



¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

² Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

⁴ Тверской государственный медицинский университет

Практические аспекты диагностики и лечения кандидозного эзофагита

М.А. Шевяков, д.м.н., проф.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.²⁻⁴

Адрес для переписки: Михаил Александрович Шевяков, shevyakov@inbox.ru

Для цитирования: Шевяков М.А., Бордин Д.С. Практические аспекты диагностики и лечения кандидозного эзофагита. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 60–63.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-60-63

Кандидоз пищевода является наиболее распространенным вариантом инфекционного эзофагита. В зоне риска пациенты с ослабленным иммунитетом, обусловленным заболеваниями, лекарственными препаратами, а также нарушениями моторики пищевода. При эндоскопическом исследовании наблюдаются белые бляшечные поражения слизистой оболочки, не смываемые водой. Морфологически критерием диагноза кандидозного эзофагита служит выявление псевдомицелия. Лечение проводится системными противогрибковыми препаратами.

Ключевые слова: кандидоз пищевода, *C. albicans*, псевдомицелий, флуконазол

Кандидоз пищевода является наиболее распространенным вариантом инфекционного эзофагита. В связи с высокой восприимчивостью пищевода к кандидозной инфекции заболеваемость кандидозом пищевода в общей популяции составляет от 0,32 до 5,2%. В зоне риска пациенты с ослабленным иммунитетом, обусловленным заболеваниями (ВИЧ/СПИД, лейкоз, сахарный диабет), приемом лекарственных препаратов (кортикостероиды, средства химиотерапии, антибиотики), а также нарушениями моторики пищевода (ахалазия, склеродермия). Клинически кандидозный эзофагит (КЭ) может проявляться жалобами на боль и затруднение при глотании, боль за грудиной. При осмотре нередко выявляется кандидозный стоматит. Для установления диагноза КЭ необходимо проведение эндоскопического исследования с целью выявления белых бляшечных поражений слизистой оболочки, которые не смываются водой. Заболевание должно быть подтверждено морфологически с помощью биопсии или соскоба с обнаружением псевдомицелия дрожжей, внедряющегося в клетки слизистой оболочки. Лечение проводится системными противогрибковыми препаратами, назначаемыми перорально определенным курсом. Важно дифференцировать кандидоз пищевода от других форм

инфекционного эзофагита (цитомегаловирус, вирус простого герпеса), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, лекарственного эзофагита, лучевого поражения пищевода, эозинофильного эзофагита. В качестве грозных осложнений описаны некротизирующий кандидоз пищевода, свищи и сепсис [1].

Микромицеты рода *Candida* убиквитарны, то есть встречаются повсеместно, они часто контаминируют почву, воду, углеводсодержащие продукты питания, бытовые поверхности. С микробиологических позиций убиквитарность означает повсеместную распространенность микроорганизма в биосфере, его способность жить в самых разнообразных условиях окружающей среды. *Candida* spp. – типичный представитель факультативной микробиоты человека. И на объектах окружающей среды, и в пораженных тканях макроорганизма микромицеты рода *Candida* существуют как в виде почкующихся клеток (так называемые бластомицеты), так и в виде ростковых трубок (так называемый псевдомицелий, редко – истинный мицелий). Это морфологическое свойство *Candida* spp. называют диморфностью. Opportunity в переводе с английского означает «возможность». Действительно, для развития заболевания у человека недостаточно толь-



ко контакта с этими микроскопическими грибами, необходима еще и «возможность», которую микромицетам предоставляют дефекты в системе противомикробной защиты. С этих позиций микромицеты рода *Candida* – типичные возбудители оппортунистических инфекций [2].

В качестве лаконичной характеристики авторами предложено следующее определение: микромицеты рода *Candida* – убиквитарные диморфные оппортунисты.

Микромицеты рода *Candida* способны вызывать как поражение слизистых оболочек и кожи, так и серьезные госпитальные инфекции. Всего выделено около 200 видов рода *Candida*, но лишь некоторые из них могут вызывать заболевания у человека. Приблизительно 15% всех госпитальных инфекций вызвано *Candida spp.*, однако эти инфекции могут быть вызваны и другими видами: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis* [3].

Кандидозный эзофагит обусловлен инвазией микромицетов рода *Candida* в ткани пищевода, в первую очередь, у пациентов с нарушениями локальной резистентности слизистой оболочки и, во-вторых, у пациентов с иммунодефицитом. Сочетание нескольких дефектов антифунгальной защиты способствует увеличению риска заболевания.

Из факторов риска, способствующих возникновению КЭ вследствие разрушения локального антифунгального барьера слизистой оболочки пищевода, необходимо отметить гастроэзофагеальный рефлюкс, комбустиофагию (привычка употреблять обжигающие пищу и питье), последствия химического повреждения пищевода, ахалазию кардии, склеродермию пищевода, ингаляции аэрозолей, содержащих глюкокортикостероиды, для лечения респираторных заболеваний.

По этиологии иммунодефицитные состояния, способствующие возникновению КЭ, подразделяют на три группы:

1) *генетически детерминированные* дефекты фагоцитоза (хроническая гранулематозная болезнь, синдром Чедиака – Хигаши, синдром Костмана, синдром Швахмана – Даймонда, синдром циклической нейтропении, аутоиммунный полиэндокринный синдром), дефицит Т-лимфоцитов (синдром ДиДжорджи, аплазия тимуса, синдром дефицита пуриновой нуклеозидной фосфорилазы), дефицит В-лимфоцитов (синдром Брутона, селективный дефицит иммуноглобулина G и его субклассов, селективный дефицит иммуноглобулина A, иммунодефицит, связанный с избыточной продукцией иммуноглобулина M), смешанный Т- и В-клеточный иммунодефицит – ОВИН (общая вариабельная иммунная недостаточность), ТКИН (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта – Олдрича), дефекты системы комплемента (дефицит C3-компонента системы комплемента) и др.;

2) *вызванные истощающими заболеваниями*, например СПИДом, сахарным диабетом, циррозом печени, ожоговой болезнью, тяжелыми онкологическими и гематологическими заболеваниями;

3) *ятрогенные* – вызванные приемом лекарственных средств, таких как препараты для химиотерапии онкологических заболеваний, блокаторы фактора некроза опухоли и других провоспалительных интерлейкинов, глюкокортикостероиды, метотрексат, азатиоприн, такролимус, ингибиторы протеинкиназ и другие иммунодепрессанты.

КЭ сопровождается болью (одинофагия), неприятными ощущениями при глотании, особенно твердой или горячей пищи, а также не связанным с приемом пищи за грудиной дискомфортом. Выраженность клинических и эндоскопических признаков зависит от характера иммунодефицита. В случаях подавления воспаления КЭ может протекать бессимптомно, при этом его обнаруживают при эндоскопическом исследовании как случайную находку.

При эндоскопическом исследовании выявляют гиперемию, контактную ранимость и фибринозные налеты на слизистой оболочке пищевода. Кандидозное поражение локализуется в любых отделах пищевода и может сочетаться с кандидозом полости рта.

Дифференциальную диагностику КЭ проводят с рефлюкс-эзофагитом, лейкоплакией, красным плоским лишаем, пузырчаткой, новообразованием, герпетической и цитомегаловирусной инфекциями пищевода.

У пациентов с факторами риска, не поддающимися коррекции, часто возникают рецидивы кандидоза пищевода. КЭ ухудшает качество жизни больных и может препятствовать проведению лечения некоторых фоновых заболеваний, например новообразований.

Кандидоз пищевода может осложниться сужением пищевода, кровотечением и перфорацией. У больных с выраженным иммунодефицитом КЭ могут быть источником диссеминированной жизнеугрожающей инфекции.

Методы диагностики КЭ:

- 1) эндоскопия, биопсия пораженных участков;
- 2) микроскопия биоптатов и мазков-отпечатков из пораженных участков слизистой оболочки;
- 3) посев биоптатов (среда Сабуро) и исследования с целью определения вида возбудителя и его чувствительности к антимикотическим препаратам;
- 4) гистоморфологическое исследование биоптатов;
- 5) при высоком риске развития острого диссеминированного кандидоза (влияние факторов риска, клинические признаки) рекомендуется дополнительное обследование (компьютерная томография брюшной полости, посев крови и др.).

Критерием диагностики кандидоза пищевода служит выявление характерных изменений при эндоскопии (гиперемия, контактная ранимость, белые

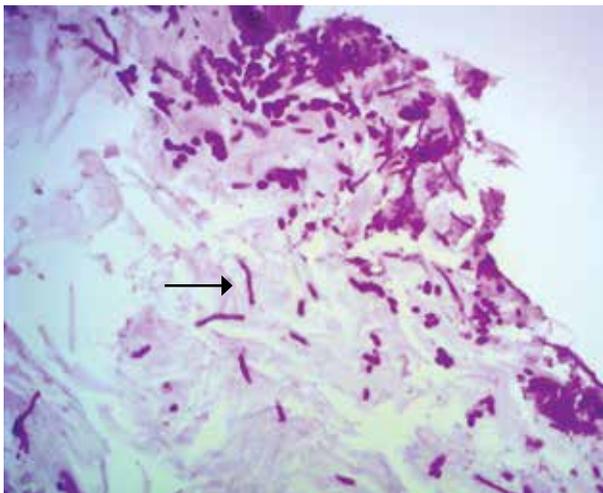


Рис. 1. Псевдомицелий *Candida* в срезе биоптата пищевода. Окраска по Романовскому – Гимзе



Рис. 2. Колонии *C. albicans*, выращенные на среде Сабуро

творожистые налеты) в сочетании с обнаружением псевдомицелия (рис. 1), почкующихся клеток *Candida* spp. в окрашенных мазках и (или) признаков инвазивного роста микромицетов в биопсийном материале или выделение возбудителя при посеве биоптатов (рис. 2).

Возбудителем КЭ наиболее часто является *C. albicans* (около 90% случаев), другие *Candida* spp. выявляют обычно у пациентов, ранее уже получавших антимикотики. Более 90% возбудителей

КЭ чувствительны к флуконазолу, резистентность чаще определяют у больных СПИДом и онкологическими заболеваниями. Важно отметить, что вид *Candida* spp. весьма четко коррелирует с чувствительностью к антимикотикам *in vitro* (таблица).

Для лечения КЭ применяют системную антифунгальную терапию. Препаратом выбора является пероральный флуконазол, для взрослых пациентов в дозе 200–400 мг (рекомендуемый расчет дозы 3–6 мг/кг) ежедневно в течение 14–21 дня (настоятельная рекомендация; доказательства высокого качества). Пациентам, у которых по ряду причин невозможен пероральный прием (одинофагия, интубация), назначают терапию флуконазолом внутривенно в дозе 400 мг (до 6 мг/кг) в день или внутривенно вводят эхинокандиновый антимикотик (микафунгин 150 мг в день, каспофунгин – стартовая доза 70 мг, затем 50 мг в день или анидулафунгин 200 мг в день). Менее предпочтительной альтернативой для тех, кто не переносит пероральную терапию, является дезоксихолат амфотерицина В (АмВ) в дозе 0,3–0,7 мг/кг в день (ввиду лекарственной токсичности) с рассмотрением возможности перехода на пероральную терапию флуконазолом в дозе 200–400 мг (3–6 мг/кг) в день, как только пациент сможет переносить пероральный прием [4].

Важно отметить, что неабсорбируемые антифунгальные средства (натамицин, нистатин и пр.) и кетоконазол неэффективны. Применение флуконазола эффективно у 80–98% больных КЭ [3].

Причиной неэффективности лечения флуконазолом может быть, во-первых, тяжелый иммунодефицит, во-вторых, резистентность возбудителя КЭ к флуконазолу. Корректное определение чувствительности возбудителя кандидоза к антимикотическим препаратам представляет сложную задачу с применением современного оборудования и участием профессионально подготовленного персонала лаборатории. Стандартным методом определения чувствительности сегодня является метод микроразведений в жидких питательных средах (по протоколу CLSI M27-A3). Результаты такого исследования существенно облегчают задачу индивидуального подбора лечения, однако не всегда доступны в рутинной практике.

В случае неуспеха стартовой терапии флуконазолом в отсутствие возможности точно определить чувствительность возбудителя КЭ рекомендовано следующее [4].

1. Применить раствор итраконазола 200 мг в день, вориконазол 200 мг (3 мг/кг) два раза в день внутривенно или перорально в течение 14–21 дня (настоятельная рекомендация; доказательства высокого качества). Необходимо помнить, что капсулы итраконазола значительно менее эффективны, чем раствор, и быть готовым к перекрестной резистентности ко всем азоловым антимикотикам.



Чувствительность основных возбудителей кандидоза к противогрибковым ЛС [по 3]

Возбудитель	Флуконазол	Вориконазол	Амфотерицин В	Эхинокандины
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata</i>	Ч-ДЗ/Р	С/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. guilliermondii</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. ketyr</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. krusei</i>	Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. lusitaniae</i>	Ч	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. parapsilosis</i>	Ч/Р	Ч	Ч	Ч/Р
<i>C. tropicalis</i>	Ч/Р	Ч/Р	Ч	Ч

Примечание. Ч – чувствительность >75% исследованных изолятов; Ч-ДЗ – дозозависимая чувствительность >5% исследованных изолятов; Р – резистентность >5% исследованных изолятов; эхинокандины – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин.

2. Альтернативным способом лечения при флуконазол-резистентном КЭ является назначение в течение 14–21 дня эхинокандинового антимиотического средства – микафунгин 150 мг в день или каспофунгин 70 мг стартовой дозы, а затем 50 мг в день или анидулафунгин 200 мг в день. Возможно лечение дезоксихололатом АмВ внутривенно капельно 0,3–0,7 мг/кг в течение 21 дня, однако его применение сопряжено со значительным риском нефро- и гепатотоксичности.

3. При рефрактерном к флуконазолу заболевании возможно назначение позаконазола в форме суспензии 400 мг два раза в день или в форме таблеток с пролонгированным высвобождением 300 мг один раз в день, курсом 14–21 день.

Таким образом, можно заключить, что для контроля эффективности лечения и стойкости ремиссии необходимо проведение эндоскопии с морфологическим и культуральным исследованием полученных биоматериалов слизистой оболочки пищевода. Рецидив КЭ может быть связан с сохраняющимся нарушением в системе антифунгальной резистентности пациента. Пациентам с рецидивирующим КЭ рекомендуется постоянная терапия флуконазолом в дозе 100–200 мг три раза в неделю (настоятельная рекомендация; доказательство высокого качества). ВИЧ-инфицированным пациентам настоятельно рекомендуется антиретровирусная терапия для снижения частоты рецидивирующих инфекций (настоятельная рекомендация; доказательство высокого качества). ☉

Литература

1. Mohamed A.A., Lu X.L., Mounmin F.A. Diagnosis and treatment of esophageal candidiasis: current updates. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 2019: 3585136.
2. 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. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Фармтек, 2017.
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; 62 (4): e1–50.

Practical Aspects of Diagnosis and Treatment of Candidiasis Esophagitis

M.A. Shevyakov, PhD, Prof.¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.²⁻⁴

¹ Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁴ Tver State Medical University

Contact person: Mikhail A. Shevyakov, shevyakov@inbox.ru

Esophageal candidiasis is the most common variant of infectious esophagitis. At risk are patients with weakened immunity due to diseases, medications, as well as disorders of the motility of the esophagus. During endoscopic examination, white plaque lesions of the mucous membrane are observed, not washing off with water.

Morphologically, the criterion for the diagnosis of candidiasis esophagitis is the detection of pseudomycelia. The treatment is being carried out with systemic antifungal drugs.

Key words: esophageal candidiasis, *C. albicans*, pseudomycelium, fluconazole glucose as nutrients for *H. pylori*