

И.Д. РЕШЕТНИКОВА, Р.С. ФАССАХОВ, Н.И. ГЛУШКО, С.А. ЛISOVСКАЯ, Е.В. ХАЛДЕЕВА  
Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии  
Казанская государственная медицинская академия

## Орофарингеальный кандидоз у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой, длительно применяющих ингаляционные кортикостероиды

УДК 616.992.282:616.248:616.233:615

**Решетникова Ирина Дмитриевна**

кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе,  
доцент кафедры аллергологии и иммунологии  
420015, г. Казань, ул. Б. Красная, д. 67, тел. (843) 236-67-21, e-mail: reshira@mail.ru

*Проведено культуральное микологическое исследование слизистых зева (задняя стенка зева, корень языка), а также определение циркулирующего кандидозного антигена в сыворотке крови 30 пациентов с персистирующей бронхиальной астмой, постоянно принимающих средние и высокие дозировки ИКС не менее одного года. В качестве группы сравнения были обследованы 20 пациентов с бронхиальной астмой, не получающие стероиды.*

*Частота грибковой колонизации зева у больных составляет 76,7%, в 27,3% выделены штаммы, обладающие высокой адгезивной способностью, секрецией антигена и протеолитической активностью на уровне патогенных клинических штаммов, выделенных от больных фарингомикозами, что свидетельствует о высоком патогенном потенциале этих штаммов и позволяет предположить возможность перехода инфекции в активную стадию.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, орофарингеальный кандидоз.

**I.D. RESHETNIKOVA, R.S. FASSAKHOV, N.I. GLUSHKO, S.A. LISOVSKAYA, E.V. KHALDEEVA**

Kazan Scientific research institute of epidemiology and microbiology  
Kazan State Medical Academy

## Oropharyngeal candidiasis in patients suffer from bronchial asthma with long used inhaled corticosteroids

*The cultural mycological study of mucosal throat (back wall of the pharynx, the tongue root) and identification of circulating Candida antigen in the serum of 30 patients with persistent asthma was carried out. These patients take average and high doses of inhaler corticosteroids for the period of no less than 1 year. 20 patients with bronchial asthma not receiving steroids made the group comparison.*

*The frequency of fungal colonization of pharyngeal mucosa was 76,7%. Every third patient (27,3%) has a strains, that possesses high adhesive ability, antigen secretion and proteolytic activity at the level of pathogenic clinical strains, got from patients suffer from pharyngomycosis.*

*It indicates by a high pathogenic potential of these strains and allows suppose that infection can transform into the active form.*

**Keywords:** bronchial asthma, inhalation corticosteroids, oropharyngeal candidiasis.

Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) в настоящее время наиболее часто применяются в качестве препаратов, контролирующего течение персистирующей бронхиальной астмы

(БА), поскольку они обладают высокой противовоспалительной активностью в сочетании с низкой системной биодоступностью. Среди местных побочных эффектов отмечается оро-

фарингеальный кандидоз, связанный с отложением препарата в ротоглотке, частота которого колеблется в широких пределах от 1% до 77% при лечении ИКС, вероятно, из-за метода, который использовался для обнаружения возбудителя [1, 2, 3, 4]. Однако дрожжеподобные грибы являются комменсалами и достаточно часто могут встречаться в зеве и здоровых людей. Расширенной колонизации слизистой зева способствуют некоторые экзогенные и эндогенные факторы, такие как сахарный диабет, онкологические заболевания, иммуносупрессия, в том числе связанная с приемом ГКС, прием антибактериальных препаратов [5,6,7]. В то же время, в немногочисленных исследованиях, касающихся изучения грибкового пейзажа зева у больных БА, применяющих ИКС, показано, что увеличению орофарингеальной колонизации *Candida* способствует ежедневный длительный (более 1 года) прием ИКС в высоких дозировках, а уменьшению местных побочных эффектов и снижению риска развития кандидоза — применение ИКС со спейсерами, проведение полоскания рта и горла водой [1,4,8]. Тем не менее, исследования по изучению микобиоты зева у пациентов бронхиальной астмой, длительно применяющих ИКС, малочисленны, недостаточно изучены свойства штаммов грибов, полученных от больных, находящихся на лечении ИКС, актуальным является разработка методов диагностики, позволяющих дифференцировать кандиданосительство с переходом в активную стадию инфекции

**Целью исследования** было изучить особенности грибковой колонизации зева у больных персистирующей БА, длительно применяющих ИКС.

#### Материалы и методы

Проведено культуральное микологическое исследование слизистых зева (задняя стенка зева, корень языка), а также определение циркулирующего кандидозного антигена в сыворотке крови 30 пациентов с персистирующей БА, постоянно принимающих средние и высокие дозировки ИКС не менее одного года; в качестве группы сравнения было обследовано 20 пациентов, страдающих БА, не получающие стероиды.

Забор материала проводился только у предварительно подготовленных больных. Подготовка заключалась в следующем: за сутки из рациона исключались продукты, содержащие живые дрожжи (кефир, творог, сыры, квас, свежие овощи и фрукты), а так же проведение местной обработки зева (полоскания, спреи), применение антимикотиков и антисептиков. Утром в день проведения исследования больные не должны были принимать пищу и чистить зубы, разрешалось пить воду.

Забор материала проводился в стандартизованных условиях одинаковыми тампонами. Для посева и выращивания использовались помещения, исключающие контаминацию сапрофитными видами грибов и бактерий. Для контроля правильности подготовки больных при выращивании фиксировали уровень нормальной бактериальной микрофлоры, это также позволяло выявить микст-инфицирование. В необходимых случаях проводили повторные исследования.

Посевы материала проводили на питательные среды — агаризованную обогащенную среду Сабуро, агаризованную среду Сабуро с добавлением антибиотиков для подавления роста бактерий (стрептомицин+левомицетин по 70 ед/мл). Выращивание грибов проводили при 28-30° С в течение 4 суток до образования характерных колоний и выявления филаментации. Бактериальную микрофлору инкубировали 48 часов при 37° С.

Грибы и бактерии идентифицировали общепринятыми методами (морфология, наличие трубок прорастания, хламидоспор, ферментация углеводов). Антибиотикограмму определяли методом дисков на агаризованной среде Сабуро с коммерческими и стандартизованными дисками, применяя для контроля чувствительные и устойчивые штаммы гриба *Candida albicans* [5,8].

Исследование проведено у 12 мужчин и 18 женщин в возрасте от 33 до 72 лет (в среднем 51,8) с персистирующей БА — тяжелое течение — у 24 пациентов (80%) и среднетяжелое у 6 (20%); неконтролируемое и частично контролируемое течение отмечено у 27 пациентов (90%) и контролируемое в 3 случаях (10%). Длительность заболевания составила от 1 до 35 лет. Все пациенты использовали ИКС в высоких и средних дозах не менее года, прием ИКС на ежедневной постоянной основе от 1 до 17 лет в 86% случаев составил 2 и более лет: сальметерол / флутиказонапропионат — 10 пациентов (33,3%), пульмикорт/формотерол — 11 (36,7%), беклометазонапропионат — 8 (26,7%), флутиказона пропионат — 1 (3,3) в дозировке более 500 мкг по флутиказонапропионату. У одной пациентки в сочетании с полькортолоном 12 мг в сутки. В большинстве случаев пациенты использовали дозированные аэрозольные ингаляторы — 17 случаев (56,7%), турбухалер — 11 больных (36,7%), мультидиск — 2 пациента (6,7%).

Практически каждый второй пациент предъявлял жалобы на проблемы в ротовой полости, связанные с приемом ИКС: осиплость голоса у 16 больных (53,3%), зуд и высыпания на слизистой полости рта в 2 случаях (6,7%), кровоточивость десен у 1 пациента (3,3%), 11 пациентов не имели подобных жалоб (36,7%). Две трети пациентов — 22 (73,3%) — не имели сопутствующих грибковых заболеваний. Указания в анамнезе на сопутствующие заболевания грибковой этиологии имели 8 пациентов (26,7%): онихомикоз 4 (13,3%), микоз стоп 3 (10%) и вагинальный кандидоз в 1 случае (3,3%);

Практически у каждого второго пациента в анамнезе отмечен прием антибиотиков в течение предшествующего года 14 (46,7%): один семидневный курс — 8 пациентов (26,6%), два семидневных курса — 2 (6,7%), трехнедельный курс — 1 (3,3%), двухнедельный курс — 2 (6,7%), 3 двухнедельных курса — 1 (3,3%).

Грибы рода *Candida* были обнаружены у 23 пациентов (76,6%), у 22 из них возбудители были идентифицированы как *C. albicans*, у 1 — *C. tropicalis*, в одном случае отмечено сочетание *C. albicans* и *Geotrichum candidum*. В 75% случаев интенсивность обсемененности зева дрожжеподобными грибами была высокой ( $10^3$ - $10^5$  КОЕ/мл). У 12 больных (40%) при бактериологическом обследовании зева был обнаружен облигатный стафилококк, причем у 5 из них одновременно обнаруживались *C. albicans* и *Staphylococcus aureus* в диагностически значимых количествах ( $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл).

Определение в сыворотке крови больных циркулирующего кандидозного антигена выявило его присутствие у 21 (70%) пациента, причем у 13 (43,3%) из них антиген был выявлен после предшествовавших курсов антибиотикотерапии, что могло вызвать обострение микотического процесса. При этом высокая концентрация ( $10^{-6}$ - $10^{-4}$  мг/мл) антигена была выявлена лишь в 6 случаях (20%), тогда как у остальных пациентов количество антигена не превышало  $10^{-7}$  мг/мл.

Изучение факторов патогенности выделенных штаммов *C. albicans* позволило разделить их на две основные группы. Так, у большинства изучаемых культур (16 из 22 -72,7%) были снижены способность к образованию трубок прорастания и псевдомицелия (в 2-3 раза), при этом адгезивные свойства также были на 20-50% ниже, чем у свежесделанных патогенных клинических штаммов [9]. В то же время, у 6 изученных



штаммов (27,3%) выявлены высокие уровни индуцируемых внеклеточных протеиназ и адгезивной способности на уровне 30-44%.

#### Заключение

Таким образом, частота грибковой колонизации зева у больных БА, постоянно применяющих ингаляционные глюкокортикостероиды, составляет 76,7%. Примерно у каждого четвертого пациента (27,3%) выделены штаммы, обладающие высокой адгезивной способностью, секрецией антигена и протеолитической активностью на уровне патогенных клинических штаммов, выделенных от больных фарингомикозами, что свидетельствует о высоком патогенном потенциале этих штаммов и позволяет предположить возможность перехода инфекции в активную стадию.

Следует отметить, что проведение регулярного микологического обследования зева у пациентов с персистирующей БА, длительно применяющих ингаляционные глюкокортикостероиды, позволяет существенно снизить риск развития орофарингеального кандидоза благодаря своевременному проведению адекватной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma // *Allergy*. — 2006. — Vol. 61. — P. 518-526.
2. Roland J.N., Bhalla R.K., Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature // *Chest*. — 2004. — Vol. 126. — P. 213-219.

3. Salzman G.A., Pyszczynski D.R. Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasonedipropionate delivered by metered dose inhaler alone and with aerochamber // *J. Allergy. ClinImmunol.* — 1988. — Vol. 81. — P. 424-428.

4. Adams N.P., Bestall J.C., Jones P.W., Lasserson T.J., Griffiths B., Cates C. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — Vol. 20, №3. — CD003534.

5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. — М.: БИНОМ, 2008. — 480 с.

6. Митрофанов В.С., Голубева Т.Н., Ровкина Е.И., Богомолова Т.С., Могилевская А.Б. Грибковая и бактериальная микробиота у больных бронхиальной астмой // *Проблемы медицинской микологии*. — 2002. — Т. 4, №2. — С. 51-52.

7. Карабиненко А.А., Утешев Д.Б., Светлаков В.И., Филатова Е.Н., Диденко Л.В., Байбородин А.Б., Сторожаков Г.И. Клинико-диагностическое значение оценки содержимого бронхиальных аспиратов у больных с инфекционными заболеваниями нижнего отдела дыхательных путей и бронхиальной астмой // *Проблемы медицинской микологии*. — 2002. — Т.4, №2. — С. 22-24.

8. E. Kurta, H. Yildirima, N. Kirazb, Ormana A., Metintasa M., Y. Akgunb and S. Erginela. Oropharyngeal candidiasis with dry-powdered fluticasonepropionate: 500mg/day versus 200 mg/day // *AllergoImmunopathol.* — 2008. — Vol. 36, №1. — P. 17-20

9. Лисовская С.А., Глушко Н.И., Халдеева Е.В. Адгезивные свойства штаммов *Candida albicans* при кандидозах различной локализации // *Проблемы медицинской микологии*. — 2007. — Т. 9, №1. — С. 26-29.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ УЧАСТВУЮТ В РЕГЕНЕРАЦИИ ЛЕГКИХ

Остается неизвестным, в какой степени легкие могут регенерировать после тяжелых повреждений и какова в этом процессе роль взрослых стволовых клеток.

Ученые из нескольких сингапурских институтов (Genome Institute of Singapore; Singapore-Massachusetts Institute of Technology Alliance, National University of Singapore) искали ответ на эти вопросы, изучая восстановление легких у мышей после сублетальной инфекции вирусом гриппа H1N1, родственным вирусу, вызвавшему пандемию «испанки» в 1918 г. В результате этого заболевания происходит массивное поражение дыхательных путей, которые затем восстанавливаются.

Ученые в своем исследовании показали, что после, инфекции экспрессирующие р63 стволовые клетки бронхоальвеолярного эпителия, начинают ускоренно размножаться и проникать в соседние с бронхами области, где произошла утрата альвеол. В этих областях стволовые клетки собираются в отдельные группы и начинают экспрессировать Krt5+ и типичные для альвеол маркеры.

Профили экспрессии генов в этих клетках говорят о том, что они участвуют в восстановлении альвеолярно-капиллярных сплетений, поврежденных в результате вирусной инфекции.

Динамика развития этих р63-экспрессирующих стволовых клеток в процессе регенерации легких соответствует описанному ранее *in vitro* развитию человеческих стволовых клеток из дистальных дыхательных путей, которые формируют подобные альвеолам структуры.

По мнению доктора П.И. Катуняна, главного врача московского Центра медико-биологических технологий, полученные в работе результаты могут найти практическое применение в разработке новых подходов клеточной терапии острых и хронических повреждений легких и дыхательных путей.

Материалы исследования представлены в статье Kumar PA, et al. Distal Airway Stem Cells Yield Alveoli In Vitro and during Lung Regeneration following H1N1 Influenza Infection.

Источник [www.stemcells.ru](http://www.stemcells.ru)  
Опубликовано 17-02-2012