

ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ КАНДИДОЗ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

¹Мелёхина Ю.Э. (ассистент кафедры)*,

²Фролова Е.В. (зав. лабораторией),

¹Мирзабалаева А.К. (профессор)

¹ кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии ГОУ ДПО СПб МАПО; ²НИИ медицинской микологии им.П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2011

В работе представлено описание клинического случая хронического рецидивирующего кандидоза слизистых оболочек у больной 43 лет с аутоиммунным тиреоидитом, субклиническим гипотиреозом и иммунологическими нарушениями. Применяли схему купирования рецидива – флуконазол в дозе 150 мг в сутки в течение четырёх недель. Доказана необходимость и эффективность длительной антимикотической противорецидивной терапии (флуконазол в дозе 150 мг один раз в неделю в течение 6 месяцев). Коррекция фоновых заболеваний положительно влияет на эффективность лечения и пролонгирование длительности ремиссии.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, иммунитет, кандидоз, слизистые оболочки, флуконазол

CHRONIC RECURRENT MUCOSAL CANDIDOSIS

¹Melekhina J. (assistant of the chair),

²Frolova E.V. (head of the laboratory),

¹Mirsabalaeva A.K. (professor)

¹Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology SEI APE SPb MAPE; ²Kashkin Research Institute of Medical Mycology SEI APE SPb MAPE, Saint-Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2011

The description of the clinical case of chronic recurrent mucosal candidosis in a patient 43 years with autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism, and immunological disorders have been presented in this work. The applying scheme of relapse treatment was fluconazole 150 mg daily for 4 weeks.

Correction of the background diseases influences on effectiveness of the treatment and prolongs remission.

Key words: autoimmune thyroiditis, candidosis, fluconazole, immunity, mucous membrane

АКТУАЛЬНОСТЬ

Поверхностные формы кандидоза, протекающие с поражением слизистых оболочек, встречаются достаточно часто (24-60%) [1]. По данным из научной литературы, количество таких больных за последние годы значительно возросло [2]. Доказано влияние иммунологических и эндокринных факторов (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарно-гонадная дисфункция). Клиническое течение поверхностных форм кандидоза (полости рта, пищевода, вульвы и влагалища) приобрело ряд особенностей связанных с изменением спектра возбудителей, возрастанием длительности течения и значительным повышением количества рецидивов в год. Известно, что *Candida spp.* часто колонизируют слизистые оболочки желудочно-кишечного и полового трактов здорового человека.

Вместе с тем, роль врожденных и приобретенных факторов иммунной системы, регулирующих устойчивость макроорганизма к *Candida spp.* и предотвращающих переход колонизации слизистой оболочки в инфекционный процесс, до настоящего времени остается недостаточно ясной [3]. При рецидивирующем течении часто отмечают резистентность к проводимой антимикотической терапии, снижение качества жизни у пациентов и наличие осложнений (стриктура пищевода, контактная ранимость при фиброгастроуденоскопии — ФГДС). Лечение больных с этими формами заболевания представляет определённые сложности. Необходима коррекция фоновых заболеваний, что пролонгирует и позитивно влияет на эффективность проводимой антифунгальной терапии.

МАТЕРИАЛЫ

В клинике НИИ медицинской микологии мы наблюдали пациентку 43 лет с рецидивирующим течением кандидоза слизистых оболочек. Диагноз был установлен 9 лет назад на основании объективных, эндоскопических данных, выявления дрожжеподобных почкующихся клеток, псевдомицелия *Candida spp.* в мазке, полученном с поражённых слизистых оболочек полости рта, пищевода и влагалища (микроскопия окрашенных по Грамму мазков, посев на среду Сабуро).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больная З., 43 лет, поступила в микологическую клинику СПбМАПО 14 декабря 2008 г. с жалобами на слабость, утомляемость, снижение аппетита, дискомфорт в области грудины, боли по ходу пищевода, запоры.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка с февраля 1998 г. находилась под наблюдением у гастроэнтеролога в поликлинике по месту жительства с диагнозом: рефлюкс-эзофагит; хронический гастрит; синдром раздражённого кишечника (СРК), обстипационный вариант. Получала антисекреторную, гастрокинетическую терапию без эффекта. Через два месяца появились жалобы на боли при

* Контактное лицо: Мелехина Юлия Эммануиловна
Тел.: (812) 303-51-46

проглатывании пищи, что явилось показанием для проведения ФГДС. При исследовании был взят мазок-отпечаток со слизистой оболочки пищевода, где выявили псевдомицелий, почкующиеся дрожжевые клетки. При посеве биоптата слизистой оболочки пищевода обнаружили рост *Candida* spp. При гистологическом исследовании данных за инвазию грибами не выявили.

Для дальнейшего обследования и лечения пациентка была направлена на консультацию в НИИ медицинской микологии (НИИ ММ). В результате клинико-лабораторного обследования больной диагноз кандидоза пищевода был подтверждён и назначена антифунгальная терапия кетоконазолом по 200 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, а также лечение сопутствующих заболеваний (хронический гастрит, синдром раздражённого кишечника, обстипационный вариант). Пациентка отмечала значительное улучшение: исчезли боли по ходу пищевода, изжога, отрыжка. После окончания лечения сделали контрольную ФГДС, при которой данных за кандидоз пищевода не выявили. Пациентке рекомендовано наблюдение в НИИ ММ.

Через год состояние больной вновь ухудшилось, госпитализирована в клинику НИИ медицинской микологии с жалобами на боли в эпигастриальной области, изжогу. Кроме того, впервые у пациентки появились жалобы на белые творожистые выделения из половых путей. На основании клинико-лабораторного обследования установили следующий клинический диагноз:

Основной: Орофарингеальный кандидоз. Рецидивирующий кандидоз пищевода, обострение. Синдром раздражённого кишечника, дисбиоз с пролиферацией грибов *Candida* spp. Кандидозный вульвовагинит.

Сопутствующий: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Хронический гастродуоденит, фаза обострения. Аномалия развития – перегородка в области желчного пузыря. Хронический двусторонний сальпингоофорит, фаза ремиссии. Спаечный процесс в малом тазу.

Антифунгальную терапию проводили кетоконазолом (200 мг 2 раза в день – 14 дней). Кроме того, больная получала лечение сопутствующих заболеваний. Рекомендовано наблюдение в НИИ медицинской микологии в плановом порядке.

Через 30 дней после окончания лечения по прежней схеме произошло очередное обострение хронического кандидозного вульвовагинита, дисбиоза кишечника с пролиферацией *Candida* spp.

В ходе клинического обследования сахарный диабет исключили. Учитывая жалобы больной на слабость, сонливость, выпадение волос, выполняли ультразвуковое исследование щитовидной железы, исследование функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, тироксин свободный, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину). Выявили признаки диффузно-очаговой коллоидной гиперплазии

ткани щитовидной железы; уровни тиреоидных гормонов в пределах нормы, антитела не обнаружили. Пациентка проконсультирована эндокринологом. Поставлен диагноз: гиперплазия щитовидной железы I-II степени, эутиреоз.

Для эррадикации *Candida* spp. впервые применяли азольный препарат 2-го поколения флуконазол в дозе 200 мг в сутки в течение 14 дней. Больную выписали с улучшением общего самочувствия.

В марте 2000 г. у пациентки был выявлен кандидозный глоссит. За период с марта 2000 г. по декабрь 2008 г. неоднократно отмечали обострение кандидозного глоссита, эзофагита и вульвовагинита, в связи с чем получала курсы антимикотической терапии. Эффект от лечения всегда был временным, длительность ремиссии составила 60 дней.

В 2004 г. при обследовании на фоне некоторого увеличения тиреотропного гормона (ТТГ) – 4,1 МЕ/мл (0,17-4,05) наблюдали повышение антител к тиреопероксидазе (ТПО) – 990 МЕ/мл (0-50). При ультразвуковом исследовании размеры щитовидной железы не увеличены, при этом обнаружили неоднородность структуры за счёт множества гипоехогенных участков. Диагностировали аутоиммунный тиреоидит (АИТ), диффузный вариант, а также субклинический гипотиреоз. Назначили L-тироксин: начальная доза – 25 мкг/сутки с постепенным увеличением до 75 мкг/сутки. Со слов больной, самочувствие улучшилось, и через три месяца она отменила препарат самостоятельно. На фоне отмены препарата через 6 месяцев выявили повышение титра антител к ТПО до 1300 МЕ/мл (0-50), уровня ТТГ – 4,2 мМЕ/л (0,25-4,0). Принято решение вновь начать лечение L-тироксином с постепенным увеличением дозы до 100 мкг 1 раз в день. Рекомендовали через 6 месяцев повторить УЗИ щитовидной железы и исследование уровней ТТГ, Т4св., титра антител к ТПО и тиреоглобулину (ТГ).

Из анамнеза жизни известно, что больная родилась в Ленинграде. Перенесенные заболевания: ангины от двух до четырёх раз в году, хронический гайморит, токсоплазмоз, хронический сальпингоофорит. В 1990 году выполнена тонзиллэктомия.

При поступлении в 2008 г. общее состояние было удовлетворительным. Температура тела – 36,5 °С. Телосложение правильное, масса тела 58 кг, рост 168 см. Индекс массы тела – 17,7 кг/м². Кожные покровы были сухими, обычной окраски. Пульс – 76 ударов в минуту, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца – ясные, ритмичные, соотношение тонов сохранено. АД=120/80 мм ртутного столба. Частота дыхания – 17 в минуту. Дыхание – везикулярное, без хрипов. Язык влажный, обложен белым налетом по всей поверхности. Живот – мягкий, безболезненный. Печень – у края рёберной дуги, край ровный, гладкий, безболезненный. Поколачивание по пояснице безболезненное с обеих сторон. Стул оформлен, диурез

достаточный.

Результаты обследования при поступлении:

- Клинический анализ крови: Hb. – 122 г/л, эр. – $3,6 \cdot 10^{12}/л$, ЦП – 0,85, л. – $7,8 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы: п. – 2, с. – 67%, э. – 1%, лимф. – 23%, мон. – 7%, СОЭ – 10 мм/ч.

- Биохимический анализ крови: билирубин – 11,4 ммоль/л, АЛТ – 11, АСТ – 19, сахар – 5,6 ммоль/л.

- Исследование функции щитовидной железы: ТТГ – 6,44 мМЕ/мл; Т3 – 2,2 нмоль/л; Т4св. – 18,0 пмоль/л; антитела к ТГ – 144 МЕ/мл; антитела к ТПО – 120 МЕ/мл.

- Общий анализ мочи – без особенностей.

- Электрокардиография: синусовый ритм, гипертрофия левого желудочка. ЧСС – 74 уд. в 1 минуту.

- УЗИ органов брюшной полости: врождённая деформация желчного пузыря – перегиб в области тела.

При иммунологическом исследовании выявили усиление дифференцировки Т-лимфоцитов в цитотоксическую субпопуляцию (CD8 32% – $0,687 \cdot 10^9/л$), снижение относительного соотношения субпопуляций лимфоцитов (ИРИ – 1,09), снижение экспрессии активационных маркеров на лимфоцитах (CD25 9% – $0,193 \cdot 10^9/л$); активацию гуморального иммунного ответа (IgA – 1,89 г/л, IgG – 14,60 г/л), снижение ИНФ- γ (ИНФ- γ спонтанный – 104 пг/мл, индуцированный – 362 пг/мл), повышение продукции ИЛ-10 (136 пг/мл).

С учетом клинических признаков кандидозного эзофагита, дисбиоза кишечника, пациентке было проведено следующее обследование:

- Фиброэзофагогастродуоденоскопия: Пищевод проходим, слизистая оболочка на всём его протяжении умеренно гиперемирована, отечная, с множественными рыхлыми беловатыми наложениями в виде бляшек 5×5 мм, контактно ранима. Кардия смыкается не полностью, z-линия расположена типично. В желудке натощак небольшое количество слизи без примесей. Складки желудка продольные, не деформированы, перистальтика не изменена. Слизистая оболочка желудка умеренно диффузно гиперемирована, блестящая, в антральном отделе – очаги атрофии небольших размеров. Привратник не деформирован, свободно проходим для эндоскопа Olympus GIF-E. Луковица двенадцатиперстной кишки (ДПК) не деформирована, слизистая оболочка луковицы ДПК бледно-розовая, блестящая. Слизистая оболочка постбульбарного отдела не гиперемирована. Область большого дуоденального сосочка без особенностей.

Заключение: Умеренно выраженный поверхностный пангастрит с очаговой атрофией слизистой оболочки антрального отдела желудка. Тотальный фибринозный эзофагит (кандидоз пищевода)?

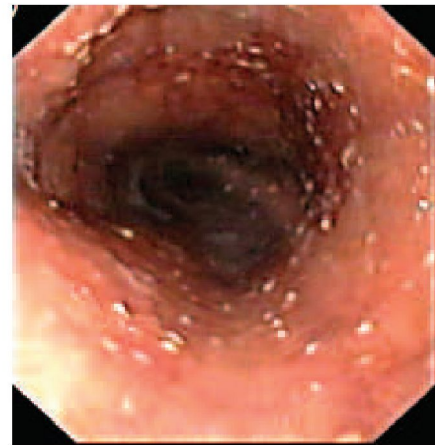


Рис. 1. Эндоскопическая картина кандидоза пищевода у больной З., 43 лет. Множественные рыхлые беловатые наложения в виде бляшек 5×5 мм

- При микроскопии мазка-отпечатка со слизистой оболочки пищевода был выявлен псевдомицелий гриба, почкующиеся дрожжеподобные клетки. При посеве биоптата слизистой оболочки пищевода получен рост *C. albicans*; выделенная культура была чувствительна к флуконазолу in vitro: МИК=28 мкг/мл.

- Посев кала на дрожжеподобные грибы (19.12.06 г.): *C. albicans* – $2 \cdot 10^5$.

Клинических и лабораторных признаков вульвовагинального кандидоза не наблюдали.

На основании данных анамнеза, клинико-лабораторных и объективных данных выставлен клинический диагноз:

Основной:

Кандидоз пищевода, вызванный *C. albicans*, чувствительной к флуконазолу, хроническое рецидивирующее течение, фаза обострения. Дисбиоз кишечника, вызванный *C. albicans*, чувствительной к флуконазолу, рецидивирующее течение. Хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, вызванный *C. albicans*, чувствительной к флуконазолу, фаза ремиссии.

Сопутствующий:

Аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз. Аномалия развития желчного пузыря – перегиб в области тела. Хронический гастрит, фаза обострения. Хронический гайморит, рецидивирующее течение, фаза ремиссии.

Учитывая очередной рецидив кандидоза пищевода, обусловленного *C. albicans*, чувствительного к флуконазолу, был рекомендован флуконазол в дозе 150 мг в сутки в течение четырёх недель. С целью коррекции функции щитовидной железы назначили приём L-тироксина в дозе 100 мкг в сутки, длительно, под наблюдением эндокринолога. На фоне проводимого лечения отмечали улучшение общего состояния: прошла слабость, дискомфорт в области грудины, нормализовался аппетит.

На контрольной ФГДС через 2 недели эндоскопических признаков кандидоза пищевода не выявили. При микроскопическом исследовании мазка со сли-

зистой оболочки пищевода дрожжеподобные грибы не найдены, при посевах роста дрожжевой биоты не было. При морфологическом исследовании инвазии гриба не обнаружили.

Учитывая хроническое течение микотического процесса, больной назначили длительное противорецидивное антифунгальное лечение флуконазолом в дозе 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

В период проведения противорецидивной терапии и через 6 месяцев после её окончания эпизодов хронического кандидоза слизистых оболочек не выявляли.

После окончания противорецидивной терапии за больной проводили динамическое наблюдение: цитологический контроль, микробиологическое обследование, ФГДС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кандидозы слизистых оболочек полости рта, пищевода отмечают преимущественно у ВИЧ-инфицированных пациентов. У иммунокомпетентных больных эту форму поверхностного кандидоза выявляют значительно реже. Вульвовагинальный кандидоз наблюдают в общей популяции людей довольно часто. При рецидивирующем течении нескольких поверхностных форм кандидоза было разработано лечение в два этапа [4]:

1. купирование рецидива;
2. длительная (в течение 6 месяцев) противорецидивная антимикотическая терапия.

Лечение обычно назначают по ведущей форме заболевания. У нашей больной такой формой являлся кандидоз пищевода. По данным научной литературы, доза препарата должна составлять 0,1-0,2 г в сутки. Мы выбрали дозу флуконазола 150 мг в сутки [5].

Поверхностное поражение слизистых оболочек может быть одновременно у больных, имеющих дополнительные факторы риска (применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, цитостатиков, ингаляционных и инъекционных глюкокортикостероидов; наличие злокачественных новообразований, энтерального, парентерального питания и эндокринопатий).

В представленном случае был выявлен АИТ, субклинический гипотиреоз. Известно, что аутоиммунный тиреоидит является самым частым заболеванием щитовидной железы (ЩЖ) и основной причиной первичного гипотиреоза. Для АИТ характерно торпидное, относительно доброкачественное течение, полиморфизм и непатогномоничность клинических симптомов. Увеличение ЩЖ на долгие годы остается единственным проявлением заболевания. В этой ситуации АИТ часто принимают за эндемический зоб и другие заболевания ЩЖ и диагностируют лишь на стадии развившегося гипотиреоза [6]. Исследование иммунитета при аутоиммунных патологиях щитовидной железы подтверждено наличие активного воспалительного процесса с изменениями в Т- и В-клеточных звеньях, цитокино- и аутоантителопроду-

кции. В представленном случае была обнаружена сначала гиперплазия щитовидной железы с последующим прогрессированием заболевания до развития АИТ. Значение функционального состояния щитовидной железы в качестве фактора риска кандидозного вульвовагинита (КВВ) известно. Все формы заболеваний щитовидной железы встречаются у женщин в 4-5 раз чаще, чем у мужчин, и играют существенную роль в нарушении репродуктивной функции. Как гиперфункция, так и гипотиреоз оказывают влияние на метаболизм эстрогенов. Наибольшее значение при КВВ имеет снижение функциональной активности щитовидной железы. При гипофункции щитовидной железы нарушается барьерная функция слизистых оболочек вульвы и влагалища за счет их истончения, подавляется бактерицидная активность нейтрофилов. Гипотиреоз способствует уменьшению количества и снижению функциональной активности лимфоцитов [7]. Без соответствующей коррекции функции щитовидной железы невозможно достичь стойкой клинико-лабораторной ремиссии хронического рецидивирующего процесса, даже при условии адекватной антимикотической терапии, что убедительно показано в клиническом наблюдении больной З., 43 лет.

В результате исследования выявили, что функциональные Т-клетки препятствуют колонизации *C. albicans* и инфицированию поверхностей слизистой оболочки, а дефект фагоцитов приводит к распространению *C. albicans* [3]. Кроме того, известно, что на лимфоцитах есть рецепторы к тиреоидным гормонам, которые поддерживают их функцию, и снижение активности щитовидной железы отражается на их функциональной активности. Развивающийся аутоиммунный процесс также связан с изменением соотношения различных субпопуляций лимфоцитов, в частности, с изменением активности Т-регуляторных клеток (Трег), которые должны контролировать развитие иммунологических реакций по отношению к собственным антигенам. Известно, что аутоиммунное воспаление может снижать напряженность защитного клеточного иммунного ответа [8], что и было подтверждено в нашем исследовании.

В настоящее время основное внимание уделяют продукции ИФН- γ , необходимого для усиления и поддержания противогрибковой активности нейтрофилов и макрофагов. Именно этот цитокин значительно повышает микробицидную активность макрофагов, что должно приводить к успешному разрушению патогенов, в том числе – грибов [9].

Следовательно, оценивая функциональную активность разных субпопуляций Т-лимфоцитов по продукции собственных им цитокинов, можно судить о напряженности клеточного иммунного ответа.

Установили, что у больной З., 43 лет, была достоверно повышена спонтанная продукция ИФН- γ Тх1 типа (104 vs 0-63 пг/мл) и снижена его индуцированная выработка (362 vs 501-1886 пг/мл соответ-

ственно) по сравнению с данными здоровых людей, что является показателем эндогенного раздражения иммунной системы и постепенного истощения функциональной активности Тх1. Эти данные согласуются с показателем киллерной активности (КК) нейтрофилов: способность гриба разрушать была снижена (КК=23 vs 33-50% соответственно). Также была проведена оценка способности лимфоцитов продуцировать, наряду с провоспалительным цитокином ИНФ- γ , противовоспалительный цитокин ИЛ-10. Установили достоверное повышение его спонтанной продукции у данной больной (136 vs 0-72 пг/мл соответственно).

Таким образом, выявленные нами нарушения в клеточном и гуморальном иммунном ответах, возможно, способствуют рецидивированию инфекционного процесса.

ВЫВОДЫ

1. Лечение больных с хроническим рецидивирующим течением распространённых форм кандидоза слизистых оболочек рекомендуем проводить в два этапа:

а) купирование рецидива – применение флуконазола в дозе 150 мг в сутки в течение четырёх недель;

б) длительность противорецидивной терапии флуконазолом в дозе 150 мг в неделю должна быть не менее 6 месяцев.

2. Всем больным с рецидивирующим кандидозом слизистых оболочек необходимо эндокринологическое обследование с целью ранней диагностики и коррекции фоновых заболеваний.

3. Учитывая высокую вероятность рецидива заболевания, все больные с хроническими поверхностными формами кандидоза слизистых оболочек подлежат динамическому наблюдению и микробиологическому обследованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coogan M.M., Fidel P.L., Komesu M.C., Maeda L.P. *Candida* and Mycotic Infections // Adv. Dent. Res. – 2006. – Vol. 19. – P. 130-138.
2. Clark T.A. & Haijeh R.A., Fleming R.V., et al. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 15. – P. 569-574.
3. Romani L., Puccetti P. Controlling pathogenic inflammation to fungi // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2007. – Vol.5. – P.1007-1017.
4. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей, 2008. – 335 с.
5. Шевяков М.А. Гастроэнтерология и медицинская микология: время объединять усилия // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – № 4. – С. 16-17.
6. Гусева Е.Ю. Иммунологические особенности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы: Автореф. дисс... канд.мед.наук, 2009. – 22 с.
7. Мирзабалаева А.К. Кандидоз гениталий у женщин в практике акушера-гинеколога. Учебное пособие. – СПб., 2008. – 46 с.
8. Zelante T., De Luca A., D'Angelo C., et al. Th17 in host defense IL-17/Th17 in anti-fungal immunity: What's new? // Eur. J. Immunol. – 2009. – Vol.39. – P.634-675.
9. Romani L. Cell mediated to fungi: a reassessment // Med. Mycology. – 2008. – Vol. 46. – P.515-529.

Поступила в редакцию журнала 11.02.2011

Рецензент: Чернопяткова Р.М.

