

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ГРИБАМИ РОДА *CANDIDA*, У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Маланичева Т.Г.<sup>1</sup>, Зиатдинова Н.В.<sup>1</sup>, Закирова А.М.<sup>1</sup>, Денисова С.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва

Маланичева Татьяна Геннадьевна

E-mail: tgmal@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

У детей с рецидивирующим течением хронического гастродуоденита (ХГД) в 30,2% случаев имеет место осложненное течение заболевания кандидозной инфекцией, что подтверждается положительными результатами микологического обследования биоптатов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и обнаружением в сыворотке крови циркулирующего кандидозного антигена. При осложненных формах чаще встречается эрозивный ХГД, реже — гипертрофический и редко — поверхностный. На первом месте находятся грибы рода *Candida albicans*, на втором — *Candida kruzei*, а на третьем — *Candida stellatoidea*. При ХГД с колонизацией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки грибами рода *Candida* в 100% случаев в сыворотке крови определялся циркулирующий кандидозный антиген, что указывает на переход от кандидозной колонизации к инвазии гриба с развитием осложненного течения заболевания кандидозной инфекцией или висцеральным кандидозом. Имеется корреляция между уровнем антигенемии и сроками болезни, то есть чем тяжелее течение ХГД и больше его продолжительность, тем выше содержание сывороточного циркулирующего кандидозного антигена. Выявленная этиологическая значимость грибов рода *Candida* в формировании ХГД требует совершенствования диетотерапии (включение в состав традиционной диеты цельного новозеландского козьего молока «Амалтея») и назначения в составе комплексного лечения антимикотиков.

**Ключевые слова:** хронический гастродуоденит; грибы рода *Candida*; дети.

### SUMMARY

The recurrent chronic gastroduodenitis (CGD) in children is a complicated with *Candida* infection in 30.2% of cases.

Identified etiologic significance of fungi of the genus *Candida* in the formation of CGD requires improving the diet (inclusion in the traditional diet the whole goat milk "Amalteya" New Zealand) and including in the complex treatment of antifungals.

**Keywords:** chronic gastroduodenitis, fungi of the genus *Candida*; children.

В последние годы отмечается значительный рост частоты гастродуоденальной патологии у детей, выраженная тенденция к рецидивированию и формированию хронического процесса. Ведущая роль в развитии и прогрессировании язвенной болезни двенадцатиперстной кишки придается *Helicobacter pylori*. Однако проводимое традиционное лечение, включающее в себя современные схемы эрадикации хеликобактерной инфекции, не всегда приводят к желаемому эффекту [1–2]. Это требует изучения причин, осложняющих течение заболевания и способствующих резистентности проводимой терапии. В настоящее время в условиях экологического неблагополучия, нерационального применения антибиотиков широкое распространение получают заболевания, ассоциированные с грибами рода *Candida* [3–5].

Исходя из этого, целью работы являлось изучение клинических и эндоскопических особенностей хронических гастродуоденитов у детей, ассоциированных с грибами рода *Candida*, для разработки дифференциально-диагностических критериев данной патологии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 106 детей в возрасте от 7 до 17 лет с хроническими гастродуоденитами (ХГД), имеющими рецидивирующее течение заболевания в течение последних двух лет. У 32 пациентов отмечалась ассоциация данной патологии с грибами рода *Candida*, что составило 30,2% в структуре ХГД. Из них мальчиков — 53,1%, девочек — 46,9%. Детей в возрасте от 7 до 12 лет — 28,1%, от 12 до 17 лет — 71,9%.

Пациентам проводились углубленное клиническое обследование, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), рН-метрия, тест на *Helicobacter pylori*, определение в сыворотке крови циркулирующего кандидозного антигена (методом иммуноферментного сенсора), культуральное микологическое исследование биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки с определением чувствительности к антимикотическим препаратам.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 32 детей с ХГД, осложненными кандидозной инфекцией, поверхностная форма отмечалась у 9,3% (3 пациента), гипертрофическая — у 40,6% (13), а эрозивная — у 50,1% (16). Из обследованных детей, имеющих поверхностный гастродуоденит (22 пациента), высеив грибов рода *Candida* отмечался в 13,6% случаев, тогда как среди пациентов с гипертрофической формой (39 детей) — в 26,5%, а эрозивной (35 больных) — в 45,7%. Следовательно, колонизация слизистой оболочки грибами рода *Candida* имеет место у 45,7% больных с эрозивной формой ХГД,

у 26,5% — с гипертрофической и у 13,6% — с поверхностной (табл. 1).

Изучение видового состава грибов рода *Candida* показало (табл. 2), что при ХГД у детей вид *Candida albicans* высеивался в 65,6% случаев, *Candida kruzei* — в 34,4%, *Candida stellatoidea* — в 12,5%, *Candida tropicalis* — в 6,3%, а *Candida guilliermondi* — в 3,1%. При этом *Candida albicans* вне ассоциации с другими видами встречалась достоверно чаще (40,6%). Данный вид является наиболее частым и известным возбудителям кандидозов и по патогенности превосходит другие, но обладает наилучшей исходной чувствительностью к противогрибковым препаратам [6]. На втором месте находится изолированный высеив *Candida kruzei* (21,9%), которая менее остальных видов *Candida* чувствительна к наиболее эффективному средству лечения кандидозов — флуконазолу. На третьем месте находится *Candida stellatoidea* (12,5%), однако данный вид изолированно не высеивался, а только в ассоциации с *Candida albicans*. Причем большинство микологов относят *Candida stellatoidea* к варианту *Candida albicans* (А.Ю. Сергеев, 2001). На четвертом месте стоит *Candida tropicalis* (6,3%), которая является генетически близкой к виду *Candida albicans* и по патогенности уступает только ему, а на последнем месте — *Candida guilliermondi* (3,1%), являющаяся одним из редких возбудителей кандидоза, которая уступает по патогенности вышеперечисленным видам и является умеренно чувствительной к современным антимикотикам.

У детей с поверхностным ХГД только *Candida albicans* высеивалась в 66,7% случаев, а ассоциация *Candida albicans* и *Candida kruzei* — в 33,3%. При гипертрофическом гастродуодените чаще встречались изолированный высеив *Candida albicans* (53,8%) и *Candida kruzei* (38,5%) и редко ассоциация *Candida albicans* и *Candida stellatoidea* (7,7%). При эрозивном ХГД, так же как и при других формах, преобладал высеив *Candida albicans* (31,3%), а также довольно часто встречались ассоциации *Candida albicans* с *Candida kruzei* (18,7%) и *Candida albicans* с *Candida stellatoidea* (18,7%) и редко выявлялись *Candida tropicalis* (6,3%) и еще реже — *Candida guilliermondi* (3,1%).

Итак, при всех морфологических формах ХГД *Candida albicans* встречалась достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) и высеивалась (как в изолированном виде, так и в ассоциации с другими) в 100% случаев при поверхностном гастродуодените, в 61,5% — при гипертрофическом и в 68,7% — при эрозивном. На втором месте при всех формах находится *Candida kruzei*, которая имела место (как в изолированном виде, так и в ассоциации с *Candida albicans*) при поверхностном ХГД в 33,3% случаев, при гипертрофическом — в 38,5%, а при эрозивном — 31,2%.

Таблица 1

КОЛОНИЗАЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ГРИБАМИ РОДА <i>CANDIDA</i> ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ХГД У ДЕТЕЙ		
Морфологическая форма ХГД	Количество детей с высевом <i>Candida</i>	
	абсолютное	относительное
Поверхностный ( $n = 22$ )	3	13,6%
Гипертрофический ( $n = 49$ )	13	25,5%
Эрозивный ( $n = 35$ )	16	45,7%

Таблица 2

ВИДОВОЙ СОСТАВ ГРИБОВ РОДА <i>CANDIDA</i> ПРИ ХГД У ДЕТЕЙ, %						
Формы ХГД	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i> и <i>C. kruzei</i>	<i>C. albicans</i> и <i>C. stellatoidea</i>	<i>C. kruzei</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. guilliermondi</i>
Поверхностный ( $n = 3$ )	66,7	33,3	—	—	—	—
Гипертрофический ( $n = 13$ )	53,8	—	7,7	38,5	—	—
Эрозивный ( $n = 16$ )	31,3	18,7	18,7	12,5	12,5	6,3
Итого ( $n = 32$ )	40,6	12,5	12,5	21,9	6,3	3,1

Таблица 3

КОЛОНИЗАЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ГРИБАМИ РОДА <i>CANDIDA</i> ПРИ ХГД У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ		
Тяжесть течения ХГД	Количество детей с высевом <i>Candida</i>	
	абсолютное	относительное
Тяжелое ( $n = 34$ )	20	58,8%
Средней тяжести ( $n = 53$ )	12	22,6%
Легкое ( $n = 19$ )	—	—

Таблица 4

ВИДОВОЙ СОСТАВ ГРИБОВ РОДА <i>CANDIDA</i> ПРИ ХГД У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ				
Виды <i>Candida</i>	Количество больных с тяжелым течением		Количество больных со среднетяжелым течением	
	абс.	%	абс.	%
<i>Candida albicans</i> (в грибковой ассоциации и без)	19	95	3	25
<i>Candida albicans</i> (без грибковой ассоциации)	12	60	2	16,7
<i>Candida albicans</i> и <i>Candida kruzei</i>	3	15	1	8,3
<i>Candida albicans</i> и <i>Candida stellatoidea</i>	4	20	—	—
<i>Candida kruzei</i> (без грибковой ассоциации)	—	—	7	58,3
<i>Candida guilliermondi</i>	1	5	—	—
<i>Candida tropicalis</i>	—	—	2	16,7

На третьем месте находится *Candida stellatoidea* (которая высевалась только вместе с *Candida albicans*) при гипертрофическом (7,7%) и эрозивном (18,7%) гастродуодените. Другие виды рода *Candida* (*Candida tropicalis* — 2 пациента и *Candida guilliermondi* — 1 больной) встречались в единичных случаях только при эрозивной форме заболевания. Таким образом, при поверхностном ХГД патологический процесс вызывают только 2 вида (*Candida albicans* и *Candida kruzei*), при гипертрофическом — 3 вида (*Candida albicans*, *Candida kruzei* и *Candida stellatoidea*), а при эрозивном — 5 видов (*Candida albicans*, *Candida kruzei*, *Candida stellatoidea*, *Candida tropicalis* и *Candida guilliermondi*).

Среди 106 детей с ХГД наблюдалось 19 пациентов с легким течением (рецидивы 2 раза в год, ремиссия 6 месяцев, болевой и диспептический синдромы слабо выражены), 53 больных со среднетяжелым течением (рецидивы 3–4 раза в год, ремиссия 3–4 месяца, умеренно выражены болевой и диспептический синдромы) и 34 пациента с тяжелым течением (рецидивы 6 раз в год, ремиссия 1 месяц, резко выражены болевой и диспептический синдромы).

Дети с ХГД, ассоциированными с грибами рода *Candida*, среди пациентов с тяжелым течением заболевания составили 58,8%, со среднетяжелым — 22,8%, с легким — отсутствовали (табл. 3). В структуре тяжести течения в данной группе преобладало тяжелое течение болезни (62,5%), тогда как среднетяжелое течение составило 37,5%. В контрольной группе детей с ХГД, без кандидозной инфекции, тяжелое течение встречалось значительно реже ( $p < 0,05$ ) и составило в структуре 18,9%, тогда как среднетяжелое, наоборот, чаще — 55,4%, а на легкое течение, которое не встречалось в обследуемой группе, приходится 25,7%. Итак, присоединение кандидозной инфекции при ХГД у детей способствует утяжелению течения заболевания и развитию тяжелых форм болезни.

Культуральное микологическое обследование биоптатов слизистой оболочки пораженных участков желудочно-кишечного тракта показало, что при тяжелом течении ХГД в 95% случаев высевались грибы рода *Candida albicans* (табл. 4). Из них в 15% — в ассоциации с *Candida kruzei* и в 20% — с *Candida stellatoidea*. *Candida guilliermondi* при тяжелом течении встречалась в 5% случаев (у 1 больного). При среднетяжелом течении чаще определялась *Candida kruzei* (58,3%), реже — *Candida albicans* (25%) и *Candida tropicalis* (16,7%). Итак, присоединение *Candida albicans* способствует развитию тяжелого течения ХГД, причем как без ассоциации с другими видами (60%), так и в сочетании с *Candida kruzei* (15%) и с *Candida stellatoidea* (20%). Тогда как при среднетяжелом течении *Candida albicans* высевалась только в 25% случаев, а в ассоциации с *Candida kruzei* — в 8,3%.

Из 106 обследованных детей с ХГД продолжительность заболевания от 2 до 4 лет отмечалась

у 42 пациентов, от 5 до 7 лет — у 52, а более 7 лет — у 12.

Дети с ХГД, ассоциированными с грибами рода *Candida*, среди пациентов с длительностью болезни от 2 до 4 лет составили 19%, от 5 до 7 лет — 33,3%, а более 7 лет — 50%. В контрольной группе детей с ХГД по сравнению с обследуемой группой чаще отмечались сроки заболевания от 2 до 4 лет (90%), от 5 до 7 лет (66,7%) и более 7 лет (40,0%). Таким образом, чем продолжительнее срок от начала болезни, тем больше вероятность осложненного течения ХГД кандидозной инфекцией.

Среди пациентов с ХГД, имеющих колонизацию слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной грибами рода *Candida*, в 100% случаев в сыворотке крови определялся циркулирующий кандидозный антиген (табл. 5). При этом высокий уровень антигенемии ( $10^{-5}$ – $10^{-4}$  мг/мл) выявлялся в 15,6% случаев, умеренный ( $10^{-7}$ – $10^{-6}$  мг/мл) — в 56,3%, а низкий ( $10^{-9}$ – $10^{-8}$  мг/мл) — в 28,1%.

Имеется зависимость уровня антигенемии при ХГД от длительности заболевания (табл. 6). Так, у детей со сроками болезни от 2 до 4 лет кандидозный антиген в сыворотке крови определяется в низких (87,5%) и умеренных (12,5%) количествах. При длительности заболевания от 5 до 7 лет преобладали умеренные концентрации антигена (83,3%), а низкие (11,1%) и высокие (5,6%) встречались намного реже. При сроках заболевания более 5 лет чаще определялся высокий уровень кандидозного антигена (66,7%), реже — умеренный (33,3%). Выявлена корреляция между сроками болезни и уровнем антигенемии ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,05$ ), то есть чем больше длительность ХГД, тем выше содержание в сыворотке крови циркулирующего кандидозного антигена.

На основании полученных данных следует, что у каждого третьего ребенка с ХГД, протекающего с упорным рецидивирующим течением, отмечается осложненное течение болезни кандидозной инфекцией, что подтверждается положительными результатами микологического обследования биоптатов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и серологическими методами диагностики — обнаружением в сыворотке крови циркулирующего кандидозного антигена. Исходя из этого, представляет интерес выявить клинические и эндоскопические особенности ХГД у детей, осложненного кандидозной инфекцией. Для этого проведено сравнение клинической и эндоскопической картины у детей обследуемой группы (32 ребенка с ХГД, ассоциированными с грибами рода *Candida*) и контрольной (30 детей с хеликобактерной этиологией гастродуоденита, без наложения грибковой инфекции).

Из данных анамнеза заболевания выявлено, что у детей с ХГД, осложненными кандидозной инфекцией, в 90,6% случаев начало обострений было

Таблица 5

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО КАНДИДОЗНОГО АНТИГЕНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХГД, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ГРИБАМИ РОДА <i>CANDIDA</i>		
Уровень кандидозной антигемии	Количество антигена (мг/мл)	Количество больных (n = 32)
Высокий	$10^{-5}$ – $10^{-4}$	15,6%
Умеренный	$10^{-7}$ – $10^{-6}$	56,3%
Низкий	$10^{-9}$ – $10^{-8}$	28,1%

Таблица 6

УРОВЕНЬ КАНДИДОЗНОЙ АНТИГЕМИИ У ДЕТЕЙ С ХГД, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ГРИБАМИ РОДА <i>CANDIDA</i> , В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, %			
Уровень антигена <i>Candida spp.</i>	Количество больных со сроками болезни		
	от 2 до 4 лет	от 5 до 7 лет	более 7 лет
Высокий	—	5,6	66,7
Умеренный	12,5	83,3	33,3
Низкий	86,5	11,1	—

постепенным, ухудшение отмечалось во влажное время года (62,5%). У некоторых пациентов имели место реакции на сладкие продукты и напитки (31,3%) и кисломолочные продукты (28,1%) в виде кишечной диспепсии. Течение болезни в большинстве случаев было вялотекущим (93,8%) с неполной клинико-эндоскопической ремиссией, а больные имели резистентность к общепринятой терапии гастродуоденитов (100%).

Клинические симптомы ХГД в обследуемой группе детей в целом сходны с гастродуоденитами хеликобактерной этиологии. Однако можно выделить ряд особенностей при наслоении кандидозной инфекции.

Так, абдоминальные боли по характеру в большинстве случаев были малоинтенсивными и тупыми (90,6%), продолжительными (87,5%), усиливающиеся после приема пищи (75%) и локализовались в эпигастриальной области (40,6%) и пилородуоденальной зоне (53,1%). Из проявлений желудочной диспепсии чаще встречались тошнота (28,1%), отрыжка воздухом (25,0%) и редко по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) признаки ацидоза — изжога (6,3%) и отрыжка кислым (9,4%). Из симптомов кишечной диспепсии достоверно чаще у пациентов имел место метеоризм.

Результаты ФГДС в группе детей с ХГД, ассоциированными с грибами рода *Candida*, показали, что для данной формы заболевания характерен ряд особенностей.

Так, у детей обследуемой группы по сравнению с контрольной достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) отмечаются застойная гиперемия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (93,7%), наличие белесоватых мелкоочечных наложений (12,2%)

и эрозий (50%), а также нечувствительность к стандартной терапии (100%). На основании имеющихся изменений можно выделить эндоскопическую триаду ХГД, осложненного кандидозной инфекцией: застойная гиперемия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, белесоватые мелкоочечные наложения и резистентность к традиционной терапии. Помимо выявленных эндоскопической триады при наслоении кандидозной инфекции имели место и признаки, которые характерны для ХГД хеликобактерной этиологии: неровности рельефа слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в виде бугорков, нодулярных подслизистых выбуханий, зернистости (34,4%), а также отек (100%) и утолщение складок (40,6%).

Таким образом, у детей с рецидивирующим течением ХГД в 30,2% случаев имеет место осложненное течение заболевания кандидозной инфекцией, что подтверждается положительными результатами микологического обследования биоптатов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и обнаружением в сыворотке крови циркулирующего кандидозного антигена. При осложненных формах чаще встречается эрозивный ХГД, реже — гипертрофический и редко — поверхностный. При всех морфологических формах на первом месте находятся грибы рода *Candida albicans*, на втором — *Candida kruzei*, а на третьем — *Candida stellatoidea*. Другие виды, такие как *Candida tropicalis* и *Candida guilliermondi*, встречались в единичных случаях и только при эрозивной форме. Грибковая колонизация слизистой оболочки чаще встречалась при тяжелом течении ХГД, чем при среднетяжелом, а при легком — отсутствовала. Если при тяжелом течении болезни в 95% случаев отмечался высев

грибов рода *Candida albicans*, то при среднетяжелом чаще высевалась *Candida kruzei* (58,3%) и реже *Candida albicans* (25%) и *Candida tropicalis* (16,7%). Также чем продолжительнее сроки от начала заболевания, тем чаще высевались грибы рода *Candida*. При ХГД с колонизацией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки грибами рода *Candida* в 100% случаев в сыворотке крови определялся циркулирующий кандидозный антиген, что указывает на переход от кандидозной колонизации к инвазии гриба с развитием осложненного течения заболевания кандидозной инфекцией или висцеральным кандидозом.

Имеется корреляция между уровнем антигемии и сроками болезни, то есть чем тяжелее течение ХГД и больше его продолжительность, тем выше содержание сывороточного циркулирующего кандидозного антигена. Выявлены клинические особенности ХГД, осложненных кандидозной инфекцией: постепенное начало

обострений, ухудшение во влажное время года, реакции на сладкие и кисломолочные продукты, боли в животе малоинтенсивные, тупые, метеоризм, отсутствие признаков ацидоза, вялотекущее течение болезни с неполной ремиссией и резистентностью к общепринятой терапии. Выделена эндоскопическая триада ХГД, осложненных висцеральным кандидозом: застойная гиперемия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, белесоватые мелкоочечные наложения и нечувствительность к стандартной терапии.

Выявленная этиологическая значимость грибов рода *Candida* в формировании ХГД требует совершенствования диетотерапии (включение в состав традиционной диеты цельного новозеландского козьего молока «Амалтея») и назначения в составе комплексного лечения антимикотиков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баженов Л.Г., Перепелова И.Н. *Helicobacter pylori* и грибы рода *Candida* при гастроэнтродуоденальной патологии // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1997. — № 3. — С. 100–101.
2. Крылов А.А., Бугаев А.И., Уланова В.И. Роль грибов кандиды в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Мат. IV съезда гастроэнтерологов. — 1990. — Т. 1. — С. 341–342.
3. Палий Г.К., Иванова С.А. Грибы рода *Candida* у больных с заболеваниями органов пищеварения // Успехи в области изучения и производства антибиотиков. — 1990. — Вып. 19. — С. 117–123.
4. Узунова А.Н., Петрунин А.А., Амбровская Л.В. Клинико-морфологические особенности гастроуденита у детей, ассоциированного с кандидозной инфекцией // Проблемы мед. микол. — 2003. — № 2. — С. 49–50.
5. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза желудка // Проблемы мед. микол. — 2002. — № 2. — С. 50.
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. — М.: Триада-Х, 2001. — 472 с.