



Рецидивирующий кандидоз пищевода, резистентный к флуконазолу, осложненный стриктурой, у пациентки с идиопатической иммунной дисфункцией*

Шевяков М. А.¹, Кулакова С. М.¹, Снытко М. М.², Кулаков А. С.¹, Фролова Е. В.¹, Десятик Е. А.¹, Митрофанов В. С.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Северо — Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Брянская областная больница № 1», (пр. Станке Димитрова, д. 86. г. Брянск, 241028, Россия)

Для цитирования: Шевяков М. А., Кулакова С. М., Снытко М. М., Кулаков А. С., Фролова Е. В., Десятик Е. А., Митрофанов В. С. Рецидивирующий кандидоз пищевода, резистентный к флуконазолу, осложненный стриктурой, у пациентки с идиопатической иммунной дисфункцией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 152–157. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-152-157

✉ Для переписки:

Шевяков

Михаил

Александрович

shevyakov@inbox.ru

Шевяков Михаил Александрович, д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, иммунологии и аллергологии
Кулакова Светлана Михайловна, клинический ординатор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии
Снытко Михаил Михайлович, врач-эндоскопист
Кулаков Александр Сергеевич, врач-рентгенолог рентгеновского отделения клиники имени Э.Э. Эйхвальда
Фролова Екатерина Васильевна, заведующая иммунологической лабораторией НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина

Десятик Екатерина Александровна, врач микологической клиники

Митрофанов Владимир Сергеевич, заведующий отделением микологической клиники

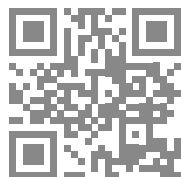
Резюме

* Иллюстрации
к статье —
на цветной
вклейке в журнал
(стр. V).

Представлен клинический случай пациентки 62 лет, у которой рецидивирующий кандидоз пищевода привел к осложнению — стриктуре шейного отдела пищевода. Уточненная с помощью иммунологического исследования иммунная дисфункция характеризовалась сочетанным дефектом эффективности воспаления, фагоцитоза и цитотоксичности, однако причина ее установлена не была.

У данной пациентки ранее проводимые повторные курсы лечения флуконазолом привели к селекции штамма *Candida albicans*, резистентного к флуконазолу, поэтому лечение кандидоза проводили альтернативным препаратом — вориконазолом.

EDN: HCDXNU



Ключевые слова: кандидоз пищевода, кандидоз ротоглотки, стриктура пищевода, стеноз пищевода, иммунная дисфункция, флуконазол, вориконазол, *Candida*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Recurrent esophageal candidiasis resistant to fluconazole, complicated by stricture, in a patient with idiopathic immune dysfunction*

M. A. Shevyakov¹, S. M. Kulakova¹, M. M. Snytko², A. S. Kulakov¹, E. V. Frolova¹, E. A. Desyatik¹, V. S. Mitrofanov¹

¹ North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov, 41 Kirochnaya street, Str., Petersburg, 191015, Russia

² Bryansk Regional Hospital No. 1, 86, Stanke Dimitrov Ave., Bryansk, 241028, Russia

For citation: Shevyakov M. A., Kulakova S. M., Snytko M. M., Kulakov A. S., Frolova E. V., Desyatik E. A., Mitrofanov V. S. Recurrent esophageal candidiasis resistant to fluconazole, complicated by stricture, in a patient with idiopathic immune dysfunction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 152–157. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-152-157

✉ **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

Svetlana M. Kulakova, Clinical Resident of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology

Mikhail M. Snytko, endoscopist

Aleksandr S. Kulakov, Radiologist of the X-ray department of the E. E. Eichwald Clinic

Ekaterina V. Frolova, Head of the Immunological Laboratory of the Kashkin Research Institute of Medical Mycology

Ekaterina A. Desyatik, doctor of the mycological clinic

Vladimir S. Mitrofanov, Head of the Mycological Clinic Department

Summary

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

A clinical case of a 62-year-old patient in whom recurrent esophageal candidiasis led to a complication — stricture of the cervical esophagus is presented. The immune dysfunction clarified with the help of an immunological study was characterized by a combined defect in the effectiveness of inflammation, phagocytosis and cytotoxicity, but its cause was not established. In this patient, previous repeated courses of treatment with fluconazole led to the selection of a strain of *Candida albicans* resistant to fluconazole, therefore, candidiasis was treated with an alternative drug — voriconazole.

Keywords: esophageal candidiasis, oropharyngeal candidiasis, esophageal stricture, esophageal stenosis, immune dysfunction, fluconazole, voriconazole, *Candida*

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Кандидоз пищевода является наиболее распространенным вариантом инфекционного эзофагита. В группе риска пациенты с ослабленным иммунитетом, причинами могут быть: истощающие заболевания (ВИЧ/СПИД, злокачественное новообразование, сахарный диабет), применение лекарственных препаратов (кортикостероиды, средства химиотерапии, антибиотики), а также нарушениями моторики пищевода (гастроэзофагеальный рефлюкс, ахалазия, склеродермия). Клинически кандидозный эзофагит может проявляться жалобами на боль и затруднение при глотании, боль за грудиной. При осмотре

нередко выявляется кандидозный стоматит. Для выявления кандидоза пищевода применяют эндоскопическое исследование, при котором наблюдаются бляшечные поражения слизистой оболочки белого цвета, не смываемые водой. Заболевание должно быть подтверждено морфологически при взятии биопсии или соскобе слизистой оболочки, критерий диагностики – выявление псевдомицелия микромицета, внедряющегося в клетки слизистой оболочки. Лечение проводится системными противогрибковыми препаратами, назначаемыми перорально курсом не менее 2–3 недель.

Описание клинического случая

Пациентка М., женщина 62 лет, гражданка РФ, 28.11.2022 г поступила в микологическую клинику НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина с жалобами на периодически возникающее затруд-

нение при глотании, отрыжку, снижение аппетита, «заеды» в углах рта, эпизоды изжоги.

Из анамнеза заболевания известно, что у больной с 2005 года, после тяжелой эмоциональной

нагрузки (смерть матери), появились жалобы на общую слабость, отсутствие аппетита, светобоязнь, дисфагию. Ожог пищевода отрицает. При исследовании клинического анализа крови было отмечено умеренное снижение уровня гемоглобина. По месту жительства была выполнена ФГДС, по результатам которой был установлен диагноз: кандидоз пищевода, гастрит. Лабораторного изучения биоматериалов слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ не производили. Так же было выполнено иммунологическое исследование крови, по результатам которого зарегистрировали умеренное снижение числа клеток с кластером дифференцировки CD3+, CD8+, CD25+. Тест на ВИЧ-инфекцию в динамике – отрицательный. В качестве терапии кандидоза пищевода был назначен флуконазол 150 мг в сутки в течение недели с дальнейшим снижением дозировки до 50 мг в сутки в течение 3 месяцев, затем 50 мг 3 раза в неделю в течение 3 месяцев, затем 2 раза в неделю еще 3 месяца (со слов пациентки). До 2010 г регулярно проходила контроль ФГДС 1 раз в год, при этом отмечали рецидивы кандидоза пищевода и пациентка получала терапию флуконазолом. В дальнейшем, при появлении симптомов дисфагии и/или дискомфорта в проекции ротоглотки, самостоятельно принимала флуконазол 150 мг ежедневно в течение 7 дней с положительным, но не стойким клиническим эффектом. Кандидоз гениталий пациентка отрицает.

В 2014 году пациентка отметила одышку, субфебрилитет, сухой кашель, была направлена к фтизиатру. В противотуберкулезном диспансере установили диагноз туберкулеза легких, амбулаторно получала массивную антибактериальную терапию (рифампицин, изониазид, пиразинамид) в течение 9 месяцев. Было признано успешное излечение от туберкулеза, с учета в противотуберкулезном диспансере пациентка была снята. Однако в этот период пациентка стала отмечать стойкие заеды в углах рта, преобладающий белый творожистый налет на языке, стойкую дисфагию, выраженную слабость.

В августе 2022 года, в связи с ухудшением самочувствия, выполнила ФГДС в брянской областной больнице, где было отмечено, что слизистая оболочка средней и нижней трети пищевода тотально покрыта белым творожистым налетом, вплоть до кардии. Заключение: кандидозный эзофагит, стеноз входа в пищевод, поверхностный диффузный гастрит антрального отдела и тела желудка, дуоденогастральный рефлюкс. Тест на хеликобактериоз – положительный. Пациентка обратилась к терапевту по месту жительства, и была назначена терапия флуконазолом 300 мг в первые сутки, затем 150 мг 1 раз в день в течение 21 дня, так же рабепразол 20 мг 1 раз в день в течение 1 месяца, урсодезоксихолевая кислота 250 мг на ночь. В сентябре 2022 г выполнена контрольная ФГДС при которой на слизистой оболочке пищевода вновь выявлены участки с белым творожистым налетом и стеноз верхней трети пищевода. Было сделано заключение: стеноз входа в пищевод неясной этиологии, кандидозный эзофагит, поверхностный гастрит антрального отдела желудка. (рисунок 1 и 2).

В связи с недостаточной эффективностью лечения пациентка была направлена в микологическую

клинику НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина для микологического обследования и определения дальнейшей тактики лечения. При поступлении: состояние относительно удовлетворительное, в углах рта – заеды, однако язык влажный, без налетов (рисунок 3 и 4). При пальпации живота – умеренно выраженная болезненность в области эпигастрия, перкуторно – умеренно выраженный метеоризм в околопупочной области. При осмотре стоп – клинические признаки микоза стоп с онихомикозом (рисунок 5). Другие данные объективного осмотра – без особенностей.

Данные исследований крови: Реакция микропреципитации (РМП): отрицательно, исследование крови на Ф-50: отрицательно, исследование крови на гепатит С: отрицательно, исследование крови на гепатит В: отрицательно. Мазок из зева и носа на коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 от 28.11.2022: отрицательно.

В лаборатории микологической клиники было выполнено микроскопическое исследование соскоба с языка, по результатам которого элементов микромицетов не обнаружено.

Так же выполнена ФГДС с биопсией. **Заключение:** Кандидоз пищевода. Стриктура устья пищевода. Гетеротопия слизистой желудка в устье пищевода. Поверхностный гастрит. При микроскопии биоптата слизистой оболочки пищевода обнаружены почкующиеся дрожжевые клетки и псевдомицелий микромицета, при посеве обнаружен рост микромицета *Candida albicans*, культура которого резистентна к флуконазолу, но чувствительна к вориконазолу.

Для уточнения характера стеноза пищевода была выполнена рентгенография и рентгеноскопия пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Отмечено что пищевод свободно проходим для бариевой взвеси. После прохождения глотка в течение нескольких десятков секунд сохраняется неспадение стенок пищевода (диаметр его при заполнении газом достигает 1,4 см, в тугом заполнении – 1,8 см). В шейном отделе на уровне С6-С7 на протяжении 2 см выявляется зона сужения просвета пищевода до 0,5 см в поперечнике, до 0,4 см в переднезаднем размере. Контуры в области сужения неровные, четкие. Проксимальнее зоны стеноза выявляется зона относительного расширения пищевода до 3 см. Складки слизистой пищевода прослеживаются в нижних сегментах, не утолщены. Кардиальный сфинктер неполностью смыкается при глубоком вдохе. При исследовании в положении Тренделенбурга данных за грыжу пищеводного отверстия диафрагмы не получено. Желудок обычных размеров, формы, расположения. Складки слизистой прослеживаются во всех отделах желудка, немного утолщены. Стенки желудка эластичные, контуры их четкие. Перистальтика по обеим кривизнам, средней глубины по малой кривизне, поверхностная по большой кривизне. Одновременно можно наблюдать три перистальтические волны (учащенная перистальтика). Эвакуация контрастной массы начинается в течение двух минут от первого глотка и протекает в обычном темпе. Выражен дуоденогастральный рефлюкс. Луковица двенадцатиперстной кишки (ДПК) обычно расположена,

Рисунок 6. Пациентка М. Рентгенологическая картина стеноза шейного отдела пищевода в прямой проекции.

Figure 6. Patient M. X-ray picture of cervical esophageal stenosis in direct projection.

Рисунок 7. Пациентка М. Рентгенологическая картина стеноза шейного отдела пищевода в боковой проекции.

Figure 7. Patient M. X-ray picture of cervical esophageal stenosis in lateral projection



стенки ее эластичные. По основанию луковицы выявляется нестойкая деформация в виде двух выпуклых в просвет дуг, по-видимому, за счет пролабирования слизистой желудка. Натощак луковица содержит газ. Складки слизистой ДПК не изменены. Заключение: Рентгенологическая картина стеноза шейного отдела пищевода без выраженного нарушения проходимости для жидкого контрастного вещества. Недостаточность кардии.

Рентгенологические признаки пролабирования слизистой антрального отдела желудка в луковицу ДПК. Дуоденогастральный рефлюкс. Косвенные признаки эзофагита (со слабо выраженным нарушением общей эластичности), гастрита, дискинезии желудка (рисунок 6 и 7).

Для уточнения характера иммунной дисфункции было выполнено исследование крови (иммунограмма).

Исследование
иммунного статуса
от 06.12.2022:

формула крови	(%)	абс(×10 ⁹ /л)	норма%	норма абс(×10 ⁹ /л)
лейкоциты		3,8↓		4–9
лимфоциты	45	1,71	20–39	1,27–3,26
моноциты	5		3–11	
базофилы	1		0–1	
эозинофилы	5		0–5	
с/я нейтрофилы	43		47–72	
п/я нейтрофилы	1		1–6	
субпопуляционный состав лимфоцитов			норма (%)	норма абс (×10 ⁹ /л)
Т-лимфоциты (CD3+CD19-)	85↑	1,454	60–80	0,900–2,100
Т-хелперы (CD3+CD4+)	68↑	1,163	35–50	0,580–1,300
Т-цитотоксические (CD3+CD8+)	17↓	0,291↓	19–35	0,370–1,000
В-лимфоциты (CD19+CD3-)	10	0,171	6–18	0,110–0,400
Т-актив.(CD3+CD25+)	3,9	0,067	1,8–6,5	0,030–0,170
NK (естеств.киллеры) (CD3-CD56+)	3,6↓	0,062↓	8–17	0,120–0,370
NK-активированные (CD3-CD8+)	1↓	0,017↓	1,5–6,0	0,020–0,165
NKT-клетки (CD3+CD56+)	3,8	0,065	0,5–6,0	0,007–0,165
«двойные позитивные» Т-лф (CD3+CD4+CD8+)	0,4	0,007	0,1–1,5	0,001–0,020
ИРИ		4,0↑		1,5–2,6
функциональная активность нейтрофилов				норма (%)
НСТ спонтанный			17	11–18
НСТ активированный			59	40–60
фагоцитарный индекс			72	66–74
коэффициент киллинга			8↓	25–45
иммуноглобулины				норма (г/л)
Ig A			2,33	0,7–4,0
Ig M			1,80	0,4–2,6
Ig G			17,77↑	7,0–15,0
интерферон				норма (пг/мл)
ИФН-α спонтанный			1	0–30
ИФН-α индуцированный			158	100–500
ИФН-γ спонтанный			3	0–20
ИФН-γ индуцированный			560↓	1000–5000

Заключение по иммунограмме: Снижены показатели клеточного и врожденного иммунного ответа: снижено абсолютное число цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров, снижена продукция интерферона- γ , снижена киллерная активность нейтрофилов. Установлены признаки воспалительной реакции: повышено число Т-хелперов, повышен уровень Ig G.

По результатам обследования в микологической клинике НИИ медицинской микологии СЗГМУ установлен диагноз: основной: Рецидивирующий кандидоз пищевода, обострение, обусловленный *Candida albicans*, резистентный к флуконазолу (В37.8). Орофарингеальный кандидоз (ангулярный стоматит). Иммунная дисфункция (по типу недостаточности фагоцитоза, цитотоксичности, дефицита в системе воспаления). Осложнение: Стриктура верхней трети пищевода. Сопутствующий диагноз: Хронический гастрит,

вне обострения. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, легкое течение. Варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Пациентке рекомендована антимикотическая терапия: вориконазол таблетки 200 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, затем по 200 мг 2 раза в сутки 1 день в неделю в течение 8 недель. Так же, с целью иммуномодуляции, рекомендованы капсулы витамина Д 4000 ЕД в сутки в течение 5 месяцев, и препарат цинка глюконата 23,750 мг, в комплексе с пробиотиком *Lactobacillus rhamnosus* GG по 1 капсуле в день по 14 дней с перерывом на 14 дней в течение 5 месяцев. Назначен рабепразол 20 мг по требованию, по 1 таблетке при изжоге. Так же рекомендовали консультацию абдоминального хирурга для решения вопроса об оперативном лечении.

Пациентка продолжает наблюдение в микологической клинике НИИ медицинской микологии СЗГМУ имени И. И. Мечникова.

Обсуждение

Хорошо известно, что рецидивирующий кандидоз пищевода может привести к стриктуре пищевода [1]. В нашем случае пациентка с идиопатической иммунной дисфункцией страдала рецидивирующим кандидозом пищевода более 16 лет. Курсы лечения флуконазолом не были упорядочены, контроль чувствительности возбудителя микоза к назначаемому антифунгальному средству не производили. По-видимому, неэффективность лечения, обусловленная в том числе селекцией резистентного к флуконазолу штамму микромицета, привела к осложнению в виде стриктуры пищевода.

Контроль излеченности кандидоза пищевода основан на нормализации эндоскопической картины и отсутствии в морфологических препаратах слизистой оболочки пищевода нитевидной формы гриба – т.н. псевдомицелия *Candida*. При неэффективности лечения необходимо определять видовую принадлежность микромицета и его чувствительность к антимикотикам [2].

У нашей пациентки иммунная дисфункция привела к развитию двух серьезных оппортунистических инфекций – кандидоза ротоглотки и пищевода и туберкулеза легких. В то же время сочетание кандидоза пищевода с кандидозом гингивы и языка не является непереносимым. Попытки установить причину иммунной дисфункции должны включать надежное исключение ВИЧ\СПИД, истощающих метаболических расстройств (чаще это сахарный диабет), злокачественных новообразований. Так же важен тщательный сбор лекарственного анамнеза с учетом возможной ятрогенной иммуносупрессии [3].

Неэффективность стандартного лечения кандидоза пищевода (3–6 мг на кг массы тела в течение 2–3 недель) свидетельствует о возможной резистентности данного штамма микромицетов к флуконазолу. В таком случае должны быть применены альтернативные антимикотические препараты, например вориконазол, итраконазол, эхинокандиновые средства [4, 5].

Заключение

Консультируя пациентов с иммунной дисфункцией, врач-гастроэнтеролог должен иметь настоятельную в плане своевременной диагностики рецидивирующих кандидозных поражений пищеварительного тракта. 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 иммуннокоррекции, пациентам с кандидозом пищеварительного тракта необходимо рекомендовать длительные курсы противорецидивной антимикотической терапии. Такая тактика направлена на предупреждение развития стриктуры пищевода.

Литература | References

1. Shevyakov M.A., Antonov V.B., Zagorskaya E.A. [Esophageal strictures of candidal etiology]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 1991;(3):39–40. (in Russ.)
Шевяков М. А., Антонов В. Б., Загорская Е. А. Стриктуры пищевода кандидозной этиологии // Вестник хирургии им. И. И. Грекова, 1991, № 3, с. 39–40.
2. Elinov N.P., Vasilyeva N.V., Raush E.R., Dorshakova E.V. [Rational scientific and practical terminology of pathogenic and opportunistic fungi and the diseases they cause]. St. Petersburg: NWSMU Publ., 2014. (in Russ.)
Елинов Н. П., Васильева Н. В., Рауш Е. Р., Доршакова Е. В. Рациональная научно-практическая терминология патогенных и условно-патогенных грибов и вызываемых ими заболеваний. Учебное пособие. – СПб: СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014.
3. Klimko N.N. [Mycoses: diagnosis and treatment]. 3rd. Rev. 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.
4. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., 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. Mohamed A.A., Lu X.L., Mounmin F.A. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct 20;2019:3585136. doi: 10.1155/2019/3585136.

К статье

Рецидивирующий кандидоз пищевода, резистентный к флуконазолу, осложненный стриктурой, у пациентки с идиопатической иммунной дисфункцией (стр. 152–157)

To article

Recurrent esophageal candidiasis resistant to fluconazole, complicated by stricture, in a patient with idiopathic immune dysfunction (p. 152–157)

Рисунок 1. Эндоскопическое фото пациентки М. Слизистая оболочка пищевода со множественными белыми рыхлыми наложениями в виде бляшек различного размера (кандидоз пищевода).

Figure 1. Endoscopic photo of patient M. Esophageal mucosa with multiple white loose overlays in the form of plaques of various sizes (esophageal candidiasis).

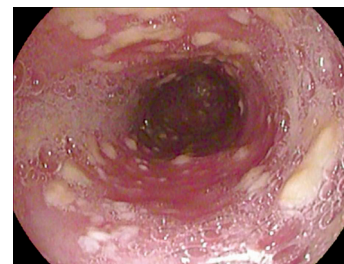


Рисунок 2. Эндоскопическое фото пациентки М. Эндоскопические признаки стеноза пищевода, слизистая оболочка с признаками кандидоза пищевода.

Figure 2. Endoscopic photo of patient M. Endoscopic signs of esophageal stenosis, mucous membrane with signs of esophageal candidiasis.

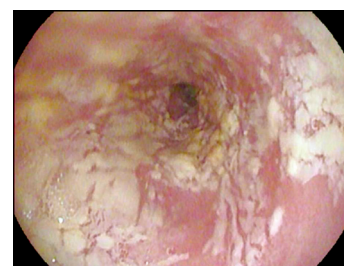


Рисунок 3. Пациентка М. Ангулярный кандидозный стоматит (кандидозные заеды)
Figure 3. Patient M. Angular candidal stomatitis (candidal congestion)

Рисунок 4. Пациентка М. Отсутствие кандидозного поражения языка у при кандидозе пищевода.

Figure 4. Patient M. Absence of candidiasis of the tongue in esophageal candidiasis.

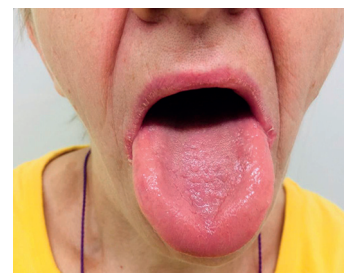


Рисунок 5. Пациентка М. Признаки микоза стоп с онихомикозом – участки утолщения и изменения окраски ногтевой пластины первого пальца.

Figure 5. Patient M. Signs of mycosis of the feet with onychomycosis – areas of thickening and discoloration of the nail plate of the first finger.

