

**Н.Л. КУНЕЛЬСКАЯ**, д.м.н., профессор, **Г.Н. ИЗОТОВА**, к.б.н., **В.Я. КУНЕЛЬСКАЯ**, д.м.н., профессор,  
**Г.Б. ШАДРИН**, к.м.н., **Д.И. КРАСНИКОВА**, **О.А. АНДРЕЕНКОВА**,  
ГБУЗ «МНПЦ оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы

# ФАРИНГОМИКОЗ. ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**Проведен анализ распространенности фарингомикоза по данным научной литературы и результатам собственных наблюдений 2 987 больных, обратившихся за помощью в консультативное отделение Центра в период 2008–2011 гг. Показана доля грибкового поражения ЛОР-органов в структуре хронической воспалительной патологии: доля грибкового поражения глотки при фарингите увеличилась до 29%, при хроническом тонзиллите – до 17,2%.**

**Определен спектр возбудителей грибкового поражения глотки и проведен его анализ. Выявлено увеличение доли штаммов *Candida non albicans* в развитии хронического воспаления. Выявлена доля аспергиллезного поражения слизистых оболочек глотки и гортани, небных миндалин.**

**Предложена схема диагностики и лечения на современном уровне.**

*Ключевые слова: фарингомикоз, диагностика фарингомикоза, лечение фарингомикоза, эпидемиология фарингомикоза*

**В** медицине проблема микотических заболеваний приобретает в настоящее время важное социальное значение в связи со значительным увеличением их частоты. Повышение заболеваемости микозами в середине XX в. связано со многими факторами, в первую очередь с внедрением в медицинскую практику антибактериальных препаратов, что, несомненно, увеличило число не только кандидоза, но и микозов, вызываемых мицелиальными грибами. Увеличению числа микоза способствуют цитостатики и другие препараты, обладающие иммуносупрессивными свойствами, а также совокупность других причин, связанных с урбанизацией современной жизни населения [4, 5, 10, 14].

В настоящее время потенциальными возбудителями микозов уже являются более 400 видов грибов. Значительно выросла заболеваемость и глубокими микозами, к которым относятся и некоторые микотические поражения ЛОР-органов [2, 3, 10, 14].

Задачей настоящих исследований было выявить распространенность грибковых заболеваний глотки и гортани, определить эпидемиологическую характеристику возбудителей микозов в зависимости от локализации воспалительного процесса, разработать схему лечения фарингомикоза.

Представляемые результаты – анализ эпидемиологических клиничко-лабораторных исследований, проводившихся в Московском научно-практическом Центре оториноларингологии в период с 2008 по 2011 г. включительно. За эти годы было обследовано 2 987 больных обоего пола с хроническим фарингитом в возрасте от 16 до 86 лет.

Кроме обязательного клинического обследования больных с данной патологией проводились и микологические исследования. Микологическая диагностика осуществлялась следующим образом: всем пациентам осмотр ЛОР-органов осуществлялся с применением увеличивающей оптической техники –

эндомикроскопии (фарингомикроскопии и др.), что позволило производить отбор проб патологического материала непосредственно из очага воспаления (рис. 1) [2, 7, 11].

**Рисунок 1. Фарингомикоз**



Первый этап исследований включал обязательную микроскопию полученного материала в виде препаратов, окрашенных по методу Грама и калькофлюором белым. Данный метод позволяет не только выявлять грибы, но и определять наличие их активных форм, например, образование псевдомицелия. Метод окраски калькофлюором белым основан на способности этого красителя образовывать стойкую связь с полисахаридами клеточной стенки грибов и флюоресцировать при люминесцентном освещении с длиной волны 340 нм.

Второй этап исследований подразумевал обязательный посев патологического отделяемого на селективные среды, позволяющий провести видовую характеристику грибов. Для транспортировки отобранных образцов мы использовали жидкую среду Сабуро. Для посевов использовали агар Сабуро с хлорамфениколом, агар Чапека – Докса, хромогенный агар *HiCrome Candida Differential Agar*. При необходимости проводили гистологические и иммунологические исследования.

Для видовой идентификации выделенных дрожжеподобных грибов рода *Candida* использовали тест-полоски ID 32C фирмы *BioMerieux*. Для регистрации результатов использовали прибор *miniAPI* фирмы *BioMerieux*. В некоторых случаях ограничивались применением хромогенного агара, позволяющего определить виды грибов рода *Candida*: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* и *Candida spp.*

В результате такого обследования 2 987 (100%) больных микотическая природа заболевания выявлена у 750 больных, т. е. 25,1%. Эти цифры говорят о большой значимости грибов как инфекционного этиологического фактора при хронических воспалительных заболеваниях глотки и гортани, т. е. почти у каждого четвертого пациента с данной патологией ЛОР-органов диагностируется микоз. Среди 2 987 больных хроническим фарингитом и хроническим воспалением миндалин отдельно выделены две группы: 1-я группа – 1 989 пациентов с различными формами хронического фарингита, из них микоз выявлен у 578 (29%); 2-я группа – 998 пациентов с хроническим воспалением небных и/или глоточной миндалины, из них микоз выявлен в 172 наблюдениях (17,2%). Распределение больных представлено в *таблице 1*.

**Таблица 1. Распределение больных с грибковым поражением глотки и гортани**

Патология	Больных (n)	Микоз (n)	%
Хронический фарингит	1989	578	29%
Хронический тонзиллит у взрослых	998	172	17,2%
Всего	2987	750	25,1%

Таким образом, анализ результатов наших клинико-лабораторных исследований показал большую роль грибковой патологии среди больных, страдающих хроническим фарингитом и тонзиллитом.

Как научный, так и практический интерес представляют сведения о самих инфекционных возбудителях грибковых поражений ЛОР-органов. Знание эпидемиологии грибковой инфекции при заболеваниях ЛОР-органов важно, т. к. заставляет совершенствовать методы их диагностики и проведения специфической противогрибковой терапии.

Проведенные нами лабораторные микологические исследования дали возможность выявить основных возбудителей микотических заболеваний глотки и гортани. При культуральной диагностике выделенных грибов из патологического очага была определена их родовая и видовая принадлежность. В результате установлено, что возбудителями фарингомикоза у 750 пациентов в подавляющем большинстве наблюдений (97%) являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Плесневые грибы рода *Aspergillus* выделены у 3% больных (21 наблюдение). Это необходимо учитывать при проведении лечения. Возбудители микоза глотки и гортани представлены в *таблице 2*.

Фарингомикоз не является высококонтагиозным заболеванием. Чаще всего воспаление слизистых оболочек, вызванное грибами рода *Candida*, вторично. На фоне predisposing

факторов могут являться сапрофитирующие в организме грибы. Исключение составляют плесневые грибы, споры которых широко распространены в окружающей среде.

В зависимости от степени поражения различают псевдомембранозную, гиперпластическую, гранулематозную и эрозивно-язвенную клинические формы фарингомикоза.

При исследовании эпидемиологических и патогенетических аспектов установлена прямая связь между приемом современных антибактериальных средств в дозах, превышающих терапевтическую, и развитием фарингомикоза. Также необходимо учитывать самостоятельное лечение заболеваний глотки и неправильный уход за съемными зубными протезами, проводимое больными. Другим predisposing фактором являются травмы слизистой оболочки, в т. ч. инструментальные, «высокий рефлюкс» при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, курение [1, 6, 8].

Провоцируют развитие микоза и соматические заболевания тяжелого течения, например, сахарный диабет, болезни крови, злокачественные новообразования, бронхиальная астма.

Вторичная иммунодефицитная недостаточность, развивающаяся не только на фоне ВИЧ-инфицированности, но и при длительном применении кортикостероидов в дозе, превышающей 0,5 мг/кг/сут в течение более 28 дней, или другая длительная иммуносупрессивная терапия значительно повышают риск развития поверхностного микоза. Пребывание в отделениях реанимации и интенсивной терапии более 10 суток, длительная интубация трахеи, редкая смена трахеостомической трубки в значительной мере способствуют развитию грибкового поражения глотки и гортани.

Представляет научный и практический интерес 21 наблюдение фарингомикоза, вызванного грибами рода *Aspergillus*. Связано это с тем, что большинство микологов считали, что грибковое поражение глотки вызывают только грибы рода

**Таблица 2. Возбудители фарингомикоза (n = 750)**

	Возбудитель	Фарингомикоз
Candida	<i>C. albicans</i>	223
	<i>C. tropicalis</i>	52
	<i>C. krusei</i>	36
	<i>C. pseudotropicalis</i>	25
	<i>C. sake</i>	19
	<i>C. parapsilosis</i>	13
	<i>C. dubliniensis</i>	6
	<i>C. ciferrii</i>	5
	<i>C. hellermanii</i>	4
	<i>C. holmii</i>	3
	<i>C. glabrata</i>	3
	<i>C. globosa</i>	1
	<i>Candida spp.</i>	339
	Всего дрожжеподобные грибы	
	<i>Aspergillusniger</i>	9
	<i>Aspergillusfumigatus</i>	2
	<i>Aspergillus spp.</i>	10
Всего мицелиальные грибы		21
Всего больных		750

*Candida albicans* [1, 2, 6, 10, 12], вследствие чего у этой группы больных микологические исследования мы проводили особенно тщательно. Данные результаты получены при неоднократных повторных посевах отделяемого из очагов воспаления. Все больные прошли комплексное обследование, включавшее рентгеновские исследования легких и околоносовых пазух, при этом не было выявлено очагов в легких и околоносовых пазухах, откуда могло бы идти распространение грибковой инфекции. При грибковом аспергиллезном фарингите очаг располагался в ткани небных миндалин. У всех больных клиническая картина, подтвержденная микологическими исследованиями, нормализовалась после проведения комплексного комбинированного лечения, включавшего местное и системное воздействие на очаг грибковой инфекции.

**■ Антимикотический эффект Кандида связан с нарушением синтеза эргостерина, входящего в состав клеточной мембраны грибов, что вызывает изменение ее структуры и свойств и приводит к лизису клетки.**

Среди дрожжеподобных грибов ( $n = 729$ ) (табл. 2) наиболее патогенным остается гриб *Candida albicans*, выявленный нами у 223 больных (30,5%), на втором месте *Candida tropicalis* – 52 наблюдения (7,1%), на третьем месте *Candida krusei* – 36 наблюдений (5%), *C. pseudotropicalis* – 25 наблюдений (3,5%). Микоз ЛОР-органов вызывался и другими видами *Candida*: *C. sake*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis*, *C. ciferrii*, *C. bellermanii*, *C. bolmii*, *C. glabrata*, *C. globosa*, *Candida spp.*

Основным критерием постановки диагноза грибкового поражения, помимо жалоб и клинических признаков, является лабораторное подтверждение, при этом титр выделенных грибов должен быть не менее  $1,0 \times 10^4$  КОЕ, либо в мазках должны выделяться активно вегетирующие грибы.

Помимо культуральной диагностики необходимо проводить и дифференциальную диагностику грибкового поражения глотки и гортани с такими заболеваниями, как лептотрихоз, красный плоский лишай, лейкоплакия истинная, мягкая лейкоплакия, географический язык, туберкулез, сифилис, злокачественные новообразования, гранулематоз, пузырчатка, ромбовидный глоссит, железы Форда и т. д.

Проведенные нами эпидемиологические клинико-лабораторные исследования в целом показали широкую распространенность грибкового поражения глотки.

Следующей задачей было разработать схему лечения грибкового поражения глотки. Мы начинали лечение с элиминации возбудителя. Коррекцию общих и местных predisposing факторов проводили параллельно, либо вторым этапом.

Терапия может быть местной и/или системной. При проведении лечения необходимо учитывать предшествующие эпизоды грибкового поражения и лечения антимикотиками.

При проведении лечения мы всегда начинали с препаратов местного действия. К ним относятся водные суспензии

полиеновых антимикотиков и производные имидазола, назначаемые в виде аэрозолей, растворов, капель, жевательных таблеток.

Полиеновые антимикотики местного действия (нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин) в нашей стране, к сожалению, представлены в формах, не приспособленных для нанесения на слизистую оболочку полости рта и глотки, поэтому врачу и пациенту необходимо адаптировать их самостоятельно.

Необходимо объяснить пациенту, что любой препарат для местного лечения должен максимально долго находиться в полости рта. Разжеванная после еды таблетка нистатина в виде кашицы должна находиться в полости рта несколько минут. Можно приготовить суспензию нистатина, для чего таблетку разминают и смешивают с небольшим объемом воды.

Эффективной и удобной альтернативой является производное имидазола – клотримазол в виде раствора для смазывания полости рта и глотки на глицериновой основе. На нашем рынке он представлен препаратом Кандид, представляющим собой 1%-го раствора клотримазола. Антимикотический эффект Кандида связан с нарушением синтеза эргостерина, входящего в состав клеточной мембраны грибов, что вызывает изменение ее структуры и свойств и приводит к лизису клетки. К клотримазолу чувствительны дерматофиты, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, *Torulopsis glabrata*, *Rhodotorula*. Препарат также оказывает противомикробное действие в отношении грамположительных (стафилококки и стрептококки) и грамотрицательных бактерий.

Мы рекомендуем наносить раствор на пораженные участки ротоглотки пять раз в сутки. При этом следует убедиться, что все пораженные участки обработаны. Улучшение обычно наступает на 3–5-й день терапии, но применение препарата необходимо продолжить до полного устранения клинических проявлений заболевания. Обычно Кандид переносится хорошо.

Также возможно применение растворов антисептиков и красителей, однако эти препараты уступают по эффективности антимикотикам, их непрерывное использование вызывает раздражение слизистой оболочки, и к ним быстро развивается устойчивость возбудителей фарингомикоза. Поэтому местные антисептики рекомендовано чередовать каждую неделю. Растворы антисептиков нельзя проглатывать, в отличие от растворов антимикотиков [10, 13].

Системные препараты не рекомендуются в качестве средств первого выбора, и их назначение производится только при определенных показаниях. Таковыми являются: неэффективность местной терапии, частые рецидивы после местной терапии, хронические многолетние рецидивирующие формы грибкового поражения глотки и гортани, иммунодефицит на фоне ВИЧ-инфекции, онкологические заболевания, тяжелые формы сахарного диабета, сочетание с кандидозом гладкой кожи и ее придатков. Препаратом выбора при назначении системной терапии иммунокомпетентным пациентам является флуконазол в дозе 50–100 мг/сутки в течение

14 дней. Для лечения обострений хронического фарингомикоза у пациентов с иммунодефицитом доза флуконазола увеличивается до 200 мг/сут, а продолжительность терапии до 28 дней, при этом обязателен прием противорецидивной дозы – 100 мг флуконазола три раза в неделю пожизненно. Препаратами резерва для проведения системной терапии микоза глотки являются раствор итраконазола, применяемый в дозе 200 мг/сут; суспензия позаконазола 400 мг дважды в день в течение первых 3 дней, затем 400 мг/сут в течение 28 дней. Альтернативными препаратами являются: амфотерицин В внутривенно в дозе 0,3 мг/кг/сут; вориконазол 6 мг/кг/сут в два введения, затем 4 мг/кг в два введения; каспофунгин внутривенно 70 мг первый день, затем 50 мг/сут в одно введение.

В целом лечение микоза глотки у больных без иммунодефицита составляет в среднем 2–3 недели и должно продолжаться в течение 1 недели после стихания жалоб и клинических признаков заболевания.

Существуют и естественные факторы защиты от грибов. Таковыми являются целостные, нормально функционирующие пограничные ткани – слизистая оболочка; факторы специфического и неспецифического иммунитета (лизоцим, секреторные иммуноглобулины – sIgA); наличие представителей нормальной микрофлоры – основных антагонистов грибов (колонизационный иммунитет). К последним относятся пробиотические комплексы бактерий, например Лородент, в состав которого входят штамм *Streptococcus salivarius* K12 и 5 штаммов лактобацилл. *Streptococcus salivarius* K12 является представителем нормальной флоры рта и формирует колонизационный иммунитет у здоровых людей за счет производства антибиотических субстанций. Наш опыт применения данного пробиотического комплекса показал, что срок лечения может быть сокращен, а доля рецидива заболевания уменьшилась практически вдвое [9].

В целом результаты наших исследований определяют научную и практическую важность всестороннего освещения данной проблемы среди оториноларингологов, микологов, врачей-лаборантов и врачей других специальностей.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акулич Н.И., Лопатин А.С. Грибковое заболевание глотки. Лечащий врач. – 2003. №8. – С. 34–37.
2. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. Пособие для врачей. СПб., 2004. – 185 с.
3. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
4. Крюков А.И., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Эпидемиология грибковых заболеваний верхних дыхательных путей и уха. Проблемы медицинской микологии. СПб., 2011. Т. 13, №1. – С. 28–31.
5. Крюков А.И., Туровский А.Б., Шадрин Г.Б. Микозы в оториноларингологии. Журнал доказательной медицины для практических врачей «Consiliummedicum». – 2004. Т. 6, №4. – С. 56.
6. Кубанова А.А., Потехаев Н.С., Потехаев Н.Н. Руководство по практической микологии – М., 2001. – 144 с.
7. Кунельская В.Я. Микозы в оториноларингологии. – М.: Медицина, 1989. – 320 с.
8. Кунельская В.Я., Касымов К. и др. Микозы ротоглотки. Методические рекомендации. М., 1989. – 15 с.
9. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Кунельская В.Я., Гуров А.В. и др. Новые возможности в лечении фарингита. Метод. реком. М., 2013. – 12 с.
10. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. 2 изд. – М.: Издательство БИНОМ, 2008. – 408 с.
11. Старосветский Б.М. Хронический фарингит грибковой этиологии. Вестн. оторинолар. – 1988. № 5. – С. 27–31.
12. Blyth, C.C. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. / C.C. Blyth, P. Palasanthiran, T.A. O'Brien // Pediatrics 119 (2007) 772–784.
13. Gonzalez GM, Fothergill AW, Sutton DA, et al. In vitro activities of new and established triazoles against opportunistic filamentous and dimorphic fungi. MedMycol 2005; 43: 281–84.
14. Kaieda, S. Fungal infection in the otorinolaryngologic area. / S. Kaieda // Nippon Rinsho. 2008 Dec; 66(12): 2290 – 3.

## КАНДИД

Раствор для местного применения



#### Состав:

- 1% клотримазола
- пропиленгликоль
- глицерин

Реклама

Способ применения: наносить с помощью ватной палочки на слизистую полость рта

10-20 капель раствора

3-4 раза в день

3-5 дней

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата КАНДИД  
Регистрационный номер: П N014637/02 - 18.08.2008. Международное непатентованное название: Клотримазол. Лекарственная форма: раствор для местного применения. Состав: 1 г раствора содержит: клотримазол 10 мг, пропиленгликоль, глицерол (глицерин). Фармакологическая группа: противогрибковое средство. Показания к применению: кандидозный стоматит. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата. Применение препарата во время беременности или в период лактации допускается в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает риск для плода или младенца. Способ применения и дозы. 10-20 капель (1/2 – 1 мл) наносят на пораженные участки полости рта 3-4 раза в день, лечение необходимо продолжить до полного устранения клинических проявлений. Побочное действие: в редких случаях аллергические реакции – покраснение слизистой оболочки полости рта, ощущение жжения и покалывания на месте нанесения препарата, крапивница. При возникновении раздражения препарат необходимо отменить. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: при одновременном применении с амфотерицином В, нистатином активность клотримазола может снижаться. Форма выпуска: раствор для местного применения. Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности 3 года. Без рецепта врача. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Производитель: «Гленмарк Фармасьютикалс Лтд.», Гленмарк Хаус Винг-А.Б.Д. Савант Марг, Чакала Офф. Вестерн Экспресс Хайвей Анджери (Ист) Мумбаи, 400099, Индия.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО  
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

**glenmark**

000 "Гленмарк Индиск"  
Россия, 115114, г. Москва, ул.Летниковская, д.2, стр.3;  
Телефон: +7 (499) 951-00-00;  
www.glenmark-pharma.ru