



Рецидивирующий кандидоз ротоглотки и пищевода у пациента с иммунной дисфункцией после тимусэктомии*

Шевяков М. А., Парамонова О. В., Котрехова Л. П., Мирзоян В. Л., Шурпицкая О. А., Фролова Е. В., Митрофанов В. С.
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Россия

Для цитирования: Шевяков М. А., Парамонова О. В., Котрехова Л. П., Мирзоян В. Л., Шурпицкая О. А., Фролова Е. В., Митрофанов В. С. Рецидивирующий кандидоз ротоглотки и пищевода у пациента с иммунной дисфункцией после тимусэктомии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 190–194. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-190-194

✉ Для переписки:

Шевяков

Михаил

Александрович

shevyakov@inbox.ru

Шевяков Михаил Александрович, д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, иммунологии и аллергологии
Парамонова Олеся Владиславовна, клинический ординатор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии

Котрехова Любовь Павловна, доцент кафедры дерматовенерологии

Мирзоян Виктория Леонтьевна, ассистент

Шурпицкая Ольга Александровна, заведующая клинико-диагностической лабораторией НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина

Фролова Екатерина Васильевна, заведующая иммунологической лабораторией НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина

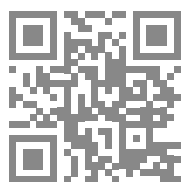
Митрофанов Владимир Сергеевич, заведующий отделением микологической клиники

Резюме

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. VIII).

Представлен клинический случай пациента, перенесшего в возрасте 50 лет тимусэктомию по поводу тимомы. В последствии у пациента развилась иммунная дисфункция с рецидивирующим кандидозом пищевода и орофарингеальным кандидозом, вызванным *Candida albicans*. Так же пациент страдает упорным распространенным микозом кожи и ногтей, вызванным *Trichophyton rubrum*, аутоиммунным гастритом и доброкачественными новообразованиями полости рта и кишечника. Повторные курсы лечения флуконазолом привели к возникновению резистентности *Candida albicans* к азоловым антимикотическим средствам. Лечение орошениями раствора Амфотерицина. В ротоглотки и пищевода было эффективным.

EDN: WECOLT



Ключевые слова: тимома, тимусэктомия, кандидоз пищевода, кандидоз ротоглотки, онихомикоз, аутоиммунный гастрит, *Candida*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Recurrent candidiasis of the oropharynx and esophagus in a patient with immune dysfunction after thymusectomy*

M. A. Shevyakov, O. V. Paramonova, L. P. Kotrekhova, V. L. Mirzoyan, O. A. Shurpitskaya, E. V. Frolova, V. S. Mitrofanov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, build. 41, Kirochnay street, Saint-Petersburg, 191015, Russia

For citation: Shevyakov M. A., Paramonova O. V., Kotrekhova L. P., Mirzoyan V. L., Shurpitskaya O. A., Frolova E. V., Mitrofanov V. S. Recurrent candidiasis of the oropharynx and esophagus in a patient with immune dysfunction after thymusectomy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;204(8): 190–194. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-190-194

✉ **Corresponding author:**

Mikhail A.

Shevyakov

shevyakov@inbox.ru

Mikhail A. Shevyakov, doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Clinical Mycology, Immunology and Allergology; ORCID: 0000–0002–1440–3017

Olesya V. Paramonova, Clinical Resident, Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology

Lubov P. Kotrekhova, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology

Viktoriya L. Mirzoyan, Assistant

Olga A. Shurpitskaya, head of the clinical diagnostic laboratory of the Research Institute of Medical Mycology named after I.I. P.N. Kashkin

Ekaterina V. Frolova, Head of the Immunological Laboratory, Research Institute of Medical Mycology named after I.I. P.N. Kashkin

Vladimir S. Mitrofanov, head of the department of mycological clinic

Summary

A clinical case of a patient who underwent a thymusectomy for thymoma at the age of 50 is presented. Subsequently, the patient developed immune dysfunction with recurrent esophageal candidiasis and oropharyngeal candidiasis caused by *Candida albicans*. The patient also suffers from persistent widespread mycosis of the skin and nail plates caused by *Trichophyton rubrum*, autoimmune gastritis and benign neoplasms of the oral cavity and intestines. Repeated courses of treatment with fluconazole led to the emergence of *Candida albicans* resistance to azole antimycotics. Treatment with irrigation of Amphotericin solution B in the oropharynx and in the esophagus was effective.

Keywords: thymoma, thymusectomy, esophageal candidiasis, oropharyngeal candidiasis, onychomycosis, autoimmune gastritis, *Candida*

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. VIII).

Введение

Тимус (вилочковая железа) – лимфоэпителиальный орган, основная роль которого – обеспечивать дифференцировку, созревание и клонирование Т-лимфоцитов. После полового созревания тимус подвергается медленной инволюции и постепенно теряет свою ведущую иммунорегуляторную роль. Тимомы – опухоль вилочковой железы эпителиальной природы, характеризующаяся медленным ростом, склонностью к местному распространению. Тимомы – относительно редкое новообразование, частота ее встречаемости, например, в США составляет 0,13 на 100 000 населения, на долю данного заболевания приходится 20–25% от всех опухолей средостения и до 50% новообразований переднего средостения, пик заболеваемости находится между 35 и 70 годами, отмечается небольшое увеличение

предрасположенности в группе пожилых женщин (1). Морфологически тимомы могут приобретать злокачественное течение и требовать хирургического вмешательства (2). Считается, что тимусэктомию у взрослых пациентов не сопровождается развитием выраженной иммунной дисфункции.

Для постановки диагноза микоза использовались критерии диагностики микозов ЕСММ/MSG ERC, (Европейской организации по изучению и лечению рака/ группы, исследующей микозы, Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) США), критерии диагностики кандидоза слизистых оболочек IDSA, методики определения вида возбудителя микозов с определением чувствительности, принятые в Российской Федерации (3–5).

Описание клинического случая

Пациент И., 75 лет, жалобы на эпизоды дисфагии, дискомфорт по типу сухости и жжения слизистой оболочки ротоглотки, деформация и утолщение ногтевых пластин кистей и стоп, слабость. Болен около 25 лет. Объективно обычного питания, вес 62 кг при росте 172 см, в легких чисто, живот не вздут, безболезненный.

Из анамнеза известно, что в январе 1997 г (возраст пациента был 50 лет) при выполнении плановой рентгенографии органов грудной клетки в поликлинике по месту жительства выявили образование («затемнение») среднего отдела переднего средостения. В феврале 1997 г в хирургической клинике Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института выполнена операция: «правосторонняя переднебоковая торакотомия, расширенная тимомэктомия». При морфологическом исследовании операционного материала установили диагноз «веретеновидная тимомы с участками лимфоэпителизации, лимфостаз с выраженной фиброзной капсулой». Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение с диагнозом «немиастеническая неинвазивная тимомы», специфического лечения не получал.

В 1999 г пациент обратил внимание на зудящие разлитые очаги гиперемии и шелушения на коже паховых складок, бедер и голени, а так же утолщение и деформацию ногтевых пластин кистей и стоп. С диагнозом распространенного микоза гладкой кожи, микоза кистей и стоп с онихолизисом был направлен в Санкт-Петербургский НИИ медицинской микологии, где диагноз был подтвержден микроскопически и культурально – выявлены возбудители микозов: *Trichophyton rubrum* и *Candida albicans*. Был назначена терапия тербинафином в суточной дозе 250 мг, и местно – антифунгальные мази клотримазола и тербинафина в течении 4 недель, однако проводимое лечение не имело полного эффекта (сохранялись клинические признаки микоза гладкой кожи, отрастания здоровых ногтевых пластин не произошло). Тогда же у пациента выявили атрофический гастрит с B12- и фолиевоедефицитной анемией, и желчнокаменную болезнь (единичный конкремент желчного пузыря с минимальной симптоматикой холецистита). Проводилось лечение препаратами цианкобаламина и фолиевой кислоты, от оперативного лечения желчнокаменной болезни пациент отказался.

В марте 2001 г пациент вновь поступил в стационар НИИ Медицинской микологии для лечения микоза кистей и стоп с онихомикозом. При осмотре врача обнаружены белые рыхлые налеты на слизистой оболочке языка и ротоглотки, заподозрен орофарингеальный кандидоз. Диагноз микотического поражения верхних отделов пищеварительного тракта был подтвержден микроскопически и культурально: в соскобе с языка был обнаружен псевдомицелий микромицетов рода *Candida*. При эндоскопии выявили белые рыхлые наложения в пищеводе, при этом в соскобе слизистой оболочки пищевода обнаружили псевдомицелий микромицетов рода *Candida*, а при микологическом исследовании биоптата слизистой оболочки

пищевода выявили рост микромицетов *Candida albicans*. Таким образом был впервые установлен диагноз кандидоза пищевода. Пациенту проводили антимикотическую терапию флуконазолом в дозе 150 мг в сутки в течение 15 дней. Однако при контрольном обследовании в октябре 2001 г установили, что ремиссии орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода достигнуть не удалось. В связи с подозрением на иммунную дисфункцию пациент был консультирован иммунологом, после иммунологического исследования крови («иммунограммы») был установлен диагноз «вторичная иммунная недостаточность по клеточному типу, хронический иммуногенный синдром, хронический воспалительный синдром». Проводилась иммуномодулирующая терапия полиоксидонием 0,006 внутривенно и внутримышечно по 5 инъекций соответственно.

В связи с повторными рецидивами кандидозного поражения слизистых оболочек верхних отделов пищеварительного тракта пациент получал длительную терапию флуконазолом перорально в дозе 150 мг в неделю в течение 4 лет. На фоне лечения ремиссия орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода была достигнута, ногтевые пластинки стоп и кистей отрасли полностью неизменными, однако пораженная гладкая кожа голени и стоп оставалась без положительной динамики. В этот период по результатам выполнявшихся последовательно иммунограмм констатировали снижение абсолютного числа Т-клеток, В-лимфоцитов, естественных киллеров и количества лимфоцитов с рецепторами к ИЛ-2, так же отмечали снижение функциональной активности нейтрофилов на фоне умеренного повышения сыровоточных уровней IgA и Ig G.

В мае 2005 г пациент отметил ухудшение – обострение симптомов орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода. Очаг микоза гладкой кожи распространился на большую поверхность. Вновь были выполнены микологические исследования биоматериала слизистых оболочек и кожи. При этом было показано, что культура *C. albicans* стала дозозависимо чувствительна к флуконазолу, итраконазолу, кетоконазолу; имела промежуточная чувствительность к миконазолу, но была чувствительна к амфотерицину В. Было принято решение об увеличении дозы флуконазола до 300 мг в сутки на 14 дней с последующим приемом дозы 300 мг в неделю длительно. Пациент лечение переносил хорошо, биохимические показатели функции печени, почек и поджелудочной железы оставались нормальными.

Однако при следующей госпитализации в декабре 2006 г вновь выявили обострение кандидозного глоссита, эзофагита. Полученная культура *C. albicans* оказалась резистентна к флуконазолу. Пациенту было рекомендовано отменить лечение флуконазолом, был назначен итраконазол 200 мг в сутки на 14 дней, а затем местно – орошения раствором клотримазола (10 мг в 1 мл) по 5 мл в сутки на слизистую оболочку языка и ротоглотки. Рекомендовано продолжать антифунгальную терапию до купирования клинических проявлений.

Несмотря на проводимую терапию, несколько раз в год пациент отмечал обострения орофарингеального кандидоза и продолжающиеся изменения ногтевых пластинок кистей.

В 2008 г при очередном обследовании в клинике НИИ Медицинской микологии выявили, что выделенный у пациента штамм гриба *C. albicans* резистентен к флуконазолу, вориконазолу, итраконазолу, кетоконазолу, но чувствителен к амфотерицину В и 5-фторцитозину. Иммунологическое исследование крови показало лимфопению, снижение абсолютного числа Т- и В-лимфоцитов, снижение показателей эффективности клеточного иммунного ответа и продукции интерферона-гамма, в сочетании с активированным гуморальным иммунным ответом (были повышены уровни IgA и IgG). По назначению иммунолога пациент получал курсы т-активина по 1 ампула 2 раза в нед № 5 в/м; гепона 0,002 для полоскания ротовой полости, иммуномакс по 200 МЕ внутримышечно, полоскания полости ротоглотки различными антисептиками, но, к сожалению без устойчивой клинико-лабораторной ремиссии кандидоза.

В апреле 2010 г выявлена зубчатая аденома кишечника, по поводу чего в Александровской больнице г. Санкт-Петербурга выполнена лапароскопическая резекция сигмовидной кишки.

В 2016 г вновь отметил выраженное обострение кандидоза слизистых оболочек верхних отделов пищеварительного тракта, сопровождающееся выраженной дисфагией и жжением слизистой оболочки языка и ротоглотки. Ввиду резистентности возбудителя ко всем азоловым антимикотикам было принято решение применить местную терапию в виде раствора Амфотерицина В 50 тыс Ед на 150 мл воды для полоскания ротоглотки с проглатыванием внутрь, ежедневно. Контрольные

осмотры полости рта и эндоскопические исследования показали устойчивую ремиссию кандидоза слизистых оболочек полости рта и пищевода. При этом культуральные микологические исследования биоптатов пищевода и микроскопические исследования окрашенных мазков показали отсутствие роста и элементов микромицетов. Неоднократные лабораторные и инструментальные исследования функции печени и почек лекарственной токсичности не выявили. Такую терапию пациент получал с небольшими перерывами по 3–5 дней до середины 2018 года. С середины 2018 года пациент продолжал орошения ротоглотки и пищевода раствором Амфотерицина В 50 тыс Ед в режиме 1–3 раза в неделю, с удовлетворительным эффектом в отношении кандидоза. Назначение местных форм тербинафина на ногтевые пластины кистей и стоп эффекта не имели.

В феврале 2022 года пациент обратился к стоматологу по поводу новообразования на слизистой оболочке правой щеки. Тогда же в районном онкологическом диспансере Санкт-Петербурга диагностировали доброкачественную опухоль слизистой оболочки полости рта и провели хирургическое лечение.

Пациент продолжает наблюдение в микологической клинике НИИ медицинской микологии имени П. Н. Кашкина СЗГМУ имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург с диагнозом: рецидивирующий кандидоз пищевода и орофарингеальный кандидоз, обусловленный *Candida albicans*, резистентной к флуконазолу и итраконазолу. Хронический аутоиммунный атрофический хеликобактер-негативный гастрит, с В12-дефицитной анемией легкой степени тяжести. Иммунная дисфункция, ассоциированная с тимусэктомией (1997г). Микоз гладкой кожи обусловленный.

Обсуждение

Считается, что вилочковая железа, подвергаясь естественной возрастной инволюции, у взрослых пациентов теряет свою иммунорегуляторную функцию, а тимусэктомия не имеет серьезных клинических последствий в виде иммунной дисфункции. Однако наш случай показывает обратное. У описываемого нами пациента тимусэктомия была произведена в возрасте 50 лет, и повлекла за собой развитие серьезной иммунной дисфункции с дефектами воспаления, фагоцитоза и цитотоксичности. Проявлением иммунной дисфункции у нашего пациента являются во-первых, распространенные микотические поражения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта (кандидоз пищевода, орофарингеальный кандидоз), во-вторых, распространенные микотические поражения кожи и ее придатков (микоз гладкой кожи, микоз крупных складок и онихомикоз кистей и стоп вызванный *Trichophyton rubrum*). В третьих, как показывает описываемый случай, иммунная дисфункция может протекать с развитием аутоиммунного поражения желудка в виде атрофического гастрита с В12-дефицитной анемией. И, наконец, в четвертых, такой иммунный дефект

может распространиться на систему противоопухолевой защиты с появлением новообразований в кишечнике и полости рта.

Длительные курсы лечения и профилактики кандидоза могут приводить к селекции азолю-резистентных штаммов микромицетов *Candida*. В этих случаях лечение флуконазолом, итраконазолом, клотримазолом и другими азоловыми антимикотиками будет недостаточно эффективным. В то же время мы видим у описываемого пациента хорошую эффективность применения орошений слизистой оболочки раствором амфотерицина В. Местное применение Амфотерицина В не токсично, в ряде стран мира выпускают суспензию Амфотерицина В для лечения орофарингеального кандидоза. Такой способ лечения кандидоза слизистой оболочки ротоглотки входит в ряд международных и национальных рекомендаций (4,5). Описанные выше попытки иммуномодуляции у нашего пациента успеха не имели. В доступной нам литературе мы не обнаружили описания научно-обоснованных эффективных способов коррекции иммунной дисфункции у пациентов, подвергшихся тимусэктомии.

Заключение

Консультируя пациентов, подвергшихся тимусэктомии, врач-гастроэнтеролог должен иметь настороженность в плане своевременной диагностики иммунной дисфункции с развитием микотических, аутоиммунных и опухолевых поражений ЖКТ. В случае выявления клинических признаков стоматита, глоссита и/или эзофагита необходимо

выполнить микологические тесты биоматериалов слизистых оболочек. В случае, когда характер иммунной дисфункции не позволяет надеяться на эффективность иммунокоррекции, пациентам с кандидозом пищеварительного тракта необходимо рекомендовать длительные курсы противорецидивной антимикотической терапии.

Литература | References

1. Venuta F., Rendina E. A., Coloni G. F. Multimodality treatment of thymic tumors. *Thorac Surg Clin.* 2009 Feb;19(1):71–81. doi: 10.1016/j.thorsurg.2008.09.008
2. Sung Y.M., Lee K.S., Kim B.T., Choi J.Y., Shim Y.M., Yi C.A. 18F-FDG PET/CT of thymic epithelial tumors: usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups. *J Nucl Med.* 2006;47:1628–1634.
3. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (6): 1367–1376. doi.org/10.1093/cid/ciz1008
4. Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David R. Andes et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Feb 15;62(4): e1–50. doi: 10.1093/cid/civ933
5. Klimko N.N. [Mycoses: diagnosis and treatment]. Moscow. Pharmtek Publ., 2017. 272 p. (in Russ.)
Климко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд. Перераб. И доп. – М.: Фармтек, 2017. – 272 с.

К статье

Рецидивирующий кандидоз ротоглотки и пищевода у пациента с иммунной дисфункцией после тимусэктомии (стр. 190–194)

To article

Recurrent candidiasis of the oropharynx and esophagus in a patient with immune dysfunction after thymusectomy (p. 190–194)

Рисунок 1.
Микотическое поражение ногтевых пластин кистей у пациента И. с иммунной дисфункцией после тимусэктомии.



Рисунок 2.
Белые рыхлые налеты на языке, обострение орофарингеального кандидоза у пациента И. с иммунной дисфункцией после тимусэктомии.



Рисунок 3.
Очищение слизистой оболочки языка, ремиссия орофарингеального кандидоза у пациента И. после проведенного лечения орошениями раствора Амфотерицина В.

