscopică. M.A. Șeveakov (2005) afirmă că cleștele biopsionic permite de a recolta pentru studiu un fragment în miniatură de țesut, de aceea probabilitatea depistării indicelui informativ la o singură biopsie este foarte redusă.

Activitatea fermentativă se determină pe mediile obișnuite ale „seriei polimorfe” sau în autolizul levuric, în care concentrația glucidelor trebuie să constituie 2%. Incubarea se efectuează la temperatura de 25-28°C. Unele tulpini pot provoca fermentarea doar peste 10-20 de zile, de aceea, pentru accelerarea procesului se recomandă folosirea mediilor cu agar-agar (0,1-0,15% de agar-agar), timpul de fermentare reducându-se până la 2 zile (V.G. Kubasi).

*Proprietățile biochimice ale ciupercilor* sunt determinate după:

- 1) caracterul fermentării zaharurilor (formarea gazelor): glucozei, maltozei, zaharozei, lactozei;
- 2) caracterul asimilării acestor zaharuri pe medii unde acestea sunt unica sursă de nutriție glucidică a ciupercilor;
- 3) caracterul asimilării unor surse de azot  $[(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4, \text{peptonă}, \text{uree}, \text{KNO}_3]$  (tab. 9, 10).

## Proprietățile fermentative ale speciilor din genul *Candida*

(după V.V. Menșikov, 2003; V.G. Kubasi)

Mediul Ghiss		Se toarnă câte 5-10 ml în eprubete cu plută și se sterilizează la temperatura de 110°C timp de 20 min. Se însămânțează cu cultură de ciuperci levurice pe mediu nutritiv dens și se incubează la temperatura de 20-30°C până la 7 zile. Fermentarea zaharurilor de către cultura cercetată se manifestă prin modificarea pH-ului mediului și formarea gazului (pluta se ridică la suprafață).
Peptonă	10 g	
NaCl	5 g	
Indicatorul Andrede	10 g	
Glucid	20 g	
Apă	1 l	

Denumirea speciei de <i>Candida</i>	Zaharurile					
	glucoză	maltoză	zaharoză	lactoză	galactoză	tregaloză
1. <i>C. albicans</i>	+	+	-(+)	-	+	+
2. <i>C. tropicalis</i>	+	+	+(-)	-	+	+
3. <i>C. krusei</i>	+	-	-	-	-	-
4. <i>C. kefir (pseudotropicalis)</i>	+	-	+	B	+	-
5. <i>C. parapsilosis</i>	+	-(+m)	-(+c)	-	B	-
6. <i>C. guilliermondii</i>	+	-	+	-	B	+
7. <i>C. catenulata</i>	B	-	-	-	-	-
8. <i>C. glabrata</i>	+	-	-	-	-	+(-c)
9. <i>C. lambica</i>	+	-	-	-	-	-
10. <i>C. lusitaniae</i>	+	-(+B,C)	+(+m)	-	B	+
11. <i>C. rugosa</i>	-	-	-	-	-	-
12. <i>C. utilis</i>	+	-	+	-	-	-
13. <i>C. viswanathii</i>	+	+	-(+m)	-	+(m)	+(+c)
14. <i>C. zeylanoides</i>	-(+m)	-	-	-	-	-(+m)

Semne convenționale:

+(-) - reacție pozitivă, la unele tulpini - negativă

-(-) - reacție negativă, însă la unele tulpini - pozitivă

B - activitatea variază la diferite tulpini

c - reacție slab exprimată

m - reacție lentă, se manifestă peste 7 zile

**Capacitatea de asimilare a ciupercilor din genul *Candida***

(după V.V. Menşikov, 2003; V.G. Kubasi)

Baza azotată levurică		Ingredientele se topesc, se toarnă în eprubete într-un volum de 15 ml și se sterilizează în autoclav la temperatura de 115°C 15 min. În mediul topit, răcit până la 45°C, se adaugă 5 picături de suspensie dintr-o anumită colonie cu pipete pasteurizate (Paster). Mediile însămânțate se toarnă în cutii Petri. Discurile de hârtie cu zaharuri se repartizează pe suprafața agarului răcit. Cutiile Petri se incubează la temperatura de 27-30°C timp de 48 ore. Dacă cultura asimilează un compus sau altul, în jurul discului se formează zona de creștere. Pentru pregătirea discurilor de zaharuri se taie din hârtie de filtru cercuri cu diametrul de 5 mm și se amplasează pe sticlă. Deasupra se picură soluție concentrată de zaharuri. Se înlătură surplusul de soluție și discurile se usucă la temperatura de 37°C.
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1 g	
MgSO <sub>4</sub>	0,5 g	
NHSO <sub>4</sub>	5 g	
Agar-agar	~25g	
Apă distilată	1	

Speciile de <i>Candide</i>	Sursele de nutriție							
	Galactoză	Zaharoză	Maltoză	Celobioză	Tregaloză	Lactoză	Melibioză	Rafinoză
1. <i>C.albicans</i>	+	±	+	-	+	-	-	-
2. <i>C.tropicalis</i>	+	±	+	B	+	--	-	--
3. <i>C.krusei</i>	-	-	--	-	-	-	-	--
4. <i>C.kefyr</i>	+	+	--	B	B	+	-	+
5. <i>C.parapsilosis</i>	+	+	+	-	+	-	--	-
6. <i>C.guilliermondii</i>	+	+	+	+	+	-	+	+
7. <i>C.catenulata</i>	+	-	+	-	-	-	-	-
8. <i>C.glabrata</i>	-	-	--	-	+	-	-	-
9. <i>C.lambica</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
10. <i>C.lusitaniae</i>	B	+	+	+	+	--	-	--
11. <i>C.rugosa</i>	+	-	-	-	-	--	-	-
12. <i>C.utilis</i>	-	+	+	+	+	--	--	+
13. <i>C.viswanathii</i>	+	+	+	+	+	-	-	-
14. <i>C.zeylanoides</i>	B	-	-	B	+	-	-	-



## Capacitatea de asimilare a ciupercilor din genul *Candida*

(continuare)

Sursele de nutriție Speciile de <i>Candida</i>	Melezitoză	Amidon	$\alpha$ -xiloză	Glicerină	Eritritol	$\alpha$ -Manit	$\alpha$ -Glucitol	Salicină
1. <i>C.albicans</i>	B	+	+	B	-	+	+	-
2. <i>C.tropicalis</i>	B	+	+	B	-	+	+	B
3. <i>C.krusei</i>	-	-	-	+	-	-	-	-
4. <i>C.kefyr</i>	-	-	B	B	-	B	B	B
5. <i>C.parapsilosis</i>	-	-	+	+	-	+	+	-
6. <i>C.guilliermondii</i>	+	-	+	+	-	+	+	+
7. <i>C.catenulata</i>	-	+	+	+	-	+	+	-
8. <i>C.glabrata</i>	-	-	-	B	-	-	-	-
9. <i>C.lambica</i>	-	-	+	+	-	-	-	-
10. <i>C.lusitaniae</i>	+	-	+	+	-	+	+	-
11. <i>C.rugosa</i>	-	-	B	B	-	+	+	-
12. <i>C.utilis</i>	+	-	+	+	-	B	-	+
13. <i>C.viswanathii</i>	+	+	+	+	-	+	+	+
14. <i>C.zeylanoides</i>	-	-	-	+	-	+	+	B

Semne convenționale:

B – simptom ce variază la diferite tulpini

+/- – simptom pozitiv la majoritatea tulpinilor și doar la unele negativ

Cercetătorii francezi au comparat rezultatele determinării a 560 de tulpini de ciuperci din genul *Candida* prin metoda clasică și cu ajutorul a 6 sisteme automatizate. Procentul coincidențelor a variat de la 68-75% până la 87-93% (V.G. Kubasi).

În baza datelor despre particularitățile morfologice și biochimice ale ciupercilor obținute pe această cale se efectuează identificarea lor după determinant (D. Satton, A. Fottergill și M. Rinaldi. 2001).

Au fost elaborate un șir de sisteme automatizate de identificare a ciupercilor din genul *Candida* (V.G. Kubasi), bazate pe determinarea capacității asimilatorii a culturilor studiate. Există medii cromogene („CandiSelect”, „Albicans ID”) pentru evidențierea culturii primare, cu determinarea concomitentă a speciilor *Candida*, și sistemul-test („Fongiscreen 4H”, „Auxacolor”, „BBL Mycotube”) ce permite identifi-

carea rapidă, timp de 4 ore sau 2-3 zile, a speciilor din genul *Candida* (V.V. Menşikov, 2003). Fiecare alveolă conține o anumită sursă de nutriție, iar însămânțările se incubează la temperatura de 30°C timp de 24 ore. Tulburarea mediului indică asimilarea sursei date de nutriție. Rezultatele testărilor se înregistrează fotometric.

La computer, după principiul numeral-codat, se determină specia ciupercii. Însă majoritatea speciilor de ciuperci patogene pentru om din genul *Candida* pot fi identificate și fără aplicarea testului asimilator (V.G. Kubasi).

### 4.3. CERCETĂRI SEROLOGICE

Până la punerea în evidență a caracterului schimbărilor specifice, e necesar a folosi diferite teste imunologice, orientate spre depistarea anticorpilor ce diferă după parametrii fizico-chimici și particularitățile biologice. În acest scop pot fi folosite reacțiile de aglutinare, de hemaaglutinare indirectă, de precipitare în gel (V.Ia. Kunelskaia, 1989). Pentru concretizarea diagnosticului de micoză (A.I. Kriukov, A.B. Turovski ș.a., 2005) se utilizează următoarele cercetări serologice:

- reacția de aglutinare
- reacția imunofluorescenței cu antigenele ciupercilor
- probele cutanate-alergice

Reacția se consideră veridic pozitivă la o diluție a serului de până la 1:200.

Pentru reacția de aglutinare a particulelor de latex, sensibilizate de antigenele somatice, este considerat diagnostic titrul 1:8; la bolnavii cu imunosupresie pronunțată valoare diagnostică are majorarea de 4 ori a titrului (88).

Pentru identificarea antigenelor ciupercii se folosesc particulele de latex sensibilizate de anticorpi. Pentru evitarea rezultatelor falspozitive, în ser trebuie să lipsească factorul reumatoid.

Reacția imunofluorescenței indirecte se consideră pozitivă la o lumeniscență de 4<sup>+</sup>, 3<sup>+</sup>, 2<sup>+</sup> și la creșterea titrului anticorpilor (A.I. Kriukov, A.B. Turovski ș.a., 2005). O valoare diagnostică înaltă are reacția de imunoluminescență indirectă. La majoritatea persoanelor sănătoase

intensitatea ei constituie 1:10-1:20, valoare diagnostică prezentând titrul 1:80 și mai mult (V.G. Kubasi).

În caz de utilizare a imunoelectroforezei opuse, evidențierea a 2 sau mai multe arcuri ale precipitării are valoare diagnostică. La persoanele sănătoase, precum și la bolnavii cu candidoză superficială, arcurile precipitării, de regulă, lipsesc (V.G. Kubasi).

Importanță diagnostică mai mare decât titrarea anticorpilor are determinarea în ser a antigenelor ciupercii, îndeosebi a celor citoplasmatice. Determinarea antigenelor se complică prin formarea în ser a complexelor imune. Antigenele polizaharidice se eliberează din aceste complexe prin fierbere, pentru cele proteice metodele de separare încă nu au fost elaborate (V.G. Kubasi).

Prin metoda cromatografiei gazo-lichide în ser se determină unii metaboliți ai ciupercii – manoză și arabinitolul.

Determinarea conținutului arabinitolului se bazează pe capacitatea unor specii (*C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis*, *C.parapsilosis*) de a sintetiza această substanță (V.G. Kubasi).

Într-un șir de cazuri, pentru stabilirea diagnosticului, e necesar de a efectua cercetări alergologice și histologice.

În otomicoză cele mai informative sunt (după V.Ia. Kunelskaia, 1989) reacțiile de aglutinare și de leucocitoliză care permit a pune în evidență sensibilizarea micogenă a organismului.

Rezultatele reacțiilor serologice și cutanat-alergice trebuie analizate doar în complex cu datele cercetărilor micologice și manifestările clinice ale micozei (79). De exemplu, sensibilitatea metodei AIF în candidoza regiunilor superioare ale tubului digestiv constituie 89,6%, iar specificitatea – 89,1%.

Limitările după sensibilitate ale metodei serologice sunt corelate cu inhibarea răspunsului umoral la antigenele *Candida spp.* în condițiile imunodeficitului ca una din pârgھیile patogenezei procesului micotic invaziv (după M.V. Şeveakov, 2005).

#### 4.4. ALGORITMUL CERCETĂRII MATERIALULUI PATOLOGIC ÎN CAZ DE SUSPECTARE A CANDIDOZEI

Acest algoritm a fost propus de V.V. Menșicov (2003) și este expus schematic în fig. 27.

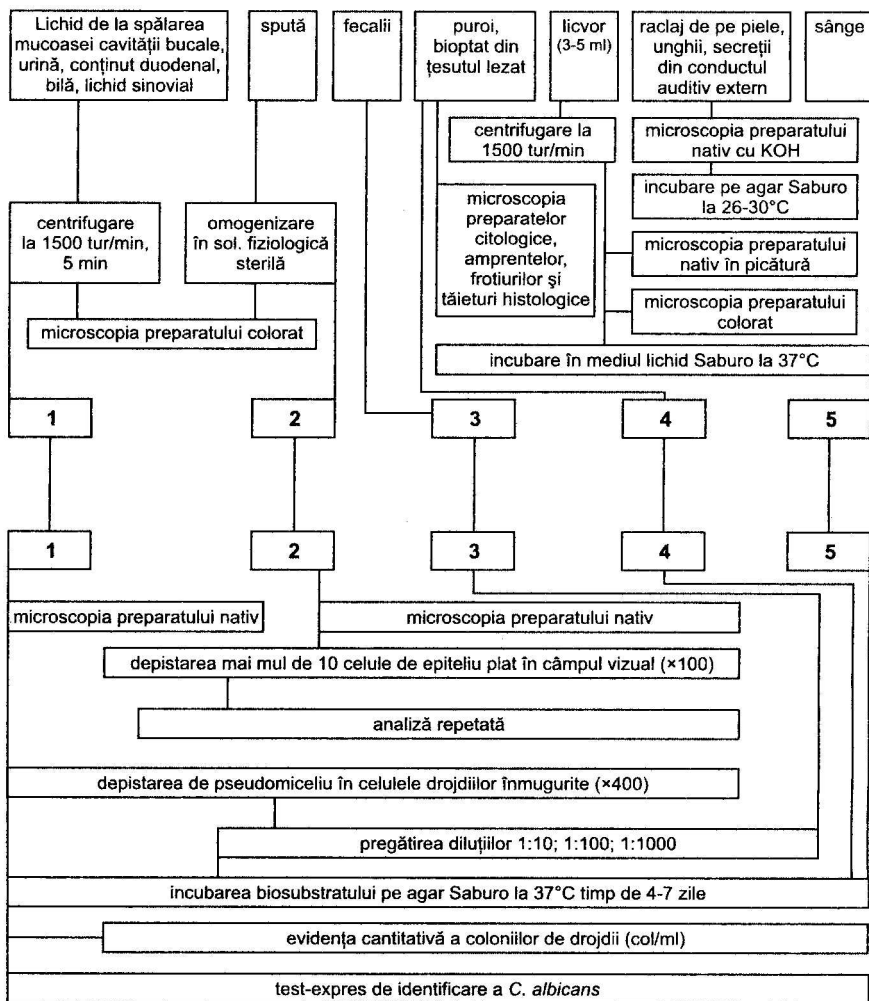


Fig. 27. Algoritmul cercetării materialului patologic în caz de suspectare a candidozei (după V.V. Menșicov, 2003).

#### 4.5. ALGORITMUL CERCETĂRII MATERIALULUI PATOLOGIC ÎN CAZ DE SUSPECTARE A ASPERGILOZEI

În fig. 28 este expus schematic algoritmul cercetării materialului patologic în caz de suspectare a aspergilozei propus de V.V. Menşikov (2003).

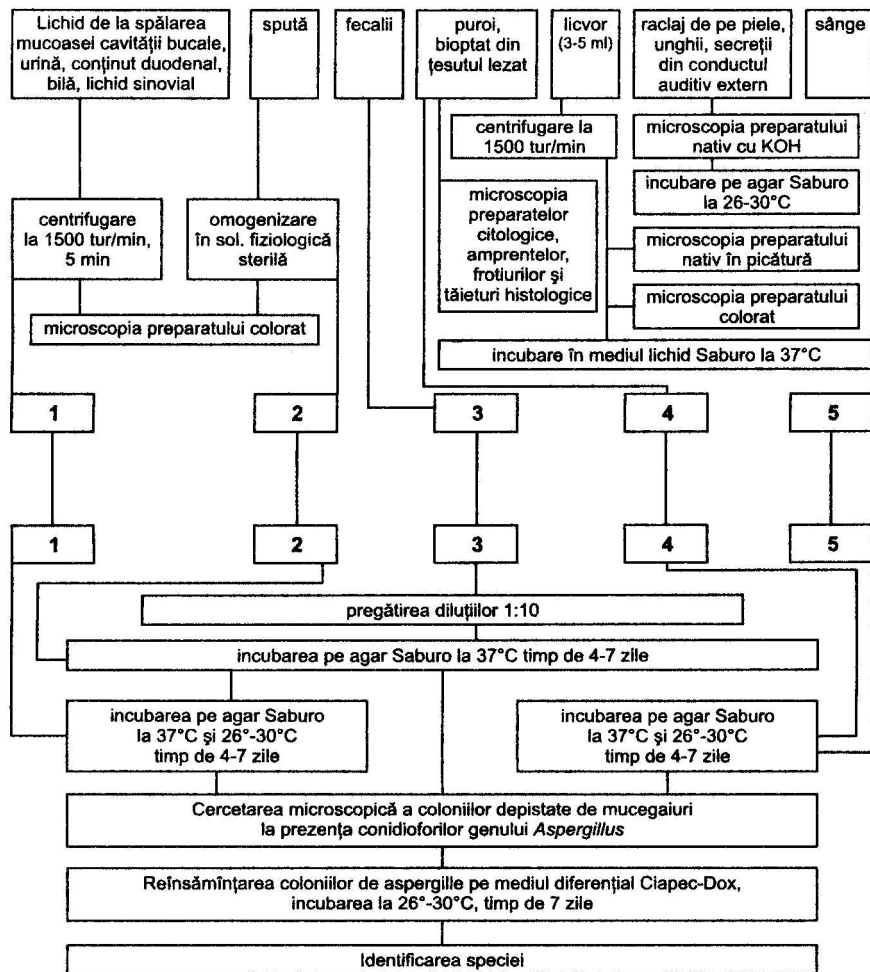


Fig. 28. Algoritmul cercetării materialului patologic în caz de suspectare a aspergilozei (după V.V. Menşikov. 2003).

#### 4.6. CRITERII DE DIAGNOSTIC DE LABORATOR AL CANDIDOZELOR

V.G. Kubasi propune următoarele *criterii de diagnostic de laborator al candidozelor*:

- 1.\* Depistarea agentului patogen în lichide sterile (sânge, licvor), în punctatele cavităților închise (cavitatea pleurală și abcesele ce nu contactează cu suprafața pielii și a mucoaselor), precum și în materialul biopsic (histologic sau prin metoda însămânțării).
2. Depistarea în materialul patologic a formei filiforme de *Candida* (miceliului propriu-zis sau a pseudomiceliului).
- 3.\* Izolarea repetată din focare în cantități mari a uneia și aceleiași specii de ciuperci (mucoase, pielea și anexele ei; abcesele ce se deschid prin fistule).
4. Depistarea în urină a ciupercilor din genul *Candida* în concentrații mari ( $10^4$  celule și mai mult în 1 ml), testul antiglobulinic pozitiv (depistarea imunoluminiscentă a anticorpilor pe suprafața celulelor levurice).
- 5.\* Depistarea în ser a anticorpilor precipitați cu utilizarea în acest scop a antigenului citoplasmatic (imunodifuzia reconvențională, imunoelectroforeza reconvențională).
- 6.\* Depistarea în ser a antigenelor ciupercilor.
- 7.\* Diagnosticul în baza tratamentului – ameliorarea clinică, însoțită de reducerea concentrației agentului patogen în materialul patologic.

*Semne convenționale:*

\* – punctul dat se poate referi și la alți agenți patogeni.

## 5. PRINCIPIILE GENERALE ALE TERAPIEI MICOZELOR ORGANELOR ORL. ANTIMICOTICELE CONTEMPORANE

Terapia bolilor micotice ale organelor ORL capătă o importanță mare nu doar din cauza răspândirii lor tot mai largi, ci și a faptului că:

- 1) afectările micotice ale căilor respiratorii superioare și ale urechii evoluează mai grav decât alte procese inflamatorii cu aceeași localizare;
- 2) pot constitui un focar primar de micoză viscerală diseminată;
- 3) pot să devină cauza sepsisului micotic, îndeosebi în copilărie.

### 5.1. PRINCIPIILE GENERALE ALE TERAPIEI MICOZELOR ORGANELOR ORL

Tratamentul bolilor micotice ale organelor ORL prezintă anumite dificultăți și nu întotdeauna este destul de eficient, în pofida utilizării celor mai eficiente antimicotice. Cauza rezidă, în primul rând, în specificitatea procesului infecțios, deoarece ciupercile condiționat-patogene din genurile *Aspergillus*, *Candida* ș.a. provoacă boala în prezența anumitor factori favorizanți. De aceea, la tratarea acestei patologii e necesar să se țină cont de toate condițiile în care a apărut la bolnavul concret, în vederea înlăturării lor:

- anularea antibioticelor
- efectuarea unui tratament complex de asanare
- vitaminoterapie

E necesar de a depista și de a trata bolile ce au favorizat declanșarea micozei (diabetul zaharat, bolile sângelui, stările imunodeficientare, bolile gastrointestinale etc). De asemenea, se va ține cont de rolul alergiei în patogenizarea bolii, deoarece agenții patogeni ai micozelor ORL sunt alergeni puternici. Prin urmare, se va efectua o terapie desensibilizantă și se vor folosi antimicotice ce nu provoacă reacții alergice. E foarte important ca terapia micozelor ORL să includă preparate antimicotice cu acțiune fungistatică și fungicidă. Fungicita-tea preparatului, inofensivitatea în utilizare sau lipsa reacțiilor adver-

se determină, în fond, calitatea tratamentului (Miloşescu P. 1980; J.V. Stepanova, 1996; V.Ia. Kunelskaia, 2004).

Spectrul larg de preparate antimicotice nu întotdeauna este eficient, probabil din cauza rezistenţei unor specii de ciuperci patogene la mijloacele în cauză, ceea ce inevitabil conduce la maladii recidivante. De aceea, savanţii sunt în căutarea de antimicotice cu o eficacitate mai înaltă şi, totodată, inofensive (I.Ia. Şahtmeister şi N.B. Neghievici, 2000). La moment nu există un preparat şi o schemă de tratament care ar fi la fel de eficiente în toate formele clinico-etilogice de micoze.

## 5.2. EFICIENŢA UNOR PREPARATE ANTIMICOTICE ÎN TRATAMENTUL CANDIDOZELOR ŞI ASPERGILOZELOR

A.I. Kriukov, A.B. Turovski ş.a. (2005) au studiat eficienţa unor preparate antimicotice în tratamentul candidozelor şi aspergilozelor. Rezultatele obţinute sunt prezentate în tabelul 11.

Tabelul 11

### Eficienţa unor preparate antimicotice în tratamentul candidozelor şi aspergilozelor

(după A.I. Kriukov, A.B. Turovski şi alţii, 2005)

Preparatul	Genul ciupercilor	
	<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terbinafină</li> <li>• Fluconazol (se marchează obişnuinţa faţă de Fluconazol a speciilor <i>Candida krusei</i>, <i>Candida glabrata</i>)</li> <li>• Intraconazol</li> <li>• Natamicină</li> </ul>	eficienţa este mai înaltă în cazul tratamentului sistemic	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraconazol</li> </ul>		eficienţa este mai înaltă în cazul tratamentului sistemic

Particularităţile farmacocinetice şi farmacodinamice ale mijloacelor antimicotice contemporane permit aplicarea specifică a fiecăruia în terapia micozelor urechii, gâtului, nasului (A.Iu. Sergheev, O.L. Ivanov, lu.V. Sergheev, V.N. Larionova şi P.V. Kamennâh, 2001).



### 5.3. CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIMICOTICE (SISTEMICE)

(după Gh. Mușet, 2002; V. Sturza, Gh. Mușet, E. Salaru, 2003;  
A.I. Kriukov, A.B. Turovski și alții, 2005; [www.chuvsvu.ru](http://www.chuvsvu.ru))

#### 1. Poliene:

- Amfotericina B (1956)
- Amfoglucamina
- Levorina
- Nistatina
- Pimafucina

#### 2. Azoli:

##### (a) Amidazoli:

- Miconazol (Daktarini) (1969)

##### (b) Triazoli:

- Intraconazol (1980)
- Fluconazol (1982)

#### 3. Alilamine

- Terbinafina (1990)

#### 4. Morfoline:

- Amorolfina (1989)

#### 5. Altele:

- Flucitozina (Ancotil) (derivați pirimidinici)
- Griseofulvina (1958)
- Iodură de potasiu (1811) (17, 50, 76, 94)

### 5.4. MECANISMELE ACȚIUNII PREPARATELOR ANTIMICOTICE

În 1994 Vanden Bossche H., Marichal P. și Odds F. au enumerat mecanismele acțiunii preparatelor antimicotice (*tab. 12*). La modul ideal, preparatul antimicotic sistemic trebuie să posede o acțiune terapeutică maximal de largă ce ar asigura acțiunea concomitentă asupra diverselor grupe de ciuperci.

Colectivul de autori alcătuit din A.Iu. Sergheev, O.L. Ivanov, Iu.V. Sergheev, V.N. Larionova și P.V. Kamennâh, menționează existența a 2

varietăți de mijloace antimicotice: lipofile și hidrofile. *Preparatele lipofile* (dintre preparatele contemporane – Terbinafina, Intraconazolul) pătrund în piele mai cu seamă împreună cu secretul glandelor salivare și, practic, nu se depistează în secretul glandelor sudoripare, se acumulează în piele și se elimină lent din ea. *Preparatele hidrofile* posedă caracteristici diametral opuse (A.Iu. Sergheev, O.L. Ivanov, Iu.V. Sergheev, V.N. Larionova și P.V. Kamennâh, 2001).

Ținta acțiunii antimicoticelelor contemporane este membrana celulară a ciupercilor care conține fosfolipidul ergosterol. Ergosterolul reglează fluiditatea membranei micotice și joacă un rol esențial în păstrarea integrității structurale și permeabilității acesteia, precum și a funcțiilor fermenților membrano-legați (P.G. Boguș, L.B. Vajbin și V.M. Leșenco, 2000). Dereglarea biosintezei ergosterolului conduce la încetinirea creșterii celulei ciupercii până la peirea ei (P.G. Boguș, L.B. Vajbin și V.M. Leșenco, 2000) (5) (vezi fig. 1).

*Tabloul 12*

**Mecanismele acțiunii preparatelor antimicotice**

(după Vanden Bossche H., Marichal P. și Odds F., 1994)

Ținta	Clasa chimică	Agentul antimiotic
Sinteza ADN/ARN	Pirimidine	Flucitozină
Membrana celulară Sinteza ergosterolului	Poliene	Amfotericina B, Nistatina
Scvalenoepoxidaza	Alilamine	Naftifină*, Terbinafină
14a-demetilaza	Azoli: – imidazol – triazol – bitriazol	Clotrimazol*, Econazol*, Chetoconazol, Miconazol, Voriconazol, Pozaconazol
D <sup>14</sup> -reductaza/D <sup>7</sup> D <sup>8</sup> -izomeraza	Morfoline	Amorolfină*
Mitoza		Grizeofulvină
Sinteza 1,3-b-D-glucanului	Echinocandide	Caspofunghină
Sinteza chitinei	Nicomicină	Nicomicină K, Z, T
Peretele celular	Pradimicină	BMS-181184
Factorul elongației 2	Soldarine	GM-193663 GM-237354

*Semne convenționale:*

\* preparate pentru uz extern.

## 5.5. CARACTERISTICA PREPARATELOR ANTIMICOTICE SISTEMICE

Într-o serie de lucrări științifice, recomandări metodice, reviste medicale practice pot fi găsite caracteristicile preparatelor antimicotice sistemice (J.V. Stepanova, 1996; M. Luca, 1997; V.M. Leșcenko și G.M. Leșcenko, 1998; Iu.K. Skripkin, 1999; G.A. Samsâghina, 2000; I.Ia. Șahtmeister și N.B. Neghievi, 2000; P.Ci. Boguș ș.a., 2000; A.Iu. Serghiev ș.a., 2001; N.F. Danilevski ș.a. 2001; Gh. Mușet, 2002; I.V. Ciumițeva, 2002; T.N. Burkutbaeva, 2002; V. Sturza ș.a., 2003; S.G. Vahrușev ș.a. 2004; V.Ia. Kunelskaia, 2004, 2005; A.I. Kriukov ș.a., 2005; V.S. Mitrofanov) (tab. 13).

Tabelul 13

### Caracteristica preparatelor antimicotice sistemice

Preparatul	Efectul acțiunii	Mecanismul acțiunii	Dozele	Schema de aplicare	Efecte adverse
<b>Terbinafină</b> (Terbizil, Lamizil)	fungicid, fungistatic – față de <i>Candida</i> <i>alb.</i>	blochează sinteza ergosterolului prin inhibarea scvalenepoxidazei, ferment care nu face parte din familia citocromului P-450	micozele unghiilor – 250 mg/zi, onicomicoza mâinilor, 6-12 săpt., a picioarelor – 12-16 săpt., copii până la 20 kg – 62,5 mg/zi, până la 40 kg – 125 mg/zi, > 40 kg – 250 mg/zi	redușă	risc minim
<b>Fluconazol</b> (Micosist, Diflucan, Fungiton)	fungistatic	inhibă 14-alfadimetilaza, ferment care transformă lanosterolul în dimetilanosterol, evitând astfel formarea ergosterolului	Onicomicoza mâinilor, 150 mg/săpt., 3-6 săpt., onicomicoza picioarelor – 150 mg/săpt., 6-12 săpt. (sau 300 mg/săpt.) – 9 luni, copiilor – inclusiv nou-născuților 3-5 mg/kg pe săpt.	puls-terapia (1 o dată pe săptămână)	risc minim
<b>Chetoconazol</b> (Nizoral)	fungicid	inhibă lanosterol 14-dimetilaza citocromului P-450 și transformă lanosterolul în ergosterol	onicomicoza mâinilor -200 mg/zi – 4-6 luni, a picioarelor – 200 mg/zi, 8-12 luni	standard	risc maxim
<b>Intraconazol</b> (Orungal)	fungicid (în cazul unei concentrații majore), fungistatic	frânează sinteza ergosterolului prin blocarea fermentului lanosterolului C-14 alfadimetilaza (depinde de citocromul P-450)	onicomicoza mâinilor – 400 mg (200 mg de 2 ori pe zi) 9 săpt./lună (2 luni) onicomicoza picioarelor – 400 mg/zi (200 mg de 2 ori pe zi) + 1 săpt./lună (3-4 luni) interval dintre schemele de tratament este de 3 săpt.	puls-terapia (1 dată pe săptămână + lună)	risc minim

## 1. POLIENELE

(după M.Luca, 1997; G.A. Samsâghina, 2000; N.F. Danilevski, 2001; I.V. Ciumiceva, 2002; V. Sturza, 2003; V.S. Mitrofanov)

### **Amfotericina B (praf, unguent)**

Este produsă de actinomicetul *Streptomyces nodosus*. Preparat cu un larg spectru de acțiune antimicotică. Este eficient în formele diseminate cronice și granulomatoase ale *candidozei*, *micozele tip mucegai*, *blastomicoze*.

Amfotericina B pătrunde aproape în toate organele și țesuturile, cu excepția SNC. Se caracterizează prin capacitate pronunțată de cumulare și o farmodinamică nedirijabilă care se manifestă deja după 2-3 administrări, îndeosebi la nou-născuți.

În legătură cu faptul că Amfotericina B practic nu pătrunde prin bariera hematoencefalică, în maladiile SNC este administrată nemijlocit prin căile licvorice, intratecal sau intraventricular, în funcție de localizarea procesului inflamator.

**Formele lipid- asociate ale Amfotericinei B.** Formele lipid- asociate ale Amfotericinei B sunt elaborate cu scopul reducerii nefrotoxicității Amfotericinei B tradiționale.

Amfotericina B în complexe lipidice sau lipozomi posedă activitate antifungică comparabilă cu Amfotericina B tradițională, deosebinduse prin calitățile farmacologice și toxicologice.

Complexele lipidice ale Amfotericinei B (Abelcet, AbelcetF) sunt constituite după tipul membranei cu 2 fețe în formă de panglică. Dispersia coloidală a Amfotericinei B (Amfotec, Amfotec F, Amfocil D) reprezintă complexe de colesterolul sulfat cu Amf-B în formă de discuri, iar Amfotericina B propriu-zisă lipozomală (Ambizom, AmbisomeF) – compuși în formă de microsferă (tab. 14).

Tabelul 14

### **Caracteristica formelor lipid- asociate ale Amfotericinei B**

Preparatul	Forma	Conținutul de Amf-B (%)	Dozarea (mg/kg)
Complexul lipid Amf-B	în formă de panglică	33	Până la 5
Dispersia coloidală Amf-B	Discuri	50	Până la 7
Forma lipozomală Amf-B	Bile	10	Până la 5

Eficiența tratamentului cu Amfotericina B în cazul formelor grave de *candidoză* constituie 70-80%. Preparatul e mai puțin eficient în *candidoza* SNC. Este comercializată în flacoane a câte 50 000 U pentru injecții i/v în complex cu sol. glucoză de 5% (solvent), precum și sub formă de praf pentru inhalări și unguent în tuburi a câte 15 și 30 g. Se administrează i/v, în perfuzie, timp de 2-4 ore, concentrația recomandată de substanță activă – 0,1 mg/ml.

Doza de probă – 1 mg – se diluează în 20-50 ml sol. glucoză de 5% și se administrează timp de 20-30 min sub controlul TA, pulsului, temperaturii peste fiecare 30 min, timp de 2-4 ore. În caz de toleranță bună se recomandă o doză zilnică de 0,25-0,3 mg/kg, în funcție de gravitatea maladiei. Copiilor li se administrează i/v, la început câte 0,25-0,3 mg/kg pe zi în sol. glucoză de 5% timp de 6 ore: ținând cont de toleranță, doza treptat se mărește (de regulă, cu 0,125-0,25 mg/kg în fiecare zi sau peste o zi) până la doza maximă de 1 mg/kg.

Pentru inhalări sol. este preparată ex. tempore: 50 000 U (conținutul flaconului) se diluează în 10 ml apă pentru injecții, se adaugă 10-15 picături de glicerină. Inhalările aerosolice se efectuează 1-2 ori pe zi câte 10-20 min. Cura de tratament cuprinde 10-15 ședințe, cura repetată – peste 7-10 zile.

### **Amfoglucamină (tab.)**

Este un preparat solubil în apă al Amfotericinei B recomandat pentru uz intern. Preparatul se absoarbe bine din tractul gastrointestinal și se aplică în candidozele TGI, prezența purtătorilor de *candidoză*, *candidoză* viscerală, *coccidioidoză*, *criptococcoză*, *cromomicoză*, *histoplasmoză*, *blastomicoză*, *micozele* de tip mucegai.

Dozele prescrise:

- copiilor până la 2 ani: 25 000 U, de 2 ori/zi după mâncare
- de la 2 până la 6 ani: 100 000 U
- de la 6 până la 9 ani: 150 000 U
- de la 9 ani: 200 000 U
- celor mai mari de 14 ani: de la 200 000 până la 500 000 U

Cura de tratament: de la 10-14 zile până la 3-5 săptămâni.

È necesar de a urmări starea rinichilor. În caz de apariție a proteinelor în urină sau de ridicare a nivelului azotului restant mai sus de 30 mmol/1, administrarea Amfoglucamei se suspendează.

### **Nistatină (tab., unguent)**

Nistatina este activă față de *ciupercile levurice, aspergil, geotrih, unele protozoare (amibe, leishmanii)*, fiind maxim eficientă în *candidoze*. În caz de uz intern, preparatul se asimilează prost și în tractul gastrointestinal se creează o concentrație înaltă a preparatului, suficientă pentru atingerea efectului curativ în *candidoza* mucoasei organelor digestive. Bioaccesibilitatea preparatului constituie 3-5%.

Concentrațiile fungistatice ale Nistatinei în sânge și țesuturile organelor interne sunt atinse în cazul administrării dozelor de 6000-8000 U și mai mult. La administrare internă preparatul exercită acțiune locală, limitată la cavitatea bucală și tractul gastrointestinal. La administrare locală (se asimilează slab de către mucoasele cavității bucale) se formează concentrații înalte în focarele de afectare.

#### **Dozele recomandate:**

- copiii până la 1 an: câte 100 000-125 000 U de 4 ori pe zi
  - copiii de la 1 an până la 3 ani: câte 250 000 U de 4 ori pe zi
  - copiii mai mari de 3 ani: câte 1000 000-1 500 000 U de 4 ori pe zi
  - adulților: până la 5 000 000 U de 3-4 ori pe zi timp de 10-14 zile
  - în caz de necesitate: cura este repetată peste 2-3 săptămâni
- În candidoze generalizate, doza poate fi mărită până la 8 000 000 U.

### **Levorină (tab.)**

Preparatul este activ față de *ciupercile levurice* și unele protozoare (*Trichomonas vaginalis*). Este mai eficientă decât Nistatina în *micozele tip mucegai* ale laringelui. Este contraindicată în maladiile ficatului și ale rinichilor, poate provoca reacții alergice.

Posedă bioaccesibilitate scăzută (3-5%) în caz de aplicare enterală.

#### **Dozele zilnice:**

- pentru copii până la 2 ani: 25 000 – 30 000 U/kg

- copiilor de la 2 până la 6 ani: 20 000 – 25 000 U/kg, în 3-4 administrări
- copiilor mai mari de 6 ani: 200 000 – 250 000 U/kg 2-4 ori pe zi.

### **Micoheptină (tab.)**

Preparatul este activ contra agenților patogeni ai *micozelor profunde și sistemice, ciupercilor levurice*. Se aplică în tratamentul micozelor viscerale.

Doza recomandată: 250 000 U (250 mg) de 2 ori/zi timp de 10-14 zile.

### **Pimafucină (Natamicină) (tab.)**

Antibiotic polienic antimicotic din grupa macrolidelor cu un spectru larg de acțiune. Exerciță acțiune fungicidă față de majoritatea ciupercilor patogene *levurice*, îndeosebi din genul *Candida*. Nu este absorbit în tractul gastrointestinal și nu este toxic. Pastila este acoperită cu înveliș rezistent la acizi. Nu trebuie mărunțită.

Se administrează câte 1 pastilă de 2-4 ori pe zi.

## **2. AZOLI**

(după M. Luca, 1997; V.M. Leșcenko și G.M. Leșcenko, 1998; G.A. Samsâghina, 2000; N.F. Danilevski, 2001; I.V. Ciumiciova, 2002; Groll A.N., 2002; V.Ia. Kunelskaia, 2005; V.S. Mitrofanov, V.V. Berezniuk și A.V. Zaițev)

Acționează inhibant asupra fermenților citocromului P-450, C-oxidazei și C-14-dimetilazei celulelor micotice ceea ce conduce la:

- frânarea selectivă a biosintezei ergosterolului și a acizilor grași din componența peretelui celular al ciupercii,
- dereglarea permeabilității celulelor micotice,
- acumularea preparatului aerosolic în celulă
- modificarea fluidității membranei celulei în creștere,
- intensificarea fagocitozei,
- stoparea creșterii celulei micotice,

Spectrul activității azolilor antifungici și farmacocinetica comparativă a azolilor a fost studiată de V.S. Mitrofanov folosind datele publicate de Graybill I.R. (1989) (tab. 15, 16).

## Spectrul activității azolilor

(după Graybill J.R., 1989)

Agentul patogen	Preparatul	Chetoconazol	Intraconazol	Fluconazol
<i>Candida albicans</i>		++	+++	++++
<i>C.tropicalis</i>		++	++	++
<i>C.krusei</i>		+	++	+
<i>C.glabrata</i>		+	++	+
<i>C.parapsilosis</i>		++	+++	++++
<i>Criptococcus neoformans</i>		+	++	+++
<i>Aspergillus spp.</i>		0	+++	0
<i>Fusarium spp.</i>		0	<	<
<i>Pseudallescheria boydii</i>		+	+++	++
<i>Klasa Zygomycetes</i>		0	0	0
<i>Reînoirea feogifomicozelor</i>		+	+++	+
<i>Histoplasma capsulatum</i>		++	++++	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>		++	+++	+++
<i>Coccidioides immitis</i>		++	+++	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>		+	++++	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>		+++	++++	++
<i>Penicillium marneffei</i>		+	++++	+

## Farmacocinetica comparativă a azolilor

(după Graybill J.R., 1989)

Parametrii	Chetoco-nazol	Intracona-zol	Fluconazol	Vorico-nazol
Concentrația maximă după administrarea a 200 mg (mkg/ml)	3-5	1,0	10	1-2,5
Clearance	ficatul	ficatul	rinichii	ficatul
Perioada de semieliminare	1-4	21-37	27-37	6-24
Administrarea	per os	per os	per os/i/v	per os/i/v
Influența asupra absorbției în caz de administrare per os:				Se administrează pe nemâncate
- aciditatea	+++	++	0	
- hrana grasă	+	+++	0	



## **Chetoconazol (Nizoral) (imidazoli) (pastile, cremă, șampon)**

Preparat cu acțiune fungicidă și fungistatică față de:

- dermatofite (*Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum spp.*) ce provoacă micoze superficiale
- levuri (*Candida spp.*, *Pityrosporum spp.*, *Torulopsis*, *Cryptococcus spp.*) ce provoacă blastomicoză
- ciuperci dimorfe și superioare (eumicete) ce provoacă micoze sistemice
- coci gram-pozitivi (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*)

Chetoconazolul are o bioaccesibilitate bună. Se prescrie pentru uz intern, deoarece este asimilat bine din tractul gastrointestinal, concomitent se creează o concentrație înaltă a preparatului în sânge și în majoritatea organelor și țesuturilor organismului. Excepție face SNC: Chetoconazolul nu pătrunde prin bariera hematoencefalică și de aceea nu poate fi folosit în *candidoza SNC*.

Dozele recomandate:

- nou-născuților și copiilor de vârstă mică: câte 2,5-5 mg/kg 1 dată în zi
- copiilor cu masa corporală de 20 kg: 50 mg/zi
- copiilor cu masa corporală de 20-40 kg: 100 mg/zi
- copiilor cu masa corporală peste 40 kg: 200 mg/zi
- adulților: 200-400 mg/zi.

Chetoconazolul se administrează în timpul alimentației, de preferat la dejun.

Durata tratamentului:

- candidoza cavității bucale: 5-10 zile
- candidoza sistemică: 1-2 luni
- alte micoze sistemice: 2-6 luni
- candidoza cronică a pielii și mucoaselor: 6-12 luni (*tab. 13*).

După dispariția simptomelor clinice ale maladii, tratamentul se continuă până la obținerea rezultatului negativ al cercetării micotice.

În cazul administrării Chetoconazolului nu se dezvoltă rezistență secundară la ciuperci și nu pătrunde în curentul sangvin în caz de administrare locală.

### **Miconazol (Dactarin) (imidazoli) (pastile)**

După mecanismul de acțiune antimicotică se apropie de Nizoral, însă, spre deosebire de acesta, poate fi prescris intern și intravenos. Capacitatea Miconazolului de a pătrunde prin bariera hematoencefalică nu depășește 10-40% din nivelul preparatului în plasma sângelui.

Dozele recomandate:

- copiilor până la 2 ani: câte 60 mg de 2 ori pe zi
- copiilor de la 2 până la 6 ani: câte 120 mg de 2 ori pe zi
- copiilor de la 6 ani: câte 120 mg de 4 ori pe zi
- adulților: câte 120-240 mg de 4 ori pe zi

### **Intraconazol (Orungal) (triazoli) (pastile)**

Preparat cu spectrul larg de acțiune. Este activ față de *dermatofite* și *pseudolevuri*, *ciupercile de tip mucegai*.

Preparatul este recomandat:

- în micozele sistemice și topice: câte 0,1 g (1 capsulă) pe zi timp de 15 zile
- în candidozele sistemice: câte 0,1-0,2 g, 1 dată pe zi timp de 3 săptămâni până la 7 luni. În caz de necesitate, doza este majorată până la 0,2 g de 2 ori pe zi
- în dermatomicozele:
  - câte 100 mg o dată pe zi timp de 15 zile
- în onicomicozele:
  - câte 200 mg o dată pe zi timp de 3 luni.

În candidoza orofaringiană, la copiii mai mari de 5 ani poate fi folosită doza de 2,5 mg/kg de 2 ori pe zi timp de 15 zile (Groll A.N., Wood L., Roden M, Michiene P., Chiou C.C., Townley EL, Dad U Piscitelli S.C., Walsh T.J., 2002) (tab. 13).

### **Diflucan (Fluconazol, Micoflucan) (triazoli) (capsule, flacoane)**

Diflucanul e activ față de ciupercile din genul *Candida* (inclusiv candidoza sistemică în caz de imunitate normală și redusă), *Cryptococcus neoformans* și *dermatofite*. Bioaccesibilitatea preparatului este înaltă. Se absoarbe ușor din tractul gastrointestinal, asigurând un efect rapid și îndelungat. Absorbția din intestin nu depinde practic de alimentație.

Nivelul în plasma sângelui atinge 90% la administrarea intravenoasă. Perioada de semieliminare constituie 30 de ore, fapt ce permite luarea preparatului 1 dată pe zi.

Diflucanul este suportat bine, nu influențează metabolismul hormonilor, pătrunde în toate mediile biologice și țesuturile organismului:

- concentrația preparatului în salivă și spută e analogă nivelului lui în plasma sângelui
- concentrația în lichidul cefalorahidian atinge 80-90% din nivelul lui în plasmă, fapt ce permite a utiliza acest preparat pentru tratamentul micozelor plămânilor și a SNC

Diflucanul este foarte eficient în:

- infecțiile micotice ale pielii
- candidoza răspândită și gravă la nou-născuți și copii de vârstă mică
- candidoza orofaringiană
- infecțiile micotice corelate cu starea imunodeficitară
- micozele endemice profunde

La copii eficiența în candidoze constituie 93,4% (Samsâghina G.A. și soaut.).

Preparatul poate fi prescris bolnavilor cu statut imun normal sau dereglat. Se utilizează pentru profilaxia recidivei orofaringiene a candidozei la bolnavii de SIDA.

Dozele recomandate:

- nou-născuților și copiilor de vârstă mică: 2,5-5 mg/kg/zi
- până la 20 kg: 50 mg/zi.
- de la 20 până la 40 kg: 100 mg/zi,
- peste 40 kg: 200 mg/zi,
- adulților: de la 200 până la 400 mg/zi.

Durata tratamentului:

- în faringita micotică cronică: 14 zile
- în amigdalita micotică cronică: 20 zile
- în candidoza orofaringiană preparatul, de regulă, este prescris câte 50-100 mg 1 dată pe zi timp de 7-14 zile (în caz de evoluție gravă - 30 zile)
- în candidoza atrofică, corelată cu purtarea protezelor dentare, preparatul se prescrie în doză de 50 mg 1 dată pe zi timp

de 14 zile în îmbinare cu mijloacele antiseptice pentru preluarea protezei

- în candidoza generalizată și formele septice se prescriu doze de 200-400 mg/zi intravenos, cu trecerea ulterioară la administrarea preparatului intern, câte 50 mg pe zi timp de 7 zile
- în esofagită, afectarea bronho-pulmonară neinvazivă, candidurie, candidoza pielii și mucoaselor doza obișnuită constituie 0,05 g/zi; tratamentul durează 14-30 zile. În cazul infecției candidozice grave a mucoaselor, doza preparatului poate fi mărită până la 0,1 g/zi
- în scopul profilaxiei micotice la bolnavii cu formațiuni maligne, doza trebuie să constituie 0,05 g o dată pe zi până când pacientul se află în grupul de risc major ca urmare a efectuării terapiei citostatice sau radioterapiei (*tab. 13*).

La bolnavii cu inhibarea pronunțată a imunității, tratamentul, în caz de necesitate, se continuă timp îndelungat.

### 3. ALILAMINELE

(după V.M. Leșcenko și L.M. Leșcenko, 1998; S.A. Burova și S.M. Talalaeva, 2000)

Se atestă influența specifică înaltă a alilaminelor asupra fermentului scualenepoxidaza ce catalizează una dintre etapele sintezei ergosterolului în celulele ciupercii, inhibând sinteza sterinelor în celula ciupercii la etapele timpurii. Interacțiunea nesemnificativă a alilaminelor cu scualenepoxidaza celulelor mamiferelor asigură caracterul inofensiv al derivaților pentru organismul omului.

**Terbinafina (Terbisil, Lamisil)** este unul dintre primele preparate din grupul alilaminelor. Este recunoscută în peste 70 de țări ale lumii, unde au fost tratați cca 8 mln de bolnavi. Exerțită acțiune fungicidă puternică asupra *dermatofitelor și non-dermatofitelor* și efect fungicid și fungistatic față de *ciupercile levurice și mucegaiuri*.

Se asimilează ușor în caz de uz intern, atingând pH-ul plasmatic în aproximativ 2 ore. Este bioaccesibil până la 70-80% indiferent de administrare – până sau după masă. Există riscul apariției unor reacții adverse, influențelor negative asupra ficatului, rinichilor,

tractului gastrointestinal. La pacienții cu disfuncția ficatului Terbinafina se elimină cu 25% mai lent, ceea ce perturbază activitatea ficatului. De aceea e necesar de a revedea dozele la pacienții cu disfuncția ficatului și rinichilor: se recomandă reducerea dozei cu până la 5%.

**Lamisilul** oferă avantaje, nu interacționează cu alte medicamente, inclusiv cu cele reducătoare de zaharuri. Se administrează timp de 2-6 săptămâni, o dată pe zi.

Dozele recomandate:

- copii cu masa corporală până la 20 kg: 62,5 mg
- copii cu masa corporală până la 20-40 kg: 125 mg
- copii cu masa corporală peste 40 kg: 250 mg
- adulților: 250 mg/zi (tab. 13)

#### 4. MORFOLINELE

(după V.M. Leșcenko și G.M Leșcenko, 1998)

Morfolinele inhibă 2 fermenți specifici pentru procesul de biosinteză a sterinelor în celula micotică (delta-14-reductaza și delta-7-8-izomeraza), deci ele influențează asupra stadiilor mai târzii ale metabolismului decât alte grupe de preparate antimicotice. Inhibând activitatea delta-7,8-izomerazei, ferment antrenat în sinteza membranelor celulelor micotice nu și a colesterolului la om, morfolinele acționează numai asupra fermentului agentului patogen, reducând astfel la minimum acțiunea lor toxică asupra omului.

Ca urmare a acțiunii morfolinelor asupra acestor fermenți se epuizează conținutul de ergosterol în membrana celulară, acumulându-se ignosterolul, fapt ce modifică permeabilitatea membranei și influențează nefavorabil procesele metabolice din celula ciupercii. Asupra ribonucleazei, dezoxiribonucleazei și sinteza proteinelor influență semnificativă morfolinele nu exercită.

#### Amorolfină (Loceril)

Preparat cu spectrul larg de acțiune. Este activ față de ciupercile din genul *Candida*, *Criptococcus*, dermatofite, ciupercile de tip mucegai și actinomicete. Preparat pentru tratamentul local (lac pentru unghii).



## 5. ALTE PREPARATE ANTIMICOTICE

(după M. Luca, 1997; V. Sturza, 2003)

### Flucitozină (Ancotil)

Preparatul este o -5-fluoro-citozină (pirimidină fluorurat). Exerci-tă acțiune fungistică asupra pseudolevurilor din genul *Candida*, pre-cum și asupra agenților patogeni ai *cromoblastomicozei*, *criptococozei*.

Ancotilul se repartizează bine în țesuturi și mediile lichide ale or-ganismului, de asemenea difundează în lichidul cefalorahidian. Volumul de distribuție după administrarea i/v constituie 0,8 l/kg. Legarea cu proteinele plasmei la nivel minim (2-4%). Concentrarea în licvor și în lichidul peritoneal este de aproximativ 75% din nivelul concentrației în ser. Circa 90% din doză se elimină de către rinichi în stare neschimbată. Aceasta circumstanță trebuie luată în considerare la stabilirea dozei.

### Grizeofulvină

A fost descoperită în anul 1939 ca metabolit ce se acumulează în cultura de *Penicillium griseofulvum* și doar în anul 1958 s-a constatat eficiența ei în tratamentul *dermatofitelor* la om. Preparatul este inefi-cient în combaterea *candidozei*.

Se absoarbe slab în caz de uz intern, întrucât absorbția se realizează mai bine când se utilizează preparatele mărunțite și supramărunți-te. Se administrează în timpul alimentării cu o linguriță de ulei vegetal sau grăsime de pește. Concentrația maximă a preparatului este atinsă peste 4 ore după administrarea internă. Bioaccesibilitatea preparatu-lui – 25-70% din doza prescrisă.

Se administrează intern și local. Pentru administrarea internă se produc pastile (a câte 0,125 g) și suspensie (1 ml conține 0,1 g de Gri-zeofulvină); pentru administrare locală – liniment. Pastilele se iau în timpul mesei (cu o linguriță de ulei vegetal). Suspensia este destinată copiilor până la vârsta de 3 ani.

Linimentul se aplică local în afecțiuni locale limitate ale pielii, în complex cu administrarea internă a preparatului.

Tratamentul cu Grizeofulvină este îndelungat (minimum – 4 săp-tămâni). Nu se prescrie șoferilor, deoarece uneori produce deconcen-trația atenției.

## 5.6. SPECTRUL ACȚIUNII ANTIMICOTICE A PREPARATELOR FUNGICIDE

Interacțiunea farmacodinamică a preparatelor este în centrul atenției cercetătorilor terapiei antimicotice combinate. Există un număr limitat de combinații antimicotice, care au la bază lărgirea spectrului terapiei empirice. Cauza poate fi faptul că preparatele antimicotice accesibile au deja un spectru larg față de infecțiile micotice cel mai des întâlnite. Combinațiile empirice pot lichida unele breșe în spectrul lor antimotic.

Gh. Mușet (2002) și V. Sturza (2003), studiind spectrul acțiunii antimicotice și terapeutice a preparatelor fungicide sistemice au propus diferite scheme de terapie cu aceste preparate (50, 76) (tab. 17, 18).

*Tabelul 17*

### Spectrul acțiunii antimicotice a preparatelor fungicide

(după Gh. Mușet, 2002; V. Sturza și E. Șalaru, 2003)

Preparatele Varietățile infecției	Infecție candidozică	Mucegai
Imidazol	+	+
Triazol	++	+
Alilamine	+	+

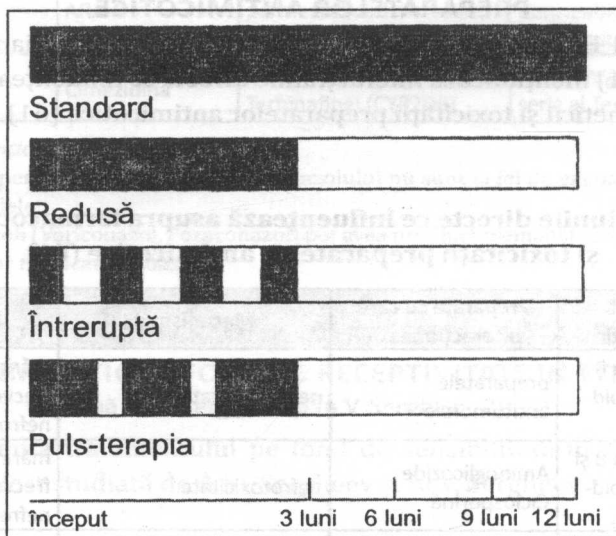
*Tabelul 18*

### Spectrul acțiunii terapeutice a preparatelor antimicotice sistemice

(după Gh. Mușet, 2002; V. Sturza și E. Șalaru, 2003)

Preparatul Maladia	Grizeofulvină	Chetoconazol	Intraconazol	Fluconazol	Terbinafină
Dermatofti	+	+	++	+	++
Candidoze	-	+	++	++	+
Pitirospor	-	+	+	+	-
Mucegai	-	+	+	+	+
Micoze profunde	-	+	+	+	+
Leishmanioze	-	-	+	-	-

## 5.7. VARIETATEA SCHEMELOR TERAPIEI CU PREPARATE ANTIMICOTICE (vezi fig. 29)



**Fig. 29. Schemele terapiei cu preparate antimicotice**  
(după Gh. Mușet, 2002; V. Sturza și E. Șalaru, 2003)



## 5.8. INTERACȚIUNILE DIRECTE CE INFLUENȚEAZĂ ASUPRA FARMACOCINETICII ȘI TOXICITĂȚII PREPARATELOR ANTIMICOTICE

Russel E. Lewis, Pharm D. and Dimitrios P. Kontoyiannis, M.D., Sc.D. (2001) menționează interacțiunile directe ce influențează asupra farmacocineticii și toxicității preparatelor antimicotice (61) (tab. 19).

Tabelul 19

### Interacțiunile directe ce influențează asupra farmacocineticii și toxicității preparatelor antimicotice (61).

Preparat antimiotic	Preparate cu care interacționează	Mecanismul	Efectul
Amfotericina B și formele ei lipid- asociate	preparatele antitumorale	nefrotoxicitate	mărirea frecvenței nefrotoxicității
Amfotericina B și formele ei lipid- asociate	Aminoglicozide Ciclosporină	nefrotoxicitate	mărirea frecvenței nefrotoxicității
Amfotericina B și formele ei lipid- asociate	Corticosteroizi, tiazide, glicozide cardiace	hipocaliemie	creșterea riscului dezvoltării aritmiei
Fluconazol	Fenitoină, Rifampină, Cimetidină	inducerea metabolismului Fluconazolului (CYP3A4, 2C9)	reducerea nivelului seric al Fluconazolului
Cheitoconazol, Intraconazol <sup>ab</sup>	Carbamazepină, Fenitoină, Rifampină, Izoniazidă	inducerea metabolismului CYP3A4	reducerea nivelului seric al acestor azoli
Cheitoconazol, Intraconazol <sup>ab</sup>	blocatorii H <sub>2</sub> receptorilor ai histaminei, inhibitorii pompei protonice	reducerea pH-ului conținutului stomacal și absorbția azolilor	reducerea nivelului seros al acestor azoli
Flucitozină	Amfotericina B	sporirea permeabilității celulare, reducerea eliminării renale a Flucitozinei	sporirea nivelului de Flucitozină, mărirea toxicității gastrointerstițiale și hematologice

Flucitozină	ARA-C	reducerea absorbției permeazei, reducerea inhibiției timidilat sintetazei	reducerea permeabilității activității Flucitozinei
Terbinafină	Cimezidină	inducerea metabolismului Terbinafinei (CYP2D6)	reducerea nivelului seric al Terbinafinei

*Semne convenționale:*

*a* – formele perorale solubile ale Intraconazolului nu sunt la fel de expuse acțiunilor ca capsulele;

*b* – noii triazoli (Voriconazol, Pozaconazol) pot avea profiluri asemănătoare ale interinfluențelor medicamentoase.

## 5.9. FACTORII CE DETERMINĂ INEFICIENȚA TRATAMENTULUI ANTIMICOTIC PE FOND DE RECEPTIVITATE IN VITRO

(după A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004)

Ineficiența tratamentului pe fond de sensibilitate in vitro (71). (tab. 20) a fost studiată de A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev.

*Tabelul 20*

### Factorii ce determină ineficiența tratamentului antimicotic pe fond de receptivitate in vitro (48)

Factorul	Cauza
Concentrația preparatului în organismul (sânge) bolnavului nu corespunde MPK <sup>x</sup>	Doza zilnică neadecvată Regimul de prescriere incorect Durata insuficientă a tratamentului și doza de cură necorespunzătoare Dereglaarea absorbției / metabolismului / eliminării Interacțiunea preparatelor Nerespectarea schemei de administrare
Terapia etiotropă este ineficientă pe fond de stare critică a bolnavului cu imunodeficit	Neutropenia Tratament târziu început Patologie însoțitoare gravă
Particularitățile deosebite ale infecției	Afectare de proporție Localizări greu accesibile (abcese, cavități, SNC) Sursa de infecție (catetere, proteze)

<sup>x</sup> se procedează la măsurarea concentrației preparatului în plasma bolnavului.

Terapia generală trebuie îmbinată cu acțiunea locală asupra focarului micotic al infecției. Pentru tratamentul local trebuie să fie folosite preparate antimicotice prescrise conform micogramei (A.I. Kriukov, A.B. Turovski ș.a. (2005).

## **5.10. PRINCIPIILE GENERALE ALE FITOTERAPIEI MICOZELOR ORGANELOR ORL**

O serie de mijloace medicamentoase, folosite pentru tratamentul infecțiilor micotice, au fost obținute din plantele medicinale (N.V. Vladimirova) (90). De exemplu, lutenurina se obține din nufăr, familia nuferilor; novoimanina – din pojarniță; diverse furocumarine – din plante umbelifere, rutacee etc.

Plantele medicinale cu acțiune antimicotică, de asemenea, pot fi divizate după principiul acțiunii locale sau sistemice. O particularitate a tratamentului extern al micozelor cu plante constă în utilizarea plantelor toxice, care nu pot fi folosite intern. Totodată, agresivitatea lor permite de a lichida rapid focarele externe (mai des cele de pe piele). Astfel de plante sunt: dedițelul, strigoaia, zârna-neagră, feriga etc. (34).

O formă medicamentoasă optimă pentru uz extern poate fi considerat decoctul. Întrucât focarele de pe piele adesea au o suprafață permanent umedă, aplicarea unguentelor va conduce la oxidarea focarului și cronicizarea procesului. Doar pe focarele uscate pot fi aplicate unguente și creme. În condiții casnice unguentele se prepară pe bază de vaselină sau de untură de porc nesărată, care se pun pe o baie de apă, pentru a fi aduse într-o stare lichidă, apoi se introduce o plantă medicinală și se fierbe 2-4 ore. Unguentele, îndeosebi pe bază de untură de porc, se vor păstra la rece.

Pentru consumul intern sunt utilizate preparate complexe din 5-9 plante antimicotice.

Calități antimicotice posedă preparatele din mălin-obișnuit, plop-negru, rostopască-mare, muștar, ienupăr-obișnuit, nuc-grecesc și nuc-de-Mancijuria, șopârliță-medicinală, cornuți, sultănică-mare, sânzâne, troscot-comun, câinele-babei, pătlăgină-mare și de lanțetă, pelin-amar și pelin-viscolesc etc. (V. Nikolaev, 1999; N.V. Vladimirova).



Acțiunea anticandidozică a antisepticilor de proveniență vegetală a început să fie utilizată pe larg după aplicarea în practica medicală a fitoncidelor. A fost stabilită acțiunea fungistatică și fungicidă a fitoncidelor cepei și usturoiului față de 13 tulpini de ciuperci patogene pentru om. În consecință, fitopreparatele cepei și usturoiului se utilizează pentru tratament și în fitodietologie în mai multe maladii micotice, în special, în candidoze, în calitate de remediu auxiliar (Iu. Zaharov, 2006).

În scopul reducerii influenței negative a mijloacelor antimicotice asupra ficatului se recomandă consumul concomitent al fitopreparatelor polivitaminice (cătină, măceș, dentiță, ovăs, scoruș, coacăză) și hepatoprotectoare (calomfir, coada-șoricelului, imortelă, sunătoare, urechea-iepurelui ș.a.) (80).

Ținând cont de caracterul sistemic al candidomicozelor de diversă complexitate, în infecțiile de lungă durată (dereglarea funcției rinichilor, ficatului, intestinului, retardul fizic și mental etc.), sunt recomandate mijloace ale terapiei stimulative – injecții de Biosed câte 1 ml subcutanat sau i/m zilnic timp de 20-30 zile, extractul de aloe, infuzia de ginseng, cătină, extractul de eleuterococ sau sapanal câte 0,1 g dimineața și ziua timp de 1-2 luni (Iu. Zaharov). Tratamentul fitoterapic nu exclude aplicarea preparatelor antimicotice, imunostimulative și polivitaminice (95).

Utilizarea corectă a fitoterapiei va facilita semnificativ lupta contra ciupercilor patogene, care în mai multe țări au afectat de la 40 până la 70% din populație (V. Nicolaev, 1999). Fitopreparatul reprezintă un supliment la preparatele chimice antimicotice cu acțiune puternică (52).

## 6. MICOZELE URECHII

În micologia medicală o mare importanță se acordă maladiilor micotice ale urechilor, îndeosebi a urechii medii, care mai înainte nu erau considerate otomicoze propriu-zise (I.B. Soldatov. 2001). Studiul afecțiunilor micotice ale urechii medii e deosebit de actual, deoarece acestea conduc la surditate pronunțată.

Otomicozelor le revin 18,6% din maladiile urechii. În 11% din cazuri se dezvoltă o otomicoză bilaterală (MS. Plujnikov, G.V. Lavrenova și V.V. Diskalenko, 2000). La otomicoze se referă maladiile micotice ale urechii externe (60-62,8%), cavității postoperatorii (18-22%) și urechii medii (12-15,2%). Se întâlnesc atât la maturi (18,6%), cât și la copii (26,3%) (V.Ia. Kunelskaia (1989, 2004), V.R. Cisteakov (2001) și A.I. Kriukov (2005). Agenții patogeni ai otomicozelor sunt în fond mucegaiurile din genurile *Aspergillus*, *Penicillus*, *Mucor* și pseudolevurile din genul *Candida*, precum și dermatofitele. Anumite tipuri de ciuperci, cum ar fi *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans* predomină (Miloșescu P, 1980; V. Popa ș.a., 1994; Iu.K. Skriplin, 1999; M.S. Plujnikov ș.a., 2000; V. Garius, 2000).

Conform rezultatelor cercetărilor efectuate de V.Ia. Kunelskaia, din pseudolevurile din genul *Candida* sunt depistate mai frecvent: *Candida albicans*, *Candida stellatoidea*, *Candida krusei*; iar dintre mucegaiuri: *Aspergillus niger*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillus notatum*, *Penicillus puberulum*.

### 6.1. OTOMICOZA CONDUCTULUI AUDITIV EXTERN

M.S. Plujnikov (2000) afirmă că pe lângă ciuperci, în conținutul conductelor auditive se depistatează: *Slaphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*.

Dezvoltarea ciupercilor în urechea externă și medie este favorizată de mai mulți factori, printre care:

- particularitățile structurii anatomice a conductului auditiv extern (îngust și lung)
- accesul liber al aerului atmosferic, oxigenului și dioxidului de carbon necesare pentru nutriția ciupercilor

- lipsa acțiunii directe a razelor solare, care ar frâna dezvoltarea ciupercilor
- condițiile termice favorabile (temperatura optimă pentru majoritatea ciupercilor este de 25-40°C)
- imposibilitatea leziunilor mecanice ale miceliului ciupercii, deoarece, datorită structurii specifice a conductului auditiv extern, ciuperca este protejată de influențe externe.

Printre factorii, care contribuie la apariția otomicozelor conductului auditiv extern, unii autori (Miloșescu P, 1980; V. Popa, 1994; V. Gariuc, 2000; V.P. Cisteakova. 2001; V.Ia. Kunelskaia. 1989; 2004; A.I. Krâlov, 2005) menționează:

- scurgerea puroiului din ureche
- dermatitele precedente ale conductului auditiv extern, mai des afecțiunile eczematoase
- disbacterioza de la utilizarea antibioticelor (atât local, cât și per os)
- dereglările schimbului de substanțe și a stării humoral-nervoase a organismului
- umiditatea sau presiunea ridicată
- prezența factorilor excitanți (praful, substanțe pulverulente, materiale inflamabile etc.)
- traume mici ale conductului auditiv extern
- unele nocivități profesionale
- fenomene alergice generale și locale

La bolnavii de otomicoză se pot declanșa reacții alergice, deoarece:

- în conductul auditiv extern există condiții favorabile pentru anumite specii de ciuperci ceea ce asigură înmulțirea lor intensă
- concentrația înaltă a ciupercilor (prin urmare, și a antigenei micotice) în conductul auditiv extern poate sensibiliza organismul atât de sine stătător, cât și în îmbinare cu alte elemente micotice
- în caz de dereglare a integrității învelișului pielos al conductului auditiv sau a permeabilității lui se creează condiții pentru dezvoltarea reacției hiperergice

- influențele externe (traumele conductului auditiv, prezența apei, ridicarea temperaturii etc.) pot contribui la apariția otomicozei și a reacției hiperergice
- secreția seroasă, ce însoțește reacția alergică, conține în cantități mari substanțe chimice necesare pentru alimentarea și acțiunea ciupercilor.

### 6.1.1. „Cercul vicios” al vitalității ciupercii

Ciuperca elimină alergen micotic care provoacă reacție alergică, iar aceasta, la rândul ei, contribuie la prosperarea ciupercii (fig. 30).

Cercul vicios este demonstrat pe exemplul afecțiunilor alergice ale organelor respiratorii declanșate de *Aspergillus fumigatus*. Sensibilitatea față de ciuperci este larg răspândită și se întâlnește aproximativ la o pătrime din bolnavi de astm bronșic. Alergia este provocată, în principal, de sporii ciupercii. Anume în acest studiu ciupercile pătrund în tractul respirator la inhalarea sporilor din mediul ambiant.

Sporii ciupercii, nimerind în căile respiratorii, se multiplică în secretul bronșic, eliminând alergenul micotic, antigen care provoacă o reacție alergică, în special de tipurile 1 și 3. Această reacție face ca mucoasa nazală să fie mai sensibilă la porțiile următoare de ciuperci.

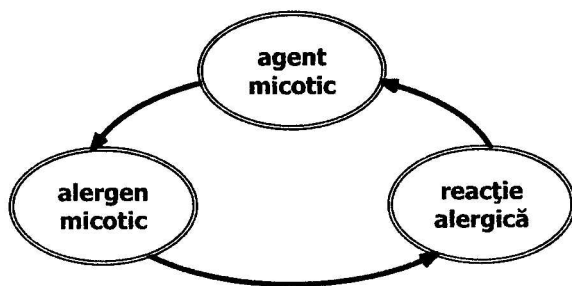


Fig. 30. „Cercul vicios” al vitalității ciupercii

### 6.1.2. Rolul cerumenului în micozele auriculare

(după Miloșescu P.)

Dereglarea funcției glandelor secretoare de cerumen joacă un rol important în producerea micozelor auriculare. Dopul de cerumen conține apă, uree, acizi grași, colesterol, potasiu, calciu, bicarbonat

de sodiu, magneziu, fosfor, sulf, siliciu, precum și diferiți aminoacizi (histidină, arginină, lizină, tirozină). Cantitatea substanțelor azotoase este de numai 2,7% din totalul cerumenului otic, iar de acizi de 8,63%. În cerumenul otic au mai fost descoperite polipeptide, lipide și alcooli superiori [Greed și Negus (1926), Conley (1948), Acobjanoff (1954), Senturia (1955), Shelley, Perry (1956)].

Până în prezent, rolul cerumenului nu este pe deplin elucidat. Unii autorii sunt de părere că în fenomenele inflamatorii din conductul auditiv extern cerumenul nu este implicat. Collins (1959) considera că apariția cerumenului proaspăt reprezintă o dovadă a vindecării clinice a conductului auditiv extern deoarece sulful dezinfectează pielea acestuia. Creșterea sau scăderea secreției glandelor sebacee și a celor care produc cerumen depinde, după părerea lui Shelley și Perry (1956), E.Gill (1961), de o serie de factori:

- oscilații de temperatură
- stimulări mecanice și medicamentoase
- traumatisme emoționale
- reacții psihice

Senturia (1955) considera că la baza apariției diferitor otite externe stă disfuncția glandelor cerumenoase, condiționată de diferite cauze. Clima caldă și umedă joacă un rol important în apariția secrețiilor cerumenoase și a micozelor auriculare. În acest sens au fost efectuate cercetări pe pisici în condițiile climei subtropicale din Florida de către Liebmann (1956). Dintre factorii etiologici, care puteau condiționa apariția otitelor externe, au fost studiați următorii: infecțioși (bacterieni, micotici), condițiile de temperatură, umiditatea crescută, traumatismele, precum și eliminarea cerumenului din conductele auditive.

S-a constatat că un rol deosebit în etiopatogenia afecțiunilor inflamatorii ale urechii externe aparține dopului de cerumen. Greed și Negus deosebeau cerumenul proaspăt de cel vechi după consistență și culoare. Cerumenul proaspăt este moale, galben-deschis sau maro-deschis, iar cel vechi este compact și dur, galben-închis, maro-închis sau negru.

Încă în 1889 Siebenmann a efectuat o serie de cercetări privind rolul fungicid al cerumenului proaspăt și al celui vechi. La unii dintre bolnavii cu otite externe autorul a descoperit în conductele auditive



dopuri vechi de cerumen. La însămânțarea acestora pe medii nutritive s-a dezvoltat ciuperca *Aspergillus repens*. Autorul a constatat că eliminarea acestor dopuri contribuie la vindecarea unora dintre bolnavi. Totodată, el era de părerea că cerumenul proaspăt este un mediu nefavorabil pentru ciuperci. La însămânțarea acestora pe medii nutritive, funghiile din genul *Aspergillus* fie că nu se dezvoltau deloc, fie că se dezvoltau foarte slab.

În legătură cu rolul nefavorabil al cerumenului vechi pentru urechea externă, Anderson și Stelle (1948) menționau că în timpul mișcării articulației temporo-mandibulare, acesta traumatizează pereții conductului auditiv, contribuind la pătrunderea microorganismelor în tegumentele acestuia.

Însușirile bactericide ale cerumenului au fost studiate și de Greed și Negus (1926). Efectuând însămânțări ale cerumenului de la 27 de persoane care nu prezentau afecțiuni inflamatorii auriculare, au obținut rezultate negative numai în 2 cazuri, la 52% s-au descoperit stafilococi, la 33% sarcini, la 12% diplococi gram-negativi și la 2% streptococi. La nici o persoană nu s-au depistat fungi. După datele acestor autori, în cerumenul proaspăt se întâlnesc mai puține microorganisme decât în cel vechi, cerumenul manifestând acțiune bactericidă. După Conley, caracterul bactericid al cerumenului se manifestă doar față de pneumococi și bacilii difterici.

Jonston (1944), Conley (1948), Hofman și Thalman (1959) au ajuns la concluzii contradictorii. Jonston considera că cerumenul posedă acțiune bactericidă față de streptococi și bacilii difterici. Hofman și Thalman susțineau că cerumenul proaspăt împiedică dezvoltarea bacilului piocianic, dar nu și a stafilococilor.

Studiul însușirilor fungicide ale cerumenului efectuate de Konigsbauer (1958) la 114 persoane care nu prezentau afecțiuni inflamatorii ale urechii externe și medii au arătat că cerumenul posedă însușiri fungicide exprimate față de ciupercile *Trichophyton gypseum* și *Trichophyton rubrum*, mai slabe față de *Aspergillus* și absente în cazul levurilor. Totodată, Konigsbauer a ajuns la o concluzie identică cu autorii precedenți privind acțiunea fungicidă mult mai pronunțată a cerumenului proaspăt în comparație cu cel vechi. Explicația autorului se rezu-

mă la faptul că cerumenul proaspăt conține o cantitate mult mai mare de lizozim.

La modul general putem afirma că cercetările experimentale nu au confirmat acțiunea fungică și bacterică a cerumenului. Probabil rolul cerumenului se reduce la apărarea mecanică a epitelului de influențe exogene.

Practica a demonstrat că maladiile micotice ale urechii externe apar mai des la persoanele îngrijite, care înlătură regulat surplusul de cerumen traumatizând pielea conductului auditiv extern. Cerumenul este necesar în conductul auditiv extern deoarece el protejează pielea nu doar mecanic, dar îndeplinește și funcții bactericide și fungicide (A.f. Kriukov, A.B. Turovskii ș.s. 2005). De aceea, se impune maximă precauție la înlăturarea dopurilor de cerumen. După fiecare înlăturare profilactică a acestora, pielea conductului auditiv se prelucrează cu preparate antimicotice (de exemplu, unguent nistatinic) (vezi „Tratamentul otomicozelor”).

### **6.1.3. Clinica otomicozei conductului auditiv extern**

**Acuze** (după Miloșescu P, 1980; V. Popa, 1994; V. Gariuc, 2000; I.B. Soldatov, 2001; V.Ia. Kunelskaia. 2004):

- 1) prurit în conductele auditive (în urma excitării terminațiilor nervoase de către ciupercă și produsele activității lor vitale);
- 2) senzația de disconfort în conductele auditive în urma afectării mecanice a elementelor tisulare;
- 3) sensibilitatea înaltă a conductului auditiv și chiar a pavilionului urechii din cauza influenței fermentative și toxice a ciupercilor asupra țesuturilor înconjurătoare;
- 4) înfundarea urechilor în caz de acumulare a secretului patologic în conductul auditiv extern (senzația de plinătate în conductele auditive);
- 5) zgomot în urechea bolnavă;
- 6) durere de cap pe partea urechii bolnave;
- 7) ridicarea temperaturii corpului (uneori).

Un simptom clinic întâlnit în toate formele de otomicoză este prezența secretului specific a cărui culoare și consistență depind de specia ciupercii (agentului patogen).

### 6.1.4. Diagnosticul diferențial al otomicozelor conductului auditiv extern

În baza datelor unor autori (Miloșescu P., 1980; V. Popa, 1994; V. Graciuc, 2000; I.B. Soldatov, 2001; V.Ia. Kunelskaia, 2004), a fost întocmit un tabel al problemelor de diagnostic diferențial al otomicozelor conductului auditiv extern provocate de diferiți agenți patogeni (tab. 21).

Tabelul 21

#### Diagnosticul diferențial al otomicozelor conductului auditiv extern în funcție de agentul patogen

(după Miloșescu P., 1980; V. Popa, 1994; V. Gariuc, 2000; I.B. Soldatov, 2001; V.Ia. Kunelskaia)

Agentul patogen Simptome	Dermatofite	Mucegaiuri: <i>Aspergillus, Penicillium, Scopulariopsis, Mucor</i>	Levuri: <i>Candida</i>
Durere	nu	moderată	moderată
Prurit	uneori	+	+
Manifestări eczematoase	nu	tabloul eczemei „uscate”	tabloul eczemei „umedă”
Răspândirea procesului patologic	pe traiectul conductului auditiv	mai frecvent în partea osoasă și pe timpan	mai frecvent în partea cartilajinoasă, poate pe traiect, cu trecerea la pavilionul urechii și regiunea de după ureche
Hiperemie, macerarea pielii	nu	+	+ (cu sectoarele)
Iluminarea conductului auditiv extern	nu este modificat	îngustarea pereților se manifestă în secțiunea osoasă	Conductele auditive externe largi, infiltrarea pereților nu se produce
Perforarea timpanului	nu	+ (uneori una sau câteva)	nu
Consistența secretului	cruste uscate, pelicule; formarea accelerată a dopurilor sulfurice	<b>Aspergillus</b> – de regulă sub formă de dopuri cazeoase, asemănătoare cu masele colesteatomice sau amintesc dopul sulfuric al urechii (însă are miros strigent, neplăcut); sub formă de sugativă umedă; poate fi sub formă de praf (de cărbune sau galben) <b>Penicillium</b> - în formă de peltea - gelatinos - seros	seros – component exsudativ pronunțat; straturi subțiri, ușor detașabile, asemănătoare cu masele cazeoase; uneori dopuri uscate

Culoarea secretului	culoarea maselor seroase	<b>Aspergillus niger</b> – negru-cafeniu <b>Aspergillus flavus</b> – gălbui <b>Aspergillus glaucus</b> – verzui <b>Aspergillus tumegatus</b> – cenușiu – negru, cu nuanță cafenie <b>Penicillium</b> – alb-gălbui sau gălbui-verde	albicios sau galben-albui
Scăderea auzului după tipul afectării aparatului de conductibilitate acustică	+ (uneori, dacă dopul sulfuric e mare)	+	+
Evoluția	lent	evoluiază lent, ca proces cronic sau acut	poate evolua lent, ca proces cronic sau acut

### 6.1.5. Localizarea caracteristică a infecției micotice în conductul auditiv extern

Mai mulți autori menționează că pentru infecția micotică din conductul auditiv extern este caracteristică o anumită localizare (V. Popa (1994), V. Gariuc (2000), I.B. Soldatova (2001), V.Ia. Kunelskaia (2004)) (fig. 31):

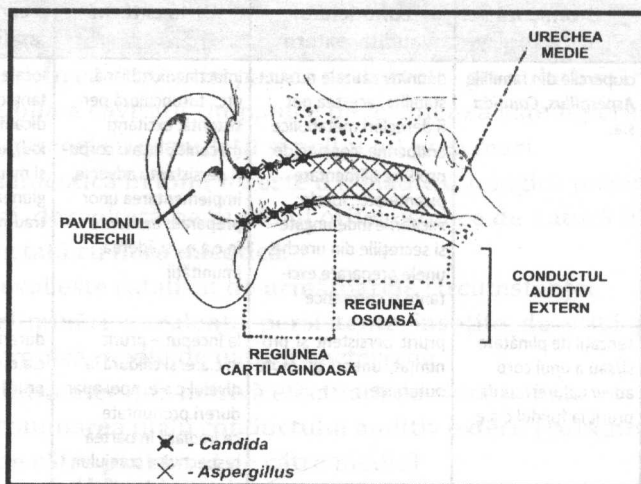


Fig. 31. Localizarea caracteristică a infecției micotice în conductul auditiv extern în infecția candidozică și aspergiloasă

(după Miloșescu P., 1980; V. Popa, 1994; V. Gariuc, 2000; I.B. Soldatov, 2001; V.Ia. Kunelskaia, 2004).

- infecția candidozică mai des se localizează în secția cartilaginoasă a conductului auditiv extern (uneori cu afectarea și a pavilionului urechii)
- infecția aspergiloasă mai frecvent este depistată în secția osoasă a conductului auditiv extern

### 6.1.6. Diagnosticul diferențial al otomicozelor conductului auditiv extern

V. Popa, V. Andriuță și N. Godonoagă în lucrarea „Ghid otorinolaringologic” (1994) descriu câteva maladii ale conductului auditiv extern, în baza cărora poate fi efectuat diagnosticul diferențial al otomicozelor conductului auditiv extern (tab. 22).

Tabelul 22

### Diagnosticul diferențial al otomicozelor conductului auditiv extern

(după V. Popa, V. Andriuță și N. Godonoagă, 1994)

Nozologia	Otomicoză	Eczema conductului auditiv extern	Otita externă	Dermatita conductului auditiv extern
<b>Etiologia</b>	ciupercile din familiile <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> ș.a.	definitiv cauzele nu sunt stabilite, acestea pot fi dereglări metabolice endocrine, consum de produse alimentare picante etc.; locale: excitările îndelungate și secrețiile din ureche, unele preparate excitante și cosmetice	infecția microbiană etc., furunculoză persistentă, excitanți mecanici; locali: corpuri persistente adverse, implementarea unor preparate excitante în c.a.e., scăderea imunității	locale: diferiți excitanți chimici, medicamente (uneori iod), după operații și manipulări în regiunea c.a.e., unele traume
<b>Acuze</b>	senzații de plinătate și/sau a unui corp advers, dureri surde, prurit la fundul c.a.e	prurit persistent și pronunțat, uneori zgomote puternice	la început – prurit în c.a.e. și căldură la nivelul c.a.e, apoi apar dureri pronunțate ce iradiază în partea respectivă a craniului și care se intensifică la mestecarea hrăni	dureri în regiunea c.a.e, senzația de prurit

<b>Clinica</b>	în c.a.e. se formează o masă din miceliul de diverse culori (vezi în text): învelișul cutanat al c.a.e. poate fi hiperemiat, în stare de decorticare, erozat. <i>Caracteristic</i> este evoluția cronică, uneori se observă recidive	învelișul cutanat al c.a.e. este infiltrat, de culoare roșie, solzii descumați plutesc într-un lichid seros cristalin, cu nuanță gălbuie	la început – învelișul se îngroașă, hiperemia țesuturilor se întetește, provocând îngustarea c.a.e., timpanul este încordat, nodulii limfatici de după urechi și pe lângă urechi pot fi imflamați și dureroși	dureri în regiunea c.a.e., senzația de prurit și hiperemia învelișului cutanat
----------------	--	--	---	--

\* c.a.e. – conductul auditiv extern

## 6.2. OTOMICOZA URECHII MEDII

Mai mulți autori (Miloșescu P. (1980); V.Ia. Kunelskaia și G.B. Șadrin (2004)) atrag atenția asupra infecției mixte în otomicoză cu ciupercile *Aspergillus niger* și *Candida albicans*. De aceasta trebuie să se țină cont la tratarea otomicozelor urechii medii, aplicând tratament etiotrop rațional al *asperillozei* și *candidozei*.

### Clinica

În otitele micotice medii, timpanul în majoritatea cazurilor este hiperemiat și parțial infiltrat, cu una sau câteva perforații de diverse dimensiuni. În cavitatea timpanică se dezvoltă granulații mărunte. Mucoasa vizibilă a cavității timpanice de asemenea este hiperemiată sau infiltrată, uneori cu granulații și polipi nu prea mari.

Otita micotică în fond nu este o maladie etiologică primară, ci una secundară, dezvoltată pe fundalul otitei cronice de natură bacteriană, suprainfectată cu floră micotică.

Procesul este catalizat de următoarele circumstanțe:

- eliminări purulente persistente însoțite de otită purulentă cronică medie de natură bacteriană
- antibioterapia masivă efectuată de către bolnav
- traumarea pielii conductului auditiv extern (curățarea urechii de către pacient și de către medic)

Evoluția trenantă a otomicozei urechii medii, cu acutizări periodice, se caracterizează prin:

- durere pronunțată în ureche

- prurit insuportabil
- înfundarea urechii
- secreții abundente
- cefalee
- vertij

Otomicoza urechii medii se poate agrava prin complicații intracerebrale:

- abcesul creierului
- meningită
- arahnoidită

### 6.3. OTOMICOZA CAVITĂȚII POSTOPERATORII

Pentru otomicoza cavității postoperatorii este caracteristică simptomatologia procesului purulent inflamator al urechii medii și simptomatologia micozei propriu-zise (V.Ia. Kunelskaia, 1989).

#### Acuze:

- înrăutățirea auzului
- prezența secrețiilor din urechi
- prurit periodic
- înfundarea urechii
- dureri de cap cu localizare de partea urechii bolnave
- vertij

Infectarea are loc atât după operațiile radicale de asanare, cât și după cele de ameliorare a auzului. În asemenea cazuri, apariția micozei poate fi condiționată de trauma operațională, precum și de antibioticoterapia efectuată postoperațional.

#### Clinica

- în cavitatea postoperațională lipsește epidermizarea – pielea conductului auditiv extern este hiperemiată și infiltrată neuniform
- cavitatea neotimpanală e plină cu secret patologic, analog celui ce apare în otomicoza de altă localizare
- pot apărea granulații mărunte, sângerânde

Prin urmare, pentru otomicoze este caracteristică evoluție trenan-

tă, cu o progresare lentă și acutizări periodice determinate de ciclul de dezvoltare al ciupercilor în ureche și condițiile de viață ale bolnavului. Trebuie luat în considerare faptul că boala poate recidiva.

#### 6.4. TRATAMENTUL OTOMICOZELOR

Tratamentul otomicozelor prezintă anumite dificultăți și nu întotdeauna este eficient, ca urmare a specificului procesului infecțios. Astfel, ciupercile condiționat-patogene din genurile *Aspergillus* și *Candida* provoacă maladia doar în prezența anumitor factori predispozanți (Miloșescu P., 1980; V. Popa, 1994; S.A. Burova. 1998; I.B. Soldatov. 2001; N.F. Danilevski și alții, 2001; A.A. Vorobiov, 2003; V.Ia. Kunelskaia, 2004).

În tratamentul otomicozelor e necesar de a lua în considerare toate circumstanțele în care a apărut maladia în cauză la un bolnav concret (Miloșescu P., 1980; V. Popa. 1994; I.B. Soldatov. 2001; V.Ia. Kunelskaia, 2004) și de a respecta aceleași principii ca și la terapia altor micoze (V.Ia. Kunelskaia, 1989).

Deoarece afecțiunile micotice ale urechii, de regulă, sunt limitate, locale, aceasta permite, într-un șir de cazuri, asanarea deplină a focarului micozei cu mijloace antimicotice locale (V.Ia. Kunelskaia, 1989; V. Popa. 1994; N.F. Danilevski și alții. 2001).

În otomicozele externe tratamentul local se efectuează ținând cont de sensibilitatea ciupercilor față de mijloacele medicamentoase (Miloșescu P., 1980; I.B. Soldatov, 2001; A.I. Kriukov, 2005).

V.V. Berezniuk și A.V. Zaițev consideră că principalele probleme ale tratamentului bolnavilor de otită externă micotică sunt:

- lichidarea procesului inflamator
- înlăturarea senzațiilor neplăcute din conductul auditiv extern
- înlăturarea secrețiilor din el

Miloșescu P., (1980), N.F. Danilevski (2001) și V.Ia. Kunelskaia (2004) atrag atenția medicilor practicieni asupra unor *particularități ale tratamentului otomicozelor*:

- metoda principală de tratament este terapia generală și locală, acțiunea directă a mijloacelor medicamentoase asupra focarului patogen



- micozelor adesea se asociază infecția secundară însoțită de manifestările inflamației. De aceasta se va ține cont la alegerea preparatului antimicotic
- concomitent cu terapia antimicotică e preferabilă terapia desensibilizantă, deoarece ciupercile din genurile *Aspergillus* și *Candida* posedă particularități alergice pronunțate.

O condiție obligatorie a unei terapii eficiente este curățarea minuțioasă a conductului auditiv extern de masele micotice. Se va folosi în acest scop soluție de apă oxigenată de 3% (I.B. Soldatov, 2001), care, pe lângă efectul antiseptic, posedă și capacitatea de a elimina oxigen atomar ce exercită acțiune antimicrobiană, fapt utilizat cu succes de noi în schema cu 5 etape consecutive de tratament a otomicozei:

- 1) spălarea conductului auditiv extern cu soluția „Betadină” (1:200);
- 2) prelucrarea pielii conductului auditiv extern cu soluție de apă oxigenată de 3%;
- 3) iradierea ultravioletă a pielii conductului auditiv extern (tubus – cuarț);
- 4) prelucrarea pielii conductului auditiv extern cu soluții spirtoase (posedă efecte dezinfectante și termice, pregătind urechea pentru a 5-a etapă);
- 5) meșă, îmbibată cu soluție spirtoasă (facilitează absorbția componentului unsuros) și prelucrată cu unguent antimicotic.

Schema cu 5 etape consecutive de tratament a otomicozelor se recomandă pentru terapia micozelor pielii și în alte localizări, ținând cont de sensibilitatea preparatului față de agentul micotic.

În terapia locală a otomicozei e important de a aplica nu doar un mijloc antimicotic puternic, ci și unul care produce efecte favorabile asupra:

- procesului inflamator al pielii conductului auditiv extern, de exemplu, în otita micotică externă
- mucoasei urechii medii (în otita micotică medie)

**N.B.** În tratamentul otomicozelor la copii sunt contraindicate toate tipurile de acțiune fizioterapeutică asupra urechii, utilizarea preparatelor hormonale, precum și a antibioticelor penicilinice și tetraciclinice (A.I. Kriukov. A.B. Turovski și alții. 2005).

#### **6.4.1. Preparatele utilizate în tratamentul local al otomicozelor**

##### **Amicazol (unguent, praf)**

Preparatul este eficient în caz de *dermatofite* și *pseudolevuri* din genul *Candida*.

##### **Batrofen (cremă, soluție, praf)**

Ingredientul activ – cicloperoxolamina. Preparatul are acțiune antimicotică înaltă (96-98%). Efectul este evident a 2-a zi, adesea pielea și mucoasele se curăță definitiv deja peste 3-4 zile.

Cura medie de tratament constituie 7-10 zile, cu aplicare de 2 ori pe zi.

##### **Betadină (soluție, unguent, supozitoare)**

Soluție cu efect dezinfectant polividon-iod (conține 10 mg/ml de iod liber activ). Spectrul de acțiune:

- ciupercile – *Aspergillus*, *Candida*, *Penicillium*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporon audouini*, *Nocardia*, *Pityrosporon ovale*, *Saccharomyces carisbergensis*, *Trichophyton*
- bacteriile gramnegative
- bacteriile grampozitive
- bacteriile acidorezistente
- virusurile
- protozonii
- treponemele

E caracteristică lipsa dezvoltării rezistenței microflorei și producerea rapidă a efectului.

##### **Bifunal (cremă)**

Substanța activă este bifonazolul din grupa imidazolilor. Se aplică în tratamentul micozelor organice superficiale și/sau organice. Spre deosebire de alte preparate asemănătoare, persistă mai mult timp în concentrațiile antimicotice active și are o eficiență de 2 ori mai mare la acest capitol decât alte medicamente.

E activ față de *levuri* și *mucegaiuri*. Spre deosebire de alte preparate cu acțiune identică, efectul clinic este atins la utilizarea doar o singură dată pe zi.

### **Dactarin** (cremă)

Substanța activă a preparatului este miconazol nitratul. Este activ față de *dermatofite* și *pseudolevuri*.

Regimul dozării: crema se aplică pe zonele afectate de 2 ori pe zi.  
Cura de tratament: de la 2 până la 6 săptămâni.

### **Decamină** (unguent)

Are caracteristici antibacteriene (față de strepto- și stafilococi) și fungicide (față de *Candida albicans*). Se prescrie în caz de stomatite candidozice, candidoza pielii, paronihii, procese inflamatorii în cavitatea bucală și faringe.

Cura de tratament constituie 1-3 săptămâni.

### **Chetodină** (cremă)

Conține 0,02% (20 mk/g) de chetoconazol, mecanismul acțiunii căruia constă în inhibarea biosintezei ergosterolului și modificarea conținutului lipidic al membranei ciupercilor.

Spectrul larg de acțiune antimicotică permite de a folosi preparatul pentru terapia empirică a dermatomicozelor (vezi mai sus).

### **Clotrimazol** (cremă)

Se referă la grupul imidazolilor. Poate reduce efectul preparatelor antimicotice cu acțiune locală (de exemplu, Nistatină și Natamicină). Efectul Clotrimazolului este, în fond, fungistatic, în concentrații mari poate fi fungicid. Are, de asemenea, acțiune antibacteriană și trihomonacidă. E activ față de majoritatea *pseudolevurilor*, *mucegaiurilor*, *dermatofitelor* și unii coci gram+ și gram-.

### **Ecodax** (cremă)

Preparatul se referă la grupul imidazolilor. Se caracterizează prin acțiune fungicidă și bactericidă (contra *dermatofitelor*, *levurilor*, *mucegaiurilor*, precum și contra unor bacterii gram+). Absorbția sistemică a preparatului este foarte scăzută, practic nu pătrunde în torentul sangvin.

### **Eczipină** (*pastile, cremă*)

Se utilizează în tratament general și local. În cazul tratamentului general, bolnavilor li se administrează intern câte 250 mg/zi timp de 8 zile. În tratamentul local în ureche se introduc meșe de vată cu cremă de 1% de 2 ori pe zi pentru 8—10 min, timp de 14 zile.

### **Exoderil** (*gel, cremă, soluție*)

Conține naftifină hidrocilorură. Se referă la clasa alilaminelor. Are un spectru larg de acțiune antimicotică (*dermatofite, pseudolevuri* din genul *Candida, mucegaiuri* și alte ciuperci), antiinflamatoare, antibacteriană față de microorganismele gram+ și gram-. Preparatul se aplică o dată pe zi pe sectoarele afectate ale pielii, preventiv curățate și uscate.

### **Lichidul Kastellani, Fucorcină** (*soluție*)

Se referă la grupul de coloranți anilini. Conține acid carbolic cu proprietăți antimicotice, și acid boric, acetonă, fuxină, care exercită acțiune atât antiseptică și de cauterizare, cât și excitantă și dezinfectantă.

Preparatul trebuie aplicat pe suprafața uscată pentru realizarea contactului suprafeței afectate cu substanța medicamentoasă. Deoarece este atestată acomodarea ciupercilor la el, nu se va aplica zilnic.

Soluția trebuie păstrată într-un vas întunecat, bine protejat.

### **Lamizil** (*cremă, tab*)

Reprezintă alilamină cu spectru larg de acțiune antimicotică. În concentrații mici exercită acțiune fungicidă asupra *dermatofitelor, mucegaiurilor* și unele ciuperci dimorfe. Acțiunea asupra pseudolevurilor poate fi fungicidă sau fungistatică, în funcție de specia ciupercii. În uz extern este eficient și față de *Pityrosporum orbiculare*.

*Dozele recomandate:*

- celor adulți li se prescriu câte 250 mg 1 dată pe zi
- copiilor cu masa corporală de până la 20 kg: 62,2 mg/zi (1 pastilă de 125 mg)
- cu masa corporală 20- 40 kg: 125 mg (1 past. de 125 mg)
- cu masa corporală mai mare de 40 kg: 250 mg (1 past. de 250 mg).

Lamizilul nu trebuie folosit în timpul gravidității și alăptării.

### **Micogal** (cremă)

Se referă la grupul imidazolilor. Posedă activitate antifungică și antimicrobiană. Se folosește în infecția micotică a pielii și a mucoaselor cu ciuperci din genul *Candida* (*Candida albicans*, *Candida glabrata*), *Aspergillus* etc., precum și bacterii gram+.

### **Micoseptin** (cremă)

Preparatul conține acid undecinic cu zinc undecilinat. Acidul undecinic și sărurile lui exercită acțiune fungistatică față de *dermatofite*, iar zincul astringentă, reducând manifestarea simptomelor de excitare a pielii, contribuind la o vindecare mai rapidă.

Unguentul se aplică pe suprafața afectată de 2 ori pe zi. După dispariția simptomelor se aplică 1 dată pe zi; în scopuri profilactice e suficient de aplicat de 2 ori în săptămână.

### **Micosporin** (cremă, soluție)

Substanță activă – bifonazol. Preparatul este activ față de *dermatofite*, *pseudolevuri*, inclusiv *Candida*, mucegaiuri și alte ciuperci, de exemplu *Pityrosporum orbiculare*.

### **Unguent nistatinic** (unguent)

Unguentul nistatinic și cel levorinic se aplică pe suprafețele afectate ale pielii și mucoaselor de 3-4 ori pe zi. Cura de tratament este de 8-14 zile.

La copii aceste preparate nu sunt eficiente, de aceea se vor utiliza remedii noi – cremele „Clotrimazol”, „Canesten”, „Candid”, „Microsporin”. Acestea se aplică de 2 ori pe zi, efectul fiind vizibil deja peste 2-3 zile de terapie.

Cura generală de tratament este de 5-7 zile.

### **Nitrofunghină** (soluție)

Soluție alcoolică, a cărei substanță activă este 2-clor-4-nitrofenolul. Este un antimicotic utilizat în terapia *dermatomicozelor* și *candidozelor* conductului auditiv extern.

### **Nucină (soluție)**

Substanța activă a preparatului este juglonul, extras din frunzele verzi ale nukului- grecesc (*Juglans regia* L.).

Nucina este o naftoxinonă naturală, o soluție alcoolică de 0,2% de juglon, stabilizat în acid citric de 1%, care, la rândul său, posedă efect sinergetic de potențare față de acțiunea specifică a juglonului.

Manifestarea activității antibacteriene și fungicide pronunțate e corelată cu prezența grupelor carbonilice ce interacționează cu grupele sulfhidrice ale fermenților ceea ce conduce la frânarea activității succinatdehidrogenazei și dereglarea proceselor de fosforilare oxidativă și de sinteză a adenzin trifosfotazei în celulele microorganismelor și ciupercilor.

Prin examene de laborator a fost demonstrat efectul bactericid și fungicid al juglonului în concentrație minimă de 12 μg/ml față de următoarele ciuperci: *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium*, *Acremonium*.

Se utilizează soluție alcoolică de juglon, diluată cu soluție fiziologică în proporție de 1:20.

#### *Metoda de aplicare:*

- spălarea faringelui de 3-4 pe zi în faringite acute și cronice pe parcursul a 5- 7 zile
- lavajul zilnic, timp de 8-10 zile, în amigdalite cronice
- prelucrarea conductului auditiv extern în otite difuze externe timp de 5-7 zile.

### **Pimafucort (cremă, unguent)**

Preparat combinat, ale cărui substanțe active sunt natamicina, neomicina sulfat, hidrocortizonul. Exerțită acțiune antibacteriană, antimicotică și antiinflamatoare locală. Se aplică pe sectoarele afectate ale pielii de 2-4 ori pe zi.

Durata curei de tratament este de 2-4 săptămâni. La începutul tratamentului e posibilă acutizarea neesențială a maladiei.

### **Propolis (soluție, unguent)**

Vezi „Tratamentul micozelor faringelui”.

Un șir de cercetări au demonstrat că una din clasele de compuși biologic activi, ce determină acțiunea terapeutică a surselor naturale de materie primă, sunt polifenolii, polizaharidele, substanțele rășinoase-balzamice cu acțiune polivalentă exprimată, practic inofensive pentru macroorganism. Anume acești componenți sunt prezenți în propolis. Activitatea antiinflamatorie a compușilor fenolici se datorează faptului că la acțiunea lor locală asupra mucoasei se formează compuși insolubili cu proteinele – albuminați. Pelicula de proteină sedimentată protejează terminațiile nervoase sensibile de excitarea de către produsele de descompunere și ca rezultat se atenuază durerea. Mai mult de atât, compușii fenolici aplicați local provoacă îngustarea vaselor sangvine patologice dilatate, anihilând faza exsudativă a inflamației. Compușii fenolici curăță mucoasa de excrețiile acumulate, ameliorează circulația sangvină la nivelul acesteia, intensifică funcția secretorie a glandelor ce secretă mucus. Preparate pe bază de propolis reduc considerabil infectarea mucoasei; calmează durerea la nivelul acesteia; contribuie la desprinderea țesuturilor necrotice; influențează pozitiv procesele de regenerare a epiteliului mucoasei; activează forțele de protecție ale organismului. Datorită acestor proprietăți propolisul este un preparat cu spectru larg de acțiune, inclusiv asupra ciupercilor (trihofitioza, candidoza).

În otomicoză se folosesc în scop de restabilire meșe îmbibate cu soluție alcoolică de 7-10% de propolis. Acestea se introduc în conductul auditiv extern timp de 7-10 zile, după terapia antimicotică locală. Metoda dată a fost folosită și de V.A. Ghoette (1980).

### **Sangviritrină (soluție, liniment)**

Este un alcaloid, obținut din plantele din genul brebenel (din maclee-cordiformă și maclee-cu-fructe-mărunte din familia papaveracee).

După structura chimică, sangviritrina este un derivat al naftofanantridinei și reprezintă un amestec de bisulfatați a doi alcaloizi benzo[s]fenantridinici cuaternari ai sangviritrinei și cheleritrinei, apropiați după structură și proprietăți.

Are un spectru larg de acțiune față de bacteriile gram-pozitive și gram-negative, *pseudolevuri* și *ciuperci miceliale*, trihomonade. Este ac-

tiv față de tulpinile de microorganisme antibioticorezistente. În doze terapeutice sangviritrina acționează bacteriostatic.

La baza mecanismului acțiunii antimicrobiene a preparatului se află inhibarea nucleazei bacteriene, dereglarea permeabilității pereților celulari și a structurii nucleoidului.

Se aplică extern, sub formă de soluție alcoolică sau liniment.

### **Terbizil (cremă)**

Conține 10 mg de terbinafină (vezi: Lamizil).

Durata tratamentului depinde de localizarea erupției:

pliuri cutanate – 1-2 pe zi timp de o săptămână  
alte sectoare ale învelișului cutanat – 1-2 pe zi timp de o săptămână

### **Travocort (cremă)**

Conține intraconazol și difluocortolon-21-valeriat. Preparatul este eficient în cazul *dermatofitelor*, *pseudolevurilor* și *mucegaiurilor*. Datorită hormonului, reduce fenomenele inflamatorii și cele alergice. În perioada de criză se aplică pe piele de 2 ori pe zi. Durata maximă a tratamentului este de 2 săptămâni.

### **Triderm (unguent)**

Preparat cu acțiune combinată ce se caracterizează prin acțiune concomitentă: antiinflamatoare, antibacteriană, antimicotică.

Conține betametazon dipropionat, gentamicină și clotrimazol. Pe suprafețele afectate se aplică de 2 ori pe zi, pielea fiind masată ușor.

Piața farmaceutică propune o gamă limitată de unguente și creme combinate cu efect antimicotic, antibacterian și antiinflamator. De aceea, la etapa finală a schemei cu 5 etape de tratare a otomicozei, în forme complicate, folosim, pe lângă unguentul antimicotic, și unguente cu acțiune antibacteriană (conform antibiogramei) și antiinflamatoare.

### **Variantă de tratament a otomicozelor provocate de ciuperci din genul *Candida*:**

1. Spălarea conductului auditiv extern cu soluția „Betadină” (1:200).
2. Prelucrarea pielii conductului auditiv extern cu soluție de 3% de apă oxigenată.



3. Iradierea ultravioletă a pielii conductului auditiv extern.
4. Prelucrarea pielii conductului auditiv extern cu soluție de 3% de acid boric.
5. Aplicarea de meșe îmbibate cu soluție de acid boric de 3%, apoi cu unguent antimicotic (conform micogramei), de exemplu „Clotrimazol” sau „Triderm”.

**Variantă de tratament a otomicozelor provocate de ciuperci din genul *Aspergillus*:**

1. Spălarea conductului auditiv extern cu soluție „Betadină” (1:200).
2. Prelucrarea pielii conductului auditiv extern cu soluție de apă oxigenată.
3. Iradierea ultravioletă a pielii conductului auditiv extern.
4. Prelucrarea pielii conductului auditiv extern cu soluție alcoolică de Nitrofungină.
5. Aplicarea de meșe îmbibate cu soluție alcoolică de 1% de Nitrofungină, apoi de unguent antimicotic (conform micogramei), de exemplu „Micogal” sau „Triderm”.

Combinarea a 2 unguente cu efect terapeutic diferit (antimicotic și antiinflamator) este recomandată de V.Ia. Kunelskaia în procesele micotice asociate (*aspergilloză și candidoză*). V. Gariuc (2000) nu recomandă aplicarea corticosteroizilor.

În caz de perforare în otomicoze a timpanului, în procesul pregătirilor pentru intervenție chirurgicală, Dyckhoff G., Hoppe-Tichy T., Kappe R., Dietz A. (2000), recomandă folosirea soluției apoase de 0,5% „Miconazol”. Avantajul acestei soluții constă în excluderea efectului ototoxic. Noi utilizăm în asemenea cazuri soluția de 0,5% „Micosist”.

**6.4.2. Tratamentul micozei cavităților postoperatorii**

(după V.Ia. Kunelskaia, 2004)

Eficiența redusă a terapiei antimicotice a micozei cavităților postoperatorii e determinată de localizarea procesului micotic și accesibilitatea limitată la acesta din urmă. E.V. Stelmah (1983) a stabilit că la 82% din bolnavi focarul principal al afectării micotice este amplasat în regiunea calcarină și în regiunea vârfului apofizei mastoide, sub lam-boul cicatricial-epidermal al cavității postoperatorii. O atare localizare

a procesului micotic nu permite eliminarea lui prin terapia conservativă. Se propune înlăturarea chirurgicală a focarului amplasat într-un sector greu accesibil pentru examinarea și efectuarea manipulațiilor în cavitatea postoperatorie.

În scopul preîntâmpinării recidivei maladiei, se înlătură lamboul cicatriceal-epidermal care se formează în conductul auditiv extern în cazul operației radicale pe ureche. Înlăturarea se efectuează prin accesul la focarul principal al micozei sub lamboul cicatriceal-epidermal. E necesar de a înlătura lamboul în vederea asigurării unui acces liber spre focarul micozei atât în timpul operației pentru eliminarea lui, cât și în perioada postoperatorie, pentru efectuarea terapiei antimicotice raționale.

Pe cale chirurgicală se înlătură masele micotice, granulările, secțiile cariat-modificate ale pereților osoși și secvestrele osoase. Se nivelează partea de jos a pintenului și se formează o nouă cavitate postoperatorie cu acces liber la focarul micozei. Partea principală a operației se efectuează sub microscop. Cavitatea nou-formată se prelucreează cu soluții de Nitrofunghină și Amfotericină B și se tamponează cu meșe îmbibate cu soluție de Chinozol sau Sangviritrină.

### **6.4.3. Fitoterapia otomicozelor**

Efectul anticandidozic al antisepticelor de proveniență vegetală a început să fie explorat pe larg după implementarea în practica medicală a fitoncidelor- mijloace ale imunității naturale. A fost demonstrată acțiunea fungistatică și fungicidă a fitoncidelor cepei și usturoiului în privința a 13 tulpini de ciuperci patogene pentru om. Astăzi fitopreparatele cepei și usturoiului se aplică în tratamentul și fitodietologia multor maladii micotice, în special a candidozei, în calitate de mijloc auxiliar.

M.S. Plujnikov, G.V. Lavrenova și V.V. Diskalenko (2000) susțin că în tratamentul otomicozei e oportună utilizarea plantelor medicinale ce exercită acțiune fungicidă, precum:

- sucul de ceapă
- sucul de usturoi
- tinctura de filimică
- decoct din frunze și ramuri de mălin

- frunze de ienupăr-căzăcesc proaspăt mărunțite
- plante de pojarniță proaspăt mărunțite etc.

Datorită acțiunii antimicotice, tinctura de pojarniță se utilizează în tratamentul otomicozelor. Astfel, pielea conductelor auditive se prelucurează de 3-4 ori în zi cu această tinctură.

În medicina bulgară, pentru tratamentul micozelor se folosesc multe ierburi, precum sucul proaspăt de roua-cerului cu frunze rotunde, preparatele din semințe de mesteacăn-alb, preparatele din ridiche-neagră etc. După convalescență, timp de o lună, o dată pe zi se recomandă de șters conductul auditiv cu vată înmuiată în preparat antimicotic.

Cel mai eficient este tratamentul complex al maladiilor micotice (vezi „Tratamentul micozelor faringelui”), inclusiv al otomicozelor.

## 7. MICOZELE FARINGELUI

Cavitatea bucală a omului este permanent populată cu cca 130 specii și forme de microorganisme saprofite. În condiții obișnuite de viață acestea nu provoacă careva dereglări funcționale evidente ale organelor și țesuturilor omului. Patogenitatea lor este determinată de influența mai multor factori externi, ce induc dereglări generale în microorganism, printre care:

- chimismul cavității bucale
- prezența elementelor celulare ale sângelui și ale epitelului
- prezența fermenților, îndeosebi a lizozimului, radonidelor etc.

Cea mai răspândită dintre micozele faringelui este candidoza mucoasei bucofaringelui numită «mărgăritărel» (Soor). (M.I. Volosevici și Z.A. Șeremet, 1989; M. Luca. 1997; I.B. Soldatov. 2001; V.S. Lesovoi și alții. 2003; I. Kovaliova; K.I. Nesterova. I.N. Odarcenko și M.B. Demcenko) (fig. 32).

Pentru prima dată această maladie a fost descrisă de un obstetrician, deoarece a fost depistată mai întâi la un nou-născut (Ambodik P.M., 1784), fiind foarte răspândită printre aceștea (A.Iu. Râbakov și G.V. Vancenکو. 1978; A.I. Marcenکو și M.M. Rudenko, 1978; J.V. Stepanova. 1996; N.F. Danilevski ș.a. 2001; A. Dimitrescu, 2002). Dezvoltarea acestei maladii în primele zile de viață e condiționată de subdezvoltarea protecției imune la nou-născuți (Farkas J.K., 1976). Candidoza mucoasei bucofaringiene se întâlnește des și la copiii de vârstă mai mare.

Focare locale de afecțiuni micotice în regiunea amigdalelor sunt calificate și descrise ca angine banale, iar manifestările identice de pe mucoasa bucofaringelui, chiar și focarele unice, ca stomatite. Candidozele amigdalelor se întâlnesc frecvent și la maturi.

Astfel, conform datelor publicate de A.H. Verșigora (1978), anginele candidozice constituie 10% din toate formele de angină, iar luând în considerare faptul că angina este una dintre cele mai răspândite maladii ale faringelui devine clară importanța florei micotice în dezvoltarea patologiei în cauză la adulți.

Printre primii au descris afectarea candidozică a amigdalelor M.A. Cernogubov (1928) și A. Castellani (1930) care au numit-o „tonzi-

lomicoză”, deosebind trei forme ale acesteia: acută, subacută și cronică. În prezent, în literatura medicală această denumire aproape că nu este folosită, fiind înlocuită cu termenul „faringomicoză”.

Principalii agenți patogeni ai micozelor bucofaringelui și nazofaringelui sunt pseudolevirile din genul *Candida* (A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2003):

- *Candida albicans* (cea mai patogenă)
- *Candida stellatoidea*
- *Candida parapsilosis*
- *Candida brumptii*
- *Candida intermedia*
- *Candida tropicalis*
- *Candida pseudotropicalis*
- *Candida guilliermondii*

Micoza bucofaringelui poate fi indusă și de: *Leptothrix bucalis*, *Geotrichum*, *Aspergillus*, *Penicillium* și *Rhinosporidiozum*. Evoluția micozelor bucofaringiene poate fi acută și cronică. În multe cazuri procesul acut se transformă în cronic.

Potrivit datelor prezentate de V.Ia. Kunelskaia (1989) și T.N. Burkutbaeva (2002), faringomicozele alcătuiesc de la 5% până la 58% din toate maladiile inflamatorii ale faringelui.

În urma răspândirii pseudolevirilor (J.V. Stepanova, 1996; M. Luca, 1997; M.A. Șeveakov, 2005) din cavitatea bucală și faringe se dezvoltă, de regulă, candidoza esofagului. În acest caz, pe mucoasa esofagului se formează depuneri fine care se înlătură ușor, multiple, uneori compacte, de culoare albă, cenușie sau gălbuie. La înlăturare devin evidente hiperemia și infiltrarea mucoasei. În cazurile grave se atestă eroziuni de diferite dimensiuni și contururi, amplasate superficial și profund.

Depunerile pot închide parțial sau complet interspațiul esofagului. E posibilă, de asemenea, perforarea esofagului (K.V. Stepanova, 1996). Prin esofagoscopie se pun în evidență pseudomembrane (M. Luca, 1997). Leziunile cele mai frecvente ale mucoasei esofagiene sunt cauzate de *C. albicans*, care produce același tip de leziuni ca și în cavitatea bucală cu tendință marcată de invadare a țesuturilor adiacente.

Diagnosticul diferențial al leziunilor micotice faringiene și bucofaringiene nu e simplu. Sperăm că studierea acestui capitol vă va ajuta la stabilirea diagnosticului.

## **7.1. CLASIFICAREA CANDIDOZELOR**

Pentru abordarea mai detaliată a micozelor faringelui, precum și ținând cont de frecvența infecției candidozice, prezentăm clasificarea schematică a candidozelor după N.D. Șeklakov și M.V. Milici (1979).

### **Clasificarea candidozelor**

(după N.D. Șeklakov și M.V. Milici)

#### **1. Candidoza superficială:**

##### **a) candidoza pielii:**

- candidoza pliurilor voluminoase
- eroziune micotică interdigitală
- lezarea micotică a altor pliuri mărunte
- candidoză superficială a pielii netede
- dermatită candidozică a palmelor și tălpilor
- dermatită candidozică a sugarilor
- candidoză răspândită a pielii și mucoasei

##### **b) candidoza mucoaselor:**

- stomatita candidozică (stomatită levurică)
- perlis micotic (eroziunea levurică a unghiurilor gurii)
- cheilită micotică
- glosită micotică
- angină micotică
- vulvovaginită micotică

##### **c) candidoza buretelor unghiilor și a unghiilor;**

##### **d) levurile (erupții alergice secundare).**

#### **2. Candidoză generalizată cronică (granulomatoasă).**

#### **3. Candidoză viscerală:**

- candidoza căilor respiratorii
- candidoza tractului gastrointestinal

- afecțiunile candidozice ale sistemului urogenital
- candidoza sistemului nervos central
- candidoza septicemiică

## 7.2. INDICII CE CARACTERIZEAZĂ PREZENȚA INFECȚIEI CANDIDOZICE

L.V. Usenko (2004) indică câțiva **indici ce caracterizează prezența infecției candidozice**, printre care:

- starea de purtător de germeni
- colonizarea
- invazia
- diseminarea
- candidemia
- candidoza diseminată

**Starea de purtători de germeni** semnifică aflarea limitată sau nelimitată în timp în macroorganism a microorganismelor saprofite, condiționat-patogene sau patogene (L.V. Usenko, N.F. Mosențev, 2004; V.N. Krasnojen, T.L. Malaniceva, Z.H. Kalimulina, M.B. Brodovski, 2004).

**Colonizarea** este consecința menținerii germenilor în macroorganism și a populării ulterioare a unui anumit sector al sistemului deschis din macroorganism cu celulele microbului patogen, condiționat-patogen sau cu ale microbului simbiot din contul adeziunii microorganismului. Astfel de microorganisme sunt *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Hisloplasma capsulatum* etc.

Sistemele deschise ale organismului sunt cel respirator, digestiv, urogenital, vizual, auditiv, iar la instalarea cateterelor vasculare și sistemul circulator.

**Invazia** se caracterizează prin faptul că patogenul sau patogenul condiționat, prezent într-un număr substanțial de celule, penetrează țesuturile vii cu declanșarea răspunsului inflamator, microbii fiind depistați în materialul patologic, microscopic ori cultural.

**Diseminarea.** Patogenul ori patogenul, invadând un sector al corpului, poate ajunge și în anume părți ale organismului, unde generează focare invazive noi. Are loc diseminarea infecției. Diseminarea *Candida*

*spp.* favorizează sporirea nivelului de glucoză în sânge, ceea ce se întâmplă în cazul diabetului zaharat.

**Candidemia** este un fenomen microbiologic ce semnifică o eliminare, cel puțin unică, a ciupercilor din hemocultură.

**Candidoza diseminată** reprezintă o candidoză localizată în mai multe organe, rezultând răspândirea hematogenă a patogenului.

### 7.3. CLINICA CANDIDOZEI MUCOASEI CAVITĂȚII BUCALE

(după N.F. Danilevski, V.K. Leontiev, A.F. Nesin și J.I. Rahnii, 2001)

Etiopatogenia acestei localizări a candidelor a stârnit multe discuții în literatura de specialitate. Deși apariția candidelor nu prezintă vreo predilecție față de un anumit sex, terenul joacă un rol patogenetic important. De exemplu, apariția mai frecventă a candidelor la nou-născuți ține de lipsa secreției salivare, ca urmare a intrării tardive în funcție a glandelor salivare.



Fig. 32. Candidoza mucoasei cavității bucale.

La adulți clinica candidozei mucoasei cavității bucale e variată și poate evolua după tipul:

- medicamentos
- aftos
- ulceros și al altor stomatite.





**Fig. 33. Candidoza hiperplastică cronică.**



**Fig. 34. Candidoza atrofică acută.**

Simptomele maladiei pot fi pronunțate sau șterse. La mulți pacienți, candidoza mucoasei bucale poate decurge asimptomatic (V. Botnaru, 2002). Caracteristic pentru candidoza mucoasei cavității bucale este apariția la începutul maladiei a fenomenelor prodromale care se manifestă prin uscarea de scurtă durată a cavității bucale și apariția periodică a hiperemiei diferitor sectoare ale mucoasei. La unii bolnavi apar pseudomembrane cu granule albe, localizate în cutele mucoasei limbii (fig. 33, 34).

Toate aceste simptome pot fi însoțite de slăbiciune generală, febră (37,2-37,4°C).

**Acuze:**

- durere
- senzația de usturime, ce se intensifică la ingerarea alimentelor
- senzația de inflamare a limbii
- xerostomie

Clinica candidozei mucoasei cavității bucale este expusă detaliat în următoarele paragrafe 7.4.; 7.5.; 7.6.; 7.7.; 7.8.; 7.9.

## **7.4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CANDIDOZEI MUCOASEI CAVITĂȚII BUCALE**

Manifestările clinice ale candidozelor sunt destul de variate (A.I. Marcenko și M.M. Rudenko (1978), B.P. Bogomolov (1998), N.F. Danilevski (2001), A. Dimitrescu (2002)). Acest fapt e determinat de o multitudine de factori ce influențează evoluția maladiei, precum:

- particularitățile individuale ale bolnavilor
- starea alergică a organismului în ansamblu și a mucoasei cavității bucale în special
- profunzimea procesului
- localizarea procesului
- acuitatea evoluției candidozei
- gravitatea evoluției candidozei

Candidoza mucoasei cavității bucale este favorizată de anumite stări ale cavității bucale: umiditatea, temperatura, aerăția, dereglarea pH-ului în sensul acidității sporite (menținerea cavității bucale în stare antiigienică; prevalența în alimentație a produselor bogate în glucide, sugerea produselor zaharate, neasănarea cavității bucale).

Terapia nerațională a bolnavilor de candidoză poate fi cauza erupțiilor alergice – levuridice – sub formă de erupții eritematozo-scvamose, veziculoase și alte tipuri, însoțite adesea de fenomene generale (dureri de cap, slăbiciune etc.) (Iu.K. Skripkin, 1999).

Uneori unele forme clinice ale candidozei mucoasei cavității bucale sunt lipsite de simptome specifice și pot fi confundate cu afecțiunile stafilococice și streptococice. Din acest motiv, candidozele sunt raportate la maladiile în care trebuie efectuat diagnosticul cu alte afecțiuni ale mucoasei cavității bucale.

## **7.5. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL LEZIUNILOR MICOTICE ȘI BACTERIENE ALE AMIGDALELOR**

Pentru otorinolaringologi cel mai important este diagnosticul diferențial al leziunilor micotice și bacteriene ale amigdalelor (A.I. Râbakov și G.V. Vancenکو (1978), A.I. Marcenko și M.M. Rudenko (1978), B.P. Bogomolov (1998), Iu.K. Skripkin (1999)), (tab. 23).

## Diagnosticul diferențial al leziunilor bacteriene și micotice ale amigdalelor

(după A.I. Râbakov și G.V. Vancenکو, 1978; A.I. Marcenکو și M.M. Rudenko, 1978; B.P. Bogomolov, 1998; lu.K. Skripkin, 1999)

Caracterul inflamației Simptomele	Procesul micotic	Procesul bacterian
<b>Acuzele</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– senzația de usturime</li> <li>– zgârieturi de corp străin în gât</li> <li>– prurit</li> <li>– disconfort în gât: dureri în gât; incomoditate la înghițire</li> </ul>	dureri în gât
<b>Simptome inițiale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– temperatura subfebrilă</li> <li>– slăbiciune generală</li> <li>– istoveală</li> <li>– durere de cap slab pronunțată</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– temperatura febrilă</li> <li>– simptom pronunțat de intoxicație</li> </ul>
<b>Evoluția</b>	des recidivantă	rar recidivantă
<b>Fenomene inflamatorii</b>	sunt exprimate moderat, mărirea amigdalei e mai uniformă – <u>în polul superior</u>	sunt evidente, amigdalele sunt mărite neregulat – <u>la polul inferior</u>
<b>Localizarea</b>	mai des pe o parte	întotdeauna pe ambele părți
<b>Depuneri:</b>	întotdeauna	nu întotdeauna
<b>1. Frecvența</b>		
<b>2. Forma</b>	de diferită formă și mărime, mai des multiple, nu prea mari	de diferită formă și mărime, mai des voluminoase
<b>3. Culoarea</b>	albă și cenușie, mai des cazeoase	albă și galbenă
<b>4. La înlăturare</b>	ușor se înlătură, suprafața netedă, hiperemiată sau erozivă, cu depuneri albe subțiri	se înlătură cu greu, suprafața e erozivă, ușor sângerândă, cutată
<b>5. Localizarea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– pe amigdale</li> <li>– pe stâlpi</li> <li>– pe palatul moale al gurii</li> <li>– pe obraji</li> <li>– pe peretele posterior al faringelui</li> <li>– pe limbă</li> </ul>	nu iese în afara amigdalelor
<b>6. Migrația</b>	pot migra, apărând ba într-o amigdală, ba în alta	nu migrează
<b>Noduli limfatici regionali</b>	nu sunt măriți	se măresc considerabil, sensibilitatea la durere pronunțată, denși, adesea confluează cu țesuturile aferente

## 7.6. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL LEZIUNILOR MICOTICE ȘI BACTERIENE ALE AMIGDALELOR ÎN TONZILITA CRONICĂ

În publicațiile semnate de A.I. Râbakov și G.V. Vancenکو; A.I. Marcenکو și M.M. Rudenکو găsim informații despre diagnosticul diferențial al leziunilor micotice și bacteriene ale amigdalelor în tonsilita cronică (tab. 24).

Tabelul 24

### Diagnosticul diferențial al leziunilor micotice și bacteriene ale amigdalelor în tonsilita cronică

(după A.I. Râbakov și G.V. Vancenکو, 1978; A.I. Marcenکو și M.M. Rudenکو, 1978)

Simptome	Infecțarea micotică	Infecțarea bacteriană
<b>Acuzele</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- senzația de arsură</li> <li>- zgârieturi</li> <li>- senzația unui corp străin în gât</li> <li>- prurit</li> <li>- disconfort în gât: dureri în gât, incomoditate la înghițire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- temperatura febrilă</li> <li>- simptom de intoxicație pronunțat</li> </ul>
<b>Evoluția</b>	des recidivantă	rar recidivantă
<b>Fenomene inflamatorii</b>	exprimate moderat, mărirea amigdalei e mai regulată – <u>la polul superior</u>	sunt pronunțate clar, mărirea amigdalei e neregulată – <u>la polul inferior</u>
<b>Localizarea</b>	mai des pe o singură parte	întotdeauna pe 2 părți
<b>Depuneri</b>	sunt pe amigdale, uneori pe stâlpi și partea din spate a bucofaringelui, la acutizare și la remisie, de dimensiuni nu prea mari, punctate sau insulare, lângă lacune de culoare albicioasă, uneori poroase, cu aspect cazeos, moi, se înlătură ușor (în caz de afectare îndelungată – cu greu)	nu sunt
<b>Noduli limfatici regionali</b>	nu sunt măriți	se măresc considerabil, cu senzație de durere pronunțată, denși, adesea aderă la țesuturile înconjurătoare
<b>Intoxicarea</b>	slăbiciune generală, indispoziție, fatigabilitate, adesea temperatură subfebrilă	nu este
<b>Acutizări</b>	frecvente la intervale egale	rar

## 7.7. ANGINA MICOTICĂ

După clasificarea anginelor propusă de B.S. Preobrajenski, V.T. Palciun, M.M. Magomedova și L.A. Lucihina (2003), angina micotică este raportată la anumite forme de angine (atipice).

**Angina micotică** este inflamarea mucoasei amigdalelor palatine provocată de pseudolevirile din genul *Candida albicans*.

### **Clinica și diagnosticul:**

- se caracterizează prin debut acut, cu ridicarea moderată a temperaturii corpului, însă semnele intoxicației generale a organismului sunt exprimate slab
- acuze la dureri în gât, uscăciune
- la faringoscopie, pe fond de hiperemie extinsă a mucoasei amigdalelor palatine apar pete albe sub formă de masă cazeoasă care se răspândesc pe stâlpi, luetă, rădăcina limbii
- în frotiul mucoasei faringelui se depistează acumulări de celule levurice

Anginele frecvente (de la 2 până la 10 ori în an) constituie un motiv serios pentru a verifica prezența ciupercilor patogene în cavitatea bucală.

Afecțiunile micotice ale organelor ORL nu pot fi examinate separat de aspectele stomatologice ale cazului.

## 7.8. CLASIFICAREA CANDIDOZELOR MUCOASEI CAVITĂȚII BUCALE (după localizare)

Prezentăm clasificarea candidozelor mucoasei cavității bucale în funcție de localizare după A.I. Marcenko și M.M. Rudenko (1978) (în lucrarea lui A.I. Râbakov și G.V. Vancenکو (1978).

### **Clasificarea candidozelor mucoasei cavității bucale (după localizare)**

1. Cheilită candidozică (afectarea buzelor).
2. Perleșuri candidozice (afectările levurice ale unghiurilor bucale).
3. Glosită candidozică (afectarea limbii):
  - a) forma erozivă;
  - b) forma infiltrativă;

- c) forma descuamativă;
  - d) forma eritematoasă;
  - e) forma hipertrofică.
4. Stomatită candidozică.

### 7.8.1. Cheilită candidozică

Procesul patologic, în cele mai dese cazuri, nu trece de hotarul marginii roșii a buzelor (fig. 35, 36, 37, 38, 39).

Modificările benigne ale buzelor cu caracter inflamator sunt numite *cheilită (cheilitis)*. Izolat termenul de cheilită nu poate fi utilizat ca diagnostic deoarece indică doar localizarea procesului inflamator.

**Clinica** formei crupoase:

- roșeață moderată
- infiltrarea nesemnificativă a marginii roșii a buzelor
- formarea unei pelicule gălbui-cenușii care se transformă în solzi cu marginile ridicate
- pielea este subțiată, cu șanțulețe amplasate radier

**Acuze:**

- senzația de usturime
- uscăciune
- senzația de umflătură pe buze

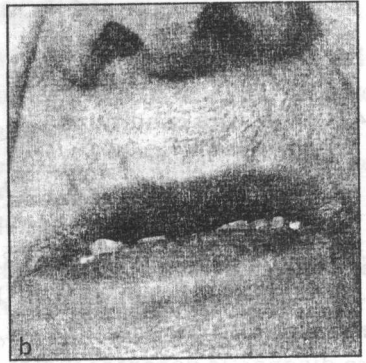
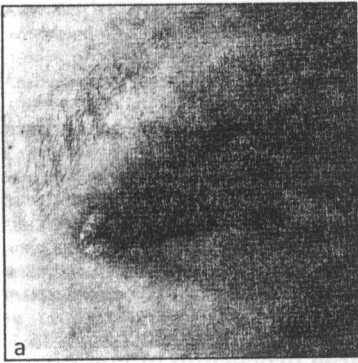
**Evoluția** maladiei e cronică, cu acutizări periodice, durează ani de zile.

Cheilita candidozică este total diferită de cheilita meteorologică, atât după factorii etiologici, cât și tabloul clinic.

*Cheilita meteorologică* (actinică) face parte din grupul modificărilor inflamatorii ale buzelor, care au la bază sensibilitatea sporită la radiația solară, vânt. După evoluția clinică se disting formele exsudativă și uscată ale cheilitei meteorologice. În forma exsudativă bolnavul acuză prurit, arsura buzelor, apariția eroziunilor, formarea crustelor.

Forma uscată se manifestă prin uscăciunea buzelor, arsuri, uneori dureri.

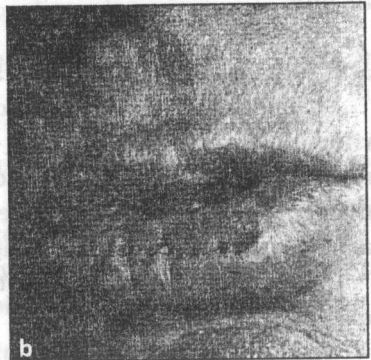
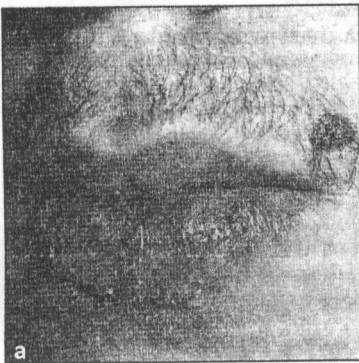
Diagnosticul diferențial al cheilitei levurice a fost prezentat desul în anul 1978 de A.I. Marcenko și M.M. Rudenko (tab. 25).



**Fig. 35. Cheilită candidozică angulară (a, b).**



**Fig. 36. Cheilită meteorologică.**



**Fig. 37. Cheilită actinică, forma uscată (a), forma exsudativă (b).**

**Diagnosticul diferențial al cheilitei levrurice**

(după A.I. Marcenko și M.M. Rudenko, 1978)

Eczema buzelor	Cheilită exfoliativă
<p><b>forma acută:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- roșeață bruscă</li> <li>- edem</li> <li>- erupția veziculelor, care, deschizându-se, confluează, formând o suprafață umedă acoperită cu cruste</li> <li>- procesul se deosebește prin polimorfismul elementelor afectării:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• roșeață</li> <li>• vezicule</li> </ul> </li> </ul> <p>Aceste fenomene sunt însoțite de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prurit</li> <li>- arsuri</li> <li>- edemul buzelor</li> </ul> <p>Inflamația se răspândește asupra pielii din jurul conturului roșu al buzelor și unghiurile gurii. E posibilă umflarea nodulilor limfatici și senzația de durere la palpare</p> <p><b>forma cronică:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toată buza, de regulă, e îngroșată</li> <li>- edemul și descuamarea sunt mai exprimate</li> <li>- hiperemie stagnată</li> <li>- pe alocuri se formează fisuri</li> </ul> <p>Maladia durează cu anii, fiind însoțită de acutizări</p>	<p><b>forma exsudativă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- marginea roșie a buzelor de culoare roșie-intensă</li> <li>- edemațiată</li> <li>- marginea este acoperită cu un număr mare de solzi și cruste</li> <li>- procesul ocupă doar o jumătate din marginea roșie a buzelor – de la zona de trecere a mucoasei în zona roșie a marginii (zona Klein) până la marginea roșie a buzelor, neatîngând pielea buzelor și a bărbiei</li> </ul> <p><b>forma uscată:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pe suprafața exterioară a buzelor apare hiperemie stagnată, pe care se formează solzi uscați, semitransparenți, asemănători cu plăci mici. Maladia poate dura un timp nedeterminat</li> </ul>

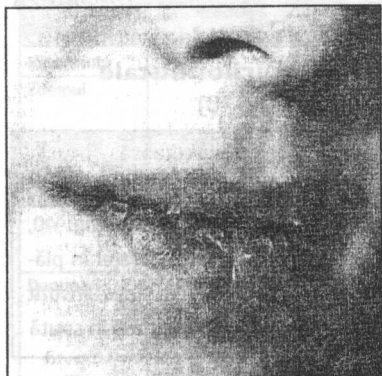


Fig. 38. Cheilită exfoliativă, uscată.



Fig. 39. Cheilită exfoliativă, forma exsudativă.



### 7.8.2. Perleșuri candidozice

Cheilita candidozică adesea se îmbină cu **perleșurile candidozice**. (A.I. Râbakov și G.V. Vancenکو (1978), A.I. Marcenکو și M.M. Rudenکو (1978), J.V. Stepanova (1996), N.F. Danilevski și coaut. (2001)).

**Clinica** perleșurilor candidozice:

- în unghiurile gurii se formează fisuri
- eroziunile se amplasează pe baza infiltrată:
  - la periferia eroziunilor și fisurilor se observă marginea epidermisului descuamat
  - focarul afectării e limitat de pielea sănătoasă
  - la deschiderea gurii fisurile sângerează ușor, îngreunând îngerarea hranei
  - fenomenele inflamatorii pot fi mai pronunțate
- fenomenele inflamatorii se pot răspândi asupra sectoarelor adiacente ale pielii de la unghiurile gurii

În cazul evoluției cronice, granițele procesului patologic se conturează și se mărginesc cu epidermisul în stare de descuamare. Inflamațiile se vindecă cu greu din cauza macerării și traumării.

Diagnosticul diferențial al leziunilor candidozice, streptococice și tuberculoase ale unghiurilor gurii (*tab. 26*) poate fi efectuat după criteriile propuse de A.I. Marcenکو și M.M. Rudenکو.

Tabelul 26

#### Diagnosticul diferențial al leziunilor candidozice, streptococice și tuberculoase ale unghiurilor bucale (după A.I. Marcenکو și M.M. Rudenکو, 1978)

Leziunile streptococice ale unghiurilor bucale	Leziunea tuberculoasă a unghiurilor bucale
Procesele exsudației și impeticizării sunt exprimate (în caz de levuri – macerația); uneori se formează cruste	Formarea ulceratiilor dureroase (fig. 40, 41), cu marginile mâncate; paralel în plămâni se dezvoltă un proces activ, însoțit de prezența bacililor tuberculozei în spută

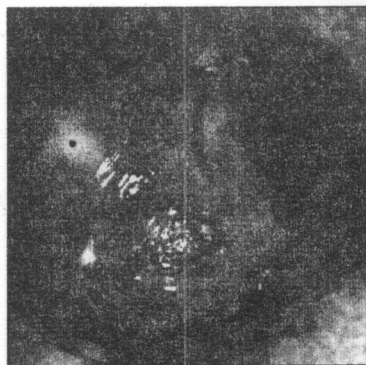


Fig. 40. Ulcer tuberculos al mucoasei obrazului.

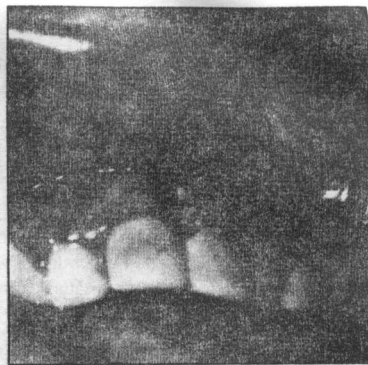


Fig. 41. Ulcer tuberculos al mucoasei cutei de trecere a buzei și a gingiilor.

### 7.8.3. Glosite candidozice

Pentru a efectua diagnosticul diferențial al diferitor forme de glosite candidozice, A.I. Marcenko și M.M. Rudenko recomandă de a atrage atenția la diferite simptome caracteristice (tab. 27, 28).

Tabelul 27

### Diagnosticul diferențial al diferitor forme de glosite candidozice (după A.I. Marcenko și M.M. Rudenko, 1978)

Formele Simptomele	erozivă	infiltrativă	descuamativă	eritematoasă	hipertrofică
Hiperemia	+	+	-	+	-
Edemul	+	+	-	+	-
				(la marginile limbii, amprente de dinți)	
Mamelioanele	-	+ - atrofiate - nivelate	-	+ - atrofiate	+ - hipertrofia bruscă, - pigmentarea
Depuneri	- laxe - nesemnificative - cenușiu-albui, - se înlătură ușor, - descoperind sec- toarele erozive	+ - pelicule subțiri - pe suprafețele laterale - se înlătură cu greu - se concentrează pe fundul cutelor (în caz dacă limba este cutată)	+ - cenușiu-albui sau galben- întunecat - se înlătură cu greu	+ - caracter spu- mos - vâscos - se înlătură ușor - mucoasa limbii cu depuneri	aspectul unei limbi «pâroase, negre» (fig. 42)

## Diagnosticul diferențial al glositelor candidozice

(după A.L. Marcenko și M.M. Rudenko, 1978)

Varietățile Simptomele	Descuamativă (fig. 43)	Romboidă (fig. 44, 45)	Superficială Moller
<b>Evoluția</b>	cronică	cronică	se dezvoltă treptat
<b>Acuze</b>	nu lipsesc (de obicei) La un șir de bolnavi – arsuri, împunsături la consumul hranei sau băuturilor excitante	nu lipsesc	senzație de durere semnificativă
<b>Regiunea limbii afectată</b>	spatele limbii sau suprafețele laterale	partea centrală	- spatele limbii - inflamația e limitată de margini și vârful limbii
<b>Caracterul inflamației</b>	zone nu prea mari de culoare albicioasă-cenușie (descuamarea straturilor superficiale ale epitelului), sectoarele de culoare roșie de epiteliu sunt delimitate de descuamant («limba geografică»)	sectorul afectat este în formă de romb, cu îndurații, nodurile sunt de culoare gălbui și se înalță deasupra suprafeței de culoare roșie	modificări superficiale în formă de fâșii de formă neregulată, fără contururi distincte; diferită orientare a modificărilor

În forma descuamată de glosită candidozică bolnavii acuză sensibilitate înaltă la excitanți tactili și chimici, pe spatele limbii se formează sectoare de descuamare a epitelului (fig. 42).

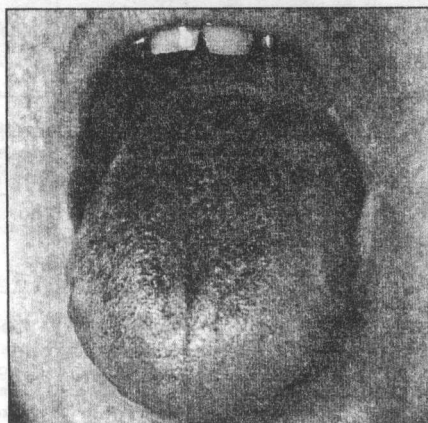


Fig. 42. Limbă neagră, păroasă.



*Fig. 43. Glosită descuamativă.*



*Fig. 44. Glosită romboidă,  
forma netedă.*



*Fig. 45. Glosită romboidă, forma mamelonată.*

#### **7.8.4. Stomatita candidozică**

Diagnosticul diferențial al stomatitei candidozice a fost studiat de A.I. Marcenko și M.M. Rudenko (*tab. 29*).

## Diagnosticul diferențial al stomatitei candidozice

(după A.I. Marcenko și M.M. Rudenko, 1978)

Maladiile Simptomele	Stomatită aftoasă	Leucoplazie (fig. 46, 47, 48, 49, 50, 51)	Lichen plat rozaceu (fig. 56, 57)	Sifilidă papuloasă (fig. 52, 53, 54, 55)
<b>Evoluție cronică</b>	+	+	+	+
<b>Durere</b>	+	+	+ (în cazul afectării epitelului)	-
<b>Localizarea</b>	mucoasa: - buzelor - obrazilor - limbii	mucoasa obrazilor pe linia angrenării dinților - în colțurile gurii - pe spatele și suprafețele laterale ale limbii - pe palat și pe creasta apofizelor alveolare - pe marginea roșie a buzelor sau în centru, sau aproape de el, cuprinzând zona Klein	- în regiunea retromolară, pe linia angrenării dinților - mai rar pe limbă - pe marginea roșie a buzelor papulele se pot contopi, formând o fâșie de culoare albicioasă	mucoasa
<b>Tabloul inflamației</b>	- eroziune cu granițe precise sub formă de coroană hiperemiată, - elementele aftoase se schimbă reciproc - numărul de elemente de la 2-3 până la 4-6 - suprafața este acoperită cu peliculă de fibrină albă sau galbenă - pot fi edemațiate noduli limfatici regionali	<b>forma plată:</b> - pete acoperite cu peliculă cenușie- albicioasă - suprafața cu asperități, uscată <b>forma erozivă:</b> - fisuri - eroziuni	<b>forma tipică:</b> - papule cenușii-albii în formă de depuneri, de regulă, se contopesc formând un desen sub formă de dantelă (pasa Vikhem) <b>forma erozivă:</b> - una sau mai multe eroziuni cu fenomene exsudative sau hiperemice; periodic se epitelizează, dispărând pentru un timp, apoi recidivează <b>forma buloasă (rar):</b> - formarea bulelor de diferite dimensiuni cu conținut seros și hemoragie - în jurul lor se formează noduri albicioase-sidefii	- papule separate ce se înalță deasupra nivelului mucoasei - noduli limfatici regionali edemațiate - după înlăturarea depunerii albicioase- cenușii se depistează eroziuni

<b>Caracteristic</b>	- durata 7-14 zile - temperatura corpului poate fi înaltă	Prezența plăcii – element sidefiu- alb sau ca creta - deasupra nivelului mucoasei	la răzuirea cu spatula depunerea nu se înlătură	- reacția Vasserman «+» - în locul eroziunilor la o serie de pacienți se depistează treponeme palide
----------------------	--	--	---	---

Forma atrofică a stomatitei candidozice se dezvoltă mai des în urma folosirii protezelor dentare și se caracterizează prin eritem, fără formarea rănilor (N.F. Danilevski, V.K. Leontiev, A.F. Nesin și J.I. Rahnii, 2001; V. Botnaru, 2002).



Fig. 46. Leucoplazie plată în regiunea unghiului bucal.

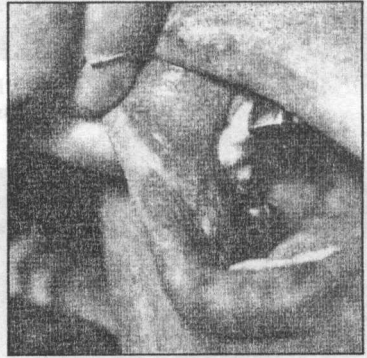


Fig. 47. Leucoplazie moale a mucoasei obrazului.

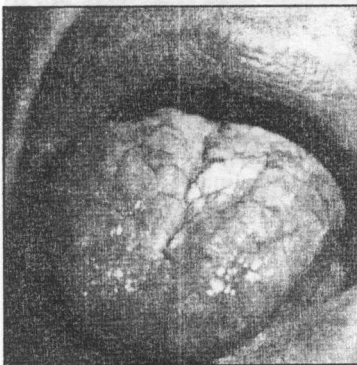


Fig. 48. Forma proeminentă a leucoplaziei mucoasei spatelui limbii.

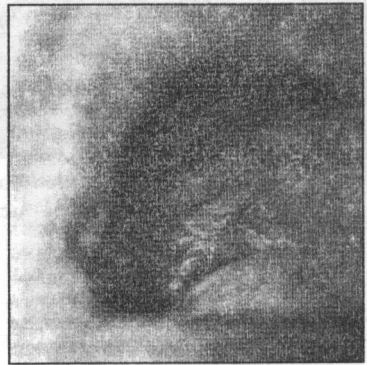
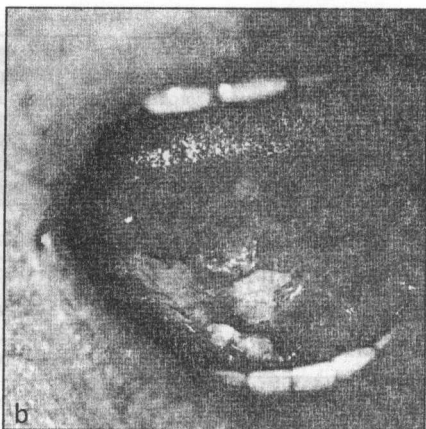
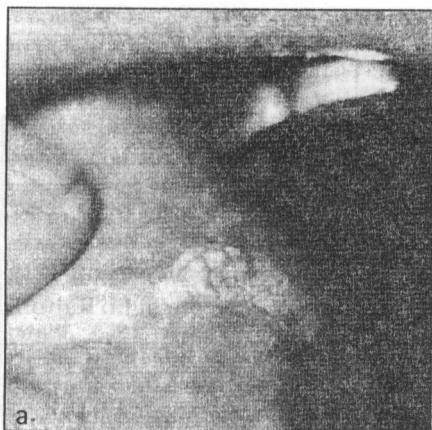
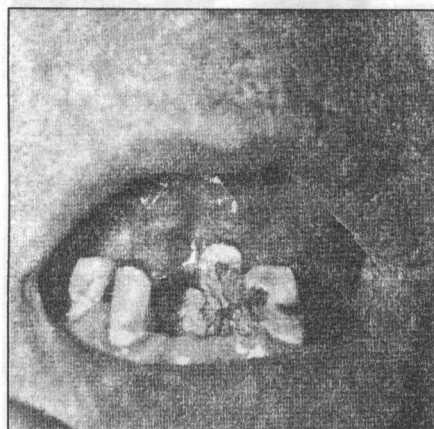


Fig. 49. Leucoplazia fumătorilor Tappeiner.



*Fig. 50. Forma verucoasă a leucoplaziei mucoasei obrazului pe linia agrenării dinților (a); mucoasei fundului cavității bucale (b).*



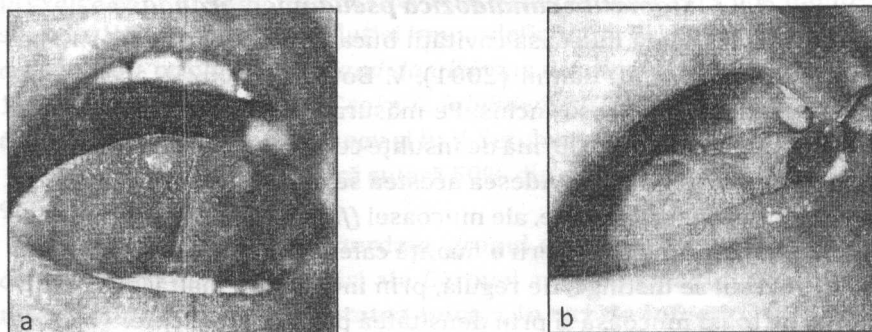
*Fig. 51. Forma erozivă a leucoplaziei mucoasei fundului cavității bucale.*



*Fig. 52. Sifilis primar. Șancru tare pe suprafața exterioară a limbii.*



*Fig. 53. Sifilis primar. Șancru pseudoanginos.*



*Fig. 54. Sifilis secundar. Plăci pe vârful limbii (a); pe palatul dur și pe spatele limbii (b).*



*Fig. 55. Sifilom atipic primar pe suprafața laterală a limbii sub formă de condensatăii limitate.*



*Fig. 56. Lichen plat rozaceu forma ulceroasă.*



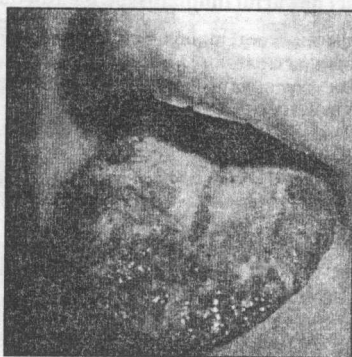


**Fig. 57. Lichen plat roșu, forma hipercheratozică. Papule pe mucoasa obrazului (a) și pe spatele limbii (b, c).**

### **7.8.5. Stomatită candidozică pseudomembranoasă**

Afectează toată mucoasa cavității bucale (N.F. Danilevski, V.K. Leontiev, A.F. Nesin, J.I. Rahnii (2001), V. Botnaru (2002)), aceasta căpătând o nuanță de roșu-închis. Pe măsura evoluției procesului apar depuneri albicioase sub formă de insulițe ce se contopesc, formând pelicule de diferite mărimi. Adesea acestea se amplasează pe sectoarele edemațiate, uneori erodate, ale mucoasei (*fig. 58*). Amestecul de sânge și eroziuni atribuie depunerii o nuanță cafenie-brună.

Procesul se distinge, de regulă, prin intensitate înaltă, prin extinderea pe toată mucoasa și prin densitatea plăcilor adiacente.



**Fig. 58. Candidoză acută pseudomembranoasă.**

## 7.9. MALADIILE CAVITĂȚII BUCALE ÎN SIDA

Elucidând problemele diagnosticului candidozelor mucoasei bucale, atragem atența la **maladiile cavității bucale la bolnavii de SIDA**, al căror număr este în creștere.

La bolnavii de SIDA, de rând cu simptomele generale, destul de des se observă diferite afecțiuni ale cavității bucale (Iu.K. Skripkin, 1999; N.F. Danilevski și alții, 2001; I. Kovaliova). Acestea au o valoare diagnostică deosebită, deoarece permit mai ușor și mai exact de a pune diagnosticul de SIDA evitând astfel molipsirea personalului medical.

După incidență, din maladiile mucoasei cavității bucale în SIDA prevalează candidoza – 88%, care apare la mai mulți ani după molipsirea de HIV, pe măsura evoluției imunodeficitului. Peste 90% din candidoze sunt provocate de *Candida albicans serotipei B* (Iu.K. Skripkin, 1999), mai rar – *Candida* – *C.sake*, *C.dublinskiensis*, *C.famata*, *C.lipolitica* și *C.guilliermondii* (A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004).

De stomatită candidozică suferă 50% din cei infectați de HIV și 80-95% din bolnavii de SIDA.

În august 1990, la Amsterdam, grupul de lucru al stomatologilor coordonatori din diferite țări ale Europei a propus **clasificarea manifestărilor clinice în cavitatea bucală în caz de infecție HIV** (N.F. Danilevski, V.K. Leontiev, A.F. Nesin și J.I. Rahnii, 2001).

Conform acestei clasificări, la prima grupă sunt raportate leziunile mucoasei cavității bucale cel mai strâns corelate cu infecția HIV:

1. Candidoza (eritematoasă, hiperplastică, pseudomembranoasă).
2. Leucoplazia păroasă (virusul Epstein-Barr).
3. Gingivita HIV.
4. Gingivita ulcero-necrotică.
5. Parodontita – HIV.
6. Sarcomul Capoși.
7. Limfomul non-Hodjkin.

**Grupa a doua** include leziunile mucoasei cavității bucale mai puțin corelate cu infecția HIV:

1. Ulcere atipice (orofaringiene).
2. Purpura trombocitopenică idiopatică.
3. Maladiile glandelor salivare (xerostomia, mărirea unilaterală a glandelor salivare).
4. Infecția virotică (diferită de infecția determinată de virusul Epstein-Barr), provocată de:
  - citomegalovirus
  - virusul herpes simplex
  - papilovirusul uman (leziunile verucoase – candilomul cu vârf ascuțit, hiperplazia epitelială focală, verucă obișnuită)
  - virusul varicelei (herpes zooster, varicela).

**A treia grupă** include afecțiunile posibil legate de infecția HIV:

1. Infecțiile bacteriene (inclusiv gingivita, parodontita), actinomicoza, de asemenea infecțiile provocate de *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *tuberculoza*, *Mycobacterium avium intracellulare*.
2. Boala „zgârâiturii de pisică”.
3. Acutizarea periodontitei apicale.
4. Infecția micotică de etiologie necandidozică (criptococoză, geotrihoză, histoplasmoză, mucoromicoză).
5. Hiperpigmentația melaninică.
6. Dereglările nevrotice (nevralgia trigeminală, paralizia nervului facial).
7. Osteomielita.
8. Sinuzita.
9. Inflamația țesutului celulo-adipos (abcesul, flegmonul).
10. Carcinomul celular plan.
11. Epidermoliza toxică.

*Candida albicans* se depistează la majoritatea bolnavilor de SIDA la etapa limfadenopatiei și în perioada de stare a bolii, fapt ce indică evoluția maladiei. Disfagia și durerea la înghițire duc la refuzul de la hrană și la epuizare.

## Criteriaile de diagnostic SIDA elaborate de Centrul de control al morbidității din SUA

(Iu.K. Skripkin, 1999)

Candidoza esofagului, traheei, bronhiilor și plămânilor sunt incluse în lista oficială a infecțiilor oportuniste în SIDA. Diagnosticul se stabilește după excluderea altor cauze ale imunodeficitului, indiferent de faptul dacă sunt prezente în ser anticorpii față de HIV. La persoanele din grupul de risc, infecția cu *Candida albicans* poate fi considerată drept un simptom al SIDA (fig. 59, 60, 61, 62, 63).

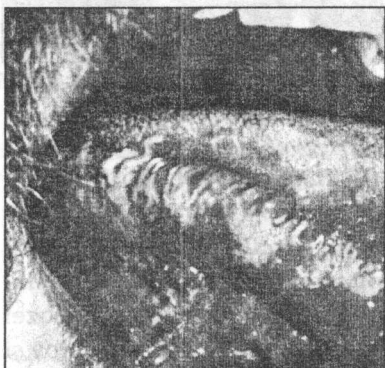


Fig. 59. Leucoplazia păroasă (moale) a suprafeței laterale a limbii în SIDA.



Fig. 60. Stomatita herpetică în SIDA.

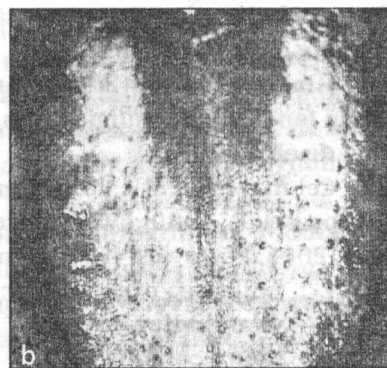
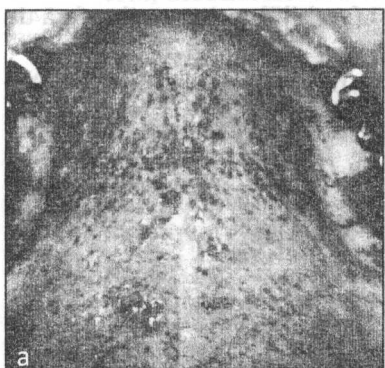


Fig. 61. Candidoza atrofică a mucoasei palatum dur (a) și a spatelui limbii (b) în SIDA.

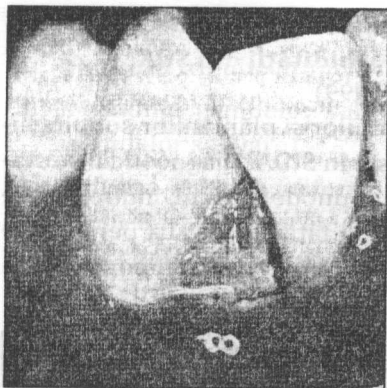


Fig. 62. Candidoza ulcero-necrotică în SIDA.

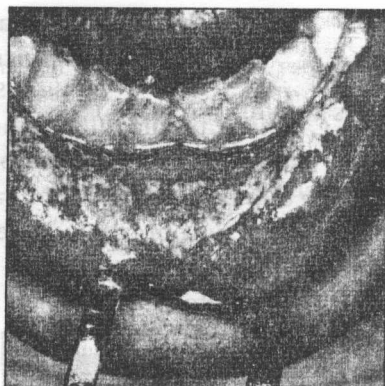


Fig. 63. Candidoza hiperplastică în SIDA.

### 7.10. TRATAMENTUL MICOZELOR FARINGELUI

Problema depistării și tratamentului rațional al faringomicozelor capătă importanță nu doar ca urmare a răspândirii largi a acestora, dar și prin faptul că evoluează mai complicat decât procesele inflamatoare de aceeași localizare și pot deveni un focar primar al micozei viscerale diseminate și cauza sepsisului micotic (după A.A. Vorobiov și A.S. Bâkov, 2003; V.Ia. Kunelskaia, 2005) (40, 89).

În pofida numărului mare de preparate antimicotice, tratamentul faringomicozelor reprezintă o problemă dificilă. Situația se complică în cazul bolnavilor cu rezistență formată (stabilă) a ciupercilor față de diferite mijloace antimicotice.

V.Ia. Kunelskaia (2005) consideră că majoritatea antimicoticele au, în fond, acțiune fungicidă, fapt ce contribuie la formarea rezistenței față de ele.

Cel mai eficient este *tratamentul complex al maladiilor faringelui* (Miloșescu P., 1980; I.V. Ciumiceva, 2002; A.I. Kriukov, A.B. Turovski și alții, 2005, Petrova și A.I. Mașenko) care presupune:

- utilizarea preparatelor antimicotice locale și generale
- vitaminoterapie
- imunocorecție
- normalizarea florei intestinului
- corecția dereglărilor statutului interferonic

### **7.10.1. Tratamentul candidozelor mucoasei bucale**

N.F. Danilevski, V.K. Leontiev, A.F. Nesin și J.I. Rahnii (2001), pentru tratamentul candidozei mucoasei bucale, propun:

- combaterea simptomelor clinice ale maladiei
- înlăturarea premizei apariției candidozei
- sporirea rezistenței organismului

În acest scop se efectuează complexul etiotrop, patogenetic, terapia simptomatică a candidozei, se aplică mijloacele cu acțiune locală și generală.

Pentru asigurarea eficienței terapiei etiotrope a candidozei mucoasei cavității bucale e necesar de a respecta o serie de condiții (după N.F. Danilevski, V.K. Leontiev, A.F. Nesin și J.I. Rahnii, 2001):

- asanarea, în primul rând, a cavității bucale
- **renunțarea la antibiotice, preparate sulfanilamidice și corticosteroide**, iar în caz de imposibilitate – schimbarea formei de administrare a acestora cu prescrierea obligatorie a preparatelor antimicotice
- **efectuarea examenului general al bolnavului** și inițierea terapiei maladiilor însoțitoare, depistate de specialistul respectiv
- **recomandarea dietei** cu excluderea sau limitarea glucidelor
- **prescrierea mijloacelor cu acțiune tonică generală:** adaptoni, biostimulatori, vitamine (îndeosebi din grupa B), deoarece micozele pot apărea drept consecință a disbacteriozei (V.Ia. Kunelskaia, 1989). O consecință a disbacteriozei este dispariția microorganismelor antrenate în sinteza vitaminelor și multiplicarea microorganismelor consumatoare de vitamine, la bolnavii de micoze fiind frecvent deficitul de vitamine din grupa B (R.N. Rebrova. 1979)
- **corecția conținutului microflorei intestinale:** reducerea bruscă a bifido- și lactobacteriilor în intestin și scăderea sintezei vitaminelor necesită terapie etiopatogenică substituentă cu eubiotice – colibacterin, lactobacterin, bifidum-bacterin, bificalos etc.
- **prescrierea terapiei hiposensibilizante**

- **aplicarea imunomodulatorilor** – în formele combinate și generalizate

Indicații pentru prescrierea Timalinei, Timoptinei sunt devierile în indicatorii statutului bolnavului ce denotă scăderea bruscă a protecției imune (G.A. Samsâghina, 2000):

- reducerea nivelului de limfocite CD3 cu peste 25% de la normă
- reducerea raportului limfocitelor CD4/CD8 sub nivelul de 1
- creșterea nivelului kilerilor naturali cu circa 25% peste normă
- nefinalizarea fagocitozei în monocite în condițiile unui test în-  
alt de restabilire a Tetrazolului (cu peste 80%)

Timalina și Tactivina se administrează în doze conform categoriilor de vârstă în cure de 5 zile, cu terapie ulterioară de susținere sub formă de injecții unice, o dată la 10 zile, timp de 20-30 min sub controlul indicatorilor statutului imun. Imunocorecția cu preparatele din timus sporește eficiența terapiei cu cel mult 30-40%.

În cazul tratamentului dificil și de lungă durată al micozei faringelui, de rând cu terapia locală se recomandă prescrierea preparatelor antimicotice sistemice.

### **7.10.2. Preparate utilizate în tratamentul local al micozelor faringelui**

**Betadină** (*soluție, unguent, supozitoare*) (vezi „Tratamentul otomicozelor”)

**Verdele de brilliant** (*soluție*)

Este un colorant anilinic. Se aplică pe mucoasa uscată pentru realizarea contactului necesar al sectorului afectat cu substanța medicamentoasă și pentru preîntâmpinarea spălării premature a preparatului cu saliva. Tratarea focarelor afectate de ciuperci cu coloranți anilnici trebuie alternată săptămânal, deoarece a fost atestată acomodarea ciupercilor la acești coloranți.

Verdele de brilliant exercită acțiune asupra bacteriilor gram+, bacilului difteric și *Candida albicans*.

Soluția apoasă de 0,1-0,2% se folosește pentru tratamentul piodermiei, proceselor impetiginoase și purulente ale pielii feței și buzelor; precum și al leziunilor ulcero-necrotice și buloase ale mucoasei bucale.

### **Decamină** (*caramelă, unguent*)

Posedă particularități antibacteriene (față de strepto- și stafilococi) și fungicide (contra *Candida albicans*). Se prescrie în caz de stomatită candidozică, candidoza pielii, paronihii, afecțiuni necrotice ale mucoasei bucale, faringiene, cheilită câte 1-2 caramele fiecare 3-5 ore (sub limbă sau obraz). Unguentul se aplică de 2-3 ori pe zi pe suprafețele afectate ale mucoasei cavității bucale și buzelor.

Cura de tratament durează 2-3 săptămâni.

### **Imudonă** (*pastile rezolutive*)

Este un imunocorector de proveniență biologică ce exercită acțiune curativă și profilactică.

Baza preparatului o constituie un complex antigenic polivalent din lizatele microorganismelor ce reprezintă microflora de bază a cavității bucale:

- *Lactobacillus acidofylus*
- *Lactobacillus fermentum*
- *Lactobacillus helveticus*
- *Lactobacillus lactis*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Corinebacterium pseudodiftheriae*
- *Fusiformis fusiformis*
- *Candida albicans*

Practic Imudonul este un vaccin pentru uz local ce permite efectuarea imunoterapiei antiinfecțioase și antiinflamatoare a maladiilor cavității bucale. Acțiunea farmacologică a preparatului constă în următoarele:

- intensificarea activității fagocitare din contul amplificării fagocitozei calitative și cantitative
- stimularea și mărirea numărului de celule imunocompetente responsabile de producerea anticorpilor
- încetinirea metabolismului oxidant al leucocitelor polimorfonucleare.



Preparatul se prescrie în perioada acutizării, câte 8 pastile rezolutive pe zi timp de 5-10 zile, în funcție de nivelul de manifestare a simptomelor clinice. În următoarele 5-10 zile doza se reduce până la 6 pastile pe zi.

Cura se repetă de 2-3 ori pe an.

### **Iodinol (soluție)**

Este un complex de iod cu alcool polivinilic. Substanța activă principală este iodul care exercită acțiune antiseptică. Alcoolul polivinilic încetinește eliminarea iodului, reduce acțiunea lui excitantă, prelungeste timpul de interacțiune cu țesuturile organismului.

Se utilizează pentru badijonări și inhalații.

### **Candid (soluție)**

Este o soluție de clotrimazol de 1 % în propilenglicol și glicerină. Se utilizează în terapia locală a stomatitelor candidozice și a micozelor faringelui. Absorbția lui din mucoase constituie doar 0,3%, de aceea nu exercită acțiunea sistemică, fapt ce asigură, în primul rând, inofensivitatea preparatului. Glicerina permite soluției să se mențină un timp mai îndelungat anume în mucoasa faringelui.

Preparatul este folosit și este comod pentru tratarea mărgăritărelui la copii.

### **Caprilat de sodiu (praf)**

Preparatul este activ față de ciupercile din genul *Candida*, preponderent *Candida tropicalis*. Se utilizează soluția apoasă de 1-2% sub formă de aplicații și aerosol.

### **Caprilat de amoniu (praf)**

Preparatul este activ față de ciupercile din genul *Candida*, preponderent *Candida pseudotropicalis*. Soluția de 1-2% se folosește sub formă de aplicații și aerosol.

### **Acid benzoic (praf)**

Are efect fungicid și antimicrobian. Se utilizează în cheilită și perleșurile de proveniență micotică sub formă de unguenți de 5-10% pentru ungerea buzelor de 3-4 ori pe zi.

### **Acid boric (praf)**

Exercită acțiune antiseptică și antimicotică. Se utilizează în micozele mucoasei cavității bucale, buzelor, de asemenea, pentru înlăturarea mirosului neplăcut din gură prin gargară, unguenți, praf.

Pentru gargară se folosește soluția apoasă de 2-4% de 3-4 ori pe zi, se permite în îmbinare cu tincturi și decocturi de salvie, nalbă-mare; unguentul de 5-10% și praful se folosesc în cazul leziunilor micotice ale mucoasei bucale, cheilită.

### **Lizobact (pastile rezolutive)**

Este un antiseptic orofaringial combinat. Substanțele active ale preparatului sunt lizozimul și piridoxina hidrociorură. Lizozimul este un factor al imunității nespecifice, prezent în salivă, lapte, lacrimi și alte lichide ale organismului. Este activ față de microorganismele gram+ și gram-, mai pasiv față de virusuri și ciuperci. Piridoxina stimulează epitelizarea și regenerarea mucoasei cavității bucale.

### **Lugol (soluție)**

Se referă la grupul coloranților anilnici. Se aplică pe mucoasa uscată cu scopul realizării contactului sectorului afectat cu substanța medicamentoasă și preîntâmpinării spălării înainte de timp a preparatului cu saliva.

Zonele afectate se vor badigona săptămânal, deoarece este atestată deprinderea rapidă a ciupercilor cu coloranții anilnici. Lugolul se caracterizează prin acțiune antimicrobiană, fungică, astringentă, antiinflamatoare.

În procesele inflamatoare favorizează absorbția infiltratului. Se utilizează pentru prelucrarea (ungerea) mucoasei bucale înainte de efectuarea manipulațiilor în cavitatea bucală. În stomatitele candidozice, catarale, erozive se aplică sub formă de inhalări aerosolice timp de 2-3 minute, cura de tratament cuprinzând 10 ședințe.

### **Albastru de metilen (soluție)**

Se referă la grupul de coloranți anilnici. Se aplică pe mucoasa bucală uscată pentru realizarea contactului sectorului afectat cu substan-

ța medicamentoasă și pentru preîntâmpinarea spălării înainte de timp cu saliva.

Spălarea focarelor afectate cu colorant anilinic trebuie alternată săptămânal, deoarece a fost atestată obișnuirea rapidă a ciupercilor cu el. Exerciță acțiune multilaterală: antiseptică slabă; fungicidă; astringentă; oxidoreducătoare.

Soluția apoasă de 0,05-2% de albastru de metilen se utilizează de 1-2 ori pe zi pentru anihilarea eroziunilor, aftelor, ulcerelor la etapa epitelizării și lezării mucoasei bucale în boli actinice.

### **Miramistină (soluție)**

Rezultatele tratamentului conservativ al bolnavilor cu amigdalită nespecifică cronică demonstrează că soluția de Miramistină de 0,01% posedă acțiune antibacteriană și antimicotică și poate fi folosită la tratarea amigdalitei cronice.

### **Tetraborat de sodiu - borax (soluție)**

Se utilizează pentru tratamentul candidozelor mucoaselor sub formă de soluție în glicerină de 20%.

### **Iodură de sodiu (praf)**

În aplicarea externă exercită acțiune antiseptică, excitantă, revulsivă, contribuie la resorbția infiltratului inflamator. Preparatul se recomandă spre utilizare în leziunile micotice ale mucoasei cavității bucale, actinomicoză, xerostomie, cheilite, sialadenite etc. Se folosește soluția de 2% de iodură de sodiu sub formă de inhalări calde umede, a câte 6-8 min. Cura de tratament cuprinde 10 ședințe.

### **Nucină (soluție) Vezi: Tratamentul otomicozelor**

### **Pimafucină (suspensie)**

Indicațiile: maladiile micotice ale cavității bucale, inclusiv candidoza membranoasă și atrofică acută la pacienții cu cașexie, insuficiență imună, precum și după terapia cu antibiotice, corticosteroizi, citostatice. Se utilizează în micozele provocate de pseudolevuri: *Candida*

*albicans* și *dermatofite*. În cazul candidozelor cavității bucale, la adulți se prescrie câte 1 ml de suspensie de 4-6 ori pe zi.

Prelungirea contactului preparatului cu regiunea afectată contribuie la însănătoșire rapidă. La începutul tratamentului se recomandă folosirea dozelor mici de suspensie: câte ½ ml la fiecare oră.

### **Propolis (soluție, unguent)**

Utilizarea propolisului (cleiului de albine) este eficientă în cheilitele candidozice, însoțite de afectarea unghiurilor gurii (perleșurile candidozice). Acest fapt e determinat de particularitățile preparatului: antimicrobiene, anestetice, activarea acțiunii factorilor protectori ai organismului, intensificarea fagocitozei, stimularea producerii de anticorpi specifici.

A.I. Marcenko și M.M. Rudenko (1968) utilizau cu succes **unguentul de propolis de 30%**.

#### *Prepararea unguentului:*

- 30 g de propolis, curățat de amestecuri străine, se mărunțesc. Se toarnă deasupra o cantitate nu prea mare de alcool (spirt), pentru a face masa mai moale, și se lasă pentru 3 zile. Conținutul periodic se amestecă. Peste 3 zile amestecul moale se mărunțește în major până la o consistență păstoasă și se amestecă minuțios cu 70 g de ulei de vaselină, încălzit până la temperatura de 40-45°C, lanolină sau amestec de lanolină cu vaselină în raport de 4:1, până la obținerea unei mase omogene.

#### *Aplicarea unguentului:*

- preventiv se controlează sensibilitatea bolnavului față de acest preparat prin aplicarea lui pe sectorul afectat pentru maximum 5 min; dacă excitația lipsește, procedura poate fi prelungită până la 10 min
- pe sectoarele deschise ale buzelor și unghiurilor gurii se aplică un strat subțire de unguent - pe suprafața ulceroasă - pentru 10-15 min. Surplusul de unguent se înlătură, în caz contrar propolisul poate provoca arsuri cu urmări nedorite
- în cazul localizării procesului patologic pe mucoasa limbii sau a obrazului, unguentul de propolis preventiv se aplică într-un

strat subțire pe hârtie cerată (peliculă de celofan) care se lipește pe suprafețele afectate pentru 10 min

- dacă cavitatea bucală permite păstrarea aplicației de unguent, atunci acesta se aplică nemijlocit pe elementele afectate
- unguentul se aplică de 3-4 ori pe zi

Soluția alcoolică de propolis de 10% se utilizează în proporție de o parte de propolis la șapte părți de ulei de măsline (de floarea-soarelui). Uleiul se pasteurizează preventiv într-o baie de apă timp de 10-20 min.

Se folosește pentru ungerea amigdalelor palatine, peretelui dorsal al faringelui, limbii de 2 ori pe zi. Amestecul se utilizează proaspăt preparat.

**Sangviritrină** (*soluție, liniment*) Vezi: Tratamentul otomicozelor

**Stomatidină** (*soluție*)

Hexetidină – pirimidină cu acțiune antiseptică. Este activă față de flora bacteriană gram+ și gram- și ciuperci. Mecanismul de acțiune rezidă în combaterea tiaminei, necesare pentru activitatea vitală a bacteriilor și a ciupercilor. Se asimilează ușor de către mucoasa bucală, faringe, unde concentrația terapeutică se menține până la 65 de ore.

**Tantum verde** (*sprai*)

Conține hidroclorură de benzidamină. Se referă la grupul de preparate antiinflamatoare nesteroidiene. Are acțiune antiinflamatoare și local-anestezică, de asemenea, contribuie la procesul de epidermizare.

Preparatul se prescrie copiilor în vârstă de 6 luni - 7 ani în formă de sprai, celor de 7-15 ani sub formă de spălătură sau sprai. Irigarea vestibulului faringian se efectuează de 3-6 ori pe zi (în funcție de vârstă) cu o oră înainte sau după masă timp de 7-10 zile.

**Fluconazol** (*suspensie*)

Se utilizează cu succes în candidoza orofaringiană și esofagiană.

E posibilă utilizarea și în patologia micotică a faringelui, provocată de alte ciuperci, ținând cont de sensibilitatea preparatului.

## Clorchinaldină (pastile)

Preparat sintetic antibacterian din grupul chinolinei pentru tratamentul bolilor inflamatoare ale cavității bucale și faringelui, precum și a afecțiunilor micotice provocate de antibioterapie.

Bartlett J.G., 2001; IDSA Recommendations, 1999; Perfect I.K. (2000) recomandă în candidoze următorul tratament (tab. 30).

Tablul 30

### Tratamentul candidozei

(Bartlett J.G., 2001; IDSA Recommendations, 1999)

Localizarea și forma	Preparate de prima elecție	Mijloace alternative	Comentarii
<b>Candidoza orofaringiană</b>	Nistatină, intern 500000 Un. X 3-4 ori Clotrimazol, intern 10 mg X 5 ori	Fluconazol, intern 100 mg/zi Intraconazol, intern 200 mg/zi	Durata terapiei 7-10 zile. Fluconazolul e preferabil în SIDA
<b>Meningită</b>	Fluconazol, i/m 800 mg/zi	Amfotericina B, i/m 100 mg/kg/zi + Flucitozină, 100 mg/kg/zi	E posibilă administrarea intratecală a Amfotericinei B
<b>Peritonită</b>	Amfotericina B, i/m/timp de 2 săptămâni	Fluconazol, i/m timp de 2-3 zile	În caz de aplicare a drenajului, el trebuie înlăturat sau schimbat
<b>Sepsis, candidemie</b>	Fluconazol, i/m intern 400 mg/zi 200-400 mg/zi	Amfotericina B, i/m 0,7-1,0 mg/kg/zi de 2 ori pe zi, Intraconazol intern 200 mg/zi, Amfotericina B, 0,3-0,5 mg/kg/zi	În caz de aplicare a cateterului, el trebuie înlăturat sau schimbat
<b>Endocardită</b>	Amfotericina B, i/m 0,5-1,0 mg/kg/zi + Flucocitozină 100 mg/kg/zi	Fluconazol, i/m 400 mg/zi	Durata terapiei – 6 săptămâni și mai mult; fără de tratament chirurgical preventiv prognosticul este grav

## 8. MICOZELE LARINGELUI

Din numărul total al bolnavilor cu afecțiuni micotice ale căilor respiratorii, bolnavii cu micoze ale laringelui constituie 18%. Miloșescu P. (1980), V.Ia. Kunelskaia (1989), A.I. Kriukov și alții (2005) afirmă că morbiditatea prin micozele laringelui la diferite grupe de vârstă e aproximativ aceeași, înregistrându-se o prevalență ușoară la persoanele de vârstă medie – 30-60 ani.

La bărbați laringomicoza se întâlnește de 2 ori mai des decât la femei, fapt determinat de:

- răspândirea mai largă a maladiilor nespecifice cronice ale laringelui la bărbați
- influența diferitor excitanți (fumatul, alcoolul)

Agenți patogeni ai micozelor pot fi diferite ciuperci, însă predomină ciupercile din genul *Candida* (în 90% de cazuri). Mai rar (10% din cazuri), patogeni ai maladiei sunt mucegaiurile din genurile *Aspergillus*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, *Mucor*, *Cephalosporium*, *Rhinosporidium*, precum și pseudolevurile din genul *Geotrichum*.

### Clinica

Evoluția maladiei e determinată de localizarea procesului și influența specifică a infecției micotice. În legătură cu acest fapt, în tabloul clinic atestăm simptome caracteristice pentru procesele patologice ale laringelui și, îndeosebi, pentru anumite procese micotice.

### Acuze:

- răgușeală
- dispnee, tuse
- dureri în regiunea laringelui
- adeseori senzația de corp străin
- dureri în gât, arsuri
- împunsături în laringe
- prurit chinuitor periodic în gât (*characteristic!*).

Infecțiile micotice ale laringelui, ca și alte tipuri de inflamație specifică, au o evoluție cronică ce se caracterizează prin: debut insidios, evoluție treptată, durată semnificativă.

Laringomicozele provocate de diferiți agenți patogeni prezintă unele particularități (Miloșescu P., 1980; V.Ia.Kunelskaia, 1989, A.I. Kriukov ș.a., 2005). Astfel, laringomicozele condiționate de *Candida albicans* se disting prin formarea unor pelicule albicioase sau depuneri cazeoase. Mai rar depunerile albicioase sunt mate (astringente) și, de regulă, acoperă anumite sectoare ale mucoasei modificate. După caracteristicile clinice și histologice, aceste formațiuni amintesc pahidermia laringelui. Este lezat, de regulă, inelul intern al laringelui. Procesul, limitat doar de regiunea epiglotei, se întâlnește mai rar, însă, în procesul difuz epiglota e afectată mult mai frecvent. În regiunile situate mai sus ale tractului respirator sau digestiv se pot observa câteva focare de afectare micotică, de rând cu procesul laringian și extralaringian, cu excepția formei atrofice.

Pentru micoza cu *Aspergillus* sunt caracteristice modificările infiltrative și hiperplastice pe fundal de proces atrofie în laringe. Procesul se localizează în regiunea medie a coardelor vocale. Mult mai rar modificările se limitează la regiunile superioare ale traheei. Secretul patologic este de culoare cenușie.

În micozele induse de *Penicillium* se atestă modificări infiltrative sau hiperplastice pe fundal de proces atrofie în laringe. Procesul se localizează în regiunea coardelor vocale. Modificările inflamatoare cu caracter tumoral hiperplastic, sub formă de granulații de culoare roșie, se aseamănă cu procesul laringian tumoral. Uneori, în regiunea focalului afectării se depistează o proeminență papiliformă a mucoasei, acoperită cu depuneri gălbui-cenușii. Secretul patologic e de culoare gălbuie-verzuie (albicioasă).

Dacă agent patogen al micozelor este *Scopulariopsis*, secretul patologic are aspectul unor depuneri gelatinoase albe ce provoacă senzația permanentă a unui corp străin în laringe. E posibilă localizarea procesului în regiunea suprafeței bucale a apofizei, cu prezența unui infiltrat, asemănător cu un abces deschis, în centrul căruia se depistează o exulcerație.

Pentru micozele provocate de *Mucor* este caracteristică disfonia pronunțată care ajunge periodic până la afonie. E posibilă implicarea în procesul patologic a ambelor coarde vocale și parțial a spațiului de sub ele.



Se disting **3 forme principale** de laringită micotică specifică:

- catarală-peliculară
- atrofică (sau subatrofică)
- infiltrativă

### **Forma catarală-peliculară**

Forma catarală-peliculară de laringomicoze mai des este provocată de *Candida albicans*. Se caracterizează prin hiperemia mucoasei și acoperirea acesteia cu depuneri patologice. Depunerile pot fi foarte subțiri și pe alocuri mai groase, punctiforme și insulare, uneori răspândindu-se în bucofaringe sau trahee. În *candidoză* depunerile au caracterul unor pelicule albicioase sau de masă cazeoasă. Laringoscopic această formă amintește procesul tuberculos, ca și în tuberculoză, foarte des se observă afectarea unilaterală (de exemplu, a unei coarde vocale), iar depunerea micotică patologică e foarte asemănătoare cu peliculele tuberculoase albicioase.

#### **Caracteristic:**

La examenul microlaringoscopic suprafața lezată a mucoasei pare acoperită cu depuneri voluminoase mărunte sau cruste; pe anumite secțiuni se atestă acumulări de mucus, iar în procesele de lungă durată se înregistrează dereglări în vibrația cordelor vocale. Concomitent, leziunile pot fi destul de limitate și superficiale. Depunerile de culoare albă acoperă o porțiune nesemnificativă a mucoasei hiperemiate și infiltrate.

### **Forma atrofică (sau subatrofică)**

Se atestă la un sfert din bolnavii cu micoze ale laringelui.

#### **Caracteristic:**

Prezența în laringe a unui secret mucos adesea atât de dens, încât ușor se usucă, formând cruste. De regulă, pe fundalul modificărilor atrofice generale ale mucoasei, pe suprafețele limitate apar modificări hipertrofice pronunțate.

### **Forma infiltrativă**

Prevalează în micozele provocate de mucegaiuri (*aspegilloze, mucorozе, penicilloze*). Se caracterizează prin faptul că mucoasa hiperemiată și infiltrată amintește o formațiune tumorală: papule, noduri,

tubercule. Această asemănare este accentuată de caracterul limitat al leziunii.

În anumite cazuri, pe infiltratele tumorale sunt atestate exulcerații cu depuneri și secret de culoare albicioasă. Tabloul clinic permite a suspecta la acești pacienți o formațiune malignă care trebuie exclusă, efectuând examenul histologic al materialului biopsic.

În cazul *Candida albicans* focarul afectării se localizează, de regulă, în regiunea coardelor vocale, însă se poate amplasa și în regiunea spațiului interaritenoid și a sinusului cu aspect de pară.

După tabloul clinic și cel histologic, aceste formațiuni hiperplastice se aseamănă cu pahidermia. Uneori mucoasa infiltrată prolabează în lumenul laringelui pe un sector limitat care, din cauza culorii de roz aprins, se evidențiază pe fundalul mucoasei pale a altor sectoare ale laringelui. Adesea, pe unele sectoare ale infiltratului, sunt atestate exulcerații, de regulă, acoperite cu peliculă sau secret patologic.

Micozele laringelui pot fi provocate și de ciuperci – agenți patogeni ai unor infecții grave, precum:

- coccidioidoză
- histoplasmoză
- blastomicoză:
  - a) maladia Djilcraist
  - b) maladia Almeidi-Lutz-Splendore
- criptococcoză.

### **8.1. COCCIDIOIDOZA**

(după Miloșescu P., 1980; V.Ia.Kunelskaia, 1989;

[www.infectology.spp.ru](http://www.infectology.spp.ru))

Sinonime: *coccidioidoză*, granulom coccidioidozic, febra văilor, reumatismul de deșert, maladia Pasadas-Vernic.

Se referă la grupul de micoze sistemice profunde răspândite în regiuni de semideșert și de stepă. În unele raioane endemice ale SUA, până la 60% din populație este afectată de *coccidioidomicoze*. Cazuri unice de *coccidioidomicoză* au fost descrise în Europa. În Rusia au fost atestate cca 50 cazuri de această maladie (Sankt-Petersburg, Moscova, regiunea Vladimir, regiunea Amur).

Clasificarea internațională a coccidioidozelor este prezentată de A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev în ghidul pentru medici (2004). Vezi *tab. 31, 32, 33, 34, 35.*

*Tabelul 31*

**Clasificarea coccidioidozelor după MKB-10**

(după datele lui A. Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004)

Codul	Nozologia	Formele clinice
<b>B 38. 0</b>	Coccidioidoză	Forma pulmonară acută, inclusiv pneumonia difuză
<b>B 38. 1</b>	Coccidioidoză pulmonară cronică	Forma pulmonară cronică
<b>B 38. 2</b>	Coccidioidoză pulmonară neprecizată	Fenomene restante după forma pulmonară acută
<b>B 38. 3</b>	Coccidioidoză dermică	Forma diseminată cu afectarea pielii
<b>B 38. 4</b>	Meningită coccidioidozică	Forma diseminată cu afectarea învelișurilor creierului
<b>B 38. 7</b>	Coccidioidoză diseminată	Forma diseminată cu afectarea altor organe, inclusiv plămânilor-coccidioidoza miliară a plămânilor
<b>B 38. 8</b>	Alte tipuri de coccidioidoză	Coccidioidoza dermică primară
<b>B 38. 9</b>	Coccidioidoză neprecizată	Coccidioidoză fără indicarea concretă a formei sau localizării

**Clinica**

Se caracterizează preponderent prin afectarea organelor respiratorii (observată la 25% din cei infectați), a pielii, țesutului celular adipos subcutanat cu formarea fistulelor, infiltratelor și granuloamelor. Cele mai frecvente consecințe ale granuloamelor sunt necroza și liza purulentă.

La 60% din infectați infecția primară evoluează fără simptome și se depistează la efectuarea probelor alergice cutanate și serologice. Diseminarea hematogenă a ciupercii poate avea loc în orice organ. Mai grave sunt focarele secundare în sistemul nervos central. Cel mai des abcesele se formează la baza creierului și conduc la dezvoltarea meningitei purulente. Frecvent sunt afectate oasele (coastele, vertebrele, oasele mărunte ale extremităților, epifizele oaselor tubulare etc). Aproape întotdeauna în proces este implicată pielea.

Se formează modificări nodulare-ulceroase, infiltrate, abcese, cel mai des localizate pe cap, gât și pe extremități.

### **Acuzele**

În cazul formelor pulmonare: tuse, dureri în piept, slăbiciune generală, voce răgușită.

**Obiectiv:** febră, laringită, bronșită, modificări de focar în plămâni, mărirea semnificativă a nodurilor limfatici de la rădăcina plămânilor, la unii bolnavi – simptomele pleuritei. Ulterior se formează cavități, mai des în regiunile superioare ale plămânilor. Acestea se caracterizează printr-o reacție slab pronunțată a țesutului adiacent (cavitate cu pereți subțiri). Se pot păstra pe parcursul multor ani, periodic deschizându-se.

La 20–40% din pacienți se semnalează erupții pe piele de tipul eritemului nodular la 1-2 (rar la a 3-a) săptămâni de la debutul bolii (fig. 64). Câteodată erupția are caracter urticar și este urmată de artralgie, edem al articulației și eozinofilie.

**Imunitatea** este umorală și celulară. După maladia primară suportată, ciuperca timp îndelungat se păstrează sub formă de infecție latentă care în caz de slăbire a forțelor protectoare ale organismului poate recidiva.

### **Simptomele și evoluția**

Perioada de incubație oscilează, în cazul infectării inhalatoionale, de la 7 până la 18 zile, iar la molipsirea prin piele se poate prelungi până la 30-40 de zile.

### **Tratamentul**

Bolnavii de coccidioidomicoză pot fi tratați simptomatic



Fig. 64. Modificări nodulo-ulceroase dermice în coccidioidoză.

sau poate fi prescrisă Sulfadimezina (câte 1 g de 4 ori pe zi) în îmbinare cu Streptomycină, intramuscular câte 0,5 g de 2 ori pe zi.

Durata curei depinde de evoluția maladiei. Sunt indicate vitamine, mijloace de fortificare a organismului.

Mai dificil este tratamentul formelor generalizate, îndeosebi a celor cronice progresive. În acest caz mai eficient este preparatul antimicotic Amfotericina B. Se administrează intramuscular în soluție de glucoza de 5%, inițial în doză de 250 U/kg masă corporală. În continuare, în caz că organismul tolerează bine preparatul, doza lui se mărește până la 1000 U/kg. Preparatul se administrează peste o zi. Durata curei de tratament constituie 4-8 săptămâni.

### **Prognosticul**

În caz de coccidioomicoză pleurală prognosticul este favorabil. În formele diseminate și cronice progresive prognosticul este grav. Letalitatea rămâne a fi înaltă.

### **Profilaxia**

În caz de aflare într-o localitate endemică, e necesară protecția căilor respiratorii contra pătrunderii prafului și respectarea măsurilor de precauție în procesul lucrului cu culturile de ciuperci în condiții de laborator. Profilaxia specifică nu este elaborată.

## **8.2. HISTOPLASMOZA**

(după Miloșescu P, 1980; V.Ia.Kunelskaia, 1989; A.A.Vorobiov și A.S.Bâkov, 2003; A.Iu. Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004; [www.infectology.spb.ru](http://www.infectology.spb.ru))

Sinonime: maladia Darling, reticulo-endotelioză, citomicoză reticulo-endotelială; *Histoplasmoze-germ.*; *histoplasmoze* – franț.

Este o micoză profundă caracterizată prin polimorfismul manifestărilor clinice de la formele ușoare și latente până la maladii progresive ce finalizează cu moartea bolnavului. Predomină formele pulmonare ale *histoplasmozei*.

Este pe larg răspândită în diverse țări ale Africii și Americii, se întâlnește, de asemenea, în Europa și Asia, cazuri unice sunt descrise în Rusia, sunt posibile și cazuri de import.



**Clasificarea histoplasmozelor după MKB-10**

(după A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004)

Codul	Nozologia	Formele clinice
B 39. 0	Infecție pulmonară acută determinată de <i>Hiseoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	Forma pulmonară primară
B 39. 1	Infecție pulmonară cronică determinată de <i>Hiseoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> .	Forma pulmonară cronică Forma mediastenală
B 39. 2	Histoplasmoză pulmonară neprecizată	Histoplasmoză pulmonară fără indicarea formei clinice sau cu evoluție nemanifestă
B 39. 3	Histoplasmoză diseminată	Histoplasmoză diseminată cu afectarea pielii sau a organelor interne
B 39.4	Histoplasmoza determinată de <i>Hiseoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> neprecizată	Histoplasmoza plămânilor cu afectarea pielii sau a organelor interne
B 39. 5	Infecție provocată de <i>Hiseoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	Orice forme de histoplasmoză americană
B 39. 9	Histoplasmoză neprecizată	Histoplasmoză fără indicarea etiologiei, formei sau localizării

În sistemul MKB-10 la histoplasmoză se referă și codurile B20 (HIV-infecții asociate): B 20.5-«maladie, provocată de HIV, cu manifestările altor micoze».

**Clinica**

Porțile infecției mai des sunt organele de respirație. Sporii ciupercii nimeresc odată cu praful în bronhii și alveole, unde se transformă în forme levurice parazitare ce se implantează în țesuturi și asigură apariția focarului pulmonar primar. Cu limfa agentul patogen pătrunde în nodulii limfatici regionali, provocând în ei procese inflamatoare.

Prezența ciupercii în țesuturi conduce la formarea procesului granulomatos care finalizează cu necroză, exulcerație sau petrificarea țesutului pulmonar și a nodulilor limfatici, mai rar prin abcedare (amintește tuberculoza primară a plămânilor).

Antigenii histoplasmelor pătrund în circuitul general al sângelui și conduc la alergizarea organismului, pusă în evidență cu proba intracutanată cu histoplasmină, și la producerea de anticorpi specifici.

La această fază procesul se poate încheia fără o simptomată pronunțată, uneori chiar asimptomatic. În alte cazuri are loc diseminarea hematogenă a agentului patogen în organism cu afectarea mai multor organe (fig. 65). Procesul progresează rapid, adesea cu consecințe letale.



Fig. 65. Histoplasmoza

### Acuzele

Bolnavul prezintă dureri de cap puternice, slăbiciune, mialgii, artralгии, scădere în greutate, oboseală, tuse, dureri toracice. La unii bolnavi se atestă greață, vomitare, diaree, dureri în abdomen.

### Obiectiv

Boala are predilecție pentru sexul masculin (4:1), la copii proporția sexelor fiind egală (1:1). Cazurile mai grave se întâlnesc la copii sau la bătrâni. Boala finalizează prin diferite alte manifestări (endocardite meningitice, insuficiență suprarenală, insuficiență hepatică) asociate cu ulceratii simple sau multiple ale gurii, faringelui și laringelui.

Diagnosticul se stabilește în baza simptomelor clinice caracterizate prin leziuni ulcerative sau nodulare localizate în cavitatea buco-laringiană sau în laringe, însoțite uneori de splino- sau hepatomegalie. Ca urmare a unor erori diagnostice, unele leziuni orale sunt tratate simptomatic, fiind puse pe seama unor stomatite ulceroase.

Formele grave ale histoplasmozei plămânilor se caracterizează prin debut brusc, creșterea rapidă a temperaturii corpului până la 40-41°C. Curba termică este de tip incorectă, cu o mare amplitudine zilnică și sudorație difuză. Durata febrei e de 2-3 săptămâni. În perioada de reconvăscență, un timp îndelungat se observă subfebrililate, astenizare, scăderea bruscă a capacității de muncă, sudorație. Aceste simptome se mențin până la 1 an.

*Histoplasmoza* diseminată cronică se caracterizează prin evoluție trenantă, starea de sănătate a bolnavului la început este satisfăcătoare, fără febră, cu implicarea în proces a pielii și a mucoaselor. Se formează ulcere caracteristice pe limbă, mucoasele faringelui și laringelui. În continuare starea de sănătate se înrăutățește. Apare febra de tip incorect (septic). Se atestă mărirea ficatului, splinei, tuturor grupelor de noduli limfatici, afectarea stomacului, ochilor (corioretinită) etc.

### **Simptomele și evoluția**

Perioada incubațională durează 4-30 zile (mai des 7-14 zile). Cu cât e mai scurtă perioada de incubație, cu atât mai complicat evoluează maladia.

### **Tratamentul**

Bolnavii cu forme ușoare și medii de *histoplasmoze* nu au nevoie de preparate antimicotice. În formele grave se prescrie Amfotericina B în raport de 1000 U/kg masă corporală. Preparatul se administrează intravenos, timp de 4 ore, în soluție de glucoză de 5%.

Pentru stabilirea toleranței individuale, prima administrare se efectuează în raport de 100 U/kg masă corporală. În lipsa reacțiilor adverse și a toleranței satisfăcătoare, preparatul se administrează în raport de 250 U/kg cu creșterea treptată a dozei până la 1000 U/kg. Antimioticul se administrează peste o zi sau de 2 ori pe săptămână. Durata tratamentului este de 4 -8 săptămâni.

În formele cronice cele mai bune rezultate se obțin la administrarea Amfotericinei B în cure repetate de 6-8 zile în îmbinare cu tratamentul chirurgical.

Poate fi utilizată și Amfoglucamina, pentru uz intern, începând cu 200000 U de 2 ori pe zi, după mâncare. În caz de toleranță bună, doza se ridică până la 500000 U de 2 ori pe zi.



Cura de tratament este de 3-4 săptămâni. E necesar de a supraveghea starea rinichilor. Dacă în urină apar proteine sau se observă sporirea nivelului de azot restant, mai mult de 30 mmol/l, Amfoglucamina se anulează.

Poate fi folosit și Chetoconazolul, mai ales în tratamentul histoplasmozei la persoanele cu HIV, izolat sau în îmbinare cu Amfotericina B.

Dintre alte preparate folosite la terapia persoanelor HIV infectate poate fi menționat Fluconazolul, în doze de 50-100 mg/zi. Se prescriu, de asemenea, preparate antihistaminice, vitamine ș.a.

### **Prognosticul**

În *histoplasmoza* acută a plămânilor prognosticul este favorabil. În cazul formelor relativ rar întâlnite, procesul poate trece în cronic sau recidiva.

În histoplasmoza pulmonară cronică, letalitatea atinge 60% (fără tratament antimicotic). La aplicarea tratamentului combinat (Amfotericina B și tratament chirurgical), letalitatea poate fi redusă până la 10-15%.

Prognosticul în cazul formelor cronice de histoplasmoză, de regulă, este grav.

La persoanele HIV infectate, histoplasmoza evoluează grav și chiar tratamentul, de regulă, nu exclude moartea bolnavului.

### **Profilaxia**

Profilaxia specifică abia se elaborează. Chimioprofilaxia este puțin eficientă. Se recomandă preîntâmpinarea pe toate căile a impurificării aerului cu praf în locurile de răspândire în sol a sporilor de histoplasma; protecția contra inspirării aerului ce conține spori de histoplasme în timpul lucrării solului, în laboratoarele micologice, dezinfectarea minuțioasă a aerului în aceste laboratoare.

E strict necesar controlul sanitar al resturilor vegetale, fructelor, legumelor, provenite din zonele, unde este răspândită această maladie.

## **8.3. BLASTOMICOZA**

Sunt două tipuri de blastomicoză:

1. blastomicoză nord-americană (maladia Djiecraist)
2. blastomicoză sud-americană (maladia Almeidi-Lutz-Splendore).

### 8.3.1. Maladia Djilcraist

(după Miloşescu P., 1980; V.Ia.Kunelskaia, 1989; A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev. 2004; www.rambler.ru)

*Blastomicoza nord-americană* (maladia Djilcraist) reprezintă o micoză sistemică profundă. Este endemică pentru America de Nord și Centrală. Sporadic apare în țările Africii (Tunis). Sursele și căile de răspândire nu sunt stabilite. Boala poate apărea la orice vârstă, însă majoritatea pacienților au 30-50 ani.

Tabelul 33

**Clasificarea blastomicozelor după MKB-10**  
(după datele lui A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004)

Codul	Nozologia	Formele clinice
B 40. 0	Blastomicoză pulmonară acută	Forma pulmonară primară
B 40. 1	Blastomicoză pulmonară cronică	Forma pulmonară cronică
B 40. 2	Blastomicoză pulmonară neprecizată	Forma pulmonară abortivă fără diseminare extrapulmonară
B 40. 3	Blastomicoză dermică	Blastomicoză diseminată cu afectarea pielii
B 40. 7	Blastomicoză diseminată	Blastomicoză diseminată cu afectarea altor organe, inclusiv a plămânilor
B 40. 8	Alte tipuri de blastomicoză	Forma dermală primară a blastomicozei
B 40. 9	Blastomicoză neprecizată	Blastomicoză fără indicarea precisă a formei sau a localizării

### Clinica

Debutul afecțiunii se caracterizează printr-o infecție banală progresivă a căilor respiratorii cu tuse seacă, pierderea de greutate, sufocare, dureri toracice și afebrilitate.

După săptămâni sau luni, sputa devine purulentă, cu urme de sânge, temperatura crește și apare dispneea, realizându-se tabloul clinic al blastomicozei pulmonare.

Maladia se întâlnește sub 2 forme – dermică și viscerală.

1. Forma **dermică** se manifestă prin elemente papulo-pustuloase care abcedează și se transformă în ulcerații și proliferări papilo-

matoase verucoase la periferia focarelor; evoluția este lentă, cronică, progresivă.

2. Forma **viscerală** este o infecție pulmonară cronică, clinic asemănătoare cu tuberculoza. La 95% dintre bolnavi se atestă afectarea plămânilor. Formele grave de **blastomicoză** pulmonară, după evoluția clinică, se aseamănă cu tuberculoza plămânilor și pneumonia abcedantă.

Afectarea căilor respiratorii superioare în blastomicoza nord-americană se atestă comparativ mai rar, iar cea a laringelui întotdeauna. Mai rar este întâlnită diseminarea cu afectarea SNC, a ficatului, splinei și prostatei.

### Acuzele

Bolnavii acuză răgușeală, respirație stenoizantă și accese de tuse paroxizmală (e posibilă implicarea în proces a plămânilor). Pot fi afectate epiglota, ligamentul glosopiglotic, cartilajele aritenoid și ale spațiului interaritenoid.

### Obiectiv

Blastomicozele cu diferite localizări sunt condiționate de diseminarea hematogenă după prima fază, localizată în plămâni. Forma curată începe cu un nodul subcutanat, urmat de o papulă sau pustulă ce ulcerază. Aceasta se extinde cu trecerea timpului, lăsând în urmă o plagă neregulată, acoperită de o crustă, cu o bază granulomatoasă și cu marginea mai ridicată, conținând abcese recent formate. În centrul plăgii se conturează o cicatrice subțire, leziunile fiind dislocate pe părțile expuse ale organismului. Frecvent sunt interesate și tegumentele piramidei nazale, care se prezintă sub formă de mase nodulare îndurate cu aspect de granulom verucos, supus ulcerăției și supurației, acoperit cu cruste. Marginile leziunii sunt mai ridicate, acoperite de mici abcese, în timp ce centrul se cicatrizează.

Procesul micotic în laringe parcurge 4 stadii de dezvoltare:

1. Infiltrarea țesuturilor, însoțită de hiperemie pronunțată.
2. Formarea unui număr mare de abcese nu prea mari și miliare. Concomitent pe mucoasă se observă o aglomerație buloasă cenușie ce reprezintă, probabil, papule.

3. Are loc exulcerația cu formarea de depuneri cenușii.
4. Cicatrizarea, care poate fi o consecință a fixării coardelor vocale, deformarea laringelui, uneori stenozarea lui.

Diagnosticul se stabilește în baza simptomatologiei clinice și a examenelor de laborator a expectorațiilor și prelevatelor leziunilor cutanate.

### Prognosticul

Se atestă o letalitate înaltă. Este favorabil în cazul formei cutanate.

#### 8.3.2. *Maladia Almeidi-Lutz-Splendore*

(după Miloșescu P., 1980; V.Ia.Kunelskaia, 1989; A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004; www.rambler.ru)

*Blastomicoza sud-americană* (maladia Almeidi-Lutz-Splendore, granulom paracoccidos), este o micoză sistemică profundă. E endemică pentru America de Sud, Centrală și Mexic (mai frecvent se întâlnește în Brazilia).

Tabelul 34

#### Clasificarea paracoccidoizozelor după MKB-10

(după datele lui A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004)

Codul	Nozologia	Formele clinice
B 41. 0	Paracoccidioidoza pulmonară	Formele pulmonare acute și cronice
B 41. 7	Paracoccidioidoza diseminată	Paracoccidioidoză diseminată cu afectarea altor organe, inclusiv a plămânilor
B 41. 8	Alte tipuri de paracoccidioidoză	Forma dermală primară a paracoccidioidozei (fără diseminare)
B 41. 9	Paracoccidioidoza neprecizată	Paracoccidioidoză fără indicarea precisă a formei sau localizării

### Clinica

Maladia se caracterizează prin evoluție progresivă și se manifestă prin focare granulomatoase ulcerose pe piele, mucoasele cavității bucale și nazale, pe organe interne, noduli limfatici.

Clinic se manifestă ca maladie de focar sau generalizată (forma generalizată se prezintă prin afectarea tractului gastro-intestinal, hepato- și splenomegalie, ascită).

Sunt caracteristice 4 forme clinice:

1. Dermato-mucoasă localizată.
2. Limfatică.
3. Viscerală.
4. Mixtă.

Procesul adesea se localizează pe față, cu antrenarea nodurilor limfatice care se necrotizează, drept urmare se formează un traiect fistulos (fig. 66).



Fig. 66. Paracoccidioidoză.

### Obiectiv

Apariția unei eritemii roșii-închise pe buze și gingii. Pe mucoasa bucofaringiană apar focare multiple de exulcerații, foarte dureroase, îndeosebi la înghițire. Ulcerele sunt amplasate pe baza infiltrată. Alteori, ulcerațiile pot coborî la nivelul rinofaringelui sau al orofaringelui, cu sau fără limfadenopatie cervicală. Menționăm că leziunile orale apar foarte rar în blastomicoză nord-americană, fiind frecvente în blastomicoza sud-americană. Focarele maladii sunt dureroase, iar în caz de localizare în cavitatea bucală complică actul deglutiției. Cicatrizarea poate conduce la deformarea gurii și a nasului, e posibilă perforarea palatului sau a septului nazal. Evoluția îndelungată poate conduce la pierderea dinților.

În laringe procesul se localizează rar, deoarece sunt posibile afectări ale epiglotei, coardelor vocale asemănătoare cu cele tuberculoase: afectarea laringelui cu formarea cicatricelor conduce la disfonie, adesea apar dispneea și respirația stridorosă.

În 80% din cazuri se afectează plămânii în regiunea mediastenală, la rădăcinile plămânilor. Leziunea oaselor se depistează în 25% din cazuri.

Din punct de vedere diferențial, în timp ce *Blastomyces dermatitidis* se prezintă sub forma unor celule gigante ca un mucegai cu o singură înmugurire, forma sud-americană se caracterizează prin muguri multipli și o creștere mai lentă.

### **Prognosticul**

Este grav, adesea letal.

## **8.4. CRIPTOCOCOZA**

(după Miloșescu P., 1980; V.Ia.Kunelskaia, 1989; A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004; [www.rambler.ru](http://www.rambler.ru))

Criptococoză, numită și blastomicoză europeană (blastomicoză Busse-Buşche), toruloză, este o micoză profundă, sistemică, cronică și subacută. Se caracterizează prin evoluție gravă cu afectarea preponderentă a sistemului nervos central, precum și a plămânilor, mucoaselor, învelișului dermal, oaselor și articulațiilor.

Are o răspândire geografică largă. Agentul patogen este răspândit în natură, mai ales în găinațul hulubilor, vrăbiilor și altor păsări, nereceptive la acesta. Poate fi depistat pe mucoasele oamenilor sănătoși în calitate de saprofit.

Agentul patogen pătrunde în organism prin căile respiratorii superioare și plămâni, mai rar se observă criptococoză primară a pielii. E posibilă dezvoltarea endogenă a infecției la purtătorii sănătoși în caz de reducere a protecției imune.

Maladia mai des se întâlnește la persoanele de 40-60 ani, în principal la bărbați.

În sistemul MKB-10, la criptococoză se referă și grupa B20 (HIV-infecții asociate): B 20.5-, maladie, provocată de HIV, cu manifestarea altor micoze”.

**Clasificarea criptococozelor după MKB-10**

(după A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004)

Codul	Nozologia	Formele clinice
B 45. 0	Criptococcoza pulmonară	Toate formele criptococcozei pulmonare primare
B 45. 1	Criptococcoza cerebrală	Criptococcoza diseminată cu afectarea SNC
B 45. 2	Criptococcoza pielii	Criptococcoza diseminată cu afectarea pielii
B 45. 3	Criptococcoza oaselor	Criptococcoza diseminată cu afectarea oaselor
B 45. 7	Criptococcoza diseminată	Alte forme de criptococcoza diseminată
B 45. 8	Alte forme de criptococcoză	Criptococcoza primară a pielii
B 45.9	Criptococcoza neprecizată	Criptococcoza fără indicarea precisă a formei și localizării

**Clinica**

Pentru maladie este caracteristică meningo-encefalita (meningita toruloasă). Debutază treptat, puțin vizibil, sub formă de accese de dureri de cap (mai frecvent în regiunea frontală), care treptat se intensifică, devin insuportabile și se transferă în regiunea cefei. Apoi apar simptome meningiene, ptoză, nistagmus, hemiplegie. Conștiința este dereglată.

Adesea la acești bolnavi se stabilește greșit diagnosticul de „tumoră a creierului”.

**Caracteristica**

Pentru această maladie este caracteristic faptul că și în stare gravă temperatura corpului rămâne subfebrilă.

**Obiectiv**

Evoluția maladiei progresează încet, conduce la epuizare, apoi la starea comatoasă. Moartea survine de la paralizia respirației peste 4-6 luni de la debutul maladiei. Cât privește criptococcoza dermică și a mucoaselor, acestea sunt asociate, de obicei, unei infecții sistemice, fiind, probabil, precedate de o infecție respiratorie. La 30% din bolnavi se

dezvoltă criptococcoza plămânilor care evoluează în pneumonie, ce se deosebește puțin de pneumoniile de altă etiologie. La început temperatura corpului este, de regulă, subfebrilă, spută e puțină, procesul adesea este bilateral și doar în stadiul terminal are loc diseminarea procesului. În urma acestui fapt tabloul clinic amintește unul similar în caz de neoformațiuni sau tuberculoză gravă a plămânilor. Totuși, au fost diagnosticate unele cazuri fără evidențierea unei leziuni pulmonare preexistente. Leziunile dermice nazo-faciale sunt reprezentate prin papule, pustule acnei forme sau abcese subcutanate cu ulcerări. Ulcerele pot fi solitare sau multiple și pun problema de diagnostic diferențial cu carcinoamele, ulcerul rodens și gomele. Referindu-ne la leziunile mucoaselor, acestea pot fi nodulare, granulomatoase sau ulcerative, interesând mucoasa foselor nazale sau a cavității bucofaringiene. De exemplu, leziunile ulcerative apar pe palatul moale sau cel dur, pe limbă sau după o extracție dentară. Aceste ulcerări pot fi infectate secundar cu flora banală.

Leziunile de criptococcoză pot fi diferențiate de leziunile similare de altă etiologie prin descoperirea ciupercii în leziuni sau prin izolarea acestora în cultură.

Leziunile pielii și ale mucoaselor evoluează relativ ușor. Se caracterizează prin apariția nodurilor pseudohemorale de culoare violetă-închisă, care ulterior necrotizează și exulcereză (fig. 67).



Fig. 67. Criptococcoză.

### Prognosticul

Este grav în forma meningeală a maladiei și în caz de criptococcoză diseminată, și favorabil în cazul lezării pielii și mucoaselor.

Astfel, analizând informația din literatura despre micozele laringelui, putem presupune că acestea:

- se întâlnesc cu mult mai des decât sunt diagnosticate
- pot fi una dintre manifestările micozei sistemice profunde sau o entitate nozologică de sine stătătoare.



## 8.5. TRATAMENTUL MICOZELOR LARINGELUI

Terapia bolnavilor cu micoze ale laringelui reprezintă o problemă complicată și nu întotdeauna rezolvabilă (Milosescu P., 1980; V.Ia.Kunelskaia, 1989). În tratamentul acestor bolnavi trebuie să se respecte 2 condiții:

- tratamentul antimicotic local se va efectua obligatoriu pe fundal de acțiune antimicotică generală
- curele de tratament se vor repeta de mai multe ori sub control micologic

În tratamentul micozelor laringelui se utilizează *antimicoticele poliene*. Prima cură de tratament se efectuează timp de 3 săptămâni, apoi, după o întrerupere de 10 zile, se repetă timp de 2 săptămâni, ținând cont de toleranța preparatului de către bolnav.

De rând cu preparatele antimicotice sistemice e oportună utilizarea preparatelor de iod. Acestea au o activitate antimicotică redusă, însă contribuie la eliminarea secretului patologic.

V.Ia.Kunelskaia (1989) propune de a utiliza:

- soluție alcoolică de iod de 10-20% în doze crescânde (de la 5 până la 20 de picături cu lapte, de 3 ori pe zi, timp de 6-8 săptămâni) sau soluție de iodură de potasiu de 3% (câte o lingură de masă cu lapte de 3 ori pe zi). În caz de toleranță bună a preparatelor de iod, e binevenită administrarea lor timp de 5-6 luni, cu pauze de 10 zile între curele de tratament.

Particularitatea tratamentului local al afecțiunilor micotice ale laringelui constă în utilizarea largă a metodei inhalatorii.

Eficiența metodei aerosolice e determinată de faptul că:

- substanța medicamentoasă acționează nemijlocit asupra focarului maladiei, ceea ce asigură o concentrare mai înaltă a preparatului în locul afectării
- fiind absorbită în sânge, substanța medicamentoasă exercită acțiune generală, fapt ce contribuie la prevenirea diseminării micozei

În cazurile în care în laringe se conține un secret patologic ce se desprinde cu greu (pelicule, cruste) și care frânează acțiunea directă

a preparatului asupra focarului, acesta trebuie înlăturat endolaringeal sub anestezie locală (V.Ia.Kunelskaia, 1989).

Inhalarea se efectuează ziua următoare, badijonând preventiv sectorul curățat cu soluție de Clotrimazol.

#### **Pentru inhalări se utilizează:**

- Amfotericina B (soluție proaspăt preparată – 250000 U la 15 ml de soluție de glucoză de 5%, 20 min o dată pe zi, 12-15 proceduri). E obligatoriu controlul urinei și sângelui pentru azotul restant. Cura repetată se efectuează peste o lună
- Amfoglucamină (o doză unică – 100 000 U, 20-30 min, o dată pe zi, 15-20 de proceduri), de dorit peste 1-1,5 ore după masă
- Levorină (sare de sodiu dizolvată în apă – 200 000 U la 5 ml de apă distilată, temperatura soluției 25°, 1 – 2 ori pe zi, prima cură – 12-15 proceduri), cura repetată – peste o lună

În procese micotice ale laringelui este rațional de a folosi fermenți proteolitici. Aceștia:

- posedă capacitatea de a descompune masele necrotice
- au o consistență vâscoasă, ceea ce ușurează evacuarea eliminărilor patologice din laringe, și, în consecință, ameliorează contactul mucoasei cu preparatele antimicotice
- sporesc permeabilitatea țesuturilor, contribuind la absorbția substanțelor medicamentoase

Pentru inhalări se folosesc următorii fermenți proteolitici: hemop-sină, hemotripsină. Doza pentru o inhalare, 25-30 mg, se dizolvă în 5 ml de soluție izotonică de clorură de sodiu.

În cazul administrării fermenților, e rațional de utilizat două ședințe de inhalări. De regulă, fermenții se prescriu în orele de dimineață, timp de 2-3 săptămâni. Cura se repetă peste 10-14 zile.

Inhalările preparatelor antimicotice trebuie efectuate peste 5-6 ore după inhalarea fermenților proteolitici. În caz de excitare a mucoasei laringelui, inhalările enumerate mai sus pot fi alternate cu inhalările cu Hidrocortizon (25 mg la 4 ml de soluție de clorură de sodiu pentru o inhalare).

### Tratamentul micozelor sistemice

(Bartlett J. G., 2000; IDSA Recommendations, 1999 Perfect J. R.)

Localizarea și forma	Preparatele de prima elecție	Mijloacele alternative	Comentarii
<b>Blastomyces (blastomicoză)</b>			
<b>Infecție generalizată gravă</b>	Amfotericina B, i/m, 0.5-1,0 mg/kg/zi		În caz de stabilizare, e posibilă trecerea la Intraconazol 400 mg/zi: în caz de implicare a SNC, se recomandă Fluconazol i/m. 400 mg/zi
<b>Blastomicoză pulmonară acută</b>	Intraconazol, per os, 200-400 mg/zi	Fluconazol, per os 400 mg/zi, Chetoconazol, per os 400-800 mg/zi	Durata tratamentului-6 luni, în caz de infecție gravă, tratamentul e necesar de început cu Amfotericina B (doza generală – 20-40 mg/kg) tratamentul ulterior cu Intraconazol
<b>Blastomicoza pulmonară acută</b>	Intraconazol, per os 200-400 mg/zi	Fluconazol, per os 400 mg/zi, Chetoconazol, per os 400-800 mg/zi	Durata tratamentului-6 luni, în caz de infecție gravă tratamentul e necesar de început cu Amfotericina B (doza generală 20-40 mg/kg), tratamentul ulterior cu Intraconazol
<b>Cryptococcus neoformans (criptococoză)</b>			
<b>Fără afectarea SNC</b>	Fluconazol, i/m sau per os 200-400 mg/zi	Amfotericina B, i/v 0,3-0,6 mg/kg zi (doza generală-2-3 g)+/- Flucitozină -100 mg/kg/zi; Intraconazol, per os 200 mg de 2 ori în zi; Chetoconazol, per os 200-800 mg/zi	
<b>Meningită</b>	Amfotericina B, i/m 0,7 mg/kg/zi+ Flucitozină, 100 mg/kg/zi timp de 2 săptămâni, apoi Fluconazol, per os 400 mg/zi timp de 8 săptămâni.	Fluconazol, i/v sau per os 400 mg/zi	

Hisloplasmă (histoplasmoza)			
<b>Pulmonară sau diseminată fără implicarea SNC la bolnavii fără SIDA</b>	Intraconazol, per os 400 mg/zi	Chetoconazol, per os 200-400 mg/zi; Amfotericina B, i/v 0,7-1,0 mg/kg/zi	Durata terapiei e de 6-8 luni; Amfotericina B după stabilizarea stării bolnavului se înlocuiește cu Intraconazol
<b>Diseminat la bolnavii cu SIDA</b>	Amfotericina B, i/v 0,7- 1,0 mg/kg/zi, apoi Intraconazol	Intraconazol, per os 400 mg/zi	Intraconazolul e mai puțin eficient. E posibilă administrarea intratecală a Amfotericinei B
<b>Diseminat cu implicarea SNC</b>	Amfotericina B, i/v 0,7-1,0 mg/kg/zi, apoi Fluconazol, per os 800 mg/zi timp de 9-12 luni		

În tabelele 36 și 37 e folosită informația din articolul „Лечение системных микозов”.

Tabelul 37

### Tratamentul micozelor sistemice

#### Blastomicoză

Tipul pacientului	Varianta maladiei	Preparatul
<b>Neimunocompromis</b>	Forma indolentă	Intraconazol, peroral, 200 mg pe zi timp de 6 luni sau 3 luni până la dispariția focarelor de afectare; în lipsa efectului pozitiv e necesar de mărit doza până la 400 mg/zi
		Chetoconazol, peroral, 400 mg/zi, în caz de necesitate, mărirea dozei până la 600-800 mg/zi. Fluconazol, 400-800 mg zi în caz de absorbție slabă a Intraconazolului sau toleranță redusă a Chetoconazolului
<b>Imunocompromis</b>	Periculoasă pentru viață, cu afectarea SNC	Amfotericina B, 0,3-0,6 mg/kg pe zi, sau 0,6-0,8 mg/kg peste o zi de la realizarea dozei sumare de 1,5-2,5 g; după obținerea efectului pozitiv e posibilă trecerea la tratamentul cu Intraconazol

## **Criptococcoză**

### **Meningita la bolnav neimunocompromis:**

- Amfotericina B, 0,7 mg/kg/zi în îmbinare cu Flucitozină, 37,5 mg/kg la fiecare 6 ore, timp de 4 săptămâni (pentru bolnavii cu risc înalt de recidivă, timp de 6 săptămâni)
- Fluconazol sau Intraconazol, 400 mg/zi timp de 6-8 săptămâni
- e posibilă aplicarea terapiei de susținere cu Fluconazol, 200 mg/zi

### **Pneumonia la bolnav neimunocompromis:**

- de regulă, nu necesită utilizarea preparatelor antimicotice

### **Pneumonia progresivă la bolnav neimunocompromis sau la bolnav imunocompromis:**

- Amfotericina B, 0,3-0,6 mg/kg/zi +/- Flucitozină, 100-150 mg/kg/zi
- Fluconazol, 400 mg/zi

### **Extrapulmonară, nemeningeală:**

- Amfotericina B, 0,3-0,6 mg/kg în îmbinare cu Flucitozină, 100-150 mg/kg/zi
- Fluconazol, 400 mg/zi
- Intraconazol, 200 mg/2 ori pe zi

### **Meningita la bolnav de SIDA:**

- Amfotericina B, 0,7 mg/kg/zi, în îmbinare cu Flucitozină, câte 100-150 mg/kg/zi
- Amfotericina B, apoi Fluconazol, 400 mg/zi timp de 8 săptămâni cu terapie ulterioară pe viață de susținere cu Fluconazol, 200 mg/zi
- Fluconazol, 800 mg/zi
- eficacitatea tratamentului doar cu Fluconazol mai mică de 50%
- eficacitatea tratamentului cu Intraconazol mai mică de 50%
- utilizarea Amfotericinei B (Ambizomb), 5 mg/kg/zi, este mai eficientă comparativ cu Amfotericina B obișnuită, concomitent se reduce probabilitatea recidivei.

## **Profilaxia**

- Fluconazol, 200 mg/zi

## Tratamentul micozelor sistemice

## Histoplasmoză

Varianta maladiei	Tratamentul
<b>Pulmonară acută</b>	În multe cazuri survine convalescența spontană; la necesitate se folosește Amfotericina B, 0,5-0,7 mg/kg/zi, Intraconazol, 200 mg/zi/2 ori pe zi timp de 6 luni sau Chetoconazol, 400 mg/zi timp de 3 luni
<b>Pulmonară cronică</b>	Intraconazol, 200 mg/zi/2 ori pe zi timp de 10 săptămâni sau Chetoconazol, 400 mg/zi timp de 10 săptămâni (nu mai puțin) Amfotericina B, 0,5-0,7 mg/kg/zi timp de 10 săptămâni La sfârșitul tratamentului se recomandă evidență timp de 12 luni
<b>Diseminată</b>	
• <b>bolnav neimunocompromis</b>	Intraconazol, 200 mg/zi/2 ori pe zi, Fluconazol, 400 mg/zi, timp de 10 săptămâni Amfotericina B, 0,5-0,7 mg/kg/zi timp de 10 săptămâni, în forma gravă a maladiei, pentru nou-născuți – Amfotericina B, 1,0 mg/kg/zi timp de minimum 6 săptămâni
• <b>SIDA</b>	În forma gravă a maladiei: Amfotericina B, 0,5-1,0 mg/kg/zi cu trecerea ulterioară la terapia de susținere. În caz de maladie de gravitate medie: Intraconazol, 600 mg/zi timp de 3 zile, apoi Intraconazol, 200 mg/2 ori pe zi. Terapia de susținere: Intraconazol, 200 mg/l dată – 2 ori/zi pe viață, dacă Intraconazolul este slab absorbit sau contraindicat, se utilizează Fluconazo1, 400 mg/zi. Terapia de susținere: Intraconazol, 200 mg/l dată sau 2 ori/zi, pe viață, dacă Intraconazolul se absoarbe slab sau este contraindicat, se utilizează Fluconazol-400 mg/zi.
<b>Infecția locală (afectarea oaselor, articulațiilor, pielii)</b>	Intraconazol, 200 mg/zi timp de 6 luni; în caz de obstrucție periculoasă pentru viață – tratament chirurgical
<b>Coccidiomicoză</b>	
<b>Pulmonară primară:</b>	
<b>lipsește riscul diseminării</b>	Observarea sau Fluconazol, 400 mg/zi timp de 3-6 luni
<b>este prezent riscul diseminării</b>	Fluconazol, 400 mg/zi, timp de 6 luni sau Intraconazol, 400 mg/zi

<b>Pulmonară ca- vernoasă (ne- complicată) sau fibrozonodulară</b>	Fluconazol, 400 mg/zi, timp de 6-12 luni sau Intraconazol, 400 mg/zi
<b>Progresivă pulmonară sau diseminată (nemeningeală)</b>	
<b>pericol pentru viață</b>	Amfotericina B, 0,6-1,0 mg/kg/zi până la atingerea dozei sumare de 200 mg, după stabilizarea stării bolnavului, trecerea la administrarea de Fluconazol sau Intraconazol
<b>lent progresivă</b>	Fluconazol, 400-800 mg/zi
<b>Meningită</b>	Fluconazol, 600-1200 mg/zi Amfotericina B, 0,8-1,0 mg/kg/zi cu administrarea intratecală a Amfotericinei la utilizarea Fluconazolului, 600-1200 mg/zi
<b>Bolnav infectat HIV</b>	Tratamentul maladiei cum este arătat mai sus, apoi terapia de susținere cu Fluconazol, 600-1200 mg/zi

**NOTĂ.** În tabelul 38 este utilizată informația din articolul „Лечение системных микозов”, [www.nedug.ru](http://www.nedug.ru).

### Paracoccidiomicoza

E necesar un tratament îndelungat. Tratamentul cu sulfanilamide se soldează cu 25% de recidive. Intraconazolul se administrează câte 100-200 mg/zi timp de 12 luni, în funcție de gravitatea maladiei. Este un preparat de elecție (frecvența recidivelor e de 9%).

Este indicat Chetoconazolul – 200-400 mg/zi timp de 12 luni, aproape la fel de eficient ca Intraconazolul (frecvența recidivelor e de 12%), Fluconazol pentru administrare perorală și parenterală – 200-400 mg/zi timp de 6 luni, dacă Intraconazolul sau Chetoconazolul se asimilează prost sau sunt contraindicate.

În caz de maladie, ce pune în pericol viața, se prescrie Amfotericina B, 1,0 mg/kg pe zi timp de 4-8 luni, apoi Sulfadiazină, 500-1000 mg fiecare 4 ore timp de 6-12 luni (pentru copii Sulfadiazina se prescrie câte 60-100 mg/kg/zi cu divizarea dozei zilnice). Este recomandată înlăturarea chirurgicală a țesutului afectat.

Așadar, tratamentul laringitelor micotice se efectuează timp de 2-6 luni în funcție de gravitatea și extinderea procesului. Necesitatea într-un atare tratament e corelată cu:

1. Dificultatea substanțială a terapiei micozei laringelui.
2. Regresul lent al maladiei.
3. Restabilirea lentă a tabloului laringoscopic.
4. Recidivarea posibilă a procesului.

În linii generale, mai ușor se tratează afecțiunile micotice ale laringelui acute și mai puțin extinse.

## 8.6. FITOTERAPIA MICOZELOR FARINGELUI ȘI LARINGELUI

Fitoterapia micozelor laringelui și faringelui (ca de altfel și a micozelor cu altă localizare) are loc în patru etape:

- **etapa I:** are o durată de 2-3 săptămâni. În această perioadă are loc curățarea organismului de toxine, reglarea lucrului ficatului, intestinelor, organelor sistemelor imun, endocrin. Se va folosi următorul amestec de ierburi, luate în părți egale: coada-calului (masă ierboasă), crușin-frugil (scoarță), frigurică-roșie (masă ierboasă), *Arnica montana* (flori), *Centaria islandica* (rizomi).  
La o lingură de amestec se adaugă un pahar de apă și se ține în baia de apă 15 min. Se infuzează 30 min, apoi se filtrează. Se ia câte 1/3 pahar de 3 ori pe zi cu 30 min înainte de masă.
- **etapa a II-a:** 2-3 luni. Tratamentul antimicotic propriu-zis. Intern: cornățel, sulfină-medicinală, tricolori, câte o parte; lintiță-mică – 2 părți; coada-șoricelului – 3 părți. La o lingură de amestec se adaugă un pahar de apă și se ține în baia de apă 15 min. Se infuzează 30 min și apoi se filtrează. La infuzia fierbinte se adaugă 1,5 ml de infuzie de alior. Se ia 1/3 pahar de 3 ori pe zi cu 30 min înainte de masă.
- **etapa a III-a:** 2-3 săptămâni se repetă compoziția primei etape. Paralel se iau preparate ce normalizează microflora intestinală. De exemplu, Xilan forte, câte 30-40 pic. de 3 ori pe zi în timpul mesei.
- **etapa a IV-a:** până la 2 luni. Profilixia cu așa-numitele adaptogene: părți egale de scoruș (fructe), măceș (fructe), urzică-dioică (masă ierboasă), fragi-de-pădure (fructe sau frunze), rug-de-pădure (frunze). Se prepară cum a fost descris mai sus. Se ia câte 1/3 de pahar de 3 ori pe zi cu 30 min înainte de masă.



K.A.Treskunov recomandă utilizarea în cheilită a unui complex vegetal:

1. Dentiță, coada-calului, ramuri tinere de pin, flori și frunze de tei, veronică, a câte 9 părți de fiecare.
2. Sor-cu-frate, sugel-alb și flori de liliac-obișnuit, câte 7 părți de fiecare.
3. Frunze de podbal, brusture, pătlagină-mare, geranium-praticol, coada-șoricelului, sunătoare, sulfină-medicinală, flori de calomfir-obișnuit, romaniță câte 5 părți de fiecare.
4. Semințe de in, pătlagină-mare, fructe de salcâm-japonez, rădăcină de angelică, *Ghaphalin uliginosum*, cimbrisor-târâtor, câte 3 părți de fiecare.
5. Frunze de mentă, cerențel, troscot-păsăresc, rădăcini de *Rhodiola rosea*, eleuterococ-ghimpos, aralie-de-Mancjiuria, leuzea-safroni-formă, câte o parte de fiecare.

O lingură de amestec de ierburi la o jumătate de litru de apă fiartă. Se aduce până la fierbere. Se infuzează o oră. Se strecoară. Cu infuzia obținută se badijonează sectoarele afectate ale pielii. După uscare se aplică fitounguent din același amestec de ierburi, de 2 ori pe zi.

## 9. MICOZELE CAVITĂȚII NAZALE

Micoze cu asemenea localizare se depistează mai des la persoanele de vârstă înaintată. Posibil, în patogeneza maladiei au importanță reducerea cu vârsta a reactivității organismului și modificările involutive ale mucoasei sub formă de fenomene atroifice, ceea ce creează condiții favorabile pentru inocularea și dezvoltarea ciupercilor.

Micozele cavității nazale sunt provocate de ciupercile din genul *Penicillium*, *Mucor*, *Aspergillus* (mai des) și *Candida* (Miloșescu P., 1980; V.Ia.Kunelskaia, 1989, 2004; C.Sarafoleanu, 2003; A. I. Kriukov, A.B.Turovski și alții, 2005).

### 9.1. SIMPTOMELE CLINICE CARACTERISTICE MICOZELOR CAVITĂȚII NAZALE

***Simptomele clinice caracteristice micozelor cavității nazale:***

- caracterul distructiv-ulceros al modificărilor mucoasei nazale
- procesul, de regulă, se dezvoltă pe septul nazal, în treimea anterioară sau în treimea medie
- procesul are aspect de ulcerație izolată cu marginile neregulate, uneori infiltrate. Deseori ulcerația e acoperită cu depuneri membranoase albe-cenușii sau gălbui (culoarea depinde de agentul patogen) (vezi mai jos). În *candidoze*, modificările ulcerose din cavitatea nazală sunt mai superficiale decât în *mucegaiuri* și sunt însoțite de afectări micotice de altă localizare. Învelișul eroziv, de regulă, sângerează ușor la atingere, fapt ce provoacă adesea sângerări nazale
- prurit puternic în nas
- durere nesemnificativă în nas

### 9.2. RINOSPORIDIOZA (MALADIA ZEEBER)

(după Miloșescu P., 1980; V.Ia.Kunelskaia, 1989; Iu. K. Skripkin, 1999; A.A.Vorobiov și A. S. Bâkov, 2003; A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004)

În țările cu climă tropicală (în special, în India și Sri-Lanka) este răspândită *rinosporidioza (maladia Zeeber)* – afecțiune micotică a regi-

unii nazale. Sporadic, maladia în cauză se înregistrează și în zonele cu climă temperată (A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004).

Este o micoză cronică granulomatoasă profundă. Agentul patogen – *Rhinosporidium seeberi*. De regulă, se îmbolnăvesc persoanele care lucrează pe plantațiile de orez, în rezervoare de apă poluate de păsări bolnave de *rhinosporidioză*. De asemenea, se presupune că infectarea mucoaselor ochilor se produce în raioanele secetoase după furtuni de nisip sau de praf.

Bărbații se îmbolnăvesc mai des decât femeile (Miloșescu P., 1980; V.Ia.Kunelskaia, 1989; Iu. K. Skripkin, 1999; A.A.Vorobiov și A. S. Bâkov. 2003; A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004).

### Clinica

Rhinosporidioza are diverse forme clinice (A.Iu.Sergheev și Iu.V. Sergheev (2004):

- rinită polipozică
- rinosinuzită
- oculorinosporidioză
- rinosporidioza organelor genitale
- forma cutanată

Cea mai tipică localizare este cavitatea nazală. Senzația de durere pentru astfel de afectări nu este caracteristică, însă o parte din bolnavi acuză prurit. În cavitatea nazală, mai rar în vagin și conjunctive sau pe piele, apar proliferări de un roșu-aprins, cu granulații mărunte, în formă de zmeură sau conopidă, acoperite cu mase mucoase vâscoase. Acestea diferă de granulațiile simple prin faptul că au dimensiuni mari, pot fi aceleași ca și polipii nazali, pot atinge și dimensiuni mari (uneori ating până la câteva zeci de grame) și, dezvoltându-se pe mucoasa nazală, împiedică respirația.

La un examen minuțios pot fi observate puncte luminoase – sporangii ciupercii ce luminează prin mucoasă (A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004).

Focarele de rinosporidioză se pot forma și în sinusurile paranazale, cavitatea bucală, glandele salivare și conductele lor, amigdalele palatine, tubele lui Eustachie și conductul auditiv extern, laringe, trahee, bronhii, pe piele, precum și în regiunea rectului.

În caz de rinosporidioză este posibilă lezarea porțiunilor pielii situate la depărtare de focarul primar. Cauza este nu diseminarea limfogenă, ci autoinfecțarea prin scărpinat (posibilitatea diseminării nu se exclude).

Sunt cunoscute cazuri de eroziuni ale oaselor și cartilajelor, invadarea septului nazal. Cauza traumatizării ușoare și a sângerării este vascularizarea abundentă. Pe piele predomină proliferații varicoase cu fenomene de cheratinizare.

Histologic se depistează un granulom bogat în capilare, focare ale necrozei, invadarea granulațiilor și infiltrat masiv de leucocite, eozinofile, histiocite și celule reticulare.

***Diagnosticul diferențial*** se va face cu:

- proliferații polipoase obișnuite
- condiloame largi
- tuberculoză
- lupus eritematos
- formațiuni maligne

### **Tratamentul**

Metoda de bază de tratament este intervenția chirurgicală, de regulă, electrocoagularea polipilor sau crioterapia.

## 10. MICOZELE SINUSURILOR PARANAZALE

Asemenea micozelor cavității nazale, micozele sinusurilor paranazale se atestă la persoanele de vârstă înaintată. În prezent s-a stabilit că formele hiperplastice ale sinuzitelor cronice cu îngroșarea pronunțată a mucoasei pot fi o consecință a afectărilor nazale (Lopatin A. S., 1995; I.B.Soldatov și V. R. Gofman, 2001; V.Ia.Kunelskaia, 2004).

În ultimii ani se întâlnesc micoze secundare, precedate de maladiile primare ale nasului și ale sinusurilor paranazale (V.N.Krasnojen, T.G.Malaniceva ș.a., 2004; D. I. Zabolotnâi ș.a., 2002).

Micozele sinusurilor paranazale sunt provocate de ciupercile din genurile *Penicillium*, *Mucor*, *Aspergillus* (mai des), *Candida*, *Alternaria*, *Trihosporon*, *Cephalosporium* (V.Ia.Kunelskaia, 1989, 2004; C.Sarafoleanu, 2003; A.Iu.Kriukov, A.B.Turovski etc., 2005). Reprezintă un proces cu evoluție indolentă cu recidive frecvente, de regulă, în perioada de toamnă-primăvară (V.N.Krasnojen, T.G.Malaniceva, I.H.Kalimulina și M.B.Brodovski, 2004).

### 10.1. SIMPTOMELE CLINICE CARACTERISTICE MICOZELOR SINUSURILOR PARANAZALE

(după Miloșescu P., 1980; V.Ia.Kunelskaia, 1989, 2004; C.Sarafoleanu, 2003; V.N.Krasnojen, T.G.Malaniceva etc., 2004; A. I. Kriukov, A.B.Turovski etc., 2005).

- **rinoree:** eliminări în accese, uneori abundente, adeseori cu miros caracteristic (pelicule cenușii-albe). Prezintă anumite deosebiri caracteristice în funcție de agentul patogen:
  - ✓ **în mucegaiuri:** secreția, de regulă, e vâscoasă, uneori de consistența jeleului, albicioasă-cenușie sau gălbuie
  - ✓ **în aspergilloză:** eliminări de culoare cenușie, uneori cu incluziuni negre, dense, amintind niște mase colesteatomice; adesea miceliul bătrân are o consistență pietroasă și aspect de rinolit
  - ✓ **în candidoză:** eliminările se aseamănă cu o masă cazeoasă de culoare albicioasă
- **înfundarea nasului:** de regulă, exprimată, mai des permanentă
- **cefalee:** la  $\frac{2}{3}$  din bolnavi, de regulă, este slab exprimată, cu senzația de greutate de cap sau de tensiune supraorbitală, la  $\frac{1}{3}$  din bolnavi este puternică, sub formă de accese

- **senzația de corp străin:** senzații neplăcute de greutate și tensiune
- **prurit în nas (rar):** este însoțit de arsuri, tensiuni, dilatări, întinderi
- **dureri:** sfredilitoare, sâcâitoare, uneori acute (e posibilă iradierea în dinți)
- **sensibilitatea locală înaltă a mucoasei și a pielii vestibulului nazal și a sinusurilor paranazale**
- adesea se atestă **dureri nevrotice în regiunea sinusului afectat**
- **edemul țesuturilor moi ale fieții,** de regulă, în regiunea sinusului maxilar, mai des, comparativ cu alte forme de sinuzită
- **fenomene ale rinitei vasomotoare:** strănut și eliminări lichide din nas (uneori omogene) mai des la depistarea *Candida*, deoarece capacitatea alergizantă a acestui gen de ciuperci este mai pronunțată (E. L. Sergheeva, A.V. Karaulov, 2002; A.Iu. Sergheev, Iu.V. Sergheev, 2003; V.N. Krasnojen, T.G. Malaniceva, Z.H. Kalimulina și M.B. Brodovski, 2004)
- **formarea polipilor** – mai des de dimensiuni mici

## 10.2. LOCALIZĂRILE CARACTERISTICE ALE MICOZELOR SINUSURILOR PARANAZALE

Localizările caracteristice ale micozelor sinusurilor paranazale (fig. 68) sunt evidențiate în lucrările lui V.Ia. Kunelskaia, C. Sarafoleanu, V.N. Krasnojen, A.I. Kriukov, A.B. Turovski, A.Iu.Sergheev și alții.

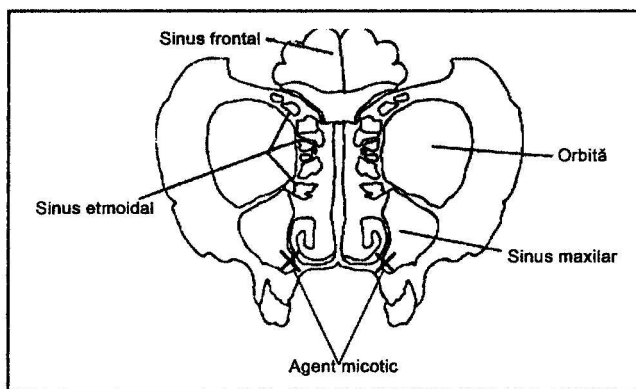


Fig. 68. Localizările caracteristice ale micozelor sinusurilor paranazale.

Pătrunderea conidiilor (de ex., de *Aspergillus*) în sinusuri nu este suficientă pentru colonizare. Condiții favorabile pentru colonizare se crează numai în caz de dereglare a evacuării mucusului. De aceea, colonizarea sinusurilor se dezvoltă cel mai des la persoanele cu un clearance mucoliliar dereglat, hipersecreție de mucus, obstrucția orificiilor naturale ale sinusurilor nazale. Fixarea caracteristică a coloniilor de ciuperci sunt anume sectoarele inferioare ale sinusurilor nazale.

### **10.3. SIMPTOMELE RADIOLOGICE CARACTERISTICE MICOZELOR SINUSURILOR PARANAZALE**

Pentru afectările paranazale există câteva simptome radiologice. Despre acest fapt comunică mulți micologi, printre care Miloșescu P.(1980); V.Ia.Kunelskaia (1989); C.Sarafoleanu (2003); Hadi U, Hachem R, Saade R., Husni R., Raad I. (2003); I. S. Hilvanov, T. M. Ianborisov și Z. I. Saifulina (2003); M. I. Blaghina și N. G. Cijova (2004); A.Iu. Sergheev și Iu.V.Sergheev (2004).

#### ***Simptomele radiologice caracteristice micozelor sinusurilor paranazale:***

- în cazul unei cantități mari de puroi în cavitatea nazală și sinusul maxilar, opacitatea sinusurilor pe radiogramă este evidentă (e determinată de lipsa infiltrării semnificative a mucoasei nazale a sinusurilor și prezența doar a modificărilor locale sub aspect de nor)
- neuniformitatea opacității sinusurilor paranazale (e determinată de îngroșarea neuniformă a mucoasei)
- depunerea sărurilor din exsudatul inflamator conduce la calcificarea miceliului care devine radiopac; se evidențiază calcificate cu diametru de până la 3-4 mm, a căror densitate este mai înaltă decât a stratului cortical al osului și a emailului dentar – simptomul diagnostic *aspergilom*
- în *micetom* sunt afectate toate sinusurile, înregistrându-se „contrastul metalic” (Klassic, Serano)
- distrucția pereților osoși

Particularitățile sinuzitei micotice sunt determinate de prezența densității radiometalice și a regiunilor cu densitate diferită, stabilite în urma examenului radiologic.

#### **10.4. DIFERITE TIPURI DE SINUZITE MICOTICE**

O.V. Deriughina și R.M. Parhimovici (1997), atrag atenția la două forme ale afectărilor micotice ale sinusurilor paranazale:

1. Proces superficial cu creșterea neinvazivă a ciupercilor, cu simptome pronunțate ale inflamației cronice a sinusurilor paranazale, greu tratabile:
  - rinoree
  - înfundarea nasului
  - dureri de cap
2. Creșterea invazivă a ciupercilor soldată cu:
  - distrucția osului
  - formarea fistulelor
  - extinderea procesului

Formele invazive și neinvazive ale sinuzitelor micotice pot fi observate la unul și același pacient (V.Botnaru, 2002).

Conform datelor prezentate de C.Sarafoleanu, Ринология, 2003, există **4 tipuri** de sinuzite micotice:

1. Neinvazive (sfera micotică).
2. Invazive distructive.
3. Alergice.
4. Neinvazive distructive.

##### ***10.4.1. Sinuzite micotice neinvazive***

Sinuzitele micotice neinvazive sunt provocate, de regulă, de ciupercile din genul *Aspergillus*, care în condiții normale se conțin în aerul inspirat (C.Sarafoleanu, 2003). Instalarea acestora pe suprafața mucoasei cavităților nazale și a sinusurilor paranazale rar provoacă maldia. Creșterea sporilor acestor ciuperci este controlată de macrofagi (A.Iu.Sergheev și Iu V.Sergheev, 2004).

Pătrunderea conidiilor de *Aspergillus* în sinus este insuficientă pentru dezvoltarea acestora și colonizarea sinusului. Deși umiditatea



și căldura din interiorul sinusului favorizează creșterea ciupercilor, aparatul mucociliar înlătură toate conidiile nimerite în mucoasă timp de 20-30 minute (A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004).

Mulți micologi atestă posibilitatea dezvoltării sinuzitelor micotice la bolnavii cu leziuni cronice ale sinusurilor nazale care au la bază un drenaj insuficient:

- devierea septului nazal
- modificările hipertrofice ale mucoasei
- polipoza

A.V. Staroha, V.Iu. Solodilov și A.V. Davâdov (1997), precum și C. Sarafoleanu (2003), afirmă că *Aspergillus* se poate răspândi în sinusul nazal, condiționând astfel formarea *aspergilomului* (sfera micotică), care poate fi diagnosticat doar pe masa de operație.

**Clinica aspergilomului** (după A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004):

- afectarea unilaterală a sinusurilor
- mai frecvent se formează în sinusul maxilar (mai rar – în celelalte)

**Acuze în aspergilom** (după A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004):

- dureri de cap
- senzația de durere în regiunea suborbitală
- dureri de dinți
- îngreunarea respirației nazale (mai rar)
- miros neplăcut din nas (mai rar).

A.S. Iunusov, N.A. Antonova și M.E. Elaghina (1988), precum și C. Sarafoleanu (2003) evidențiază particularitatea deosebită a aspergilomului – ineficacitatea terapiei antibacteriene în tratamentul inflamației „banale”.

În lucrările lui Saeed (1995) structura histologică a *aspergilomului* este descrisă ca o masă de miceliu micotic încălzit sub formă de rondule de ceapă care provoacă reacție inflamatorie minimă în sinusul afectat, de regulă, sub formă de edem al mucoasei (C.Sarafoleanu, 2003).

Aspergilomul, prin manifestările clinico-morfologice, reprezintă o formă neinvazivă a *aspergilozei* căilor respiratorii superioare, fapt ce presupune nepătrunderea ciupercilor în mucoasă.

B.Sarfoleanu, în lucrarea „Rinologia” (2003), indică că distrucția pereților osoși în aspergilom e corelată cu inflamarea progresivă cronică și osteoliza reactivă.

În stările imunodeficitare, *aspergiloamele* pot deveni o sursă a infecției micotice progresive. Astfel, e importantă depistarea oportună a maladiei în baza manifestărilor clinice de laborator și a datelor studierii patohistologice a materialului de operație și de biopsie.

#### **10.4.2. Sinuzitele micotice invazive**

După S.Sarfoleanu (2003), există 2 forme de sinuzite micotice invazive:

- formă acută, cu evoluție rapidă (fulminantă), ce afectează pacienții imunodeficitari
- forma cronică, cu evoluție adinamică, ce afectează pacienții cu imunitate bună

##### **Forma acută a sinuzitelor micotice invazive**

Cea mai serioasă complicație a formei acute de sinuzite micotice este afectarea sistemului nervos central (formele rinocerebrale) (A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004). Cauza acestei complicații este ***phycomycosisul (mucormycosis)***.

Majoritatea infecțiilor ficomicotice sunt provocate de ciupercile *Mucorales*.

A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev (2004), evidențiază următoarele forme clinice ale *mucorozei*:

1. Rinocerebrală (cea mai răspândită).
2. Pulmonară.
3. Gastrointestinală.
4. Diseminată.

Forma cutanată, cauzată de infectarea plăgii, arsurilor sau de implantarea traumatică a agentului patogen, se califică drept *mucoroză* invazivă a pielii (A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004). Se întâlnesc, de asemenea, meningoencefalite, endocardite, pielonefrite, osteomielite izolate rare (A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004).

Mucoromicoza rinocerebrală, fiind destul de rară, progresează foarte rapid și adesea se soldează cu moartea pacienților (Miloșescu

P., 1980; Iu.P. Tolstov, I.A. Șulga și V.V. Zaițev, 1990; O.V. Deriughina și R.M. Parhimovici, 1997; C. Sarafoleanu, 2003). A.Iu. Sergheev (2004) susține că această formă de zigomicoză este destul de răspândită.

Molipsirea prin ciuperci are loc pe cale aeriană, cu praf. Sporii pot nimeri pe mucoasa ochilor și a tractului gastrointestinal de unde pătrund în circuitul sanguin.

Întrucât ciupercile din genul *Mucorales* sunt în mare măsură predispușe spre afectarea vaselor sanguine, e necesară cercetarea atentă a pereților vaselor și a zonelor adiacente, mai cu seamă când apar necroze. În acest caz se dezvoltă o formă deosebită de trombangiită, cu formarea focarelor metastatice de inflamație.

Mucegaiurile din genul *Mucor*, ce nimeresc sub formă de spori în nazofaringe, sunt fierodependente.

Condiții favorabile de dezvoltare a acestei forme de *mucoroză* se pot forma la bolnavii cu:

- leucoză, la efectuarea hemodializei
- hemosideroză, hemocromatoză și intoxicația acută cu fier la utilizarea Desferalului, deoarece complexul desferal-fier de asemenea este un mediu nutritiv pentru ciuperci
- infectați HIV (Teira ș.a., 1993; Nagy-Agren ș.a., 1995; Van den Saffele și Boelarert, 1996)
- chetoacidoză și diabet zaharat, precum și bolnavii tratați cu Deferoxamină (A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004)

#### **Clinica mucorozei rinocerebrale:**

La etapa incipientă a maladiei se atestă următoarele simptome:

- o ridicare ușoară a temperaturii corpului
- dureri în regiunea sinusurilor paranazale
- secreție sanguinolentă din nas

Edemul perinazal este cel mai frecvent simptom timpuriu al maladiei (Dhiwakar M., Thakar A., Bahadur S., 2003).

Alte manifestări timpurii:

- edemul periorbital
- rinoreea mucopurulentă
- diverse patologii ale mucoasei nazale (edemul și eritemul mucoasei peretelui lateral al cavității nazale, de regulă, în regiunea cornetului mediu)

### Manifestări tardive:

- hipertermie semnificativă
- diplopie
- ptoză
- dereglarea mișcării ochilor
- eritemul și edemul mucoasei nazale este substituit de cianoză, exulcerații și necroză; apar cruste necrotice negre (C. Sarafoleanu, 2003; A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004)
- inflamația poate trece pe pielea gâtului
- afectarea vaselor ochiului poate conduce la orbire
- pot fi afectate arterele carotide
- e posibilă dezvoltarea trombozei sinusurilor cerebrale

În funcție de sinusul afectat și direcțiile invaziei, apar simptomele afectării nervilor craniocerebrali (oculomotor, trigemen, oculomotor extern, facial). E posibilă afectarea cavității timpanice (A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004).

Diagnosticul se confirmă prin depistarea hifelor – elementele miceliului în biopsat.

Terapia antimicotică e complicată din cauza localizării agentului patogen în cavitățile slab vascularizate și a prezenței focarelor necrozei, de aceea e necesar tratamentul chirurgical pe fundal de terapie conservativă. Fără tratament moartea survine timp de câteva zile sau săptămâni.

Miloșescu P. (1980), Iu.P. Tolstov, I.A. Șulga, V.V. Zaițev (1990), O.V. Deriughina și R.M. Parhimovici (1997) atrag atenția otorinolaringologilor că *mucormicoza* nasului și a sinusurilor paranazale se întâlnește rar în practica clinică, de aceea pericolul acestei infecții poate fi subprecizat de către medici.

***Aspergiloza invazivă acută*** a sinusurilor paranazale sau ***aspergiloza sinoorbitală invazivă*** este forma sinuzitei aspergiloase la care creșterea necontrolată a ciupercii cu implantarea în țesuturile vii conduce la distrugerea pereților sinusurilor și a structurilor adiacente (A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev. 2004).

Clinica aspergilozei invazive acute în mare măsură se aseamănă cu cea a mucorozei rinocerebrale.

### **Forma cronică a sinuzitelor micotice invazive**

Forma cronică a sinuzitelor micotice invazive cu evoluție adinamică tinde să se extindă (C.Sarafoleanu, 2003).

A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev (2004), evidențiază 2 forme de *aspergiloze invazive cronice*:

1. Sinuzita necrotizantă cronică (de regulă, se dezvoltă din forma neinvazivă a sinuzitei).
2. Granulomul (aspergilocic) micotic al sinusurilor paranasale.

Pentru *aspergiloza invazivă cronică* este caracteristică persistența în timp a simptomelor sinuzitei:

- îngreunarea respirației nazale
- eliminări din nas (de regulă, unilaterale)
- cefalee surdă

Unica confirmare sigură a diagnosticului pentru clinicist (după A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev (2004)) este:

- depistarea în sinus, în timpul operației, a maselor necrotice ce conțin miceliul ciupercii
- examenul histologic, în cadrul căruia hifele ciupercilor sunt depistate sub mucoasă.

### **10.4.3. Sinuzite micotice alergice**

În această formă de sinuzite sinusurile conțin un material mucos dens (S. M. Puhlic). Examenul microscopic al acestui secret pune în evidență inflamația cronică cu infiltrare eozinofilă (C. Sarafoleanu, 2003). În evoluția alergiei un rol substanțial joacă mucegaiurile și pseudolevurile (*Alternaria alternata* – 75,8%, *Aspergillus fumigatus* – 41,8%, *Cladosporium* – 28,8%, *Candida* – 28,8% (C.Sarafoleanu, 2003).

Ciuperca *Penicillium* atinge concentrații maxime iarna și primăvara și constituie cauza acutizării maladiei anume în această perioadă a anului (S. M. Puhlic).

### **10.4.4. Sinuzite micotice neinvazive distructive**

Row Johes și Morre Gillon au descris în a. 1994 o formă a sinuzitei distructive cronice rar întâlnită în lipsa aspergilozei invazive (C. Sarafoleanu, 2003).

## 10.5. RINOSINUZITELE MICOTICE

Ciupercile adesea sunt implicate și în etiologia rinosinuzitelor cronice (Dosa E., Doczi I., Mojzes I., Molnar E.G., Varga J., Nagy E., 2002).

### 10.5.1. Clasificarea rinosinuzitelor micotice

(după C.Sarfoleanu, 2003):

a) *neinvazive:*

- saprofite (colonizarea cavităților)
- „sfera micotică”

Sunt maladii superficial-mucoase, neagresive clinic și radiologic. Apar, de regulă, la pacienții imunodepresivi.

b) *invazive:*

- acute (fulminante)
- cronice (*aspergilome, micetome*)

Corespund formelor care afectează mucoasele și osul fiind agresive radiologic și clinic, apar, de asemenea, la pacienții imunodepresivi.

#### A) Rinosinuzitele micotice neinvazive

(după C. Sarfoleanu, 2003)

Rinosinuzitele micotice neinvazive se caracterizează prin invazie tisulară micotică, după care urmează inflamația nespecifică, de intensitate variată, cu fenomene de necroză vasculară și osoasă. Se pot dezvolta în: diabet, neutropenie, tratamentul imunosupresiv, HIV, la maturi.

Responsabile pentru rinosinuzitele micotice sunt următoarele specii de ciuperci: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor*. În principiu, toate speciile de ciuperci „negre” sunt responsabile pentru formele invazive de rinosinuzite micotice.

**Clinica** rinosinuzitelor micotice neinvazive este poliformă. Există diverse forme clinice care se pot dezvolta succesiv, una după alta.

#### **Forma fulminantă acută**

Amintește o sinuzită cu evoluție rapidă și greu tratabilă. Gravitatea maladiei este determinată de mucoperiostita necrotizantă extinsă a sinusurilor și oaselor feței. Se răspândește rapid local și

regional cu simptome ale complicațiilor orbitale și a invaziilor craniocerebrale.

Examenul histopatologic pune în evidență prezența necrozelor tisulare, infiltratului inflamator și a hifelor micotice.

### **Forma cronică**

E provocată, de regulă, de ciupercile din genul *Aspergillus*.

**Clinica** formei cronice a rinosinuzitelor micotice neinvazive e asemănătoare cu pseudoedemele de grup, însoțite de stoparea secreției sinuzale.

Infecția rămâne, de obicei, localizată, fără afectarea osului, în proces fiind implicate și alte sinusuri. Evoluția este lentă, cu complicații oculoorbitale și intracerebrale.

### **Forma granulomatoasă**

E determinată de *Aspergillus flavus*. A fost atestată la pacienții de pe continentul african.

**Clinica** formei granulomatoase a rinosinuzitelor micotice neinvazive corespunde sinuzitei cronice. Examenul histopatologic pune în evidență granulom eozinofilic, celule voluminoase și necroza fibrinoidă.

Confirmarea diagnosticului de rinosinuzită micotică neinvazivă se face în baza:

- clinicii (v. mai sus)
- prezenței necrozei paranazale a pielii ce apare la pacientul imunodepresiv cu temperatură și simptome clasice de rinosinuzită
- tomogramei computerizate, care permite depistarea simptomelor false de tumoare, de liză osoasă, și a calcificatelor
- RMN, ce confirmă prezența trombozelor vasculare sau invazia intracraniană
- examenului histopatologic prin depistarea invaziei osoase, inflamației necrotice cu tromboze vasculare; în cadrul examenului direct se depistează formațiunile micotice
- examenului micotic și culturii care permit determinarea tipului agentului patogen și a antimicogramei

B) *Sinuzite micotice invazive*  
(după C.Sarafoleanu, 2003)

**Forma localizată (*micetom*)**

Este o formă a rinosinuzitei invazive în afara mucoasei. Apare la pacienții imunodeficitari. Agentul patogen principal este *Aspergillus fumigatus*.

Simptome ale acestor forme sunt *micetomul* sau „sfera micotică».

Localizarea *micetomului* în sinuzita maxilară este favorizată de câțiva factori (Willinger B., Beck-Mannagetta J., Hirschl M., Makristathis A., Rotter M. I., 1996; C.Sarafoleanu, 2003; A.Iu.Sergheev și Iu.B.Sergheev, 2004):

- intervenții intracanaliculare stomatologice: surplusul de material de plombare a rădăcinilor ce conține zinc poate favoriza formarea în sinusul maxilar superior a aspergilozei neinvazive (Willinger V., Beck-Managetta J., Hirschl AM., Makristathis A., Rotter ML., 1996); ciupercile pot pătrunde în sinus concomitent cu materialele de plombare, la extragerea dinților, în caz de intervenții la maxilarul superior. (A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2004).
- reducerea ventilației sinusului care conduce la aerobioză (existență fără oxigen)
- variantele anatomice ale conductului nazal mediu
- factorii meteorologici și climatici
- epurație mucociliară dereglată
- hipersecreția mucusului
- obstrucția orificiilor naturale ale sinusurilor paranasale

În evoluția sinuzitei odontogene se disting câteva etape (*fig. 69*).

C. Sarafoleanu (2003) recomandă stabilirea diagnosticului de *micetom* în baza următoarelor criterii:

1. Dacă pacientul prezintă o rinosinuzită unilaterală.
2. Tratamentul medicamentos corect prescris este inefficient.
3. Tabloul radiologic pune în evidență afectarea tuturor sinusurilor și tabloul de „contrast metalic» (Klassic, Serano), opacifieri heterogene cu focare de hiperintensitate spontană.



4. Prezența calcificatelor pluriformice pe partea opacifierilor sinuzale, practic patognomice pentru *micetom*.
5. Nu se depistează osteoliză.

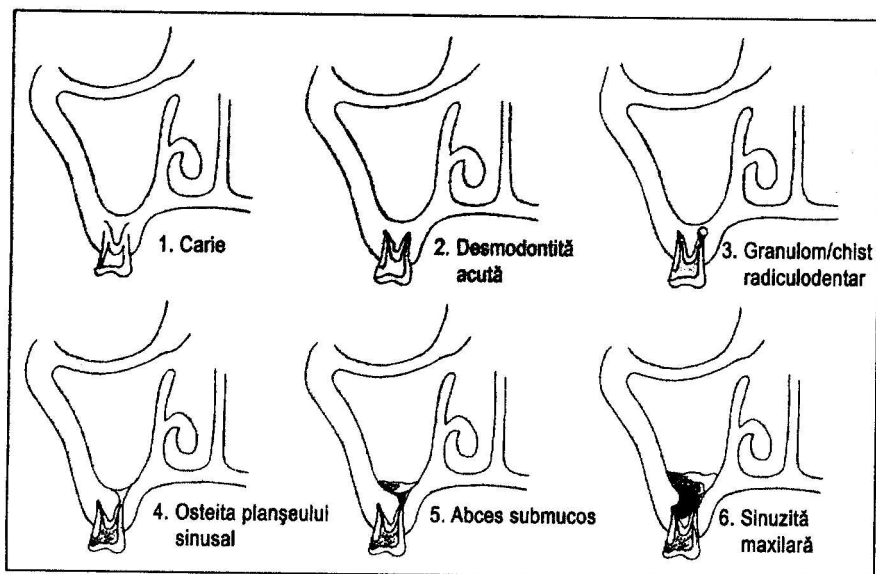


Fig. 69. Etapele patogenice de formare a sinuzitei odontogene  
(după Klossek).

Confirmarea diagnosticului de *micetom* se bazează pe examenul histologic și micologic. Examenul micologic în cultura Saburo sau în alte medii speciale permite determinarea speciei ciupercii (C. Sarafoleanu, 2003).

### 10.5.2. Rinosinuzitele micotice alergice

(după C. Sarafoleanu, 2003)

Rinosinuzitele micotice alergice au fost descrise în a. 1983 de Katzenstein drept sinuzite alergice *aspergiloase* îmbinate cu astmul bronșic la pacienții imunodeficitari. Este cea mai răspândită formă clinică a rinosinuzitelor micotice în SUA. În Europa e întâlnită rar.

După 20 de ani de cercetări, există încă multe neclarități în legătură cu evoluția fiziopatologică a acestei maladii (C.Sarafoleanu, 2003).

Problema constă în:

- reacția hipersensibilă îmbinată cu reacțiile 1 și 2 din clasificarea Gell și Coombs
- maladia debutează de la inspirația ciupercii care apoi se fixează în mucusul rinossinuzal
- prezența ciupercii determină stimularea producerii IgE, IgG, IgA
- reacția Ag/Ac provoacă degranularea macrofagilor și eliminarea mediatorilor inflamării
- acești mediatori ai inflamării, împreună cu alte produse ale eozinofilelor, sunt responsabili de realizarea simptomelor clinice

**Clinic** rinosinuzitele micotice alergice sunt o formă separată a sinuzitelor micotice în afara mucoaselor. Simptomele rinosinuzitei cronice uneori se asociază cu prezența polipilor în nas. Cody a depistat asocierea rinosinuzitelor micotice alergice cu:

- astmul bronșic, în 45-80% din cazuri
- polipi nazali, în 30-100% din cazuri

Rinosinuzitele micotice alergice atipice se întâlnesc în 40% din cazuri.

Formele complicate răspândite se manifestă în urma simptomelor compresiunii:

- exoftalm
- diplopie
- eroziuni ale oaselor craniene.

Diagnosticul este precizat histopatologic și bacteriologic (mucus alergic).

Mucusul alergic constă din (după C. Sarafoleanu, 2003):

- agregatele granulocitelor afectate, îndeosebi a eozinofilelor
- cristalele Charcot-Leyden
- conglomerate micotice

Histopatologic nu se evidențiază invazie cutanată sau necroză. Pe radiogramă se depistează polisinuzită sau pansinuzită cu opacifieri heterogenice.

Deformarea oaselor se constată în 30-50% din cazuri (Dechazo).

Imunoalergic, pentru rinosinuzitele micotice alergice sunt caracteristice:

- Hipereozinofilia sângelui
- Creșterea Ig E generale
- Teste pozitive la ciuperci

### **10.5.3. Rinosinuzitele eozinofil-micotice (REM)**

(după C.Sarfoleanu, 2003)

În a. 2000 Ponikau și Kern din Maio-Clinica Rochester au propus o metodologie nouă de stabilire a diagnosticului de sinuzite micotice.

Punct de pornire au servit cercetările lui Cody, care a demonstrat prezența ciupercilor din genul *Aspergillus* doar în 15% din sinuzitele micotice. Ponikau și Kern au încercat să demonstreze prezența și altor tipuri de ciuperci.

Printre rinosinuzitele cronice, frecvența sinuzitelor micotice alergice era cu 6 % mai înaltă.

Polipii au fost depistați în 75% din cazuri, iar astmul – în 65%.

D. Sarfoleanu („Rinologia” (2003)) indică la cele 5 criterii de diagnosticare a sinuzitelor micotice alergice propuse de Bent și Kuhn:

1. Prezența polipilor nazali.
2. Prezența mucusului alergic.
3. TC (tomografie computerizată), ce confirmă diagnosticul de rinosinuzită cronică.
4. Culturile pozitive la ciuperci și histologia pozitivă la ciuperci.
5. Hipersensibilitatea de tipul 1, diagnosticată și confirmată de datele testelor cutanate pozitive și cele serologice.

Mai târziu Shazo, Swain și apoi Cody au demonstrat că zonele de afectare nu trebuie să fie considerate ca elemente de diagnostic și că sensibilitatea și specificul IgE generale și specifice, în cazurile de sinuzită micotică alergică nu a fost constatată. Mai mult de atât, hipersensibilitatea de tipul 1 în legătură directă cu producerea de IgE nu este implicată în patofiziologia sinuzitelor micotice alergice.

Astfel, simptome tipice, ce determină probabilitatea rinosinuzitelor alergice, sunt:

- rinosinuzita cronică
- prezența mucusului alergic (aglomerate de eozinofile și produse de descompunere – cristalele Charcot-Layden, proteina bazică principală)
- prezența ciupercilor în mucus confirmată în cultură și histologic, ori și de una și de alta

Majoritatea autorilor au ajuns la concluzia că sinuzitele micotice alergice sunt insuficient studiate, îndeosebi din cauza metodelor dificile de identificare a ciupercilor. Din acest motiv, colectivul Clinicii Mayo a propus o metodă originală de colectare și prelucrare a mucusului din conductul nazal mediu sau din labirintul etmoidal: după anemizarea mucoasei, spălaturi cu soluție de solină, urmează colectarea lichidului într-un vas steril după o expirație bruscă și suflarea nasului. Lichidul colectat se centrifughează și se prelucrează cu soluție de ditiotreitول de 10% în timpul stabilit. Supernatantul se înlătură, iar precipitatul se injectează în medii speciale. Asupra culturilor se fac observări timp de 2, 5, 7, 10, 30 zile.

Concomitent cu această procedură, în timpul operației se recoltează proba din labirintul etmoidal.

Următorul aspect al diagnosticului vizează factorii determinați imunologic și constă în stabilirea IgE generale, a testelor cutanate pe extractele micotice și a testelor la infectarea intracutanată cu citirea peste 48 de ore pentru hipersensibilitatea de tipul 4.

Astfel, medicii din Mayo consideră că acest tip de sinuzite reprezintă o maladie inflamatorie, provocată de eozinofile, ca reacție la agresiunea antigenică a ciupercilor din sinusurile rinosinuzale. Ei propun termenul de „mucus eozinofil” care este mai precis și nu se asociază cu IgE și hipersensibilitatea de tipul 1. Denumirea corectă a maladii se formulează astfel: *rinosinuzită micotică eozinofilică cronică*. Alegerea reflectă rolul generativ al eozinofilelor care sunt stimulate de către ciupercile extramucoase.

Așadar, influența microflorei micotice asupra sinusurilor paranasale este indiscutabilă, deoarece nu doar reprezentanții microflorei micotice, dar și produsele activității lor vitale influențează negativ asupra mucoasei căilor respiratorii superioare inhibând activitatea epiteliului ciliat,

schimbând pH-ul mediului, activitatea mastocitelor față de acțiunea IgE specifice (Miloșescu P, 1980; V.Ia.Kunelskaia, 1989; C.Sarafoleanu, 2003; A.Iu.Sergheev și Iu.V.Sergheev, 2003; V.N.Krasnojen, T.G.Malaniceva, Z..H.Calimulina și M.B.Brodovski, 2004).

## 10.6. TRATAMENTUL MICOZELOR NASULUI ȘI SINUSURILOR PARANAZALE

Dificultățile în terapia patologiei date sunt condiționate (după V.Ia. Kunelskaia, 1989) de:

- eficacitatea redusă a mijloacelor fungicide existente
- particularitățile comportamentului agenților patogeni ai micozelor în cavitățile slab vascularizate, intracelular și în focarele de necroză
- variabilitatea manifestărilor clinice
- cunoașterea insuficientă a manifestărilor clinice
- diagnosticarea tardivă, când procesul devine cronic, greu de tratat
- micozele nasului și sinusurilor paranazale sunt secundare, complicații ale altor maladii (cancer, diabet etc)

În scopul eficientizării terapiei etiotrope a micozelor nasului și a sinusurilor paranazale e necesar de a respecta o serie de condiții ca și în cazul terapiei micozelor faringelui (v. «Tratamentul micozelor faringelui»). Este indicat tratamentul antimicotic local ținând cont de sensibilitatea tulpinilor ciupercilor față de preparatele aplicate. În cazul formelor neinvazive, tratamentul local constă în spălarea sinusurilor nazale și aplicarea preparatelor antimicotice. Pentru administrarea preparatelor medicamentoase în sinusul maxilar și la spălarea lui folosim punția obișnuită. Poate fi aplicată și metoda punției unitare cu instalarea în sinusul maxilar a unui drenaj pe toată durata tratamentului.

Pentru spălare se pot utiliza soluțiile:

- sarea de sodiu a nistatinei în concentrație de 5 mg/ml sau 10000 U/ml
- sarea de sodiu a levorinei în concentrație de 5 mg/ml sau 10000 U/ml
- Chinozol (0,1%; 0,05%; 0,01%)

Noi utilizăm soluția „Betadină” în diluție de 1:200, preventiv controlând sensibilitatea pacientului față de acest preparat, soluția de „Micosist” de 0,5% (Dyckhoff G., Hoppe-Tichy T, Kappe R., Dietz A.; 2000).

Este preferabil tratamentul antimicotic local în funcție de sensibilitatea tulpinilor ciupercilor față de preparatele aplicate. În formele neinvazive de sinuzite micotice, V.Ia.Kunelskaia (1989) recomandă utilizarea Amfotericinei B administrate direct în sinus. Doza optimă a preparatului pentru administrarea în sinus este de 1000 U/ml.

Administrarea Amfotericinei B în sinus presupune următoarea ordine:

- sinusul se spală cu soluție de Chinozol de 0,01% până la obținerea unui lichid de spălare curat
- se introduce Amfotericina B – 5000 U, dizolvate în 5 ml soluție de glucoză de 5%

Amfotericina B se administrează zilnic prin tubul pentru drenaj. Pentru obținerea unui efect terapeutic sunt necesare 8-10 administrări.

În caz de afectare a sinusurilor frontale, sfenoidale, etmoidale, tratamentul cu Amfotericina B este precedat de tubajul endonazal al sinusurilor frontale și sfenoidale, precum și de puncția labirintului etmoidal. În micozele postoperatorii ale sinusurilor maxilare Amfotericina B se administrează cu seringă prin anastomoza sinusului cu tamponada ulterioară a anastomozei.

Cea mai eficientă terapie este înregistrată în procesele provocate de *Candida* și *Aspergillus*.

I.A. Daihes (1983) a utilizat pasta bactericid-antimicotică cu următoarea compoziție:

- Amfotericina B – 100000 U
- Dioxidină (praf) – 1 g
- Lanolină – 15 g
- Vaseline – 15 g
- Ulei de măsline – 100 g

Avantajele pastei sunt următoarele:

- se asigură administrarea unitară în sinus
- baza emulsională a pastei nu provoacă dificultăți la administrarea ei în sinusul maxilar

- baza emulsională a pastei contribuie la regresul modificărilor subatrofice ale mucoasei
- utilizarea Dioxidinei exclude efectele negative adverse caracteristice pentru alte antibiotice

I.A. Daihes (1983) consideră rațional în sinuzitele micotice, ce decurg pe fundal de inhibare a factorilor locali ai imunității, tratamentul local cu Levamizol (cu o concentrație de 0,5 mg/ml). Levamizolul se administrează zilnic, câte 2-3 ml timp de 8-10 zile. Concomitent în sinusuri se administrează remedii antimicotice.

**Deosebirea principală a tratamentului micozelor invazive ale sinusurilor paranazale de cel al micozelor neinvazive rezidă în faptul că nu trebuie să ne limităm la metodele conservative de tratament!**

Informația cu privire la tratamentul aspergilozei, prezentată în tab. 39, 40, permite alegerea unui tratament individual.

*Tabelul 39*

### **Tratamentul aspergilozei**

(Bartlett J. G., 2000; IDSA Recommendations, 1999; Perfect J. R., 2000).

Localizarea și forma	Preparatele de elecție	Mijloacele alternative	Comentarii
Aspergillus (aspergiloza)			
Aspergilom	Tratament chirurgical	Intraconazol, 400 mg/zi	Perioperațional-Amfotericina B
Aspergiloză invazivă pulmonară sau extrapulmonară	Amfotericina B, i/v, 1,0-1,5 mg/kg/zi, doza generală 30-40 mg/kg	Intraconazol, per os, 400 mg/zi	Intraconazolul este mai puțin eficient, îndeosebi în forma extrapulmonară și imunodeficit. Este recomandată prescrierea suplimentară de Flucitozină (100 mg/kg/zi) sau Rifampicină (600 mg/zi), însă cercetările respective nu au fost verificate

**NOTĂ.** În tabelul 39 este utilizată informația din articolul „Лечение системных микоз”.

## Tratamentul aspergilozei

Varianta maladiei	Tratamentul
Aspergiloza alergică bronhopulmonară	Prednizolon în doză de 1,0 mg/kg/zi până la dispariția modificărilor infiltrative în plămâni pe radiografie, apoi câte 0,5 mg/kg/zi – 2 săptămâni, cu trecerea ulterioară la administrarea preparatului peste o zi timp de 3-6 luni
Aspergilom	Înlăturarea chirurgicală cu utilizarea Amfotericinei B în perioada efectuării tratamentului chirurgical. Introducerea în cavernă a Amfotericinei B: 10-20 mg în 10-20 ml de apă distilată
Aspergiloza necrotică cronică	Înlăturarea chirurgicală. Intraconazol-200-400 mg/zi, Amfotericină B – 1,0 mg/kg/zi
Sinuzită	
• alergică	Prednizolon
• neinvazivă	Înlăturarea chirurgicală
• invazivă	La cei imunocompromiși înlăturarea e chirurgicală Amfotericina B – 1,0 mg/kg/zi, Ambizom – 3-5 mg/kg/zi sau Intraconazol – 400-600 mg/zi
Granulom paranasal	Înlăturarea chirurgicală și Intraconazol – 200-400 mg/zi
Aspergiloza invazivă acută	Amfotericina B – 1,0-1,5 mg/kg/zi Ambizom Ti – 3-5 mg/kg/zi Amfocil T (Amfotec T) 3-4 mg/kg/zi cu mărirea dozei la 6 mg/kg/zi Abelset T – 5 mg/kg/zi Intraconazol – 400-600 mg/zi-4 zile, apoi 200 mg-de 2 ori/zi
Aspergiloza cerebrală	Prognostic grav Ambizom Ti 3-5 mg/kg/zi
Profilaxia aspergilozei	Intraconazol (soluție pentru utilizarea per os) 400 mg/zi sau Amfotericina B – 0,5 mg/kg/zi
Terapia empirică	Amfotericina B – 1,0 mg/kg/zi Ambizom T – 3 mg/kg/zi

Cu scopul lichidării focarelor de micoză se efectuează intervenții chirurgicale (C. Sarafoleanu. 2003; A.Iu. Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004), volumul și caracterul cărora depind de localizarea și răspândi-



rea procesului. După operație se prescriu spălături zilnice ale sinusurilor cu preparate antimicotice prin anastomoze aplicate în procesul operației. Pentru spălături se folosesc aceleași soluții ca și în tratamentul conservativ al sinuzitelor.

Diagnosticul modern, tratamentul chirurgical și cel parenteral sistemic cu Amfotericina B (uneori se poate utiliza și Intraconazolul), au sporit șansele de supraviețuire ale pacienților cu afectarea sinusurilor nazale de către ciupercile din genul *Mucorales* (tab. 41) (C.Sarfoleanu, 2003).

Tabelul 41

### Tratamentul mucormicozei

Varianta afecțiunii	Tratamentul
Rinocerebrală, pulmonară, afectarea primară a pielii	Înlăturarea sau reducerea expresivității factorilor de risc Corecția acidozei diabetice Înlăturarea chirurgicală a tuturor țesuturilor afectate Amfotericina B, 1,0-1,5 mg/kg/zi, durata terapiei, de regulă, variază și constituie câteva luni Variantele liposomale ale Amfotericinei B > 5,0 mg/kg/zi

**NOTĂ.** În tabelele 40 și 41 sunt utilizate informații din articolul „Лечение системных микоз”.

S. Sarfoleanu (2003) recomandă intervenții chirurgicale vaste, fără a lăsa zone afectate, cu participarea otorinolaringologului-oculist sau a otorinolaringologului-neurochirurg (C. Sarfoleanu, 2003)

În caz de neutropenie gravă, diabet decompensat pronunțat și chetoacidoză, bolnavii de SIDA, chiar dacă se aplică tratament timpuriu, *mucoroză rinocerebrală* poate fi tratată foarte rar – decedează până la 90% din bolnavi (A.Iu.Sergheev și Iu.V. Sergheev, 2004)

**Tratamentul sinuzitei micotice invazive (micetoamelor)** este chirurgical. De regulă, înlăturarea endoscopică prin conductul nazal mediu este suficientă pentru curățarea sinusului maxilar sau a labi-

rintului etmoidal. Dimensiunile mari ale micetoamului cu localizare în sinusul maxilar superior uneori impun bimeatomia pentru soluționarea problemei stopării procesului patologic. Micetoamele sinusului etmoidal se înlătură, de asemenea, endoscopic (C. Sarafoleanu 2003). Localizările frontale rar necesită intervenție externă.

**Tratamentul rinosinuzitelor alergice** până în prezent este un subiect al discuțiilor. Cea mai recomandată formă de tratament este combinarea terapiei chirurgicale cu cea hormonală. Intervenția chirurgicală are ca scop curățarea și asigurarea drenajului sinusului. S. Sarafoleanu (2003) afirmă că cea mai recomandată este intervenția endonazală endoscopică. Hormonoterapia parenterală sau per os se efectuează în perioade scurte înainte de operații și în recidive, iar cea topică timp îndelungat.

În micozele sinusurilor paranazale sunt indicate cure repetate de tratament ce se efectuează peste 2 săptămâni după finalizarea curei primare.

Criteriile însănătoșirii clinice:

1. Lipsa simptomelor pe parcursul anului.
2. Ameliorarea stării generale.
3. Dispariția eliminărilor din nas.
4. Normalizarea tabloului rinoscopic.
5. Restabilirea aerației sinusurilor paranazale.

### **Tratamentul micozelor cavității nazale**

În tratamentul local al cavității nazale sunt recomandate mijloace fungicide sub formă de unguenți, deoarece procesul micotic adesea apare pe fundal de fenomene atroifice și subatroifice în mucoasa nazală. În cazul unguentelor este substanțial mai mare timpul de interacțiune a medicamentului cu focarul infecțios. Unguentele contribuie, de asemenea, la regenerarea țesuturilor, fapt deosebit de important în afecțiunile micotice nazale.

Înainte aplicării unguentului e rațional de a elibera cavitatea nazală de cruste, pelicule și eliminări purulente care împiedică contactul mijloacelor antimicotice cu focarul direct de inflamație (V.Ia. Kunelskaia (1989). În acest scop poate fi folosită soluția de 3% de peroxid.

În maladiile micotice ale cavității nazale sunt recomandate unguentele amfotericinice, nistatinice, levorinice, micozolonice etc. (v. mai sus)

Pentru intensificarea efectului antiinflamator în procesele micotice alergice unguentele enumerate pot fi utilizate în îmbinare cu unguentele corticosteroide (Dermazon, Lorinden), precum și cu unguentele combinate – Locacorten, Vioform etc. (V.Ia.Kunelskaia, 1989).

Adesea, în maladiile micotice însoțitoare ale nasului, la iritarea pielii la intrarea în nas și a pielii buzei superioare e necesar de a prelucra regiunile date cu una din soluții: Kastelani, Chinozol ș.a. (v. mai sus).

După dispariția manifestărilor clinice ale micozei cavității nazale se constată:

- sistarea eliminărilor
- dispariția infiltratelor
- cicatrizarea ulcerățiilor

Este rațional de a introduce în nas soluție apoasă de Chinozol sub formă de picături pentru preîntâmpinarea recidivelor maladii.

Tratamentul antimicotic e necesar de efectuat în cure, timp de 2 luni, și după însănătoșire (V.Ia.Kunelskaia, 1989).

## 10.7. FITOTERAPIA MICOZELOR NASULUI ȘI SINUSURILOR PARANAZALE

I. Kovaliova recomandă pentru tratamentul maladiilor micotice ale nasului și ale sinusurilor paranazale rădăcină de pătrunjel-de-grădină, hrean, frunze de merișor și alte plante:

1. Consumați *hrean* ras – câte 2 linguri de masă de 3 ori pe zi după mâncare până la însănătoșirea deplină: acest remediu popular mobilizează forțele protectoare ale organismului în lupta cu infecția micotică.
2. Spălați cavitatea nazală cu decocturi din ierburi:
  - tăiați mărunț *frunze proaspete de hrean* sau dați prin răzătoare mărunță rădăcini de hrean. Turnați peste o linguriță de hrean ras sau frunze, 0,5 litri de apă clocotindă. Infuzați timp de o oră sub capac. Strecurați infuzia. Sterilizați un irigator mic (5-10 minute), umpleți-l cu infuzie caldă, introduceți canula în nara dreaptă și irigați-o timp de câteva minute. Apoi

irigați nara stângă. Repetați procedurile de 2-3 ori pe zi pe parcursul săptămânii. După fiecare utilizare irigatorul trebuie sterilizat din nou.

- turnați peste 2 linguri de rădăcini de pătrunjel-de-grădină mărunțite 1 pahar de apă rece. Aduceți amestecul până la fierbere, țineți-l la foc slab 5 min. Infuzați amestecul o oră, strecurați-1, iar înainte de irigarea cavității nazale adăugați 1-2 picături de ulei de brad
- turnați peste o lingură rasă de *frunze de merișor* un pahar de apă clocotindă. Infuzați amestecul 2 ore, strecurați-l și apoi irigați cavitatea nazală după cum e descris mai sus.

3. Clătiți gâtul și inspirați deasupra infuziilor de ierburi de 4-5 ori pe zi:

- turnați un pahar de apă clocotindă peste amestecul dintr-o lingură de *frunze de merișor* și o linguriță de *sunătoare*. Infuzați amestecul 2 ore
- amestecați câte o linguriță de *flori de filimică și frunze de mentă* (1:1). Turnați peste amestec un pahar de apă clocotindă și infuzați 30 minute
- turnați peste o lingură de *frunze și ramuri de mesteacăn-alb* și o linguriță de *flori de mălin* un pahar de apă clocotindă. Infuzați amestecul 1-2 ore
- turnați un pahar de apă rece peste 2 linguri de *frunze și rădăcini de pătrunjel*. Fierbeți amestecul 5 minute și infuzați-l o oră

Pentru inhalări și gargare folosiți doar infuzii proaspăt preparate.

- clătiți gâtul cu *tinctură farmaceutică de muguri de plop-delta* de 10%: 25-30 picături la un pahar de apă fiartă caldă.

**NOTĂ.** N.V. Vladimirova, recomandă utilizarea următoarelor ierburi:

*Ehinacee purpurie* – inhibă creșterea multor bacterii, ciuperci, virusuri. Tratamentul cu această plantă se va efectua în decurs de 2-3 săptămâni.

Decoct:

- 1) Într-un vas emailat se i-au 2 linguri de *Ehinacee purpurie*.
- 2) Se toarnă 200 ml de apă fiartă.
- 3) Se fierbe 30 min în baie de apă, amestecând periodic.

Se răcește până la temperatura camerei, se strecoară și se aduce cu apă fiartă până la volumul de 200 ml. Se i-au câte o lingură de 3 ori pe zi cu 20-30 min înainte de mâncare.

Decoctul se păstrează într-un loc răcoros nu mai mult de 2 zile.

Tinctură:

- 1) La 50 g de *Ehinacee purpurie* se adaugă 0,5 l de rachiu.
- 2) Se infuzează 7 zile într-un loc răcoros agitând periodic amestecul.
- 3) Se strecoară.

Se iau câte 20 de picături de 3 ori pe zi cu 20-30 min înainte de masă, diluându-le cu o cantitate nu prea mare de apă. Cura durează 2-3 săptămâni. Se face întrerupere 5-7 zile, după care cura se repetă. Contraindicații nu sunt.

*Rostopască-mare*: este toxică! Se utilizează timp îndelungat, până la 1 an.

Pentru prepararea decoctului se i-a o lingură de masă ierboasă la un pahar de apă și se fierbe 5 min. Se infuzează o oră. Se iau câte 50 ml de 3 ori pe zi înainte de masă.

*Tinctură alcoolică de rostopască-mare*: la o parte de masă ierboasă verde se iau 10 părți de votcă. Se infuzează 7 zile, agitând periodic. Se iau câte 40 de picături de 3 ori pe zi.

*Suc de rostopască-mare*: se iau câte 10 picături la o lingură de apă de 3 ori pe zi.

*Infuzie de rostopască pe bază de ser*: 100 g de rostopască uscată, 200 ml de miere, 3 litri de ser. Se folosește pentru tratamentul lambliozei, curățarea sângelui în unele tipuri de maladii micotice, în boala Botkin (hepatită).

*Salcâm-japonez* (boboci de floare și fructe) – curăță sângele în cazul maladiilor micotice: infuzie apoasă de 5–10% din boboci de floare și fructe se utilizează pentru comprese, băi pe sectoarele afectate ale pielii.

*Salcie-argintie* – cu decoct de scoarță se ung locurile afectate: 2 linguri de scoarță la un pahar de apă clocotindă; se șterge cu o coajă de portocală.

*Ace, muguri, rumeguș de molid* – se folosesc pentru băi. Peste 0,5-1 kg de frunze sau muguri de molid se toarnă 3 litri de apă clocotindă. Se infuzează 4 ore.

Iu. Zaharov, în calitate de terapie suplimentară în **disbacterioză**, dereglări funcționale ale tractului digestiv, micoze recomandă următorul complex:

- Pomușoare de ienupăr – 10 g
- Salvie – 20 g
- Coada-șoricelului – 5 g
- Flori de calomfir – 5 g
- Frunze de eucalipt – 5 g
- Fructe de arin – 10 g
- Muguri de mesteacăn – 15 g

Peste 1-2 linguri de amestec de plante se toarnă un pahar de apă clocotindă și se fierbe într-o baie de apă 5-10 minute. Se infuzează 30 de minute, se strecoară și se administrează câte  $\frac{1}{4}$  de pahar de 2 ori pe zi, după mâncare, timp de 1-3 luni. Infuzia din ierburile menționate, la care se adaugă 10-20 ml de suc de pătlagină, rotocan, tinctură de filimică sau de eucalipt, poate fi folosită pentru clătirea gurii timp de 2-3 săptămâni.

Tratamentul extern al **formelor superficiale de candidoză a pielii și a mucoaselor** se va face cu rozanol, tinctură de muguri de mesteacăn, filimică sau plop, preparate în condiții de casă sau în farmacie în raport de 1:10.

## 11. PROFILAXIA MICOZELOR ORGANELOR ORL

Măsurile profilactice trebuie să fie multilaterale, complexe și să acționeze asupra tuturor verigilor lanțului epidemic. Profilaxia micozelor poate fi: generală și individuală.

**Profilaxia generală** prevede igiena blocurilor sanitare (băilor, saunelor, bazinelor, băilor cu duș, dereticarea și dezinfectia lor periodică), examinarea profilactică a personalului de serviciu, precum și a persoanelor care frecventează des bazinele acvatice (sportivilor, muncitorilor unor profesii, frizerilor, lucrătorilor cabinetelor de masaj, arhivelor, militarilor).

Unul dintre pilonii profilaxiei generale este iluminarea sanitaro-profilactică. Aceasta are menirea să informeze populația despre toate aspectele problemei:

- răspândirea micozelor
- grupele de risc
- tipurile de agenți patogeni și mediul lor de viață
- factorii, ce contribuie la răspândirea infecției
- primele manifestări clinice ale infecției

E important a aduce la cunoștința populației că medicina contemporană dispune de mijloace eficiente pentru tratamentul micozelor, de aceea este inadmisibil de a ignora micozele, tratamentul lor fiind spre binele bolnavului, familiei acestuia.

**Profilaxia individuală** se divizează în primară și secundară.

*Profilaxia primară* are drept scop preîntâmpinarea infectării și include:

- profilaxia hiperhidrozei excesive a pielii
- igiena mâinilor după contactele frecvente cu solul, cu animalele, îndeosebi cu pisicile și cu câinii
- utilizarea mănușilor de cauciuc de către lucrătorii medicali
- evitarea rănirii cu instrumentariu ce a contactat cu sângele sau saliva bolnavului

*Profilaxia secundară* se efectuează în cazul persoanelor care au beneficiat de tratament antimicotic și este axată pe preîntâmpinarea recidivelor sau a infecției repetate.

Profilaxia secundară include:

- regim igienic minuțios al pielii
- utilizarea profilactică îndelungată a mijloacelor antimicotice locale după tratamentul sistemic efectuat
- utilizarea profilactică periodică a mijloacelor antimicotice sistemice
- sporirea rezistenței organismului
- profilaxia dezvoltării candidozei în maladii somatice grave, cum ar fi diabetul zaharat, neoformațiuni maligne, maladii ale sângelui etc., de asemenea, la persoanele supuse unei antibioterapii masive
- preîntâmpinarea dezvoltării candidozei la nou-născuți (examenul la ciuperci al gravidelor)
- la depistarea candidozei la nou-născuți, ei trebuie izolați și tratați cu antimicotice timp de 2 săptămâni. După externarea din maternitate, copiii vor fi supravegheați de medicul de familie. În acest scop e necesar de a efectua cercetări pentru depistarea pseudolevurilor și, în caz de necesitate, de a recomanda tratamentul chiar și în lipsa manifestărilor clinice ale candidozei însă la depistări multiple repetate (minimum 2-3 ori) ale ciupercilor din genul *Candida*, mai mult de 10 în gradul 4 al coloniilor în 1 ml (sau 1 g) de material patologic la însămânțarea pe mediu nutritiv
- în maternitate, pentru mame și nou-născuți cu manifestări ale candidozei, instrumentariul se va dezinfecta prin fierbere timp de 30 min sau prin autoclavare
- personalul medical, cu suspecție la candidoza pliurilor interdigitale sau a unghiilor, nu trebuie admis la lucru în maternitate, secția pentru copii și în policlinici

Așadar, măsurile profilactice trebuie să fie multilaterale, complexe, să acționeze asupra tuturor verigilor lanțului epidemic.



## BIBLIOGRAFIE

1. Абабий И.И., Попа В.А., Мокофан О., Абдул Салан Исмаил Нуссир, *Консервативное лечение больных хроническим неспецифическим тонзиллитом 0,01% раствором мирамистина*, Молдова, Кишинёв; конференция «Современные проблемы оториноларингологии», 19-20 ноября 2002 года, Москва, [www.expo.medi.ru](http://www.expo.medi.ru).
2. Березнюк В.В., д.м.н., проф., зав. каф. ЛОР-болезней, Зайцев А.В., к.м.н., асс., *Использование препарата Кетодин при лечении отитов грибковой этиологии*, «Здоровье Украины, Днепропетровская государственная академия», [www.rambler.ru](http://www.rambler.ru).
3. Бессараб Т.П., *Эффективность фунгицидной терапии грибковых риносинуситов при ВИЧ – инфекции и СПИД*, «Российская ринология», Москва, № 2, 2003, с. 86.
4. Богомолов Б.П., *Поражение ротоглотки при инфекционных болезнях*, «Вестник оториноларингологии», Москва, № 3, 1998, с. 58-62.
5. Богуш П.Г., Важбин Л.Б., Лещенко В.М., *Орунгал в терапии грибковых заболеваний*, «Российский журнал кожных и венерических болезней», Москва, № 3, 2000, с. 40-42.
6. Botnaru V., *Candidoza in practica medicinei interne*, Chisinau, 2002, p. 31-32, 39.
7. Благина М.И., Чижова Н.Г., *Аспергиллома верхнечелюстной пазухи в виде рентгеноконтрастного инородного тела*, «Вестник оториноларингологии», Москва, № 1, 2004, с. 60-61.
8. Буркутбаева Т.Н., *Современные противогрибковые препараты в комплексном лечении микозов ротоглотки*, Казахстан, Алма-ата; конференция «Современные проблемы оториноларингологии», 19-20 ноября 2002 года, Москва, [www.expo.medi.ru](http://www.expo.medi.ru).
9. Буркутбаева Т.Н., *Современные противогрибковые препараты в комплексном лечении микозов ротоглотки*, «Вестник оториноларингологии», Москва, с. 284.
10. Бурова С.А., *Проблема грибковых заболеваний человека*, «Российский журнал кожных и венерических болезней», Москва, № 1, 1998, с. 39-41.
11. Бурова С.А., Талалаева С.М., *Отдалённые результаты лечения онхомикозов у больных сахарным диабетом*, Москва, «Российский журнал кожных и венерических болезней», №5, 2000, с. 31-32.
12. [www.chuvsu.ru](http://www.chuvsu.ru).
13. Вахрушев С.Г., Пронина Ю.В., Зырянов М.М., Бугакова Т.М., *Опыт лечения наружного отита с применением препарата тридерм*, «Вестник оториноларингологии», Москва, №4, 2004, с. 42-43.

14. Ветричан С.В., Метакса А.В., *Применение препарата «Нуцин» при лечении патологии лор-органов*, Молдова, Кишинёв; конференция «Современные проблемы оториноларингологии», 19-20 ноября 2002 года, Москва, [www.expo.medi.ru](http://www.expo.medi.ru)
15. Willinger B, Beck-Mannagetta J, Hirschl AM, Makristathis A, Rotter ML; *Influence of zinc oxide on Aspergillus species: a possible cause of local, non-invasive aspergillosis of the maxillary sinus*. Department of Clinical Microbiology, University of Vienna, Austria; *mycoses*.1996 Sep-Oct; 39(9-10):361-6.
16. Wildfeuer A, Laufen H, Yeates RA, Zimmermann T.; *A new pharmaceutical concept for the therapy of oropharyngeal and esophageal candidiasis with fluconazole*, [Article in German]; *mycoses*. 1996; 39 Suppl 1:123-6.
17. Willinger B, Beck-Mannagetta J, Hirschl AM, Makristathis A, Rotter ML.; *Effect of zinc oxide on Aspergillus species: a possible cause of local noninvasive aspergillosis of the maxillary sinus*, [Article in German]; Abteilung für Klinische Mikrobiologie, Hygiene-Institut, Universität Wien, Österreich; *mycoses*. 1996; 39 Suppl 1:20-5.
18. Владимирова Н.В., *Вестник надежды*, материалы №124(9)), [www.rambler.ru](http://www.rambler.ru).
19. *Возбудители глубоких микозов. Blastomyces dermatitidis*, [www.rambler.ru](http://www.rambler.ru).
20. *Возбудители глубоких микозов. Blastomyces brasiliensis*, [www.rambler.ru](http://www.rambler.ru).
21. *Возбудители глубоких микозов. Cryptococcus neoformans*, [www.rambler.ru](http://www.rambler.ru).
22. Волосевич М.И., Шеремет З.А., *Значение дрожжеподобных грибов рода Candida в клинике кандидоза слизистой оболочки полости рта*, «Врачебное дело», Москва, № 10, 1989.
23. Воробьёв А.А., Быков А.С., *Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии*, под ред., Москва, 2003.
24. Gariuc V., *Concept didactic de alternativa*, Chisinau, 2000, p. 341.
25. Гильванов И.С., Янборисов Т.М., Сайфуйллина З.И., *Компьютерная томография в диагностике грибкового синусита*, «Российская ринология», Москва, № 2, 2003, с. 85.
26. *Гистоплазмоз*, [www.infectology.spb.ru](http://www.infectology.spb.ru).
27. *Грибковая инфекция. Траволечение*, [www.phyto.boom.ru](http://www.phyto.boom.ru).
28. Groll AH, Wood L, Roden M, Mickiene D, Chiou CC, Townley E, Dad L, Piscitelli SC, Walsh TJ; *Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of cyclodextrin itraconazole in pediatric patients with oropharyngeal candidiasis*; Immunocompromised Host Section, Pediatric Oncology Branch, National Cancer Institute/NIH, Building 10, 10 Center Drive, Bethesda, MD 20892, USA, *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Aug; 46(8):2554-63.

29. David Ellis, *Mycology Online The University of Adelaide*, <http://mycology.adelaide.edu.au>.
30. Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин А.Ф., Рахний Ж.И., *Заболевания слизистой оболочки полости рта*, Москва, 2001, с. 52, 71-74, 91-93, 107-108, 111-121, 124-125, 132-134, 173, 175-176, 211-212, 222, 230-234, 241-242.
31. Дерюгина О.В., Пархимович Р.М., *Клинические особенности риноцеребральной формы мукормикоза*, «Российская ринология», Москва, 1997
32. Dhiwakar M, Thakar A, Bahadur S.; *Improving outcomes in rhinocerebral mucormycosis-early diagnostic pointers and prognostic factors*; Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India, *J Laryngol Otol.* 2003 Nov; 117(11):861-5.
33. Dyckhoff G, Hoppe-Tichy T, Kappe R, Dietz A.; *Antimycotic therapy in otomycosis with tympanic membrane perforation*, [Article in German], *Universitäts-HNO-Klinik Heidelberg (Arztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Weidauer), HNO.* 2000 Jan;48(1):18-21.
34. Dimitrescu A., *Dermatologie*, București, Gr.editor.Național, 2002, p 44, 50-54
35. Dosa E, Doczi I, Mojzes L, Molnar EG, Varga J, Nagy E.; *Identification and incidence of fungal strains in chronic rhinosinusitis patients*, Institute of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Szeged, Somogyi Bela ter 1, H-6701 Szeged, Hungary, *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2002;49(2-3):337-46.
36. Елинов Н. П., *Микоаллергены. Особенности патогенных грибов как возбудителей микозов*, [www.mycology.ru](http://www.mycology.ru).
37. Захаров Ю., *Лечение травами*, «Фитотерапия при кандидозе», 26.01.2006, [wwoman.ru](http://wwoman.ru).
38. Ковалёва И., врач, «Такой опасный грибок», [www.rambler.ru](http://www.rambler.ru).
39. *Кокцидиомикоз*, [www.infectology.spb.ru](http://www.infectology.spb.ru).
40. Кубась В.Г., *Этиология, патогенез и лабораторная диагностика кандидоза*, [www.mycology.ru](http://www.mycology.ru).
41. Кунельская В.Я., *Микозы в оториноларингологии*, Москва, 1989.
42. Кунельская В.Я., Шадрин Г. Б., *Микоз среднего уха*, «Вестник оториноларингологии», Москва, № 1, 2004, с. 57 – 60.
43. Кунельская В.Я., *Новые подходы к терапии грибкового отита*, «Вестник оториноларингологии», Москва, № 2, 2004, с. 46-48.
44. Кунельская В.Я., *Опыт применения микофлюкана (флуконазола) при лечении фарингомикозов*, 04.02.2005, [www.osp.ru](http://www.osp.ru).
45. Кунельская В.Я., «Лечащий врач», *Лечение лор-микозов препаратом экифин*, 20.04.2004, [www.intuit.ru](http://www.intuit.ru).

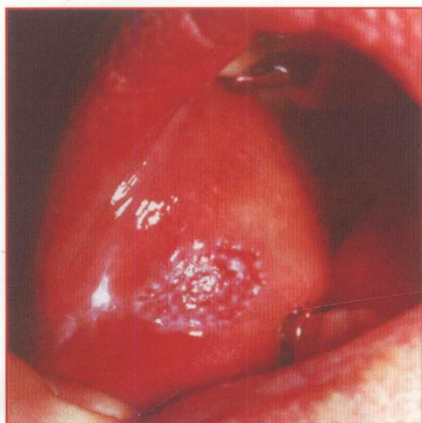
46. Красножен В.Н., Маланичева Т.Г., Калимуллина З.Х., Бродовский М.Б., *Диагностика и лечение хронических риносинуситов грибковой этиологии*, «Российская ринология», №4, 2004, с. 30-31.
47. Крюков А.И., Туровский А.Б. и др., *Микозы в оториноларингологии*, Московский научно-практический центр оториноларингологии ДЗМ, [www.consilium-medicum](http://www.consilium-medicum), 20.08.2005.
48. Лесовой В.С., Липницкий А.В., Очкурова М., *Кандидоз ротовой полости (обзор)*, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Россия, коллектив авторов, «Проблемы медицинской микологии», том. 5, №1, 2003.
49. Лещенко В.М., Лещенко Г.М., *Лоцерил в терапии онихомикозов*, «Российский журнал кожных и венерических болезней», Москва, № 2, 1998, с. 51-54.
50. Luca M., *Parazitologie și micologie medicală. Micete*, Bucuresti, 1997, p. 147-211.
51. *Лечение системных микозов*, [www.nedug.ru](http://www.nedug.ru).
52. *Лечение системных микозов*, [www.rambler.ru](http://www.rambler.ru).
53. Марченко А.И., Руденко М.М., *Кандидозы слизистой оболочки полости рта*, Зиев, Здоровья, 1978, с. 26-29, 43-53, 47-54.
54. Меньшиков В.В., *Клиническая лабораторная аналитика в пяти томах*, под общей ред., том IV, «Частные аналитические технологии», раздел «Микология», Москва-Агат-Мед, 2003, с. 697-736.
55. Miloşescu P., *Micozele în otorinolaringologie*, Editura Medicala, Bucureşti, 1980.
56. Митрофанов В.С., *Системные антифунгальные препараты*, [www.mycology.ru](http://www.mycology.ru).
57. «Mucromycosis», [www.infectology.spb.ru](http://www.infectology.spb.ru).
58. Muşet Gh., prof., *Antifungice sistemice în patologia cutavea-mucoasă*, catedra dermatovenerologie, Chişinău, 2002.
59. Нестерова К.И., к.м.н., *Омская областная клиническая больница*, Одарченко И.Н., зав.лор-отделением, Омская областная клиническая больница, Демченко М.В., врач педиатр, [www.ukr.in.ua](http://www.ukr.in.ua).
60. Николаев В., *Растения против микозов*, «Фармацевтический вестник», №21(137), 1-10 августа 1999, [www.rambler.ru](http://www.rambler.ru).
61. Пальчун В.Т., Магомедова М.М., Лучихин Л.А., *Оториноларингология*, Москва, Медицина, 2003, с. 220, 226.
62. Петрова И.П., Машенко А.И., *Опыт применения Тантум-верде при лечении кандидозов глотки у детей*, «Вестник оториноларингологии», Москва, с. 385.

63. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Дискаленко В.В., *Заболевания наружного уха*, Санкт-Петербург, Медицина, 2000, с. 44-45.
64. Popa V., Andriuşa V., Godonoaga N., *Ghid otorinolaringologic*, Chişinău, 1994, p. 226-227.
65. Пухлик С.М., *Ингаляционный ГКС. Назонекс в практике ЛОР. Показания к применению. Аллергический ринит, хронический аденоидит*, ЖВНГХ, Одесса, №3, с. 75-77.
66. Рабинович И.М., д.м.н., проф., О.Ф.Рабинович, к.м.н., *Опыт клинического применения препарата имудон при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта*, ЦНИИ стоматологии МЗ РФ, Москва, часть 3, с 18, [www.solvay-pharma.ru](http://www.solvay-pharma.ru).
67. Реброва Р.Н., *Грибы рода Candida при бактериальных инфекциях*, Москва, Мед., 1979.
68. Ryder N.S. // *5-th Congress of the European Confederation of Medical Mycology*. – Dresden, 1999.
69. Рыбаков А.И., Ванченко Г.В., *Заболевания слизистой оболочки полости рта и кандидоз*, Москва, 1978, с. 152-158.
70. Russel E. Lewis, Pharm.D, and Dimitrios P. Kontoyiannis, M.D., Sc.D., *Rationale for Combination Antifungal Therapy*, *Pharmacotherapy* 21 (8s): 145s-164s, 2001, [www.mycology.ru](http://www.mycology.ru).
71. Самсыгина Г.А., *Антимикотическая и иммунокорректирующая терапия тяжелых форм кандидоза*, «Международный журнал медицинской практики», Москва, № 4, 2000, с. 17-18.
72. Sarafoleanu C., *Rinologie*, sub redacţia, Editura Medicină, Bucureşti, 2003, p. 155, 203-205, 251, 263, 279-284, 311-312.
73. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М., *Определитель патогенных и условно-патогенных грибов*, перевод с английского языка к.б.н. К.Л.Тарасова и к.б.н. Ю.Н.Ковалёва, под ред. д.м.н. И.Р. Дорожкиной, Москва, «Мир», 2001.
74. Сельчун В.Ю., д.м.н., Петухова И.Н, к.м.н., Багирова И.С, к.м.н., Кулага Е.В., Дмитриева И.В., проф., *Флуконазол в лечении грибковых инфекций у онкологических больных*, «Русский медицинский журнал», Российский онкологический центр им. Н.Н.Блохина РАМН, 07.11.2002, [www.medlinks.ru](http://www.medlinks.ru).
75. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., *Грибковые инфекции*, Москва, 2003.
76. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., *Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей*, Москва, 1998, с. 125-126.
77. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л, Сергеев Ю.В., Ларионова В.Н., Каменных П.В., *Современные подходы к оценке эффективности системной терапии*

- онихомикозов, Москва, «Российский журнал кожных и венерических болезней», № 2, 2001, с. 33-37.
78. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., *Грибковые инфекции*, руководство для врачей, Москва, 2004, с. 71,194, 276-281, 319-325, 332-341, 349-352, 356-360, 364-369, 377-382, 392-396, 401-405, 407, 412-416, 425-427.
  79. Siddiqui AA, Shah AA, Bashir SH.; *Craniocerebral aspergillosis of sinonasal origin in immunocompetent patients: clinical spectrum and outcome in 25 cases*. Division of Neurosurgery, Aga Khan University, Karachi, Pakistan, neurosurgery. 2004 Sep; 55(3):602-11, discussion 611-3, [doc4brains@yahoo.com](mailto:doc4brains@yahoo.com).
  80. Скрипкин Ю.К., *Кожные и венерические болезни*, «Руководство для врачей», 1-2 том, Москва, 1999.
  81. Солдатов И.Б., академ. РАМН, проф., Гофман В.Р., заслуж. деятель науки РФ, проф., *Оториноларингология*, под ред., Санкт-Петербург, 2001, с. 107-108, 291-292, 349-350.
  82. Староха А.В., Солодилов В.Ю., Давыдов А.В., *Неинвазивный аспергиллез клиновидной пазухи*, «Российская ринология», Москва, № 4, 1997.
  83. Степанова Ж.В., *Грибковые заболевания. Диагностика, современные методы лечения, профилактика*, Москва, 1996, с 10-13, с. 126-159.
  84. Sturza V., Muşet G., Şalaru E., *Onicomicozele*, (opţiuni terapeutice), Ghid de medicină practică, Universitatea de stat de medicină şi farmacie «N. Testeţianu», Chişinău, 2003.
  85. Thakar A, Sarkar C, Dhiwakar M, Bahadur S, Dahiya S.; *Allergic fungal sinusitis: expanding the clinicopathologic spectrum*. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India, Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Feb; 130(2):209-16.
  86. Толстов Ю.П., Шульга И.А., Зайцев В.В., *Риноцеребральный мукормикоз*, «Вестник оториноларингологии», Москва, № 3, 1990, с. 73-75.
  87. Трескунов К.А., академик РАЕН, к.м.н., врач-фитотерапевт, *Хейлит*, (описание фитотерапии конкретных случаев), [www.treskunov.ru](http://www.treskunov.ru).
  88. Усенко Л.В., член-корр. НАН и АМН Украины, д.м.н., проф., зав. каф. анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии, Мосенцев Н.Ф., к.м.н., зав. отделением интенсивной терапии сепсиса Днепропетровской областной больницы им. И.И. Мечникова, *Профилактика и лечение грибковых инфекций в отделениях интенсивной терапии*, [www.Medicus Amicus](http://www.Medicus Amicus), 2004.
  89. Hadi U, Hachem R, Saade R, Husni R, Raad I.; *Fungal sinusitis in the immunocompetent patient: risk factors and surgical management*; University of Bei-

rut School of Medicine, Beirut, Lebanon, Surg Infect (Larchmt). 2003 Summer; 4(2):199-204.

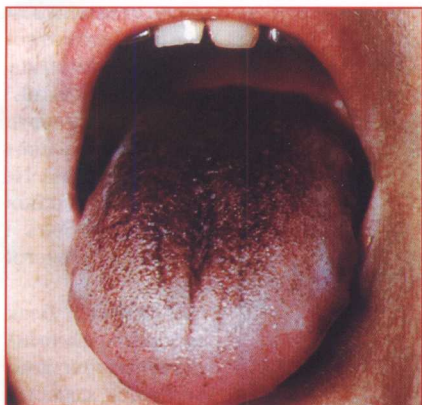
90. Шахтмейстер И.Я., Негиевич Н.Б., *Опыт применения ламизила спрея в терапии дерматомикозов гладкой кожи*, «Российский журнал кожных и венерических болезней», Москва, № 3, 2000, с. 43-44.
91. Шевяков М.А., *Диагностика и лечение кандидоза пищевода*, НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина СПбМАПО, Санкт-Петербург, [www.mycology.ru](http://www.mycology.ru), фармаатека – 2005- №7(102) – с. 60-63.
92. Шевяков М.А., проф. Каф. клинической микологии, аллергологии и иммунологии С.-Петербургской медицинской академии последипломного образования, *Кандидоз органов пищеварения*, [www.rambler.ru](http://www.rambler.ru), Чукотский ТФОМС, конспект врача, выпуск №82(1173), Медицинская газета № 93 - 30 ноября 2005 г. с. 8-9.
93. Юнусов А.С., Антонова Н.А., Елагина М.Е., *Аспергиллома клеток решетчатого лабиринта у ребенка 11 лет*, «Вестник оториноларингологии», Москва, № 6, 1988, с. 6-61.
94. Чистяков В.Р., Наумова И.В., *Отмикозы в детском возрасте*, Москва, 2001.
95. Чумичева И.В., *Опыт применения дифлюкана и пимафуцина в комплексе лечения орофарингеального кандидоза у детей*, Москва; конференция «Современные проблемы оториноларингологии», 19-20 ноября 2002 года, Москва, [www.expo.medi.ru](http://www.expo.medi.ru).



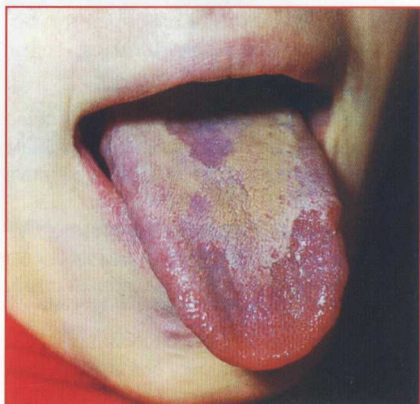
*Fig. 40. Ulcer tuberculos  
al mucoasei obrazului.*



*Fig. 41. Ulcer tuberculos  
al mucoasei cutei de trecere  
a buzei și a gingiilor.*

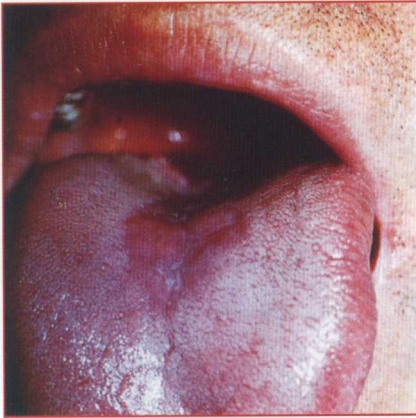


*Fig. 42. Limbă neagră, păroasă.*

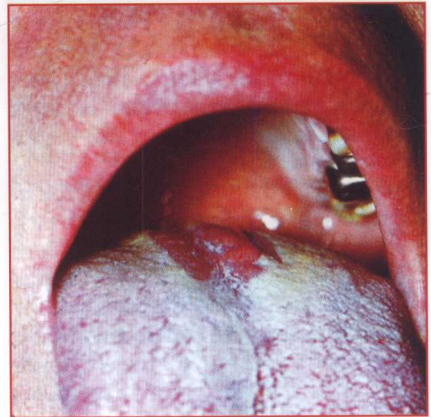


*Fig. 43. Glosită descuamativă.*





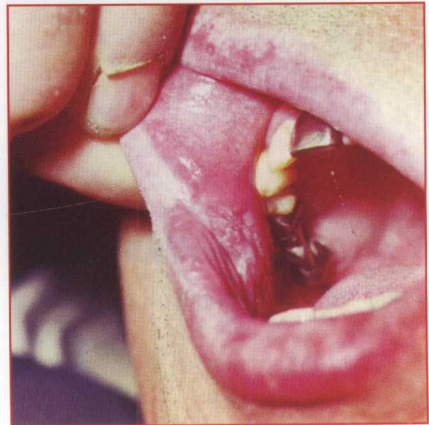
*Fig. 44.* **Glosită romboidă,  
forma netedă.**



*Fig. 45.* **Glosită romboidă,  
forma mamelonată.**



*Fig. 46.* **Leucoplazie plată  
în regiunea unghiului bucal.**



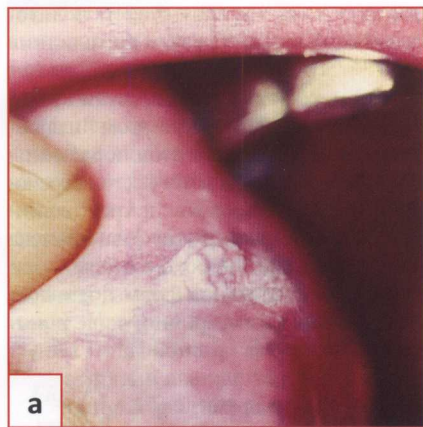
*Fig. 47.* **Leucoplazie moale  
a mucoasei obrazului.**



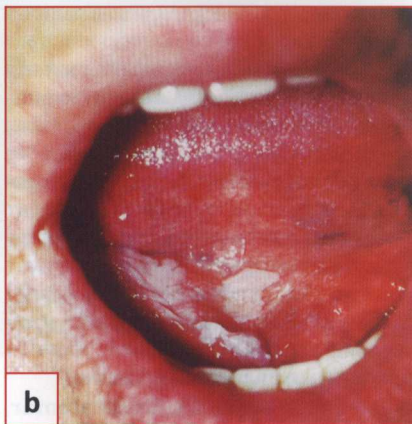
*Fig. 48. Forma proeminentă a leucoplaziei mucoasei spatelui limbii.*

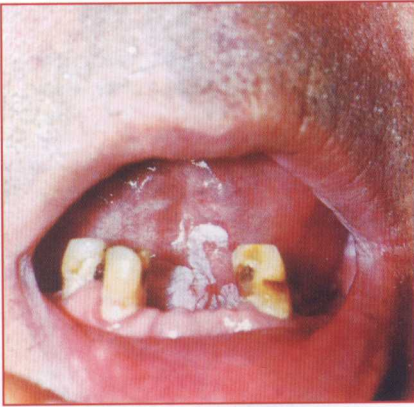


*Fig. 49. Leucoplazia fumătorilor Tappeiner.*



*Fig. 50. Forma verucoasă a leucoplaziei mucoasei obrazului pe linia agrenării dinților (a); mucoasei fundului cavității bucale (b).*

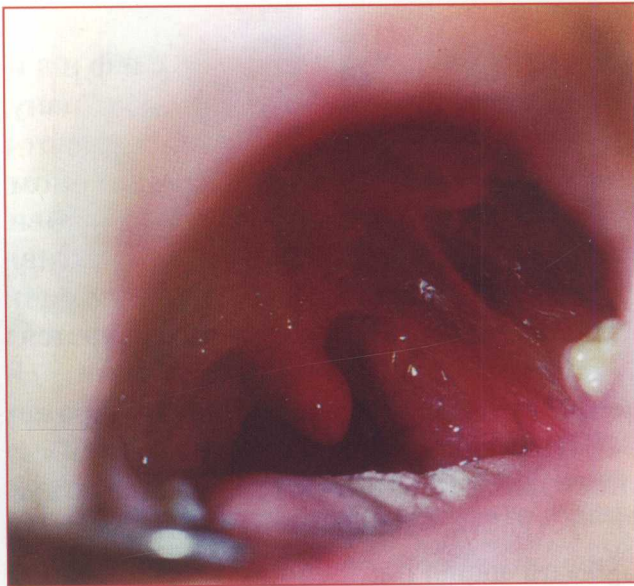




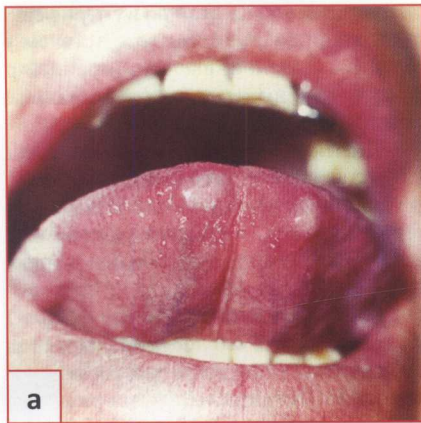
**Fig. 51. Forma erozivă a leucoplaziei mucoasei fundului cavității bucale.**



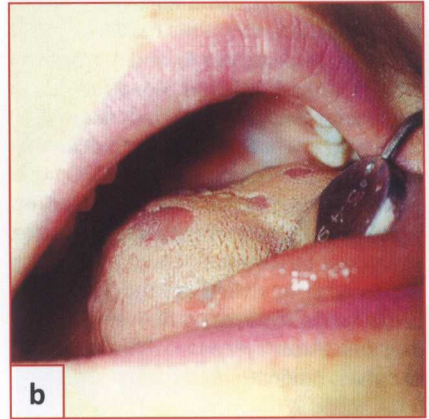
**Fig. 52. Sifilis primar. Șancru tare pe suprafața exterioară a limbii.**



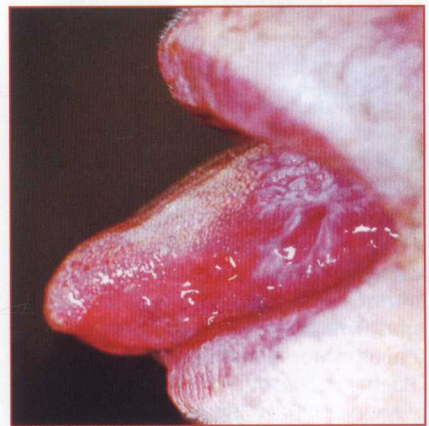
**Fig. 53. Sifilis primar. Șancru pseudoanginos.**



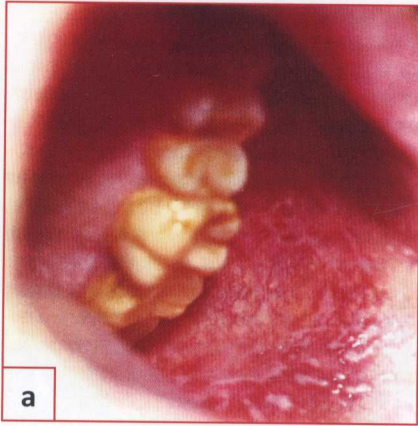
*Fig. 54. Sifilis secundar.  
Plăci pe vârful limbii (a);  
pe palatul dur și pe spatele  
limbii (b).*



*Fig. 55. Sifilom atipic primar pe  
suprafața laterală a limbii sub  
formă de condensății limitate.*

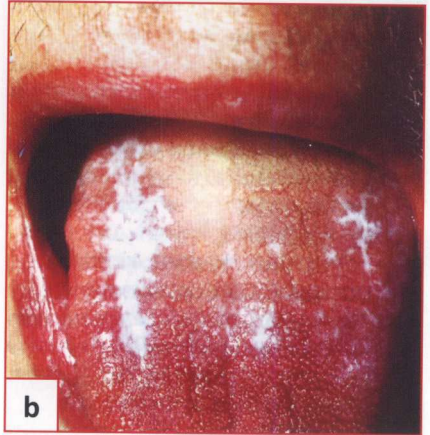


*Fig. 56. Lichen plat rozaceu  
forma ulceroasă.*

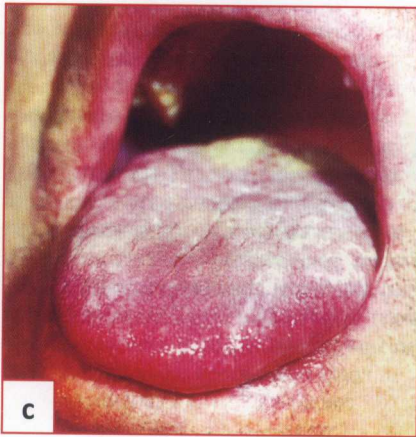


a

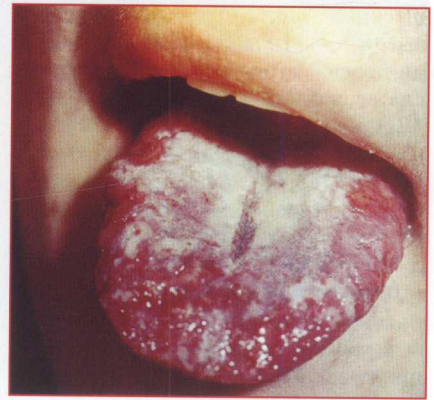
*Fig. 57. Lichen plat roșu, forma hipercheratozică. Papule pe mucoasa obrazului (a) și pe spatele limbii (b, c).*



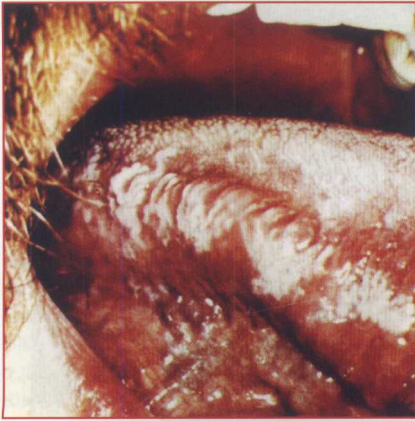
b



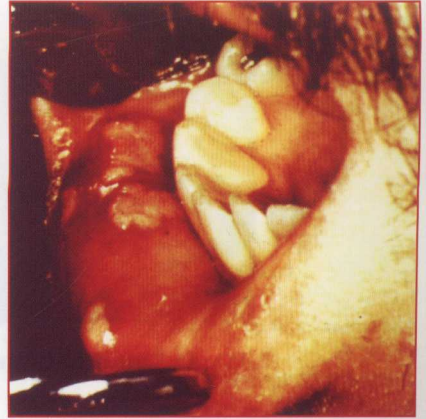
c



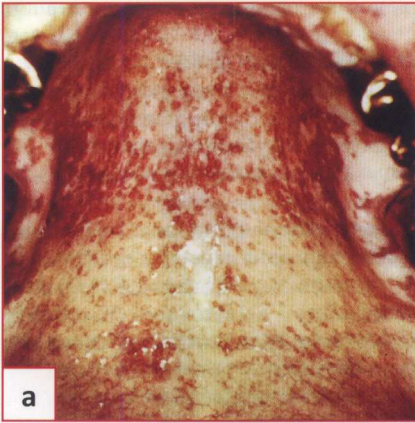
*Fig. 58. Candidoză acută pseudomembranoasă.*



*Fig. 59. Leucoplazia păroasă (moale) a suprafeței laterale a limbii în SIDA.*

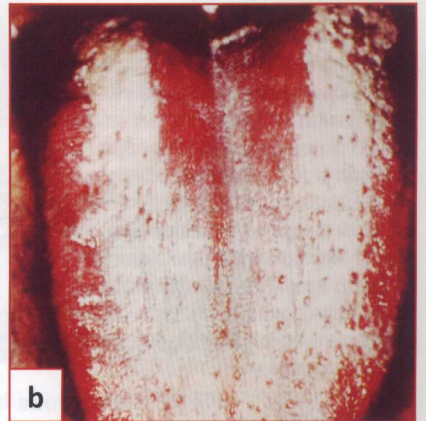


*Fig. 60. Stomatita herpetică în SIDA.*

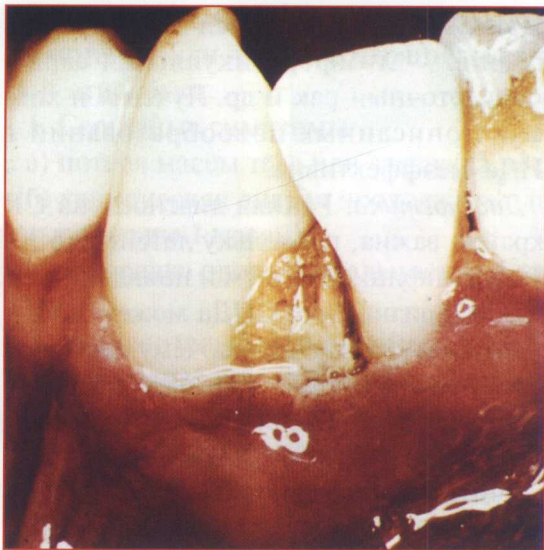


**a**

*Fig. 61. Candidoza atropică a mucoasei palatum dur (a) și a spatelului limbii (b) în SIDA.*



**b**



*Fig. 62. Candidoza ulcero-necrotică în SIDA.*



*Fig. 63. Candidoza hiperplastică în SIDA.*