

ГЛАВНЫЙ ОПОРТУНИСТ НОРМАЛЬНОЙ КИШЕЧНОЙ ФЛОРЫ — CANDIDA ALBICANS (КАНДИДОЗ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ)

Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко

Донецкий государственный медицинский университет

Ключевые слова: *Candida albicans*, кандидоз, клиника, диагностика, лечение, «Пимафуцин».

Кандидоз — патологический процесс, в основе которого лежит избыточный рост грибов рода *Candida*. Первично он локализуется в желудочно-кишечном тракте, а вторично — в других областях, в частности в слизистой оболочке женских половых органов, бронхов, в паренхиматозных органах [2, 4, 30]. Это наиболее распространенное грибковое заболевание. На его долю приходится подавляющая часть грибковых поражений пищевого тракта. Грибы рода *Candida* лидируют среди возбудителей кандидоза не только органов пищеварения, но и других глубоких микозов. На полторы сотни видов *Candida* приходится около 20 возбудителей кандидоза. Из них наиболее часто выделяют 8 видов, а среди этих 8 лидируют 4 вида: *Candida albicans* (Ca); *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* и *Candida glabrata*. Наиболее изучен Ca. Этот вид описан в 1923 г. R. Berkhout. Ранее известные виды — *Candida claussenii* и *Candida langeronii* — по результатам генетических исследований признаны синонимами Ca [3].

Широкая распространенность кандидоза закономерна с учетом того, что Ca и другие грибы рода *Candida* встречаются на слизистых оболочках и коже у большей части населения. Среди представителей рода *Candida* на долю Ca приходится до 50—80% случаев выделения из пищевого тракта и до 70% — из женских половых органов. Ca вызывает около 90% случаев поверхностного и 50—70% глубокого кандидоза [3].

Инфекции, вызываемые Ca, по природе эндогенные. Их источники являются колонии на собственных слизистых оболочках пациента. Ca можно обнаружить в воде и почве, загрязненных экскрементами человека или животных, эти же грибы загрязняют пищевые продукты, например, фрукты и овощи [3].

Candida spp. представляет собой компонент симбиотной для человека микрофлоры. Причем у 10—25% населения, не имеющего клинических симптомов грибкового заболевания, *Candida* spp. периодически выявляют в полости рта, а у 65—80% — в содержимом кишечника. В норме основным «местом обитания» *Candida* spp. в организме человека является кишечник, но в его микробной популяции доля грибов очень мала [4]. Ca чаще обнаруживают у выше- и нижележащих отделах кишечника. У 50% здоровых людей Ca выявляют в тощей кишке, у 70% и более — в ободочной и прямой [13]. В кале Ca можно обнаружить не менее чем у 70% населения. Видо-

вой состав *Candida* spp. и распространенность колонизации зависят от места проживания людей, особенностей национальной кухни, личных пищевых пристрастий, профессии и группы крови [21, 28].

Колонизацию пищевода и желудка можно предсказать по степени колонизации полости рта. Среди возбудителей кандидозного эзофагита Ca также занимает первое место. В желудке *Candida* spp. обнаруживают у 20—30% больных с патологией пищевого канала [7, 24]. Разные виды *Candida* выделяют из желчи с частотой до 50% [6, 36]. У больных с ЖКБ *Candida* spp. выявляют в желчном пузыре и общем желчном протоке (до 20% случаев), в камнях (до 5% случаев) [3, 22].

Кандидоз — оппортунистическая инфекция, то есть такая, которая развивается на фоне недостаточности иммунной защиты организма. Эта недостаточность предрасполагает не только к кандидозу, но в ряде случаев и к лимфо-гематогенной диссеминации грибов. Факторы риска развития кандидоза [4]:

- физиологический иммунодефицит — период новорожденности, ранний детский возраст, сенильный иммунодефицит, беременность, стрессы;
- врожденный иммунодефицит — синдром Дигорджи, Незелофа, Шедиака-Хигаши и др.;
- СПИД (микозы составляют 70% в структуре клинических проявлений СПИДа);
- онкологические заболевания, в т. ч. гемобластоз; химиотерапия и лучевая терапия злокачественных опухолей. У таких пациентов кандидоз объясняют подавлением иммунной защиты под влиянием противоопухолевой терапии; такое лечение угнетает также защитные функции эпителия кишечника и способствует транслокации *Candida* в другие органы, адгезии грибов к эритроцитам;
- аутоиммунные и аллергические заболевания, особенно при лечении глюкокортикостероидами;
- трансплантация органов — из-за применения иммунодепрессантов после операции;
- эндокринопатии — декомпенсированный сахарный диабет, аутоиммунный полигландулярный синдром;
- «истощающие заболевания» — шоковые состояния, алкоголизм, цирроз печени, анемия, обширные ожоги, синдром мальабсорбции, хронические инфекции, например, туберкулез. При ухудшении кровоснабжения кишечника (абдоминальный ишемический синдром) повышается транслокация грибов из

кишечника в другие ткани. Мальабсорбция и мальдигестия способствуют избыточному росту условно-патогенных, патогенных микроорганизмов, грибов в просвете кишечника;

- несбалансированное питание — недостаточное поступление белка в организм сопровождается снижением местного и общего иммунитета, повышением проницаемости кишечного барьера для *Candida* spp. [2, 30, 32];

- антибиотикотерапия — одна из наиболее частых причин развития кандидоза вообще и особенно кандидоза органов пищеварения. Длительное назначение антибактериальных препаратов, особенно широкого спектра действия, способствует нарушению микробиоценоза кишечника, подавлению нормальной микрофлоры, которая обладает антагонистическим действием по отношению к *Candida* spp. (см. ниже). Так, лечение туберкулостатическими препаратами в течение 3—4 мес способствует развитию кандидоза кишечника более чем у половины больных. Возможно также развитие идиопатической антибиотикоассоциированной диареи, которую связывают именно с кандидозом кишечника.

Кандидоз — это не только и не столько усиление колонизации органов пищеварения *Candida* spp. Это реализация вирулентных свойств грибов. Первым звеном в цепи событий, приводящим к кандидозу, является адгезия *Candida* spp. к слизистой оболочке пищеварительного тракта. Установлена четкая корреляция между способностью гриба к адгезии и его вирулентностью в эксперименте. Наибольшей способностью к адгезии обладает *Ca* [35]. Специфическая адгезия *Candida* spp. к тканям макроорганизма возможна при наличии на поверхности клетки гриба адгезинов, то есть рецепторов, распознающих компоненты этих тканей [9]. Описаны рецепторы *Ca*, связывающиеся с макромолекулами основных мембран, внеклеточного матрикса и даже с белками плазмы крови человека [3, 8]. *Candida* spp. способны к активной регуляции экспрессии рецепторов адгезии, то есть могут изменять степень адгезии и ее направленность при изменении внешних условий. Адгезины позволяют грибам закрепиться и выжить на поверхности эпителия [3].

Адгезины к молекулам эпителия, а также неспецифические факторы адгезии позволяют грибам закрепиться и выжить на поверхности эпителия. На начальных стадиях инфекции адгезины к компонентам базальных мембран и межклеточного матрикса решают задачу постепенного прикрепления гриба к все более глубоко расположенным тканям. При гематогенной инфекции адгезины к компонентам эндотелиальной стенки сосудов и затем межклеточного матрикса обеспечивают диссеминацию возбудителя через кровяное русло в разные ткани [25, 26]. В качестве защиты, препятствующей адгезии грибов к слизистой оболочке, выступает муцин — гликопротеин клеточной стенки эпителиальных клеток [3].

Кроме адгезинов, факторами, обеспечивающими жизнедеятельность клетки гриба и ее вирулентность, являются литические ферменты — протеиназы, фосфолипазы, кислая фосфотаза, липаза, гиалуронидаза, гликозидазы (расщепляют муцин). Описан гемолитический фактор *Ca* [3].

Активность протеиназ против белков покровного эпителия способствует адгезии, а затем и пенетрации гриба через слизистые оболочки и кожу. Описан эффект кавитации, при котором вокруг клетки гриба, прилежащей к эпидермису, образовывалась полость за счет действия протеиназ [33]. Разрушение муцина протеиназами обеспечивает адгезию клеток *Ca* к эпителию кишечника [19]. Активность протеиназ против белков эндотелия сосудов способствует пенетрации при диссеминированном кандидозе [3]. В качестве фактора вирулентности рассматривают также способность *Candida* spp. к быстрому образованию нитей псевдомицелия (особенно эта способность выражена у *Ca*). Вирулентность грибов зависит от их генотипа, то есть подвержена внутривидовой изменчивости [2, 4, 30].

Защита макроорганизма основывается на естественных (неспецифических факторах) и специфических факторах иммунитета, которые направлены на элиминацию возбудителя и вырабатываются в ответ на его появление [3].

К естественным факторам можно отнести разницу в физиологических условиях и в целом неблагоприятную для грибов среду организма (рН и температуру), конкуренцию с клетками микрофлоры и тканями макроорганизма, целостность барьера кожи и слизистых оболочек. Кроме того, макроорганизм располагает рядом циркулирующих в крови и секретируемых на поверхность кожи и слизистых оболочек противомикробных и противогрибковых факторов. К ним относятся трансферрин и лактоферрин, лизоцим, церулоплазмин, белки острой фазы, маннозосвязывающий протеин и другие. Дефицит некоторых из этих факторов, особенно нарушение барьера общего покрова, исчезновение конкурирующей микрофлоры и недостаточность трансферрина, сами по себе predisposing к развитию кандидоза. Однако действительно эффективная защита организма обеспечивается только средствами иммунной системы [3].

К таким средствам относится фагоцитоз. Фагоциты разных популяций являются эффекторами противогрибкового иммунитета в конечной инстанции. Макрофаги и нейтрофилы выполняют основную работу по избавлению макроорганизма от *Candida* spp. НК-клетки (естественные киллеры) способны к связыванию с клетками гриба и угнетению их роста, а также уничтожению инфицированных клеток макроорганизма. В защите от колонизации *Candida* spp. принимают участие Т-лимфоциты различных популяций, система комплемента, а также гуморальный иммунитет (и при глубоко, и при поверхностном кандидозе вырабатываются антитела, относящиеся к иммуноглобулинам всех классов) [3].

Несмотря на агрессивное влияние сложной многоуровневой системы защиты макроорганизма, грибам *Candida* spp. нередко удается противостоять этому влиянию и успешно вызывать инфекцию. Здесь больше всех преуспевает вид *Ca* — во многом благодаря своей изменчивости и широким адаптационным способностям. Смена фаз роста, существование при разных температурах и кислотности, переключение фенотипов позволяют *Ca* и некоторым другим видам *Candida* приспосабливаться к естественным защитным факторам. Динамическая струк-

тура клеточной стенки и протеиназы позволяют грибам избегать множества секретируемых противомикробных веществ, а также противостоять конкуренции бактериальной микрофлоры [3].

Так как контакт с *Candida spp.* привычен для пищеварительного тракта, то в патогенезе кандидоза органов пищеварения основную роль играет нарушение равновесия между колонизацией и защитой макроорганизма, противостоящей этой колонизации и инвазии. Для развития кандидоза недостаточно только пребывания клеток *Candida spp.* на поверхности слизистой оболочки. Необходимы определенная степень колонизации, «критическая масса» грибковых колоний. Одним из факторов, нарушающих равновесие между *Candida spp.* и защитой макроорганизма, является антибактериальная терапия, о чем уже упоминалось выше. Исчезновение бактерий с поверхности слизистой оболочки кишечника открывает грибам рецепторы адгезии. Обычно факторы, предрасполагающие к инвазии *Candida spp.*, обуславливают и более частую колонизацию. Это прежде всего иммуносупрессивная терапия [10], ВИЧ-инфекция [29], сахарный диабет [12]. Связано это не только с ослаблением иммунитета из-за основного заболевания, но и с действием лечебных средств (антибиотиков, глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов). То есть отчасти учащение развития оппортунистических инфекций, в том числе кандидоза, связано с успехами медицины, достигнутыми в лечении целого ряда заболеваний (онкологических, аутоиммунных, инфекционных и др.). Кроме того, ослабление иммунитета может быть связано с действием внешних (например, экологических) факторов [3, 4].

Высокая pH желудка препятствует росту колоний грибов, поэтому частота и степень колонизации здорового желудка меньше, чем кишечника. В связи с этим гипоацидность и ахлоргидрия способствуют развитию кандидного гастрита. Антисекреторные

средства повышают риск кандидной колонизации желудка. Инфицирование язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки происходит чаще, чем кандидная инвазия слизистой оболочки. Так, *Candida spp.* выявляют в детрите гастродуоденальных язв в 17% случаев [30-4]. Местом наиболее активной колонизации считают переходную зону между пищеводом и желудком [18]. Холевая, дезоксихолевая и хенодезоксихолевая кислоты оказывают фунгистатическое действие [5].

Выделяют два принципиально различных механизма патогенеза кандидоза органов пищеварения: инвазивный и неинвазивный кандидоз (рисунок) [4, 30].

Инвазивный кандидоз обусловлен внедрением нитчатой формы гриба *Candida spp.* в ткани. Первым этапом кандидоза (как инфекционного процесса) служит адгезия к эпителиоцитам. Затем происходит инвазия в эпителиальный слой, проникновение за пределы базальной мембраны. Этим проявлениям микробной агрессии макроскопически соответствуют эрозивно-язвенные дефекты стенки кишечника различного размера и формы, трещины, мембранные наложения (сходные с таковыми при псевдомембранозном колите), полиповидные или сегментарные циркулярные образования.

В процессе инвазии и кандидного изъязвления слизистой оболочки О.К. Хмельницкий выделяет три типа, или стадии, в зависимости от глубины инвазии. В первой стадии слизистая оболочка покрывается налетом из слущенных клеток эпителия, лейкоцитов и колоний гриба, с внедрением мицелиальных форм между эпителиальными клетками. Во второй стадии инвазия в слизистую оболочку происходит на большую глубину, с некрозом инвазированных тканей и демаркационным валом из нейтрофилов и лимфоцитов. В третью стадию отмечаются значительное изъязвление слизистой оболочки, псевдомембранозные наложения, некротические массы с мицели-

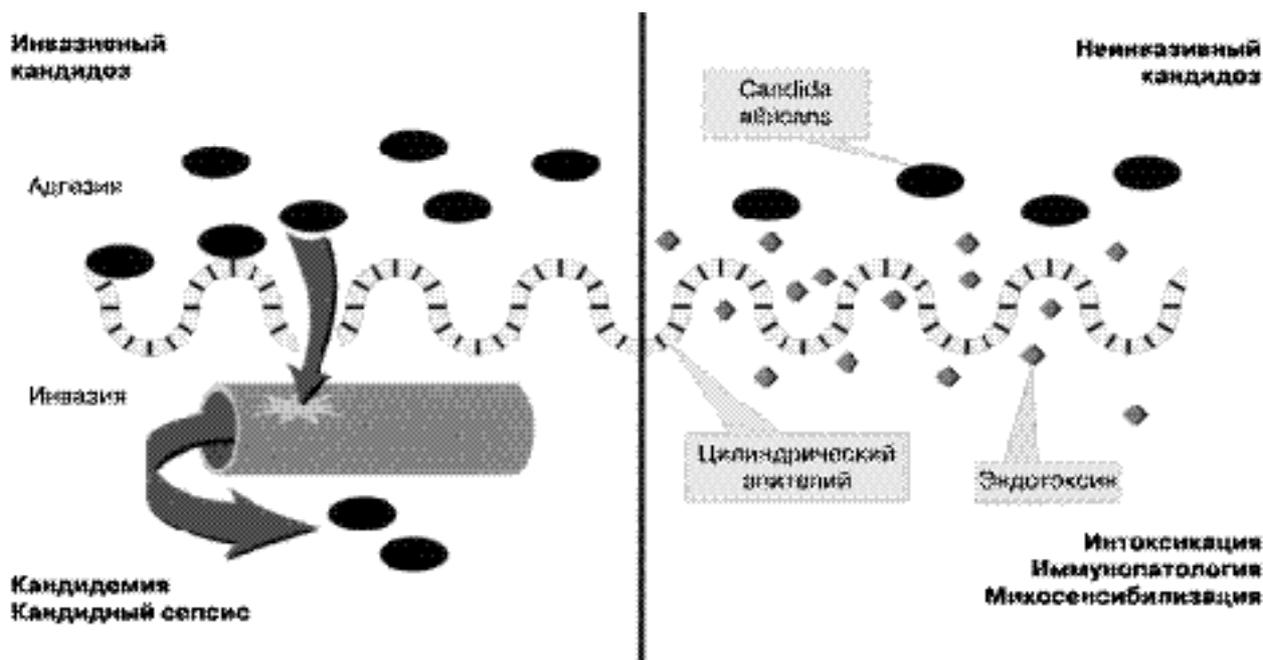


Рисунок. Патогенез кандидоза кишечника

альной инвазией в мышечную оболочку и сосуды [1]. При этом в ряде случаев, прежде всего при иммунодефиците, воспалительный инфильтрат незначителен, преобладают деструктивные изменения. При вторичном инфицировании при язвенной болезни элементы грибов находят в подслизистой оболочке дна язв [3].

При прогрессирующей инвазии возможно развитие лимфо-гематогенной диссеминации грибов (системный кандидоз с поражением слизистых оболочек других органов; генерализованный кандидоз с поражением висцеральных органов). В экспериментальной модели на животных, перорально инфицированных *Ca* в условиях иммуносупрессии, показаны первоначальное возникновение эрозий и язв слизистой оболочки в подвздошной кишке, колонизацию лимфоидных образований кишечника, их некроз и дальнейшая диссеминация. Отсутствие макроскопических изменений, по всей видимости, нельзя рассматривать как свидетельство против инвазивного кандидоза [4].

Инвазивный кандидоз чаще наблюдается в органах, выстланных многослойным плоским эпителием (полость рта, пищевод), и реже — цилиндрическим (желудок, кишечник). Вероятно, это связано с особенностями местной иммунной защиты [4].

Неинвазивный кандидоз не сопровождается превращением гриба в нитчатую форму. Наблюдается избыточный рост его колоний в просвете полого органа — кишечника. Предполагается, что важное патогенетическое значение при этом имеют нарушение полостного и пристеночного пищеварения, проникновение в системный кровоток микробных компонентов и метаболитов, развитие выраженной в той или иной степени системной иммуно-воспалительной реакции. То есть кандидоз слизистых оболочек внекишечной локализации или генерализованный кандидоз с поражением паренхиматозных органов служит проявлением транслокации грибов из просвета кишечника, где представлена основная масса этих сапрофитов. Кандидоз внекишечной локализации (например, полости рта или матки, яичников, влагалища) служит проявлением системного кандидоза, «берущего свое начало» из кишечника [4].

Классификация кандидоза органов пищеварения [3, 4]

1. Орофарингеальный (хейлит, гингивит, заеды, глоссит, стоматит, фарингит).
2. Кандидоз пищевода (осложнения — кровотечение, стриктура).
3. Кандидоз желудка:
 - диффузный (специфический эрозивнофибринозный гастрит);
 - фокальный (вторичный для язвы желудка).
4. Кандидоз кишечника:
 - инвазивный диффузный;
 - фокальный (вторичный для язвы двенадцатиперстной кишки, при неспецифическом язвенном колите);
 - неинвазивный (избыточный рост *Candida* в просвете кишечника).
5. Аноректальный:
 - инвазивный кандидоз прямой кишки;
 - перианальный кандидозный дерматит.

Симптомы кандидоза органов пищеварения неспецифичны. Так, проявления кандидного эзофагита типичны для эзофагита любой этиологии: боль при глотании, жжение за грудиной, дисфагия, редко — тошнота, рвота. Для клинической диагностики важно учитывать сочетание симптомов поражения пищевода с кандидозом полости рта и глотки, особенно у больных с «провоцирующими» кандидоз заболеваниями (СПИД и др.). При рентгенисследовании обращают внимание на утолщение и неровности контура слизистой оболочки, изъязвления, дефекты наполнения. Более информативна эзофагоскопия. По эндоскопической картине выделяют 4 степени тяжести кандидного эзофагита [11]. На ранних стадиях наблюдают отек и гиперемию эпителия, белые пленки и бляшки размером до 1 мм (1-я степень) или больше (2-я степень). Пленки кандидного налета при этом иногда принимают за скопления слизи. На поздних стадиях можно видеть изъязвление слизистой оболочки, белые полосы и бляшки, сливающиеся с участками гиперемии и изъязвления (3-я степень) и, кроме того, сужение просвета пищевода и значительное разрыхление слизистой оболочки (4-я степень). Информативность эндоскопии повышается, когда не только визуально оценивают состояние, а и делают срыв с поверхности пищевода и выполняют биопсию [3].

Кандидоз желудка диагностируют редко, так как он не имеет четких диагностических критериев. На самом деле случаи кандидоза желудка нередки, особенно у определенной категории пациентов. В частности, у больных раком желудка. Кандидоз желудка при отсутствии опухоли протекает без четких клинических проявлений или с неспецифическими «гастритическими» симптомами. При эндоскопии видны белые наслоения, изъязвления слизистой оболочки [3].

Интересной находкой может оказаться «синдром пивоварни» (*auto-brewery*), описанный японскими авторами [23]. Прием большого количества глюкозы или других сахаров, содержащихся в самых разных продуктах (например, в шоколаде и кока-коле), приводит к образованию винного спирта в желудке [38]. Сахара сбраживаются дрожжевыми грибами: разными видами *Candida*, иногда — *Saccharomyces cerevisiae*, и при значительной колонизации пищеварительного тракта могут вырабатываться большие количества алкоголя. У детей, получающих пищевые смеси, алкогольная интоксикация может приводить к внезапной смерти [3].

Клиника кандидоза кишечника неспецифична. Различные авторы расходятся во взглядах на кандидоз кишечника как на самостоятельную нозологическую единицу.

При неинвазивном кандидозе кишечника больные обычно жалуются на диарею. Так как этот симптом не поддается традиционному лечению, то больным нередко ставят диагноз раздраженной толстой кишки с преобладанием диареи [16]. Больные также жалуются на метеоризм, чувство распирания, спастическую боль в животе. Иногда может присоединяться субфебрильная температура. Однако более высокая лихорадка, примеси крови в кале, классические кишечные колики, тенезмы для неинвазивного канди-

доза кишечника не характерны. Иногда больные отмечают зуд в области заднего прохода (pruritus ani [20]). У маленьких детей наблюдается пеленочный дерматит [17]. Симптомы не уменьшаются при соблюдении различных диет, голодании и при отмене антибиотиков [34]. При колоноскопии на слизистой оболочке кишки обнаруживают белый налет, а в части случаев она вообще не изменена [3].

Оценивая диарейный синдром, сочетающийся с массивной кандидной колонизацией, следует помнить, что под действием антибиотиков происходит селекция не только грибов, но и многих бактерий и простейших, которые и могут вызвать диарею независимо от *Candida* spp. Описаны сочетания кандидной колонизации с диареей, вызванной *Campylobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Shigella*, разными штаммами *E. coli*. Это в немалой степени касается СПИДа и ВИЧ-инфекции, при которых хроническая диарея обусловлена именно негрибковой этиологией, в частности — *Cryptosporidium*, *Isospora*, микроспоридиями [3, 15].

При диагностике кандидной диареи следует учитывать факторы риска, которые описаны выше, хронический персистирующий характер диареи, исключив другие причины. Наряду с лабораторным подтверждением диагноза существенным диагностическим критерием считают быстрое улучшение после лечения противогрибковыми препаратами *ex juvantibus*.

При кандидозе кишечника, в том числе неинвазивного, могут выявлять признаки умеренной интоксикации, обострение аллергических заболеваний.

Для инвазивного фокального кандидоза характерно упорное, резистентное к традиционному лечению течение язвы двенадцатиперстной кишки или заболевания, сходного с неспецифическим язвенным колитом [4].

При диффузном инвазивном кандидозе кишечника к жалобам на боль в животе, метеоризм присоединяются появление крови и слизи в кале. Как правило, выявляют признаки системного кандидоза, а при колоноскопии — изменения по типу фибринозно-язвенного колита. При таком варианте заболевания может отмечаться лихорадка. Обычно диффузный инвазивный кандидоз протекает на фоне четко выраженных иммунодефицитных состояний (СПИД, состояние после трансплантации и др.) [3, 4].

При фокальном и диффузном инвазивном кандидозе прямой кишки больные отмечают боль, тенезмы, кровь в кале в сочетании с явлениями перианального кандидодерматита [4].

Кандидные холецистит и холангит встречаются редко, хотя описаны случаи обструкции желчных путей, связанные с выделением *Candida* spp. При этом обнаруживают камни общего желчного протока, содержащие элементы гриба и даже состоящие преимущественно из этих элементов (кандидные камни или грибковые тела желчных путей) [27]. В таких случаях развиваются классическая механическая желтуха, лихорадка, появляется боль в животе. Эти явления сопровождаются биохимическими изменениями, характерными для холестаза [14].

В ряде случаев при холециститах и холангитах из желчи вместе с различными бактериями выделяют *Candida* spp. Возможно и выделение только грибов. В любом случае обнаружение *Candida* spp. в желчи

является одной из причин неэффективного лечения холангита [37].

При диссеминированном кандидозе возможно кандидное поражение печени. Безусловно, поражение грибами желчных путей и особенно печени имеет плохой прогноз.

Принципиальное значение при диагностике кандидоза пищеварительного тракта имеют лабораторные методы. Материалом для них служат кал и мазки (соскобы) из ротовой полости, глотки, смывы со стенки пищевода, желудка, желудочное и дуоденальное содержимое, желчь. При кандидном эзофагите как высокочувствительный метод зарекомендовала себя микроскопия «слепых смывов» со слизистой оболочки пищевода [31].

Биопсию, проведенную при эзофагогастроскопии, многие авторы считают единственно достоверным подтверждением диагноза. Вместе с тем гистологическое исследование биоптата может оказаться недостаточно чувствительным. В процессе приготовления препарата элементы мицелия нередко вымываются. Посев биоптата может показать лучшие результаты. Положительный результат микроскопии и выделение культуры из пищеводных смывов имеют значение только при наличии клинических данных. В случаях кандидоза любой части пищеварительного тракта положительный результат микроскопии предпочтительнее культурального исследования, поскольку наблюдаемые элементы мицелия или множество дрожжевых клеток свидетельствуют не только о присутствии *Candida* spp., но и о значительной степени колонизации. Кроме того, следует учитывать все микробы, выделенные одновременно с *Candida* [3].

При неинвазивном кишечном кандидозе, если нет тканевого биопсийного материала, широко применяют методику посева кала на дисбактериоз, но ее результаты не отражают реального состава кишечной флоры [2, 30]. Правильный забор кишечного содержимого технически сложен.

Выделение культуры из кала не может свидетельствовать или подтверждать диагноз кандидоза желудочно-кишечного тракта. Количественные исследования (подсчет выросших колоний) могут подтвердить лишь диагноз дисбактериоза с преобладанием дрожжевой флоры. В этом случае требуется выделение более 1×10^3 – 5 КОЕ/г. Причем результаты учитываются в зависимости от типа и количества остальных выделенных микробов. Для кандидоза характерен дефицит нормобиоты кишечника (облигатная *E. coli*, бифидобактерии, лактобактерии — меньше 10^6 КОЕ/г). Как правило, обнаруживают микст-инфекцию (условно-патогенную *E. coli*, клебсиеллу, клостридии, протей, бактероиды и др.).

Абсолютным подтверждением кандидоза является обнаружение *Candida* spp. в стерильных в норме жидкостях (спинно-мозговой, перитонеальной и др.) или тканях. Желательно исследовать несколько биоптатов слизистой оболочки пищеварительного тракта. Часть биоптатов используют для гистологического исследования, а часть — для микологического. Причем материал необходимо защищать от прямых солнечных лучей, проводить микологическое исследование не позднее 1 ч после взятия при хранении

при комнатной температуре или не более 3 ч при хранении при +4°C.

Микроскопию следует проводить в нативных и окрашенных препаратах. Псевдомицелий *Candida spp.* можно выявить в мазке-отпечатке из дна язвы при окраске по Романовскому—Гимзе. Инвазирующие клетки грибов выявляют при помощи ШИК-реакции или при окраске по Гридли [3, 4]. Применяют также методы быстрой идентификации Са, так как он в 90% случаев способен образовывать ростковые трубки и короткие нити псевдомицелия в течение 2—4 ч при температуре +37°C на сыворотке крови, яичном белке. Необходимо также определять чувствительность конкретного штамма Са к антимикотическим препаратам.

Обнаружение *Candida spp.* в крови подтверждает диагноз генерализованного кандидоза, но только при наличии клинических симптомов и факторов риска. Но возможна и обратная ситуация — при наличии генерализованного кандидоза выявить грибы в крови не удается в 70% случаев [4].

Серологические методы более информативны при инвазивных микозах, однако возможны ложноположительные результаты у здоровых людей при наличии *Candida spp.* в кишечнике и при сенсibilизации антигенами грибов. Ложноотрицательные результаты серологических тестов могут отмечаться при иммунодефиците.

Для обнаружения антигенов грибов и антител к ним созданы специальные тест-системы (*Pastorex Candida*, *Platelia Candida* и др.). Используют также молекулярные методы диагностики: хроматографию (позволяет обнаружить составные части клеточной стенки *Candida spp.*), полимеразную цепную реакцию (позволяет получить из биоматериала ДНК грибов) [3].

Дифференциальный диагноз инвазивного кишечного кандидоза проводят с неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона, псевдомембранозным колитом, ишемическим колитом, злокачественными опухолями толстой кишки.

Осложнениями кандидоза кишечника могут быть перфорация, пенетрация язв, кровотечения, развитие грибкового сепсиса, генерализованного кандидоза [3].

Летальность при инвазивном кандидозе кишечника составляет 25—55%, причем у больных с выраженным иммунодефицитом кандидоз может быть основной причиной смерти [4].

Лечение кандидоза пищеварительного тракта должно включать следующие компоненты:

- коррекция фоновых факторов;
- антимикотические средства;
- эубиотики;
- энтеросептики, иммуномодулирующие средства (по показаниям);
- симптоматические средства (спазмолитики, антациды, ферментные препараты и др.).

По механизму действия большинство антимикотиков направлено против эргостерола — компонента клеточной мембраны грибов. Полиеновые антибиотики непосредственно связываются с эргостеролом, нарушая барьерную функцию мембраны [40], а препараты, принадлежащие к классам азолов, аллиламинов, морфолинов и тиокарбаматов, подавляют синтез эргостерола.

Эргостерол считается одним из важнейших компонентов клеточной мембраны грибов, по структуре и функции сопоставимый с холестерином человека. Он отвечает за целостность и текучесть мембраны, обеспечивая ее барьерную функцию и деятельность ассоциированных с мембраной ферментов. Снижение содержания эргостерола приводит к фунгистатическому эффекту, поскольку он необходим как для построения мембран дочерней клетки, так и для работы связанных с мембраной материнских ферментов (например, хитинсинтазы), которые образуют материал новых клеток [39]. Значительный дефицит эргостерола или его разрушение при непосредственной связи с противогрибковыми препаратами приводят к фунгицидному эффекту из-за дестабилизации мембраны, нарушения градиента ионов и в конечном счете — к образованию пор в мембране и потери компонентов цитоплазмы [3].

При выборе антимикотического средства следует учитывать, что они делятся на препараты с системным действием (амфотерицин В, флуконазол, интраконазол, кетоконазол) и неадсорбирующиеся антимикотические (леворин, нистатин и натамицин — «Пимафуцин»).

Выше уже шла речь о том, что источником кандидоза практически любой этиологии является кишечник, поэтому терапевтические усилия прежде всего необходимо направлять на лечение этих патологий. Оптимальным является назначение невсасывающихся средств. Для пояснения этого обстоятельства привожу цитату из работы признанного патриарха гастроэнтерологии и особенно патологии кишечника А.Р. Златкиной [2]: «...Если речь идет о кандидозе полости рта или половых органов, то очевидно, что это проявление системного кандидоза, то есть у такого пациента уже имеется кишечный кандидоз... Важно помнить, что источником высоковирулентных штаммов грибов, вызвавших поражение слизистых оболочек полости рта и половых органов, является кишечник, и без адекватного подавления грибов в нем такая терапия, как правило, бывает неудачной. Системно действующие противогрибковые средства, как правило, всасываются в верхних отделах кишечника и в нужных концентрациях не выделяются или выделяются очень кратковременно в просвет подвздошной и толстой кишок, в которых сосредоточена основная масса грибов при кишечном кандидозе. Для его устранения необходим адекватный курс невсасывающихся противогрибковых препаратов в течение 6—10 дней».

Кроме обстоятельств, сжато и четко выраженных в цитате, следует учитывать также, что системные антимикотические средства нередко вызывают побочные явления, в частности токсический гепатит. Применение же «старых» неадсорбирующихся препаратов — леворина и нистатина — часто сопровождается диспепсическими явлениями, аллергическими реакциями и токсическим гепатитом.

Препаратом выбора для лечения кандидоза пищеварительного тракта является «Пимафуцин» (натамицин). Это противогрибковый антибиотик из ряда полиенов — макролидов, продуцируемый актиномицетом *Streptomyces natalensis*. Подобно остальным полиеновым антибиотикам, натамицин связывается с

эргостеролом, нарушая проницаемость мембраны. За счет этого создается фунгистатический и фунгицидный эффект [3].

Преимущества «Пимафуцина»:

- широкий противогрибковый спектр действия (фунгистатический и фунгицидный);
- к нему чувствительны большинство патогенных дрожжевых грибов, в том числе *Са*;
- более эффективен по сравнению с нистатином;
- местное действие в просвете кишечника, отсутствие резорбции и побочных эффектов (в первые дни приема препарата *per os* возможны диспепсические явления — тошнота и послабление стула, но они не требуют отмены препарата и самостоятельно разрешаются в процессе лечения);
- единственное противопоказание к его назначению — повышенная чувствительность организма;
- к нему не развивается резистентность грибов, при многократном применении минимальная подавляющая концентрация в отношении *Са* не меняется;
- разрешен к применению в любом сроке беременности, во время лактации, у детей, в том числе новорожденных;
- в форме не только изготовления кишечнорастворимых таблеток, но и для местного применения — крема, вагинальных свечей. Это важно при системном кандидозе, источником которого является кандидоз кишечника.

Взрослым «Пимафуцин» назначают при кандидозе пищеварительного тракта, в частности кишечника, по 1 таблетке (100 мг) 4 раза в 1 сут в течение 5—10 сут.

Нистатин назначают по 250 000 ЕД 6—8 раз в 1 сут (суточная доза — от 3 000 000 ЕД) в течение 14 сут. При системном кандидозе доза нистатина может быть повышена до 4 000 000 — 6 000 000 ЕД/сут. [2]. В тяжелых случаях к неадсорбирующимся средствам добавляют препараты с системным действием (амфотерицин В и др.).

Результаты терапии оценивают по динамике клинических проявлений, данным микологического исследования. Но положительным результатом считается не исчезновение грибов, а нормализация их содержания в просвете кишки.

Как уже упоминалось выше, нередко необходимо назначать спазмолитики (в этом отношении приоритет следует отдать «Дуспаталину», так как он оказывает мощное действие на кишечник, но не вызывает общих резорбтивных эффектов), ферментные препараты (следует учитывать, что их действие при измененной рН в просвете кишки ослабляется, но все же преимущество имеет «Креон»), про-, пре-, эубиотики, антифлулаленты (препараты, содержащие диметикон, симетикон).

Одно из основных положений, которое нельзя забывать при лечении кандидоза пищеварительного тракта, — это то, что *Са* является главным оппортунистом нормальной кишечной флоры, то есть оппортунистической инфекцией. То есть при кандидозе органов пищеварения необходимо лечить фоновое заболевание, причину кандидоза. Если же фоновое заболевание еще не выявлено, то кандидоз является серьезным поводом для проведения углубленного диагностического поиска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грибковая инвазия в морфогенезе гастродуоденальных язв // *Арх. патол.*— 1989.— № 51 (7).— С. 11—15.
2. Златкина А.Р., Исаков В.А., Иваников И.О. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2001.— № 6.— С. 33—38.
3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение.— М.: Триада Х, 2001.— 472 с.
4. Шульпекова Ю.О. Кандидоз кишечника // *Рус. мед. журн.*— 2002.— Т. 4, № 1.— С. 25—29.
5. Aspects of the effect of bile salts on *Candida albicans* / S.E. Marshall, B.A. Marples, W.G. Salt, R.J. Stretton // *J. Med. Vet. Mycol.*— 1987.— Vol. 25, N 5.— P. 307—318.
6. Bernhardt H., Knoke M. Incidence of yeasts in the duodenal juice and bile // *Mykosen.*— 1977.— Vol. 20, N 9.— P. 327—338.
7. Bernhardt H. The occurrence of yeasts in the stomach of humans // *Mykosen.*— 1968.— Vol. 11, N 11.— P. 799—806.
8. Calderone R.A., Braun P.C. Adherence and receptor relationships of *Candida albicans* // *Microbiol. Rev.*— 1991.— Vol. 55, N 1.— P. 1—20.
9. Calderone R.A. Recognition between *Candida albicans* and host cells // *Trends Microbiol.*— 1993.— Vol. 1, N 2.— P. 55—58.
10. Candida carriage in the alimentary tract of liver transplant candidates / S. Kusne, D. Tobin, A.W. Pasculle et al. // *Transplantation.*— 1994.— Vol. 57, N 3.— P. 398—402.
11. Candida esophagitis: a prospective study of 27 cases / B.E. Kodsí, C. Wickremesinghe, P.J. Kozinn et al. // *Gastroenterology.*— 1976.— Vol. 71, N 5.— P. 715—719.
12. Carriage of *Candida* species in the oral cavity in diabetic patients: relationship to glycaemic control / B.M. Fisher, P.J. Lamey, L.P. Samaranayake et al. // *J. Oral Pathol.*— 1987.— Vol. 16, N 5.— P. 282—284.
13. Chevreil B. The colon, a natural reservoir for candidiasis. Therapeutic conclusions // *Med. Chir. Dig.*— 1981.— Vol. 10, N 6.— P. 541—544.
14. Common bile duct obstruction due to an intraluminal mass of candidiasis in a previously healthy child / H. Carstensen, K.O. Nilsson, S.C. Nettelblad et al. // *Pediatrics.*— 1986.— Vol. 77, N 6.— P. 858—861.
15. *Cryptosporidium* and *Candida* in pediatric diarrhea in Abidjan / G. Koffi-Akoua, M. Ferly-Therizol, M.T. Kouassi-Beugre et al. // *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales.*— 1989.— Vol. 82, N 4.— P. 451—457.
16. Dead fecal yeasts and chronic diarrhea / M. Caselli, L. Trevisani, S. Bighi et al. // *Digestion.*— 1988.— Vol. 41, N 3.— P. 142—148.
17. Effects of diaper types on diaper dermatitis associated with diarrhea and antibiotic use in children in day-care centers / R.L. Campbell, A.W. Bartlett, F.C. Sarbaugh, L.K. Pickering // *Pediatr. Dermatol.*— 1988.— Vol. 5, N 2.— P. 83—87.
18. Eras P., Goldstein M.J., Sherlock P. *Candida* infection of the gastrointestinal tract // *Medicine.*— 1972.— Vol. 51.— P. 367—379.
19. Evidence for degradation of gastrointestinal mucin by *Candida albicans* secretory aspartyl proteinase / A.R. Colina, F. Aumont, N. Deslauriers et al. // *Infect. Immun.*— 1996.— Vol. 64, N 11.— P. 4514—4519.
20. The fecal microflora in pruritus ani / S.H. Silverman, D.J. Youngs, A. Allan et al. // *Dis. Colon Rectum.*— 1989.— Vol. 32, N 6.— P. 466—468.

21. *Furman R.M., Ahearn D.G.* Candida siferrii and Candida chiropterorum isolated from clinical specimens // J. Clin. Microbiol.— 1983.— Vol. 18, N 5.— P. 1252—1255.
22. Incidence of fungal infection in extra hepatic biliary stone disease / B.K. Gupta, R. Kumar, S. Kaur, S. Khurana // Indian J. Pathol. Microbiol.— 1993.— Vol. 36, N 2.— P. 110—112.
23. Intragastrointestinal alcohol fermentation syndrome: report of two cases and review of the literature / H. Kaji, Y. Asanuma, O. Yahara et al. // J. Forensic. Sci. Soc.— 1984.— Vol. 24, N 5.— P. 461—471.
24. *Kalogeropoulos N.K., Whitehead R.* Campylobacter-like organisms and Candida in peptic ulcers and similar lesions of the upper gastrointestinal tract: a study of 247 cases // J. Clin. Pathol.— 1988.— Vol. 41, N 10.— P. 1093—1098.
25. *Klotz S.A.* Adherence of Candida albicans to components of the subendothelial extracellular matrix // FEMS Microbiol. Lett.— 1990.— Vol. 56, N 3.— P. 249—254.
26. *Klotz S.A.* Fungal adherence to the vascular component: a critical step in the pathogenesis of disseminated candidiasis // Clin. Infect. Dis.— 1992.— Vol. 14, N 1.— P. 340—347.
27. *Marcucci R.A., Whitely H., Armstrong D.* Common bile duct obstruction secondary to infection with Candida // J. Clin. Microbiol.— 1978.— Vol. 7, N 5.— P. 490—492.
28. Oral Candida carriage and blood group antigen secretor status / H. Ben-Aryeh, E. Blumfield, R. Szargel et al. // Mycoses.— 1995.— Vol. 38, N 9—10.— P. 355—358.
29. Oral carriage of Candida in healthy and HIV-seropositive persons / C.H. Hauman, I.O. Thompson, F. Theunissen, P. Wolfardt // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.— 1993.— Vol. 76, N 5.— P. 570—572.
30. *Prescott R.J., Harris M., Banerjee S.S.* Fungal infections of small and large intestine // J. Clin. Path.— 1992.— Vol. 45.— P. 806—811.
31. Prospective evaluation of blind brushing of the esophagus for Candida esophagitis in patients with human immunodeficiency virus infection / M. Bonacini, L. Laine, A.A. Gal et al. // Am. J. Gastroenterol.— 1990.— Vol. 85, N 4.— P. 385—389.
32. Protein-calorie malnutrition impairs host defense against Candida albicans / H.P. Redmond, J. Shou, C.J. Kelly et al. // J. Surg. Res.— 1991.— Vol. 50.— P. 552—559.
33. *Ray T.L., Payne C.D.* Scanning electron microscopy of epidermal adherence and cavitation in murine candidiasis: a role for Candida acid proteinase // Infect. Immun.— 1988.— Vol. 56, N 8.— P. 1942—1949.
34. Role of candida in pathogenesis of antibiotic-associated diarrhoea in elderly inpatients / P.L. Danna, C. Urban, E. Bellin, J.J. Rahal // Lancet.— 1991.— Vol. 337, N 8740.— P. 511—514.
35. *Segal E., Sandovsky-Losica H.* Adhesion and interaction of Candida albicans with mammalian tissues in vitro and in vivo // Methods Enzymol.— 1995.— Vol. 253.— P. 439—452.
36. Selective bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and Candida colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation / R.H. Wiesner, P.E. Hermans, J. Pakela et al. // Transplantation.— 1988.— Vol. 45, N 3.— P. 570—574.
37. *Thompson J., Bennion R.S., Pitt H.A.* An analysis of infectious failures in acute cholangitis // HPB Surg.— 1994.— Vol. 8, N 2.— P. 139—144.
38. *Van Lieshout A.* Chocolate and the auto-brewery syndrome // Lancet.— 1990.— Vol. 336.— P. 1131.
39. *Vanden Bossche H., Willemsens G., Marichal P.* Anti-Candida drugs. The biochemical basis for their activity // Crit. Rev. Microbiol.— 1987.— Vol. 15.— P. 57—72.
40. *Vanden Bossche H., Marichal P., Odds F.* Molecular mechanisms of drug resistance in fungi // Trends Microbiol.— 1994.— Vol. 2.— P. 393—400.

ГОЛОВНИЙ ОПОРТУНІСТ НОРМАЛЬНОЇ КИШКОВОЇ ФЛОРИ — CANDIDA ALBICANS (КАНДИДОЗ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ)

Н.Б. Губергріц, Г.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко

У статті проведено огляд літератури, що дало змогу висвітлити особливості етіології, патогенезу, клініки, діагностики і лікування кандидозу органів травлення. Розглянуто групи антимікотичних препаратів, їхній механізм дії. Особливої уваги надано перевагам «Пімафуцину» (натаміцину) при згаданій патології.

THE MAIN OPPORTUNIST OF NORMAL INTESTINAL FLORA — CANDIDA ALBICANS (CANDIDIASIS OF DIGESTIVE TRACT)

N.B. Gubergrits, G.M. Lukashovich, Y.A. Zagorenko

The article presents detailed literature review, that enabled to elucidate peculiarities of etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics and treatment of candidiasis of digestive tract. There were analyzed groups of antimycotic drugs and their pharmacodynamics. Special attention was paid to advantages of Pimafucin (natamycin).