

© Мойсеєнко В.О., Никула Т.Д., Буржинська І.В., 2015

УДК 61.615.065

В.О. МОЙСЕЄНКО<sup>1,2</sup>, Т.Д. НИКУЛА<sup>1</sup>, І.В. БУРЖИНСЬКА<sup>1,3</sup>

## ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК І ВІСЦЕРАЛЬНІ КАНДИДОЗИ

V. MOYSEYENKO<sup>1,2</sup>, T. NYKULA<sup>1</sup>, I. BURZHYNskAYA<sup>1,3</sup>

## CHRONIC KIDNEY DISEASE AND VISCERAL CANDIDIASIS

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ<sup>2</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ<sup>3</sup>Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу, м. Київ<sup>1</sup>Bogomolets National medical University, Kyiv<sup>2</sup>ISI «Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine», Kyiv<sup>3</sup>Kyiv City Research Center of Nephrology and Hemodialysis, Kyiv**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, кандидоз, діагностика, лікування.**Key words:** chronic kidney disease, candidiasis, diagnostics, treatment.

**Резюме.** Нирки відіграють значну роль в обміні речовин, детоксикації організму, біотрансформації біологічно активних, лікарських та інших речовин. Основою лікування хворих на хронічну хворобу нирок, зокрема, пієлонефрит, є антибактеріальна терапія; гломерулонефриту – глюкокортикоїди, цитостатики. Наявність супутніх захворювань, цукрового діабету збільшує загальну кількість вживаних медикаментів. Часте тривале використання ліків викликає стан вторинного імунodefіциту, дисбіоз шлунково-кишкового тракту, клінічними проявами якого є кандидоз слизової порожнини рота; при прогресуванні ураження нирок, після трансплантації нирки можливе виникнення вісцеральних кандидозів. Контроль за імуносупресивною терапією, парентеральне введення протигрибкових агентів, своєчасна діагностика забезпечать профілактику розвитку кандидозів у хворих на хронічну хворобу нирок.

**Summary.** Kidneys play a significant role in metabolism, detoxification, biotransformation of dietary, medicinal and other substances. The mainstay of treatment of patients with chronic kidney disease, including pyelonephritis is antibiotic therapy; of glomerulonephritis - glucocorticoids, cytostatics. The presence of comorbidities, diabetes increases the total number of drugs used. Frequent prolonged use of drugs causes secondary immunodeficiency, gastrointestinal tract dysbiosis, clinical manifestations of which are oral mucosa candidiasis; the progression of kidney damage, kidney transplant may cause visceral candidiasis. Control of immunosuppressive therapy, parenteral infusion of antifungal agents and timely diagnosis prevent candidiasis in patients with chronic kidney disease.

Нирки відіграють значну роль в обміні речовин, детоксикації організму, біотрансформації (окислення, відновлення, розщеплення, зв'язування) біологічно активних, лікарських та інших речовин. Часта супутня гастродуоденальна патологія у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) визначається, перш за все, віком хворих, зниженою загальною резистентністю організму, якістю життя тощо. Відомо, що основою лікування хворих на ХХН, найчастіше – пієлонефриту, є антибактеріальна терапія. Проте, більшість антибіотиків є імуносупресорами, а їх часте тривале використання викликає стан вторинного імунodefіциту [1, 3, 4]. Хронічна ниркова недостатність (ХНН) супроводжується порушенням основних функцій нирок з аутоінток-

сикацією організму продуктами його життєдіяльності. У крові відзначається порушення кислотно-лужної рівноваги. В результаті наростаючого самоотруєння організму розвивається клінічна картина уремії. Диспепсичні порушення проявляються втратою апетиту, відразою до їжі, спрагою, сухістю в порожнині рота, нудотою, блювотою. Характерною ознакою є сильний свербіж шкірних покривів. Зміни слизової оболонки порожнини рота є наслідком вторинних порушень обмінного характеру, нерідко зміни обумовлені явищами диспепсії. Слизова оболонка ротової порожнини бліда, суха, легко травмується зубами або грубою їжею. Може спостерігатися потемніння слизової оболонки м'якого та твердого піднебіння, шік, губ, іноді коронкової частини зубів. Язик сухий, нерідко обкладений нальотом, неприємний запах з рота. Відзначається роздратування слинних залоз, губ, м'якого піднебіння і шік, нерідко ці зони є початковими для розвитку ерозій, тоді в порожнині рота спостерігається картина гландулярного хейліта і стоматиту з гіпореактивністю перебігу. Суб'єктивною ознакою ураження слизової являється її пекучість і біль.

Мойсеєнко Валентина Олексіївна  
mednyca@mail.ru

Ознаками дисбіозу шлунково-кишкового тракту є кандидоз слизової порожнини рота, а ознаками геморагічного діатезу – множинні геморагії на слизовій оболонці порожнини рота [1, 2, 5].

Кандидози (синоніми: кандидамікоз, кандидіаз) – хвороби, що викликаються дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Характеризується появою білих нальотів на слизовій оболонці щік, задньої стінки глотки, на язиці і еритематозно-сквамозних плям округлої форми, покритих бурими кірками на шкірі тулуба, кінцівок і великих складок. Окрім відносно сприятливого перебігу кандидозів слизових оболонок і шкіри, можливі важкі вісцеральні форми мікозу, частіше з переважним ураженням шлунково-кишкового тракту і органів дихання.

Протокол надання медичної допомоги хворим на кандидоз передбачає модель пацієнта (7.1.3). У Міжнародній класифікації хвороб МКХ-10 коди кандидозів та їх різновидностей представлені наступним чином:

МКХ-10: B37

Клас I. Деякі інфекційні та паразитарні хвороби (A00-B99)

B35-B49 – Мікози.

B 37 – Кандидоз.

B 37.2 – Кандидоз шкіри та нігтів.

B 37.0 – Кандидозний стоматит.

Пліснява слизової оболонки порожнини рота

B 37.8 – Кандидоз інших локалізацій:

Кандидозний:

- хейліт,

- ентерит.

**Етіологія.** Збудниками частіше є такі види: *Candida Albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guillierinondii*, *C. krusei*. Вони відносяться до дріжджоподібних грибів і відрізняються від справжніх дріжджів здатністю утворювати міцелій і відсутністю статевого способу відтворення, тобто відносяться до неспоруючих дріжджів. Антигени збудників наділені алергізуючими і антигенними властивостями, але титри антитіл бувають високими лише при вісцеральних кандидозах. Гриби роду кандиди нерідко виявляються як сапрофіти в мікрофлорі порожнини рота, кишечника, вагіни.

**Епідеміологія.** Дріжджоподібні гриби роду *Candida* мешкають на шкірі і слизових оболонках респіраторного та шлунково-кишкового тракту, входять до складу нормальної мікрофлори. Вони широко поширені також в природі (на фруктах, овочах, в молочних продуктах і т.д.). Захворювання виникає зазвичай в результаті ендогенної інфекції. Найчастіше це буває обумовлено *Candida Albicans*.

**Патогенез.** Кандидози розвиваються внаслідок потрапляння в тканини грибів, які є нормальними мешканцями слизових оболонок. Переходу *Candida* в паразитичний стан може сприяти дисбіоз, що виникає при призначенні антибіотиків широкого спектру дії, зниження захисних сил організму при тривалому призначенні деяких препа-

ратів (кортикостероїдів, імунодепресантів) – при лікуванні хворих на гломерулонефрит, за наявності важких захворювань (рак, хвороби крові, діабет тощо). Особливо часто кандидоз розвивається у ВІЛ-інфікованих осіб. Аспергільоз і кандидоз є найбільш частими опортуністичними інфекціями мікозної природи у хворих на СНІД. Проникнення кандид в тканини може сприяти пошкодження шкіри і слизових оболонок, наприклад, пошкодження шлунково-кишкового тракту при перфораціях виразок, травмах, хірургічних операціях, введенні катетерів в судини, при перитонеальному діалізі, внутрішньовенному введенні ліків і т.д. При вісцеральних формах кандидозу відзначаються осередки некрозу, нейтрофільної запальної інфільтрації. При вісцеральних формах найбільш часто вражаються нирки, мозок, серце, печінка, селезінка.

**Клініка.** Кандидоз слизової оболонки порожнини рота виявляється у вигляді білих нальотів (суцільних або у вигляді ізольованих ділянок) на слизовій оболонці щік, задньої стінки глотки, на язиці. Уражені місця зазвичай безболісні, але при ущільненні нальоту, утворенні тріщин може бути не різко виражена болючість в порожнині рота. При кандидозі кишечника відзначаються болі в животі, здуття кишечника, пронос, випорожнення часто містять домішки крові, можуть бути біль в області прямої кишки і свербіння в області заднього проходу. Кандидоз органів травлення зазвичай супроводжується суцільним ураженням слизових оболонок порожнини рота, стравоходу, шлунка. При ХНН на слизовій оболонці порожнини рота, червоній каймі губ і прилеглих ділянках шкіри часто з'являються висипання звичайного простого герпесу, що говорить про зниження загальних і місцевих факторів неспецифічного захисту. На майже незмінній шкірі або слизовій з'являються дрібнопухирчасті елементи, що супроводжуються пекучістю і болючістю, в подальшому на їх місці утворюються ексудативні кірки, що утрудняють відкриття рота і прийом їжі. Епітелізація вогнищ уповільнена. Зміни в порожнині рота можуть бути безпосереднім результатом ХХН (гломерулонефриту) або хронічної ниркової недостатності. Характерні суб'єктивні зміни: сухість, гіркота, неприємний присмак у порожнині рота, кровоточивість ясен, набряк слизової оболонки порожнини рота. Рідше відзначається зміна кольору слизової, яка може бути блідою або жовтувато-блідою або ціанотичною. Постійною ознакою гломерулонефриту є іктерічність твердого та м'якого піднебіння. Частою ознакою захворювання можна назвати катаральний гінгівіт (62,5% випадків), який характеризується набряком, ціанотичністю ясен, її кровоточивістю, потовщенням ясеневих сосочків. При гломерулонефриті з артеріальною гіпертензією можливий важкий перебіг запально-дистрофічного процесу в пародонті з відкладенням надясневого і підясневого зубного каменю. Характерними є

згладженість ниткоподібних сосочків язика, сухість губ, поява каріозних зубів. Афтозні ураження слизової оболонки трансформуються в виразково-некротичний процес, який нерідко супроводжується кандидозом.

При шкірному кандидозі відзначаються почервоніння, мацерація шкіри, можуть бути баланіти, свербіння в області заднього проходу, пароніхія. При локалізації на шкірі промежини або на мошонці можуть спостерігатися окремі пустульозні елементи. При хронічному шкірно-слизовому кандидозі можуть розвиватися ураження у вигляді гіперкератозу, ураженні нігтів, гніздного облісіння у поєднанні з тривалими змінами слизових оболонок. Більш глибокі ураження слизових оболонок (що нерідко відзначається при дисемінованих формах) виявляються в поширених змінах, при яких нальоти поширюються на слизові оболонки стравоходу, шлунка, трахеї, бронхів. Це супроводжується порушенням ковтання і загродинними болями. Може розвинути масивне кандидозне ураження слизової оболонки після катетеризації сечового міхура. Гематогенно-дисеміновані форми кандидозу (кандидозний сепсис) характеризуються важким перебігом, високою лихоманкою і вираженими симптомами загальної інтоксикації, що в свою чергу погіршує перебіг основного захворювання (пієлонефриту, гломерулонефриту). Лихоманка неправильного типу з повторними ознобами, які чергуються з рясним потовиділенням. Характерно наявність декількох вогнищ уражень. Часто розвиваються ураження сітківки (один або кілька вогнищ), процес поширюється на склоподібне тіло. Відзначається біль в оці, порушення зору. Гематогенне ураження легень характеризується розвитком інфільтратів. Хворих турбує сильний кашель, спочатку сухий, потім з невеликою кількістю в'язкого слизисто-гнійного харкотиння, іноді з прожилками крові. При рентгенологічному дослідженні виявляються інфільтрати, частіше в нижніх частках, схильні до злиття; нерідко спостерігається розпад з утворенням порожнин. У процес може бути залучена плевра; прикореневі лімфатичні вузли збільшені та ущільнені. При вторинному кандидозі легень (на тлі пневмонії, туберкульозу) необхідно враховувати зміну клінічної симптоматики (погіршення загального стану, поява гектичної лихоманки та ін.), що також потребує диференціальної діагностики з ускладненнями при хронічній нирковій недостатності. Кандиди можуть зумовити розвиток гнійного менінгіту та абсцесу мозку. При гематогенній дисемінації може розвинути абсцес нирок з наступною азотемією. Ураження опорно-рухового апарату виявляється у вигляді артритів, остеомиєлітів, міозитів.

Особливе місце займають кандидозні езофагіти, зокрема, у хворих після трансплантації нирки. Відомі випадки важкого *Candida*-некротичного езофагіту у інсулінозалежних діабетиків після ниркової алотрансплантації [6,7], інфекція призвела

до перфорації стравоходу і виявилася фатальною, незважаючи на агресивне медичне та хірургічне лікування.

#### Лабораторна діагностика

- клінічний аналіз крові (за необхідності дослідження повторюють 1 раз на 10 днів);
- глюкоза крові;
- аналіз сечі (2 рази);
- біохімічні дослідження функції печінки (1 раз на 10 днів при використанні препаратів системної дії);
- мікроскопічне дослідження патологічного матеріалу (зішкряби з слизової оболонки та шкіри) на гриби (встановлення діагнозу та контроль над виліковуваністю).

**Лікування.** При кандидозі ниркового походження, незалежно від того, чи інфекція поширюється гематогенним шляхом до нирок або висхідним (пієлонефрит), системна протигрибкова терапія не потрібна. Останні порівняльні дослідження показують, що флуконазол у дозі 400 мг/добу внутрішньовенно або перорально протягом як мінімум 2 тижнів так само ефективний, як амфотерицин В без токсичності, зазвичай пов'язаної з останнім. Для амфотерицину добова доза становить 0,5-0,7 мг/кг внутрішньовенно в загальній дозі 1-2 г тривалентію від 4 до 6-тижнів [7-9].

Орофарингеальний, шлунково-кишковий кандидоз можна лікувати за допомогою місцевих протигрибкових агентів (наприклад, ністатин, клотримазол, амфотерицин пероральної суспензії) або системних пероральних азолів (флуконазол, ітраконазол або позаконазол). При ураженні слизових оболонок порожнини рота застосовуються аплікації, полоскання розчинами соди, бури на гліцерині, 1% розчин цитралу, змазування аніліновими барвниками. Кандидозний езофагіт потребує системної терапії флуконазолом протягом 14-21 днів. Парентеральне лікування флуконазолом може знадобитися спочатку, якщо пацієнт не може приймати пероральні препарати. Щодня переважна протигрибкова терапія флуконазолом 100-200 мг/добу є ефективною для запобігання повторних епізодів, але повинна бути використана тільки тоді, коли почастішали рецидиви чи є синдром виснаження.

Системна антифунгальна терапія застосовується, перш за все, при розповсюдженному кандидозі, кандидозі нігтів й включає в себе застосування таких протикандидозних засобів, як флуконазол, ітраконазол, ністатин.

У випадках масивної і тривалої антибіотикотерапії, терапії кортикостероїдами та цитостатиками – одночасне призначення протигрибкових препаратів, що містять флуконазол, ністатин, ітраконазол. Неспецифічна терапія включає, перш за все, імунну терапію, вітамінотерапію, антигістамінну та десенсибілізуючу терапію, а також діету з обмеженням вуглеводів. За відсутності ефекту лікування змінюють зовнішню та антимікотичну терапію.

Посилюють терапію супутньої патології. Лікування вважається ефективним при усуненні клінічних проявів та негативному результаті мікроскопічного дослідження на гриби. Окремі реципієнти ниркового трансплантата потребують профілактичного застосування протигрибкових агентів.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. *Свінцицький А.С., Мойсеєнко В.О.* Діагностика та лікування хвороб нирок: навчально-методичний посібник. – Київ: Медкнига, 2014. – 404 с.
2. *Никула Т.Д.* Українські мало білкові страви та амінокислоти/кетокислоти в лікуванні хронічної хвороби нирок / Т.Д. Никула // Актуальні проблеми нефрології. – 2013. – Вип. 19. – С.7-22.
3. *Шифріс І.М.* Антибіотикорезистентність грам позитивної мікрофлори, виділеної у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії: поширеність і наслідки / І.М. Шифріс, І.О. Дудар, В.Ф. Крот та ін. // Український журнал нефрології та діалізу. – 2015. – N2 (46). – С. 13-21.
4. *Bassetti M.* Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit / M. Bassetti, M. Mikulska, C. Viscoli // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14 (6). – P.: 244.
5. *Collins O.* A role for the gut microbiota in IBS / O. Collins // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. – 2014 – Vol. 11 (8). – P. 497–505.
6. *Jones J.M.* Candida esophagitis in two diabetics after renal transplantation / J.M. Jones, N.R. Glass, F. O. Belzer // *Am. J. Surg.* – 1988. – Vol.155(2). – P. 311-313.
7. *Frick T.* Incidence and treatment of candida esophagitis in patients undergoing renal transplantation. Data from the Minnesota prospective randomized trial of cyclosporine versus antilymphocyte globulin-azathioprine / T. Frick, . D.S. Fryd, R.L. Goodale, R.L. Simmons, D.E. Sutherland, J.S. Najarian // *Am J Gastroenterol*. – 1994. – Vol. 89 (7). – P.1062-1065.
8. *Lalla R.V.* Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies / R.V. Lalla, L.L. Patton, A. Dongari-Bagtzoglou // *Journal of the California Dental Association*. – 2013. – Vol.41 (4). – P. 263-268.
9. *Williams D., Lewis M.* Pathogenesis and treatment of oral candidosis / D. Williams, M. Lewis // *Journal of oral microbiology*. – 2011. – Vol. 3. – [doi:10.3402 / jom. v3i0. 5771].

Надійшла до редакції 29.07.2015

Прийнята до друку 25.08.2015