

## Распространенность грибковой флоры при хронической воспалительной патологии гортани

Д.м.н., проф. В.Я. КУНЕЛЬСКАЯ\*, к.м.н. С.Г. РОМАНЕНКО, к.м.н. Г.Б. ШАДРИН, с.н.с. Д.И. КРАСНИКОВА

ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» (дир. — засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф. А.И. Крюков) Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия, 117152

Цель работы — анализ распространенности и клинических особенностей ларингомикоза при хронических воспалительных заболеваниях гортани. Обследовано 430 пациентов с хроническим ларингитом, грибковая флора выявлена у 100 (23,2%) больных. Для диагностики микоза проводили микроскопию окрашенных препаратов (по методу Грама, Романовского—Гимзы), люминесцентную микроскопию и посев на элективные среды. У 98 (98%) больных выявлены дрожжеподобные грибы рода *Candida*, у 2 (2%) больных — плесневые грибы рода *Aspergillus*. У 55% больных диагностировали гиперпластическую форму грибкового ларингита. Из предрасполагающих факторов развития ларингомикоза у 56% пациентов диагностировали гастроэзофагеальный рефлюкс, 50% являлись курильщиками, 30% длительно использовали съемные зубные протезы, неправильно ухаживая за ними, 27% постоянно применяли ингаляционные кортикостероиды. Гипергликемия выявлена у 6%, а у 10% присутствовало длительное лечение антибиотиками. Разработанная схема комбинированной терапии позволила добиться элиминации грибковой флоры и улучшения клинического течения хронического ларингита у 75% больных.

Ключевые слова: ларингомикоз; диагностика, лечение; грибковый ларингит.

## The prevalence of the fungal flora in association with chronic inflammatory pathology of the larynx

V.YA. KUNEL'SKAYA, S.G. ROMANENKO, G.B. SHADRIN, D.I. KRASNIKOVA

L.I. Sverzhnevskiy Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology, Moscow Health Department, Moscow, Russia, 117152

The present article was designed to analyze the prevalence and clinical features of laryngomycosis associated with chronic inflammatory diseases of the larynx. We examined 430 patients suffering from chronic pharyngitis and found the fungal flora in 100 (23.2%) of them. Diagnostics of the fungal infection was performed by the microscopic study of the stained preparations (including the Gram method, Romanovskiy—Giemsa and fluorescent microscopy). The sowing on elective nutrient media was used. The study revealed the presence of yeast fungi (*Candida*) in 98 patients (98%) and mold fungi (*Aspergillus*) in the remaining two (2%). The hyperplastic form of fungal pharyngitis was diagnosed in 55% of the patients. We have identified the following predisposing factors for fungal laryngitis: the gastroesophageal reflux disease in 56% of the patients, smoking in 50%, the long-term use of the removable dentures with the inadequate care for them in 30%, and the consistent use of inhaled corticosteroids in 27%. Hyperglycemia was documented in 6% and the history of long-term treatment with antibiotics in 10% of the patients. The scheme for the combined antifungal therapy has been developed. Its practical application allowed to achieve the eradication of the fungal flora and to improve the clinical course of chronic laryngitis in 75% of the patients.

Keywords: laryngomycosis, diagnostics of laryngomycosis, treatment of laryngomycosis, fungal laryngitis.

В настоящее время во всем мире отмечается рост грибковых заболеваний различной локализации, в том числе и ЛОР-органов. В связи с этим проблема микотических заболеваний не теряет своей актуальности. Развитию микозов ЛОР-органов способствуют различные факторы, связанные с урбанизацией современной жизни, загрязнением окружающей среды, развитием современных медицинских технологий, появлением новых лекарственных средств [1—3]. Так, к факторам риска развития микозов ЛОР-органов относятся локальное или общее снижение иммунных свойств организма, развивающиеся вследствие перенесенной лучевой терапии, массивной антибиотикотерапии, длительного использования глюкокортикостероидных и иммуносупрессивных препаратов. Также грибковое поражение ЛОР-органов часто сопровождается различную соматическую патологию, такую как ВИЧ-инфекция и СПИД, злокачественные новообразования, заболевания системы крови, туберкулез, сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, агранулоцитоз, анемия, бронхиальная астма и др. [4—8].

Малоизученным остается вопрос о роли грибковой флоры при воспалительных заболеваниях гортани. Микозы гортани в литературе освещены недостаточно и считаются редкими заболеваниями. По данным отечественных и зарубежных авторов, среди всех микозов ЛОР-органов ларингомикоз находится на последнем месте и составляет от 5 до 18%. Основными возбудителями ларингомикоза авторы называют дрожжеподобные грибы рода *Candida* (до 80%), а также редко встречаемые плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, *Cephalosporum*, *Zygosaccharomyces*, *Mucor* [2, 6, 9]. Есть единичные сообщения о развитии ларингомикоза у иммунокомпроментированных больных, а также случаи выявления ларингомикоза у пациентов с различными тяжелыми соматическими заболеваниями и длительно получавших антибиотики, либо перенесших лучевую терапию [10, 11].

Наряду с ростом общего числа больных ЛОР-микозами, возрастает и количество больных с длительно текущим и часто рецидивирующим хроническим ларингитом.

Цель исследования — определение распространенности ларингомикоза в структуре хронических воспалитель-

ных заболеваний гортани и оценка клинико-функционального состояния гортани у больных с данной патологией.

## Пациенты и методы

За период с 2011 по 2015 г. на базе ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского нами проведено обследование и лечение 430 взрослых больных (211 мужчин и 219 женщин в возрасте от 27 до 84 лет) с различными формами хронического ларингита. У всех пациентов отмечалось затянувшееся или часто рецидивирующее течение ларингита, плохо поддающееся стандартным курсам терапии.

Всем больным, помимо тщательного сбора жалоб и анамнеза, проводили общий оториноларингологический осмотр, комплексную оценку клинико-функционального состояния гортани с применением современной эндоскопической и микроскопической техники. Также проводили клинико-лабораторные обследования, микробиологические, микологические и гистологические (при гиперпластической форме ларингита) исследования.

Для проведения микробиологического исследования отбор проб патологического материала из гортани осуществляли под местной аппликационной анестезией под контролем непрямой микроларингоскопии при помощи стерильного гортанного выкусывателя или изогнутого зонда.

Микологическое обследование проводили по разработанной методике в два этапа. Первый этап исследований включал обязательную микроскопию полученного материала в виде препаратов, окрашенных по методам Грама, Романовского—Гимзы, и люминесцентную микроскопию с калкофлюором белым. Данные методы позволяют не только выявлять грибы, но и определять наличие их активных форм, т.е. образование псевдомицелия. Вторым этапом проводили посев патологического отделяемого на селективные среды, позволяющий провести видовую идентификацию грибов. Для транспортировки отобранных образцов использовали жидкую среду Сабуро, для посевов — агар Сабуро с хлорамфениколом, агар Чапека—Докса, хромогенный агар.

Основным критерием постановки диагноза «ларингомикоз» являлось лабораторное подтверждение (титр выделенных грибов не менее  $1,0 \cdot 10^4$  КОЕ и определение в мазках активно вегетирующих грибов).

## Результаты и обсуждение

В результате проведенного обследования грибковое поражение гортани было выявлено у 100 больных из 430 обследованных, что составило 23,2%. Эти цифры говорят о большой значимости грибов как этиологического фактора в развитии хронического ларингита, т.е. почти у каждого четвертого пациента с данной патологией диагностирован микоз.

Установлено, что возбудителями ларингомикоза в подавляющем большинстве наблюдений — 98 (98%) больных — являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Плесневые грибы рода *Aspergillus* были выделены у 2 (2%) больных. Среди дрожжеподобных грибов наиболее часто встречались *Candida albicans* — 76 (76%) больных, реже встречались другие виды — *C. glabrata* (7%), *C. tropicalis* (6%), *C. krusei* (4%), *Candida* spp. (3%) и в 2% случаев — грибковые ассоциации (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*).

Оценивая клинико-функциональное состояние гортани у больных с диагностированным ларингомикозом, нами выявлены 3 основные формы данного заболевания: катаральная, гиперпластическая, атрофическая. Катаральная форма ларингита встречалась в 31% случаев и характеризовалась диффузной или ограниченной гиперемией слизистой оболочки как голосового, так и вестибулярного отделов гортани, надгортанника и черпалонадгортанных складок с наличием белесоватых налетов. В 14% случаев нами была установлена атрофическая форма микотического ларингита, характеризовавшаяся общей атрофией или субатрофией, сухостью слизистой оболочки гортани, снижением ее эластичности, наличием небольшого количества густой мокроты и в ряде случаев сухих корок в области вестибулярного и голосового отделов, усилением сосудистого рисунка голосовых складок, который имел линейный характер.

Наиболее часто (в 55% случаев) мы встречали гиперпластическую форму грибкового ларингита, для которой была характерна умеренная гипертрофия вестибулярных складок, наличие пахидермии слизистой оболочки в межчерпаловидной области, ограниченное или диффузное утолщение голосовых складок, ярко выраженный сосудистый рисунок которых в ряде случаев имел извитой характер с тенденцией к образованию клубочков, а также наличие густых белесоватых налетов на различных участках слизистой оболочки гортани.

Нами был отмечен характерный микроларингоскопический признак ларингомикоза, а именно наличие патологического отделяемого (в виде белесоватых налетов либо скоплений белесоватого слизистого отделяемого, слизистых корок) в различных отделах гортани, который, однако, не может служить критерием для постановки диагноза.

При проведении эндовидеоларингостробоскопии у больных с катаральной и атрофической формами ларингомикоза отмечали умеренное симметричное снижение амплитуды колебаний голосовых складок, при этом синхронность и выраженность вертикального компонента колебаний были сохранены. При гиперпластической форме ларингита снижение амплитуды колебаний было более выраженным, в ряде случаев наблюдалась асинхронность колебаний, снижение вертикального компонента и отсутствие смещения слизистой оболочки по свободному краю.

При проведении акустического анализа голоса нами было зарегистрировано снижение частоты основного тона до 150—175 Гц у женщин и до 120—135 Гц у мужчин, уменьшение времени максимальной фонации у женщин до 8—10, а у мужчин до 12—14 с, значительное увеличение показателей Jit, Shim, NHR.

При оценке предрасполагающих факторов развития ларингомикоза среди больных обследованной группы нами были выявлены следующие факторы: гастроэзофагеальный рефлюкс — 56%, длительный стаж курения — 50%, ношение съемных зубных протезов и неправильный уход за ними — 30%, применение ингаляционных кортикостероидов — 27%. Гипергликемия выявлена у 6%, длительное лечение антибиотиками — у 10%. У многих больных отмечено одновременное присутствие двух и более предрасполагающих факторов. Реже выявлялись такие факторы, как прием системных глюкокортикостероидов или иммуносупрессивных препаратов, тревожно-депрессивные расстройства, наличие декомпенсированной сердечно-сосудистой патологии, перенесенная интубация трахеи.

Всем больным с диагностированным грибковым ларингитом в обязательном порядке проводили противогрибковую терапию. Оптимальным методом местной терапии воспалительных заболеваний гортани является ингаляционный. Однако возможности ингаляционного введения лекарственного вещества при лечении ларингомикоза ограничены в связи с малым количеством препаратов с антифунгальным действием, разрешенных для ингаляционного применения. В связи с этим нами была разработана наиболее эффективная схема комбинированного лечения, включающая в себя применение противогрибковых препаратов как местного, так и системного действия. В качестве системной терапии мы использовали препараты флуконазол и итраконазол в дозе 50—150 и 100—200 мг/сутки соответственно. Среди препаратов местного действия, разрешенных для ингаляционного введения, противогрибковым эффектом обладает мирамистин. Мы назначали ингаляции с 0,01% раствором мирамистина продолжительностью 10 мин 2 раза в день. Также применяли ингаляцию системным антимикотиком амфотерицином В, разрешенном для ингаляционного применения, суспензию которого готовили непосредственно перед использованием, продолжительностью 10 мин, 1 раз в день. Длительность противогрибковой терапии составляла 20 дней, после чего курс обязательно повторяли через 2 нед в течение 10 дней. В ходе лечения проводились контрольные микологические исследования — на 14-е, 21-е, 30-е сутки, а также при возобновлении жалоб или ухудшении ларингоскопической картины.

Помимо противогрибкового лечения, все больные получали увлажняющие щелочные ингаляции, противотечную, противовоспалительную и симптоматическую терапию. Большое внимание уделяли максимально возможному устранению предрасполагающих факторов (противорефлюксная терапия, коррекция гликемии, замена и правильный уход за зубными протезами, ограничение курения). После проведенного курса противогрибко-

вого лечения назначали пробиотические препараты, содержащие культуры лактобактерий.

Показателями выздоровления больного считали нормализацию или стойкое улучшение ларингоскопической картины, отсутствие жалоб и элиминацию грибковой флоры, подтвержденную результатами лабораторных микологических исследований.

Повторное обследование пациентов (клиническое и лабораторное) проводили через 1, 3, 6 и 12 мес после проведенного курса лечения. Клиническая эффективность проведенного лечения заболевания была достигнута у 79% больных. У 21% больных в сроки от 3 до 12 мес были зарегистрированы рецидивы заболевания, что потребовало проведения повторного курса комбинированной противогрибковой терапии.

## Выводы

Проведенное нами исследование показало большую роль грибковой флоры в структуре хронической воспалительной патологии гортани. Установлено, что основным возбудителем ларингомикоза являются грибы рода *Candida*. Определены основные клинические характеристики, возможные предрасполагающие факторы и клинические формы ларингомикоза. Однако установленные жалобы и микроларингоскопические признаки не являются основанием для постановки диагноза ларингомикоз. Основанием для такого диагноза должно являться сочетание признаков хронического воспаления в гортани и лабораторное подтверждение наличия грибковой инфекции. Разработанный алгоритм лечения позволил добиться выздоровления или стойкой ремиссии воспалительного процесса у больных хроническим рецидивирующим ларингитом, ранее не поддающимся стандартным схемам терапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Атлас грибковых заболеваний*. Под ред. Кауфман К.А., Манделла Д.Л. Пер. с англ. Сергеева Ю.В. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [*Atlas gribkovykh zabolevanii*. Pod red. Kaufman K.A., Mandella D.L. Per. s angl. Sergeeva Yu. V. M.: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)].
2. Крюков А.И., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Эпидемиология грибковых заболеваний верхних дыхательных путей и уха. *Проблемы медицинской микологии*. 2011;13(1):28-31. [Kryukov AI, Kunelskaya VYa, Shadrin GB. Epidemiology of fungal diseases of upper respiratory tract and ear. *Problemy meditsinskoj mikologii*. 2011;13(1):28-31. (In Russ.)].
3. Крюков А.И., Туровский А.Б., Димова А.Д., Шадрин Г.Б. Микозы в оториноларингологии. *Consilium medicum*. 2004;6(4):275-279. [Kryukov AI, Turovskiy AB, Dimova AD, Shadrin GB. Fungal infections in otorhinolaryngology. *Consilium medicum*. 2004;6(4):275-279. (In Russ.)].
4. Кубанова А.А., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. *Руководство по практической микологии*. М.: Финансовый издательский дом «Деловой экспресс»; 2001. [Kubanova AA, Potekaev NS, Potekaev NN. *Rukovodstvo po prakticheskoi mikologii*. M.: Finansovyi izdatel'skii dom «Delovoi ekspress»; 2001. (In Russ.)].
5. Кулько А.Б. Спектр возбудителей глубоких микозов человека. *Онкогематология*. 2012;3:55-62. [Kulko AB. Pathogens spectrum of deep human mycosis. *Onkogematologiya*. 2012;3:55-62. (In Russ.)].
6. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Грибковое поражение верхних дыхательных путей и уха. *Доктор.Ру*. 2009;5(49):5-10. [Kunel'skaya VYa, Shadrin GB. Fungal infection of the upper respiratory tract and ear. *Doktor.Ru*. 2009;5(49):5-10. (In Russ.)].
7. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. *Грибковые инфекции*. Руководство для врачей. 2 изд. М.: Бином-Пресс; 2008. [Sergeev AYU, Sergeev YuV. *Gribkovye infektsii*. Rukovodstvo dlya vrachei. 2 izd. M.: Binom-Press; 2008. (In Russ.)].
8. Forrest LA, Weed H. Candida laryngitis appearing as leukoplakia and GERD. *Journal of Voice*. 1998;12(1):91-95. [https://doi.org/10.1016/S0892-1997\(98\)80080-5](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(98)80080-5)
9. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Красникова Д.И., Андреевкова О.А. Рациональные методы лечения кандидоза ВДП. *Успехи медицинской микологии*. 2013;11:99-102. [Kunel'skaya VYa, Shadrin GB, Krasnikova DI, Andreenkova OA. Rational treatment of candidiasis of upper respiratory tract. *Uspekhi meditsinskoj mikologii*. 2013;11:99-102. (In Russ.)].
10. Alba D, Perna C, Molina F, Ortega L, Várquez JJ. Isolated laryngeal candidiasis. Description of 2 cases and review of the literature. *Arch Bronconeumol*. 1996;32(4):205-208. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(15\)30789-4](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(15)30789-4)
11. Ganesan S, Harar RP, Dawkins RS, Prior AJ. Invasive laryngeal candidiasis: a cause of stridor in the previously irradiated patient. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology*. 1998;112(6):575-578. <https://doi.org/10.1017/S0022215100141131>