



ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАНДИДОЗА ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ*

Шевяков М. А.¹, Успенский Ю. П.²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

FEATURES DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CANDIDIASIS OF THE UPPER DIGESTIVE TRACT IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Shevyakov M. A.¹, Uspenskiy Yu. P.²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Шевяков М. А. — Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии, профессор

Успенский Ю. П. — Кафедра факультетской терапии, заведующий кафедрой, профессор

Успенский Юрий Пфлович

Uspenskiy Yuri P.

uspenskiy65@mail.ru

Резюме

В статье представлены современные принципы диагностики и лечения кандидоза верхних отделов пищеварительного тракта (ротоглотки и пищевода), описаны клиническая картина и осложнения этого заболевания. Метаболический синдром, протекающий с нарушениями углеводного обмена — типичный фактор риска кандидоза. Стандартом диагностики является обнаружение нитевидной формы (псевдомицелия) микромицетов рода *Candida* при морфологическом исследовании биоматериалов слизистой оболочки. Культуральное исследование биоптатов с определением вида возбудителя становится обязательным при ведении толерантного к стандартной терапии или рецидивирующего кандидоза. Препаратом выбора при лечении кандидоза является флуконазол, однако, в ряде случаев необходимы альтернативные антимикотические препараты. Особенностью лечения кандидоза у пациентов с метаболическим синдромом является повышенный риск лекарственного повреждения печени, особенно на фоне стеатоза и стеатогепатита, характерных для этой категории пациентов.

Ключевые слова: Кандидоз, метаболический синдром, лечение

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 161–166

Summary

The article presents modern principles of diagnostics and treatment of candidiasis of the upper digestive tract (oropharynx and esophagus) described the clinical picture and complications of this disease. Metabolic syndrome, occurring with disorders of carbohydrate metabolism — a typical risk factor for candidiasis. Standard for diagnosis is the detection of filamentous forms (pseudomycelium) of micromycetes of the genus *Candida* a morphological study of biomaterials mucous membrane. Culture of biopsy specimens with identification of the species of the pathogen becomes mandatory for maintaining tolerance to standard treatment or recurrent candidiasis. The drug of choice when treating candidiasis is fluconazole, however, in some cases, necessary alternative antimycotic drugs. Feature of the treatment of candidiasis in patients with the metabolic syndrome is an increased risk of drug damage to the cookies, especially against the background of steatosis and steatohepatitis, which is characteristic for this category of patients.

Key words: Candidiasis, metabolic syndrome, treatment

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 161–166

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

Оппортунистические инфекции, включая микозы, представляют собой актуальную проблему современной медицины. Иммунная дисфункция и локальные нарушения антимикробной резистентности при метаболическом синдроме являются основой для развития оппортунистических микозов, и в первую очередь, кандидоза. Диагностика и лечение кандидоза слизистых оболочек пищеварительного тракта в ряде случаев сопряжена со значительными трудностями.

Грибы (по лат. *fungus* – гриб, и по греч. *mykes* – гриб) – самостоятельное обширное царство эукариотических микроорганизмов, включающих около 90 тысяч изученных видов. До конца 60-х годов XX века грибы ошибочно относили к царству растений. Среди грибов различают макро- и микромицеты. Первые видны невооруженным глазом, а вторые с помощью микроскопов. Известны одноклеточные формы микромицетов (низшие грибы, например, *Mucor*) и многоклеточные (высшие грибы, например *Penicillium*). (1).

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* – одноклеточные микроорганизмы размерами 6–10 мкм. Эти микромицеты диморфны: в различных условиях они образуют и бластомицеты (клетки-почки), и псевдомицелий (нити удлинённых клеток). Эта морфологическая особенность имеет, как будет показано ниже, важное клиническое значение.

Микромицеты рода *Candida* повсеместно распространены в окружающей среде. Жизнеспособные клетки *Candida* spp. могут быть обнаружены в почве, питьевой воде, пищевых продуктах, на коже и слизистых оболочках человека и животных. Таким образом, контакт с этими микромицетами «открытых систем» человека, то есть его кожи и слизистых оболочек – ординарный факт.

Исход контакта с дрожжеподобными грибами рода *Candida* обусловлен состоянием системы антифунгальной резистентности человека. В большинстве случаев такой контакт представляет собой транзитное кандидоносительство, когда структуры и механизмы антифунгальной резистентности обеспечивают спонтанную деконтаминацию организма человека. В то же время у лиц с нарушениями в системе антифунгальной резистентности контакт может сформировать как персистирующее носительство, так и кандидоз. Таким образом, кандидоз пищеварительного тракта имеет типичные черты оппортунистической инфекции.

Заболевание кандидозом слизистых оболочек предопределено наличием так называемых «факторов патогенности» у грибов рода *Candida*.

В частности, клетки гриба могут прикрепляться к эпителиоцитам (адгезия), а затем через трансформацию в нитевидную форму (псевдомицелий) внедряться в слизистую оболочку и даже «закрывать» системы (инвазия) и вызывать некроз тканей макроорганизма за счет секреции ферментов – аспартилпротеиназ и фосфолипаз.

Перечисленным факторам патогенности естественным образом противостоят многочисленные факторы антифунгальной резистентности. В частности, большое значение имеет целостность эпителиального слоя пищеварительного тракта и мукополисахариды слизи. Защитная роль

отводится антагонизму дрожжеподобных грибов и облигатных бактерий пищеварительного тракта, активности пищеварительных ферментов, и фунгистатического действия неспецифических гуморальных факторов, такие как лизоцим, компоненты комплемента, секреторный IgA, трансферрин, лактоферин, дефензины и др.

Решающее значение в системе антифунгальной резистентности имеет функция фагоцитирующих клеток – полиморфноядерных и мононуклеарных фагоцитов. Специфический антифунгальный гуморальный ответ реализуется за счет синтеза В-клетками специфических противокандидозных антител классов IgA, IgM, IgG, и в определенной степени Ig E. Наконец, сложная кооперация дендритных клеток, макрофагов, Т-хелперных клеток 1, 2 и 17 типов, а так же Т-регуляторных клеток обеспечивает адекватный специфический иммунный ответ.

Дефекты в кратко описанной выше системе антифунгальной резистентности являются факторами, способствующими возникновению кандидоза, или так называемыми факторами риска. Иногда явную причину нарушения антифунгальной резистентности определить не удастся.

Пациенты с метаболическим синдромом представляют собою особую группу риска по развитию кандидоза пищеварительного тракта. Во-первых, хроническое воспаление, характерное для метаболического синдрома, способствует иммунной дисфункции. В этом случае хроническое воспаление истощает иммунную систему и как бы «уводит» ее от выполнения ее непосредственной задачи – противoinфекционной защиты. Во-вторых, применение антифунгальных препаратов, как известно потенциально гепатотоксичных, более рискованно у пациентов со стеатозом печени и стеатогепатитом. Последние характерны именно для метаболического синдрома.

Патогенез кандидоза пищеварительного тракта характеризуется последовательным прохождением грибами следующих этапов – адгезии, инвазии, кандидемии и висцеральных поражений. На первом этапе микромицеты адгезируются к эпителиоцитам какого-либо участка слизистой оболочки. В дальнейшем, дефекты в системе резистентности позволяют микромицетам через трансформацию в псевдомицелий внедряться (инвазировать) в слизистую оболочку и подлежащие ткани. Цитопения – решающий фактор, который позволяет инвазирующимся грибам достигать стенки сосудов, разрушать ее и циркулировать в сосудистом русле (этот этап называют кандидемией). В отсутствие адекватной терапии кандидемия приводит к образованию очагов инвазивного кандидоза в висцеральных органах, чаще в печени и селезенке, легких, центральной нервной системе.

На первый взгляд парадоксально, но внедрение грибов рода *Candida* чаще наблюдается в участках слизистой оболочки, представленной многослойным эпителием (полость рта, пищевод) и значительно реже в однослойный эпителий (желудок, кишечник). На практике клиницисту приходится сталкиваться преимущественно с кандидоносительством, частота которого у здоровых лиц

достигает в полости рта 25 %, а в кишечнике – до 65–80 %, и значительно превышает частоту заболевания. Кандидоз пищевода, например, встречается у больных общего профиля в 1–2 % случаев, у больных сахарным диабетом 1 типа – в 5–10 % случаев, у больных СПИД – в 15–30 % случаев (2).

Симптомы кандидоза в первую очередь характеризуются появлением так называемой «молочницы» и раздражением слизистых оболочек (рис. 2 и рис. 3)¹. Характерными жалобами являются жжение слизистой оболочки языка и полости ротоглотки, дисфагия, одиофагия, ретростеральный дискомфорт, однако встречается и латентное течение. Симптомы кандидоза пищевода могут нарушить акт глотания, что в свою очередь приводит к нарушению питания и значительному снижению качества жизни.

Объем обследования при кандидозе органов пищеварения включает изучение анамнеза и клинической картины, оценку рутинных клинических тестов, эндоскопические исследования, микологические (культуральные, морфологические и серологические) и иммунологические тесты.

Эндоскопические признаки кандидоза – гиперемия и контактная ранимость слизистой оболочки, а так же фибриновые налеты различной локализации, конфигурации и размеров.

«Стандарт» диагностики кандидоза слизистых оболочек – обнаружение псевдомицелия *Candida spp.* при морфологическом исследовании биоптатов и соскобов (рис. 1).

С целью обнаружения псевдомицелия используют морфологические микологические методы: цитологический – с окраской мазков по Романовскому-Гимза, и гистологический – с окраской биоптатов ШИК – реакцией. Таким образом, учет диморфности микромицетов *Candida spp.* является ключом к дифференциальному диагнозу между кандидозом и кандидоносительством. В современных условиях клиницист должен требовать от морфолога точного описания морфологических структур гриба, ведь обнаружение отдельных дрожжевых клеток, как правило, свидетельствует о кандидоносительстве, а обнаружение псевдомицелия позволяет подтвердить диагноз кандидоза.

К недостатку морфологических методов можно отнести их ограниченную чувствительность при эндоскопической биопсии. Известно, что биопсионные щипцы позволяют получить для изучения миниатюрный фрагмент ткани, и вероятность обнаружения информативного признака при однократной биопсии недостаточна.

Культуральный микологический метод основан на посеве биоматериалов слизистых оболочек на среду Сабуро. Преимущество данного метода – в возможности видовой идентификации грибов рода *Candida* и тестирования культуры на чувствительность к антимикотикам. Актуальность таких исследований обусловлена тем, что различные виды *Candida*, в частности *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.krusei*, *C.glabrata* и др. имеют различную чувствительность к современным антифунгальным препаратам. В настоящее

время в арсенале современных лабораторий имеется несколько диагностических систем для определения видовой принадлежности грибов и их чувствительности к антифунгальным препаратам. В основе видовой идентификации и определения чувствительности к антифунгальным препаратам лежит использование селективных питательных сред, изучение характера утилизации грибами сахаров и энзимный профиль грибов, метод разведений, флуоресцентная гибридизация и другое (диагностические системы «Кандиселект», «Ауксаколор», «Фунгискрин», «60780 Фунгитест», и др.). Культуральное исследование биоматериалов слизистых оболочек с определением вида возбудителя становится строго необходимым при рецидивирующем течении кандидоза или резистентности к стандартной антимикотической терапии.

Недостаток культурального метода – в невозможности дифференцировать кандидоносительство и кандидоз при исследовании материалов «открытых систем», поскольку слизистые оболочки и в норме могут быть контаминированы грибами рода *Candida*.

Чувствительность и специфичность серологических тестов диагностики кандидоза пищевода (иммуноферментный анализ с антигеном *Candida*, уровень специфического IgE, тест латекс-агглютинации Platelia) пока не достигли требуемой точности и их результаты должны оцениваться с известной осторожностью.

В план ведения пациентов с кандидозом пищевода необходимо включить диагностику и коррекцию фоновых заболеваний, других очагов кандидозной инфекции, рациональную антифунгальную терапию и иммунокоррекцию.

Лечение кандидоза слизистых оболочек основано на применении антифунгальных препаратов. Общий принцип действия всех антифунгальных средств – угнетение биосинтеза эргостерина клеточной стенки микромицетов. Антифунгальные средства, используемые для лечения кандидоза в целом, можно разделить на три группы. Первая группа – полиеновые антимикотики, практически нерезорбируемые при приеме per os. К ним относят амфотерицин В, нистатин и натамицин. Вторая группа – азольные антимикотики, относительно хорошо резорбируемые при приеме per os. К ним относятся: кетоконазол, флуконазол (наиболее часто назначаемый при кандидозе), итраконазол, вориконазол, позаконазол. Третья группа – эхинокандины: каспифунгин, анидулафунгин, микафунгин.

Цель лечения кандидоза слизистых оболочек верхних отделов пищеварительного тракта – устранение симптомов и клинико-лабораторных признаков заболевания, а также предотвращение рецидивов (3).

Большинство случаев орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода вызваны *C.albicans*, либо как единственный выявленный возбудитель, либо в составе микст-инфекции. Однако все чаще встречаются случаи манифестной инфекции, вызванной видами, обычно резистентными к флуконазолу – *C.glabrata* и *C.krusei*. Резистентность

1 Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

Таблица.

Часто встречающиеся побочные эффекты системно-действующих антифунгальных препаратов, применяемых для лечения кандидоза (4,5).

Препарат	Возможные побочные эффекты
Амфотерицин В	Снижение аппетита, диспепсия, тошнота, рвота, диарея, гастралгия, гепатотоксичность (повышение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия). Головная боль. Нормохромная нормоцитарная анемия. Снижение артериального давления. Тахипноз. Нарушение функции почек, в том числе азотемия, гипокалиемия, гипостенурия, почечный тубулярный ацидоз, нефрокаль-циноз. <i>Аллергические реакции</i> анафилактикоидные реакции, бронхоспазм, чихание. Тромбофлебит в месте инъекции, химический ожог. Лихорадка, снижение массы тела, миалгия, артралгия, общая слабость. <i>Лабораторные показатели:</i> гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомagneмизм, гипокальциемия, гиперкреатининемия.
Кетоконазол	Головная боль, головокружение, парестезии, сонливость, повышенная возбудимость, бессонница, тревога, утомляемость, общая слабость, обратимое повышение внутричерепного давления. Тошнота, боль в животе, диарея, нарушение функции печени, рвота, диспепсия, запор, сухость во рту, диспепсия, вздутие живота, изменение цвета языка, токсический гепатит, желтуха, тяжелая гепатотоксичность, включая холестатический гепатит, гепатонекроз, цирроз печени, печеночная недостаточность. Непереносимость алкоголя, анорексия, гиперлипидемия, повышение аппетита. Миалгия, артралгия. Носовое кровотечение. Алопеция, дерматит, эритема, многоформная эритема, зуд, сыпь, ксеродерма, приливы крови, острый генерализованный экзантематозный пустулез, фотосенсибилизация. Оргостатическая гипотензия. Гинекомастия, недостаточность функции надпочечников, нарушение менструального цикла, возможно временное снижение концентрации тестостерона в плазме крови. Фотофобия. <i>Аллергические реакции:</i> сыпь, крапивница, анафилактический шок, ангионевротический отек. Эректильная дисфункция, азооспермия. Уменьшение числа тромбоцитопения. Лихорадка, периферический отек, озноб.
Флуконазол	Головная боль, головокружение, судороги, изменение вкуса. Боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, диспепсия, рвота, гепатотоксичность, повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, сывороточного уровня аминотрансфераз, нарушение функции печени, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, желтуха. Увеличение интервала QT на ЭКГ, мерцание/трепетание желудочков. Сыпь, алопеция, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения. Повышение уровня холестерина и триглицеридов в плазме, гипокалиемия. Анафилактические реакции (включая ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд).
Итраконазол	Диспепсия (тошнота, рвота, диарея, запор, снижение аппетита), боль в животе. Обратимое повышение «печеночных» ферментов, гепатит. Головная боль, головокружение, периферическая нейропатия. Анафилактические и аллергические реакции. Кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, алопеция, светочувствительность. Нарушения менструального цикла, гипокалиемия, отечный синдром, хроническая сердечная недостаточность и отек легких.
Вориконазол	Нарушение функции печени (включая повышение активности АСТ, АЛТ, ЩФ, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, концентрации билирубина), повышение концентрации креатинина в плазме крови. Периферические отеки; снижение АД, тромбофлебит, флебит. Панцитопения, угнетение костномозгового кроветворения, тромбоцитопения, лейкопения, пурпура, анемия (в том числе, макроцитарная, микроцитарная, нормоцитарная, мегалобластная, апластическая). Головная боль; головокружение, спутанность сознания, ажитация, тремор, парестезии. Зрительные нарушения (включая нарушение/усиление зрительного восприятия, возникновение «пелены» перед глазами, изменение цветового восприятия, фотофобия). Острый респираторный дистресс-синдром, отек легких, нарушение дыхания, боль в груди. Тошнота, рвота, диарея, боль в животе, гастроэнтерит. Острая почечная недостаточность, гематурия. Отек лица, зуд, макулопапулезная сыпь, макулезная сыпь, папулезная сыпь, фотосенсибилизация, алопеция, эксфолиативный дерматит, хейлит, эритема. Боль в спине. Гипокалиемия, гипогликемия. Лихорадка; озноб, гриппоподобный синдром, астения. Синуситы. Холестатическая желтуха. Галлюцинации, депрессия, тревога. При длительном применении – меланома, остеопиты.
Позаконазол	Тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия, анемия, кровотечения, тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, нарушение свертываемости крови. Парестезии, обморок, судороги, невропатия, нечеткость зрения, нарушение слуха, скотома, диплопия, энцефалопатия, тремор, депрессия, психоз. Рвота, боль в животе, диспепсия, сухость во рту, анорексия, панкреатит, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, непроходимость кишечника, холестатический гепатит, гепатоспленомегалия, тошнота, диарея, метеоризм, вздутие живота, увеличение содержания билирубина в крови, желудочно-кишечное кровотечение, печеночная недостаточность, холестаза, астериксис (печеночный тремор). Боли в спине. Пневмонит, легочная гипертензия, интерстициальная пневмония. Желудочковая аритмия типа «пируэт», желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, изменения на ЭКГ, повышение или понижение АД, внезапная смерть, остановка сердца и дыхания, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен. Почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, нарушения менструального цикла, острая почечная недостаточность, повышение содержания сывороточного креатинина, почечно-канальцевый ацидоз, болезненность молочных желез. Лихорадка, утомление, слабость, озноб, отек языка, аллергические реакции, гипергликемия, астения, отеки, боль, недомогание, отек лица, нарушение электролитного баланса.

Препарат	Возможные побочные эффекты
Каспофунгин	Лихорадка, головная боль, ощущение озноба. Тошнота, диарея, рвота, боль в животе, повышение в сыворотке крови активности АСТ, АЛТ, ЩФ, прямого и общего билирубина. Анемия. Тахикардия, флебит/тромбофлебит, периферические отеки, венозные постинфузионные осложнения, приливы. Одышка. Сыпь, зуд (в т.ч. в месте введения препарата), повышенная потливость. Гипоальбуминемия, гипопротейнемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомегниемия, гипокальциемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия, снижение гемоглобина и гематокрита, увеличение частичного тромбопластинового и протромбинового времени, протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия, повышение в сыворотке крови концентрации креатинина; гиперкальциемия.
Микафунгин	Лейкопения, нейтропения, анемия. Гипокалиемия, гипомегниемия, гипокальциемия. Головная боль. Флебит (преимущественно у ВИЧ-инфицированных пациентов с периферическими катетерами). Тошнота, рвота, диарея, боль в животе. Повышение активности ЩФ, АСТ, АЛТ, уровня билирубина в сыворотке крови, изменение функциональных печеночных тестов. Сыпь. Общие расстройства и реакции в месте введения: гипертермия, озноб.
Анидулафунгин	Коагулопатия, гипокалиемия. Судороги, головная боль. Приливы. Диарея, рвота, тошнота. Повышение содержания креатинина в сыворотке, АЛТ, ЩФ, АСТ, билирубина в крови, ГГТП. Сыпь, зуд.

к антимикотикам может появиться при всех режимах терапии.

Очевидно, что лечение флуконазолом и итраконазолом в растворе эффективнее, чем лечение кетоконазолом и итраконазолом в капсулах. Для детей в возрасте 5 и старше лет рекомендована доза раствора итраконазола 2,5 мг/кг дважды в сутки, и местный эффект раствора может быть так же важен, как и системный эффект. Рецидивирующая кандидозная инфекция типична для больных с иммунодефицитом, особенно для больных СПИД. Для предотвращения рецидивов орофарингеального кандидоза долгосрочная поддерживающая терапия флуконазолом достаточно эффективна. Долгосрочная поддерживающая терапия флуконазолом прошла сравнение по эффективности с эпизодическим применением флуконазола в ответ на рецидив заболевания. Продолжительная поддерживающая терапия предотвращает рецидивы кандидоза более эффективно, чем периодическая терапия, но ассоциирована с большим риском развития резистентности возбудителя.

В то же время было показано, что для предотвращения рецидивов орофарингеального кандидоза пероральная терапия амфотерицином В, нистатином и капсулами итраконазола менее эффективна, чем лечение флуконазолом.

Рекомендовано, что для лечения флуконазол-резистентного кандидоза вначале должен быть назначен раствор итраконазола. Показано, что не менее 64 %, но не более 80 % пациентов ответят на такую терапию. Суспензия позаконазола эффективна приблизительно у 74 % больных с рецидивирующим орофарингеальным кандидозом или кандидозом пищевода, а вориконазол может быть эффективным при флуконазол-резистентном кандидозе. Внутривенные каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин могут быть обоснованной альтернативой триазольным антимикотикам. Пероральный или внутривенный амфотерицин В тоже может быть эффективным у определенной части больных.

Иммуномодуляция с добавлением гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и препараты интерферона-гамма могут быть полезными при рецидивирующем кандидозе полости рта.

Наличие одновременно орофарингеального кандидоза и дисфагии или одинофагии могут быть свидетельством наличия у пациента кандидоза пищевода. Пробное лечение флуконазолом для таких пациентов с предполагаемым кандидозом пищевода может быть экономически выгодной альтернативой эндоскопическому исследованию: большинство пациентов с кандидозом пищевода отмечают исчезновение жалоб в течение 7 дней после начала терапии. При лечении кандидоза пищевода флуконазол эффективнее, чем кетоконазол, итраконазол в капсулах и флуцитозин, а раствор итраконазола сравним с флуконазолом по эффективности. До 80 % пациентов с флуконазол-резистентным кандидозом отвечают на лечение раствором итраконазола. Вориконазол также эффективен, как и флуконазол, и его преимущество проявляется при лечении флуконазол-резистентного кандидоза, но он ассоциирован с большим числом побочных эффектов.

Эхинокандины отмечены большим уровнем рецидивов кандидоза, чем после лечения флуконазолом. Флуконазол-резистентный кандидоз отвечает на каспофунгин, и его эффективность схожа с таковой при лечении микафунгином и анидулафунгином. Если кандидоз приобретает рецидивирующий характер, то долгосрочная поддерживающая терапия флуконазолом обычно эффективна для предупреждения рецидивов.

Назначение системных антимикотических препаратов пациенту с метаболическим синдромом связано с повышенным риском побочных эффектов, указанных в таблице.

Для лечения орофарингеального кандидоза возможно местное орошение раствором клотримазола в дозе 10 мг 5 раз в сутки, или суспензия нистатина местно в концентрации 100 тыс. Ед/мл в дозе 4–6 мл 4 раза в день, или 1–2 таблетки с нистатином (200 тыс. Ед. каждая) назначаемые 4 раза в день на 7–14 дней. Отметим, что в РФ не зарегистрированы лекарственные формы нистатина в виде суспензии или пастилок.

Для лечения большинства случаев заболевания применяют флуконазол перорально в дозе 100–200 мг (3 мг/кг) в сутки сроком на 7–14 дней.

Для лечения флуконазол-резистентных форм заболевания применяют: либо раствор итраконазола в дозе 200 мг/сут или суспензия позаконазола в дозе

400 мг 400 мг дважды в сутки на первые 3 дня, а затем по 400 мг в сутки до 28 дней. В случае неуспеха этих мер рекомендован вориконазол в дозе 200 мг дважды в сутки или по 1 мл оральной суспензии амфотерицина В, назначаемого в дозе 100 мг/мл 4 раза в сутки. Отметим, что в РФ не зарегистрированы лекарственные формы амфотерицина В в виде оральной суспензии.

В случае рефрактерного заболевания так же рекомендованы эхинокандины или амфотерицин В внутривенно в дозе 0,3 мг/кг в день.

Для лечения орофарингеального кандидоза, ассоциированного с зубными протезами, рекомендовано в дополнение к антифунгальной терапии проводить дезинфекцию протезов.

Во всех случаях лечение кандидоза пищевода требуется терапия системно действующими антимикотиками. Местно действующие антифунгальные препараты (нистатин, натамицин, клотримазол) не эффективны. Рекомендован флуконазол перорально в дозе 200–400 мг (3–6 мг/кг) в сутки на 14–21 день. Для пациентов, которых невозможен пероральный прием лекарств, рекомендованы флуконазол внутривенно в дозе 400 мг (6 мг/кг) в сутки,

или амфотерицин В в дозе 0,3–0,7 мг/кг в сутки, или эхинокандины. Приемлемо диагностическое пробное назначение антифунгальной терапии, перед тем как будет выполнено эндоскопическое исследование (заметим, что эта рекомендация характерна для США, где стоимость эндоскопического исследования существенно выше стоимости пробного курса антифунгальной терапии).

Для лечения флуконазол-резистентных форм заболевания рекомендованы: раствор итраконазола в дозе 200 мг в сутки, суспензия позаконазола в дозе 400 мг дважды в сутки, или вориконазол 200 мг дважды в сутки, назначаемый внутривенно или перорально на срок 14–21 день. Приемлемой альтернативой является назначение микафунгина в дозе 150 мг в сутки, или каспофунгина 50 мг в сутки, или анидулафунгина в дозе 200 мг в сутки, или амфотерицина В в дозе 0,3–0,7 мг/кг в сутки.

Для лечения рецидивирующего кандидоза пищевода рекомендован флуконазол в дозе 100–200 мг трижды в неделю. В целом успех лечения кандидоза слизистых оболочек зависит не только от адекватной антифунгальной терапии, но и от успеха коррекции фонового заболевания.

Литература

1. Елинов Н. П. Химическая микробиология – М.: Высшая школа, 1989. – с 349–365
2. Шевяков М. А. Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта (лекция) // Проблемы медицинской микологии. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 6–10.
3. Treatment Guidelines for Candidiasis. Pappas et. Al., Clinical Infectious Diseases, 2009, 48:503–535.
4. Справочник ВИДАЛЬ «Лекарственные препараты в России», Москва, 2016, 22-е издание.
5. Справочник ЛРС. Регистр Лекарственных средств России. Москва, 2016 г.

К статье

Особенности диагностики и лечения кандидоза верхних отделов пищеварительного тракта у больных с метаболическим синдромом (стр. 161–166)

Рисунок 1.

Нити псевдомицелия *Candida*, инвазирующие эпителий пищевода у больного кандидозом. Окраска по Романовскому-Гимза, ув. $\times 400$.

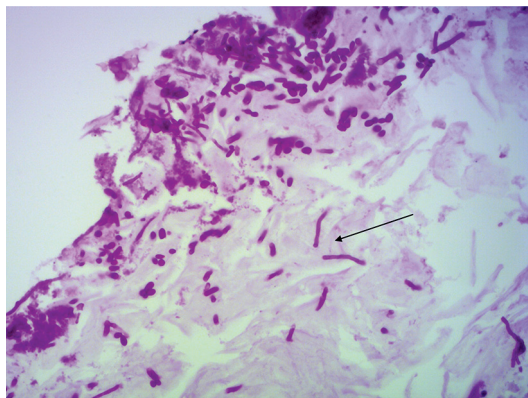


Рисунок 2.

Орофарингеальный кандидоз. Тотальный псевдомембранозный глоссит.



Рисунок 3.

Орофарингеальный кандидоз. Сливающиеся мелкие фибриновые наложения при кандидозном глоссите.

