

© Коллектив авторов, 2015

Т.Г. Маланичева, Л.Ф. Ахмадиева, А.Г. Овчинникова

ДИАГНОСТИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННОГО С ГРИБАМИ РОДА *CANDIDA*

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань, РФ

Malanicheva T.G., Akhmadieva L.F., Ovchinnikova A.G.

DIAGNOSIS AND PHARMACOTHERAPY PERENNIAL ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN ASSOCIATED WITH *CANDIDA* FUNGI

«Kazan State Medical University», Russia

Цель – совершенствование методов диагностики и лечения круглогодичного аллергического ринита (КАР) на основе изучения влияния грибов рода *Candida* на течение заболевания. Обследован 161 ребенок в возрасте от 3 до 18 лет с КАР, имеющих резистентность к противоаллергической терапии. Из них у 52,8% отмечалась колонизация полости носа грибами рода *Candida*, что привело к изменению клинического течения и показателей риноцитогаммы. Включение в состав лечения на I этапе топического препарата с противогрибковым действием фузафунгина в течение 7 дней в составе комплексной терапии показало высокую клиническую эффективность на фоне отрицательных результатов микологического обследования.

Ключевые слова: круглогодичный аллергический ринит, дети, грибы *Candida*, фузафунгин.

The purpose of the work is the improvement of methods of diagnostics and treatment of allergic rhinitis based on the investigations of influence of *Candida* fungi on the course of disease. The study included 161 children aged from 3 to 18 years with allergic rhinitis who have resistance to anti-allergic treatment. 52,8% of them indicated a colonization of nasal fungi of the genus *Candida*, which leads to changes in the clinical course and indicators of rhinocytogram. Topical medication fusafungine with antifungal activity was included at the first stage of treatment for 7 days as a part of a complex therapy. It has shown high clinical efficiency on the background of negative results of the mycological examination.

Keywords: perennial allergic rhinitis, children, *Candida* fungi, fusafungine.

В современных условиях круглогодичный аллергический ринит (КАР) характеризуется ранним началом, непрерывно-рецидивирующим течением и устойчивостью к противоаллергической терапии [1, 2]. Нередко у детей с данной патологией, несмотря на про-

водимое лечение, сохраняется заложенность носа, отмечаются эпизоды ночного кашля [3–5]. Это обуславливает более углубленное изучение этиологических факторов, способствующих более тяжелому течению болезни, для разработки новых подходов к терапии. Установлено,

Контактная информация:

Маланичева Татьяна Геннадьевна – д.м.н., проф. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета
Адрес: Россия 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: (843) 268-58-21, E-mail: tgm@mail.ru
Статья поступила 22.07.15,
принята к печати 31.08.15.

Contact Information:

Malanicheva Tatiana Gennadyevna – Ph.D, prof. of Propaedeutics of children's diseases Department, Kazan State Medical University
Address: Russia, 420012, Kazan, Butlerova str., 49
Tel.: (843) 268-58-21, E-mail: tgm@mail.ru
Received on Jul. 22, 2015,
submitted for publication on Aug. 31, 2015.

что на течение КАР оказывает влияние изменение назального микробиоценоза [6, 7]. Ряд исследователей выявляет не только колонизацию слизистой оболочки полости носа при КАР *Staphylococcus aureus*, но и дрожжевыми грибами *Candida albicans* [8–10]. Высев грибковой микрофлоры у больных КАР способствует развитию вторичной иммунной недостаточности, что усугубляет течение заболевания. Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось совершенствование методов диагностики и лечения КАР на основе изучения влияния грибов рода *Candida* на течение данной патологии.

Материалы и методы исследования

Для изучения частоты колонизации слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida* обследован 161 ребенок в возрасте от 3 до 18 лет с КАР с непрерывно-рецидивирующим течением и резистентностью к противоаллергической терапии. Дети от 3 до 7 лет составили 32,3%, от 7 до 12 лет – 31,7%, от 12 до 18 лет – 36%. Из них 85 детей имели колонизацию полости носа дрожжевыми грибами рода *Candida*, 26 детей – колонизацию плесневыми грибами (*Aspergillus*, *Penicillium*) и 50 детей – без высева грибковой микрофлоры.

Применяли комплекс методов исследования: клинические, лабораторно-инструментальные, аллергологические (аллергологический анамнез, определение общего и специфических IgE). Микологическое исследование включало в себя культуральное обследование слизистой оболочки полости носа с выделением чистой культуры гриба, обнаружение грибов рода *Candida* в мазках-отпечатках и определение в сыворотке крови циркулирующего кандидозного антигена (ЦКА).

Цитоморфологические показатели слизистой оболочки полости носа исследовали методом мазков-отпечатков с окраской по Романовскому–Гимзе. В мазке определяли процентное соотношение клеточных элементов и показатели, характеризующие фагоцитарную активность нейтрофилов – ФАН 1 (процент фагоцитирующих аутофлору нейтрофилов) и ФАН 2 (процент деструктурированных нейтрофилов, в цитоплазме которых сохранялись целые микроорганизмы).

Для изучения особенностей клинической картины КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, пациенты распределены на 2 группы. В основную группу вошли 85 детей с КАР от 3 до 18 лет, имеющих колонизацию слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida*. Группу сравнения составили 50 детей с КАР от 3 до 18 лет, не имеющих грибковой колонизации слизистой оболочки полости носа.

Результаты и их обсуждение

Проведенное микологическое обследование показало, что у 52,8% детей с КАР, имеющих непрерывно-рецидивирующее течение и резистентность к противоаллергической терапии, отмечается колонизация слизистой оболочки

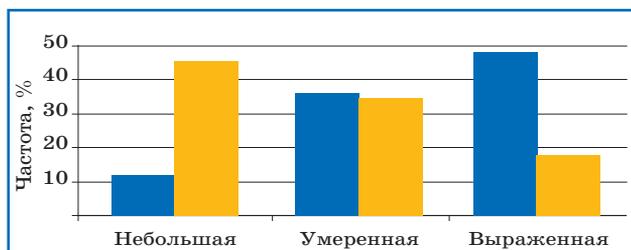


Рис. 1. Степень выраженности заложенности носа у детей с КАР. Здесь и на рис. 2: 1-й столбик – основная группа, 2-й столбик – группа сравнения.

полости носа грибами рода *Candida*. Из них у 55,3% в сыворотке крови определялся ЦКА, что свидетельствует о переходе от кандидозной колонизации к инвазивному микотическому процессу. Причем чаще встречался низкий уровень ЦКА – у 51,1%, тогда как умеренный уровень отмечался у 31,9%, а высокий – у 17%.

У детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, выявлены особенности клинической картины заболевания. Так, у детей основной группы чаще, чем в группе сравнения отмечалась выраженная заложенность носа (+++), что составило соответственно 48,2 и 18% ($p < 0,001$), тогда как небольшая заложенность носа (+), наоборот, преобладала в группе сравнения и составила 46%, в основной группе – 14,2% ($p < 0,001$) (рис. 1). В основной группе чаще встречалась постоянная заложенность носа (76,5%), тогда как в группе сравнения – периодическая (70%) ($p < 0,05$).

В основной группе детей чаще отмечалась ринорея (рис. 2) периодическая, приступообразная (74,1%), преобладали слизистые выделения (82%) белого цвета (67,1%), а в группе сравнения чаще встречались постоянные выделения (64%) водянистого характера (78%), прозрачные (90%). Задняя ринорея достоверно чаще встречалась в основной группе детей с КАР (в 43,5% случаев, в группе сравнения – в 24%, $p < 0,05$) и проявлялась стеканием слизи по задней стенке глотки, что вызывало появления кашля.

В основной группе детей с КАР зуд в носу чаще, чем в группе сравнения носил приступообразный характер (50,6 и 20%, $p < 0,001$), дети чаще жаловались на жжение в полости носа (34,1 и 16%, $p < 0,05$).

Среди общих неспецифических симптомов КАР достоверно чаще у детей основной группы встречались слабость и недомогание, чем у детей

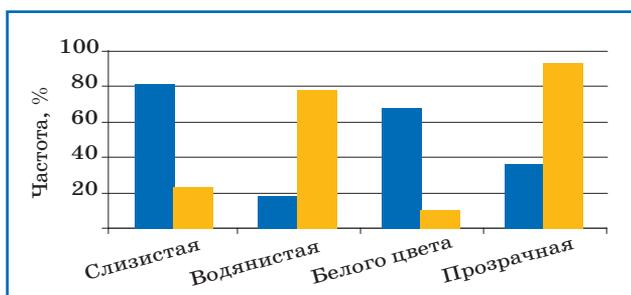


Рис. 2. Характер и цвет назального секрета у детей с КАР.

Таблица 1

Риноцитогамма детей с КАР основной группы

Показатели	Ремиссия	Обострение
Нейтрофилы, %	24,56±4,45*	8,56±2,25
Эозинофилы, %	22,67±3,23*	38,67±2,69
ФАН 1, %	1,23±0,01*	0,63±0,01
ФАН 2, %	1,76±0,01*	3,04±0,01

Здесь и в табл. 2–4: *различия достоверны внутри сравниваемых групп (p<0,05).

Таблица 2

Риноцитогамма у детей с КАР группы сравнения

Показатели	Ремиссия	Обострение
Нейтрофилы, %	59,92±3,43*	34,29±3,23
Эозинофилы, %	15,51±1,97*	39,52±2,78
ФАН 1, %	2,91±0,02*	2,52±0,01
ФАН 2, %	1,21±0,01*	1,52±0,01

сопровождалось функциональными нарушениями фагоцитов назального секрета и проявлялось в снижении количества фагоцитирующих аутофлору нейтрофилов и повышении процента деструктурированных нейтрофилов с сохраненными непереваженными микроорганизмами.

Выявленные этиологическая значимость грибов рода *Candida* при КАР и особенности местного воспалительного процесса, характеризующиеся снижением показателей противинфекционной защиты при данной патологии, требуют совершенствования терапии и включения в состав лечения антимикробных средств, обладающих фунгистатической активностью, и иммунокорректирующих препаратов.

Нами применен комплексный этапный подход для лечения КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, включающий в себя два этапа. На I этапе (в течение 7 дней) назначалась антимикробная терапия, включающая в себя ингаляционный топический препарат фузафунгин (Биопарокс, «Лаборатории Сервье», Франция), который обладает фунгистатической активностью в отношении дрожжевых грибов рода *Candida*. Препарат также оказывает выраженный противовоспалительный эффект: достоверно снижает продукцию свободных радикалов, экспрессию молекул межклеточной адгезии и продукцию фактора некроза опухоли. Таким образом, происходит уменьшение воспаления и отечности верхних дыхательных путей. Исходя из вышеизложенного, имеются все показания для назначения фузафунгина в случае грибковой колонизации слизистой оболочки полости носа у пациентов с КАР в комплексе с местной иммунокорректирующей и элиминационной терапией и антигистаминными препаратами. Фузафунгин назначался детям до 14 лет по одной ингаляции, детям с 14 лет – по две ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день.

Выявленные нарушения мукозального

группы сравнения (соответственно у 47,1 и 22%, p<0,01).

Выявлены особенности риноскопической картины при КАР, ассоциированном с грибами рода *Candida*. У больных основной группы слизистая оболочка полости носа в 64,7% случаев имела синюшный цвет, тогда как бледно-розовый – у 35,3%. В группе сравнения, наоборот, в 2,3 раза чаще встречалась бледно-розовая окраска – у 70% детей и реже синюшная – у 30%. У детей основной группы белесоватые вкрапления слизистой оболочки полости носа встречались в 2,2 раза чаще, чем в группе сравнения (соответственно 40 и 18%, p<0,001). Поверхность слизистой оболочки полости носа у детей основной группы чаще была матовая (74,1%), тогда как в группе сравнения – блестящая (68%). У детей основной группы чаще, чем в группе сравнения отмечался сильный отек нижней носовой раковины (у 36,5 и 12% соответственно, p<0,001) и преобладал слизистый секрет (82,3%) густой консистенции (65,9%), тогда как в группе сравнения – водянистый (80%) и жидкий (74%).

Итак, у детей в возрасте от 3 до 18 лет с КАР в условиях колонизации полости носа грибами рода *Candida* имеются клинические особенности заболевания. Так, у данной группы детей чаще встречается выраженная постоянная заложенность носа, тогда как ринорея, наоборот, периодическая, приступообразная, слизистого характера белого цвета. Зуд преимущественно приступообразный, пароксизмальный, в 34,1% случаев отмечается жжение в носу.

Изучение цитологического профиля мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, в сравнении с КАР без грибковой колонизации выявило существенные различия клеточного состава в периоде обострения и ремиссии (табл. 1 и 2). Так, у детей основной группы в периоде обострения отмечалась выраженная эозинофилия, однако достоверных различий по уровню эозинофилов между сравниваемыми группами не выявлено, тогда как в периоде ремиссии количество эозинофилов в назальном секрете в основной группе достоверно превышало значения группы сравнения (p<0,05).

У детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, характерно выраженное снижение количества нейтрофилов по сравнению с группой сравнения (p<0,05), как в периоде обострения, так и в ремиссии. В периоде обострения в основной группе на фоне выраженной нейтропении отмечались угнетение функционального состояния нейтрофилов и снижение количества ФАН 1 в 4 раза, а также повышение процента ФАН 2 в 2 раза по сравнению с группой сравнения.

Таким образом, при КАР, ассоциированном с грибами рода *Candida*, имеются изменения риноцитологического профиля, что проявляется эозинофилией, выраженной нейтропенией. Угнетение локального выхода нейтрофилов

иммунитета, характеризующиеся снижением показателей противомикробной защиты (нейтропения и локальное угнетение функциональной активности нейтрофилов), являются показанием к назначению иммунокорректирующих препаратов. Нами назначался иммуномодулятор Полиоксидоний (капли в нос) в суточной дозе 150 мкг (1 капля) на 1 кг веса.

Для проведения элиминационной терапии применяли изотонические солевые растворы. Из антигистаминных средств назначали препараты 2-го поколения (дезлоратадин, с 12 лет – рупатадин), обладающие антигистаминным, противоаллергическим и противовоспалительными действиями.

На II этапе пациенты получали противоаллергическую терапию КАР согласно тяжести течения. Так, при легком течении прием антигистаминных препаратов 2-го поколения, а при среднетяжелом и тяжелом КАР в комплексе с антигистаминными средствами 2-го поколения назначали антилейкотриеновые препараты (монтелукаст). Выбор данной группы препаратов связан с тем, что пациенты до этого длительно получали топические кортикостероиды (ТКС), на которые отмечалась резистентность. Кроме того, одним из побочных действий ТКС является развитие кандидоза слизистых оболочек. В связи с этим у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, нами применена альтернативная терапия антилейкотриеновыми препаратами. Назначали препарат монтелукаст в возрастных дозировках согласно инструкции до полного контроля симптомов заболевания.

Для оценки эффективности проводимой этапной терапии 80 пациентов от 3 до 18 лет с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, разделены на 2 группы. В основную группу вошли 45 детей, получающих вышеизложенную этапную терапию. В группу сравнения вошли 35 детей, получавших только противоаллергическую терапию согласно степени тяжести КАР, которая существенно не различалась между сравниваемыми группами. По полу, возрасту и клинической структуре между сравниваемыми группами статистически значимых различий не выявлено. 5 пациентов были исключены из исследования в связи с непереносимостью фузафунгина.

После завершения курса лечения пациентам с КАР проводили клиническое и микологическое обследование, а также изучение показателей риноцитогаммы. В последующем пациенты находились под наблюдением в течение 1 года.

Клиническую эффективность этапной комбинированной терапии КАР оценивали на основе общего терапевтического эффекта (ОТЭ), средней продолжительности периода обострения и ремиссии.

ОТЭ в основной группе составил 84,4%, в группе сравнения – 31,4% ($p < 0,05$). Отсутствие эффекта в группе больных, не получавших фузафунгин и иммуномодулирующий препарат,

отмечалось в 4 раза чаще, чем у детей, их получавших (соответственно 68,6 и 15,6%, $p < 0,001$).

Клиническая эффективность этапного лечения КАР у детей, имеющих колонизацию слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida*, привела к сокращению длительности периода обострения. Так, уменьшение заложенности носа и слизистых выделений, улучшение носового дыхания к 5-му дню от начала терапии имели место у 55,5% пациентов основной группы, в группе сравнения только – у 14,3%, а к 7-му дню – у 77,7 и у 25,7% соответственно. У 84,4% детей основной группы достигнута клиническая ремиссия в среднем на 18-й день от начала терапии и только у 16,6% детей отмечалось непрерывно-рецидивирующее течение КАР, что явилось показанием к назначению системных антимикотиков (назначался препарат флуконазола в дозе 3 мг/кг в течение 7 дней). В группе сравнения только у 31,4% детей достигнута клиническая ремиссия в среднем на 26-й день от начала лечения, тогда как у 68,6% детей отмечалось непрерывно-рецидивирующее течение заболевания.

После проведенного лечения в основной группе детей с КАР результаты микробиологического исследования слизистой оболочки полости носа на наличие грибов *Candida* были отрицательными в 82,2% случаев. Изучение динамики ЦКА в сыворотке крови в основной группе показало, что на фоне проводимого местного противогрибкового лечения у 46,6% детей результаты ЦКА в сыворотке крови были отрицательными, у 27,7% – понизились на 1 класс и только у 26,7% – остались на прежнем уровне.

Итак, проведенные исследования показывают высокую эффективность этапной терапии КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, с применением топического антимикробного средства фузафунгин и интраназального иммунокорректора, что не только позволяет достичь ремиссии, но и привести к сокращению периода обострения в 1,4 раза. Это связано с санацией грибов рода *Candida* (подтверждается отрицательными результатами микологического обследования), которые являются триггерным фактором, поддерживающим хроническое воспаление как аллергического, так и инфекционного генеза, что приводит к утяжелению симптомов заболевания и способствует резистентности к терапии.

На фоне проводимой терапии выявлена положительная динамика со стороны показателей риноцитогаммы. Так, у детей основной группы отмечалось снижение уровня эозинофилов в 2 раза, в группе сравнения – в 1,4 раза (табл. 3 и 4). Уровень эозинофилов в основной группе после лечения был достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Изучение динамики показателей противомикробной защиты у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, выявило, что после лечения в назальном секрете отмечается достоверное повышение

Таблица 3

Динамика показателей риноцитогаммы у детей с КАР основной группы

Показатели	До лечения	После лечения
Эозинофилы, %	38,42±2,68*	18,83±2,63
Нейтрофилы, %	8,43±2,42*	26,32±4,48
ФАН 1, %	0,63±0,01*	1,24±0,01
ФАН 2, %	3,03±0,01*	1,72±0,01

Таблица 4

Динамика показателей риноцитогаммы у детей с КАР группы сравнения

Показатели	До лечения	После лечения
Эозинофилы, %	38,74±2,89* **	26,48±2,47
Нейтрофилы, %	8,72±2,83*	23,38±4,92
ФАН 1, %	0,63±0,01*	0,19±0,01
ФАН 2, %	3,04±0,01*	1,80±0,01

процента фагоцитирующих аутофлору нейтрофилов – ФАН 1 ($p < 0,05$) и снижение процента деструктурированных нейтрофилов с неперева- ренными микроорганизмами – ФАН 2 ($p < 0,05$). Таким образом, на фоне проводимого лечения отмечается повышение активности показателей противоинфекционной защиты в слизистой оболочке полости носа у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, что проявляется активацией функциональной активности нейтрофилов в назальном секрете.

Изучение отдаленных результатов эффективности этапной терапии КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, по данным клинического наблюдения за детьми в течение 1 года, показало, что средняя длительность ремиссии в основной группе составила 9,5 месяцев, в группе сравнения – 4 месяца ($p < 0,001$), то есть увеличилась в 2,4 раза.

Заключение

Таким образом, у детей с КАР, имеющих непрерывно-рецидивирующее течение и резистентность к противоаллергической терапии, в 52,8% случаев отмечается колонизации слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida*. В условиях кандидозной колонизации полости носа имеются особенности клинической

картины заболевания и КАР характеризуется постоянной выраженной заложенностью носа ($p < 0,001$), периодической и приступообразной ринореей слизистого характера белого цвета ($p < 0,001$), пароксизмальным, приступообразным зудом в носу ($p < 0,001$), цианотичной слизистой оболочкой с матовой поверхностью и белесоватыми вкраплениями ($p < 0,001$), выраженной отечностью нижней носовой раковины ($p < 0,01$). Изучение состояния мукозального иммунитета у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, по данным риноцитогаммы, показало высокую активность маркеров аллергического воспаления, что проявляется повышением содержания эозинофилов в назальном секрете на фоне снижения противоинфекционной защиты с подавлением миграции нейтрофилов в полость носа и угнетением их функциональной активности. Этапное лечение КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, с включением в состав терапии на I этапе топического антимикробного средства с противогрибковым действием – фуза- фунгина (Биопарокс) и топического иммунокор- ректора (Полиоксидоний) в составе комплексной противоаллергической терапии показало высокую клиническую эффективность. Это проявляется положительными краткосрочными и долгосрочными результатами. Так, общий терапевтический эффект от проводимой терапии составил 84,4%, период обострения сократился в 1,4 раза. У 46,7% детей после применения топической противогрибковой терапии ЦКА в сыворотке не определялся, а у 82,2% детей результаты культурального микологического обследования были отрицательными. Длительность ремиссии увеличилась в 2,4 раза. На фоне проводимой этапной терапии, с одной стороны, отмечалось снижение активности аллергического воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа, что проявляется снижением уровня эозинофилов в назальном секрете, а, с другой стороны, имеет место повышение активности показателей противоинфекционной защиты, что проявляется активацией функциональной активности нейтрофилов в назальном секрете. Данный способ терапии может быть рекомендован к широкому применению при КАР у детей, ассоциированном с грибами рода *Candida*.

Литература

1. Балаболкин И.И., Терлецкая Р.Н., Модестов А.А. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 1: 63–67.
2. Зайцева О.В. Аллергический ринит: диагностика и лечение. Лечащий врач. 2010; 5: 28–31.
3. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, et al. Allergic rhinitis. Lancet. 2011; 378: 2112–2122.
4. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2013; 68: 1102–1116.
5. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? Allergy. 2013; 68: 1–7.
6. Ревакина В.А., Студенкова Н.В., Моносова О.Ю. Состояние верхних и нижних дыхательных путей у детей с аллергическим ринитом. Пути повышения эффективности терапии аллергического ринита у детей. Российский аллергологический журнал. 2011; 1: 71–76.
7. Батура А.П., Романенко Э.Е., Леонова А.Ю. и др. Доминирование *Staphylococcus aureus* в микробиоценозе полости носа у детей и взрослых с инфекционным аллергическим ринитом. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015; 1: 72–74.
8. Gluck U, Gebbers J. Local pathogenic bacteria in allergic rhinitis: a novel concept of its pathogenesis. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 2003; 65 (4): 202–205.
9. Erbek SS, Topal O, Cakmak O. Fungal allergy in chronic rhino sinusitis with or without polyps. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2008; 18: 153–156.
10. Тюрин Ю.А., Шапкина Е.И., Мустафин И.Г. и др. Особенности мукозального иммунитета и состояния бактериоценоза при различных формах аллергического ринита. Казанский медицинский журнал. 2013; 5: 766–770.