

CANDIDA SPECIES В КИШЕЧНИКЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Шевяков М.А.¹, Авалуева Е.Б.²,
Барышникова Н.В.²

¹Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии НИИ медицинской микологии Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования, Россия; ²Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

© Коллектив авторов, 2007

В статью включены современные данные о роли *Candida spp.* в развитии ряда патологических процессов у человека. Обсуждены патогенез, клинические проявления, диагностика и лечение кандидоза кишечника.

Ключевые слова: дисбиоз, *Candida*, кандидоз, кишечник, колит, натамицин

CANDIDA SPP. INTO INTESTINE: CLINICAL ASPECTS

Shevyakov M.A.¹, Avalueva E.B.²,
Baryshnikova N.V.²

¹Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology of Kashkin Research Institute of Medical Mycology of SEI APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia; ²Chair of internal medicine of the St.-Petersburg Mechnikov State Medical Academy, Russia

© Collective of authors, 2007

The contemporary data about a role of *Candida spp.* in the intestine pathology (the pathogenesis, clinical manifestations, diagnose) and candidosis treatment have been discussed in the present paper.

Key words: *Candida*, candidosis, colitis, dysbiosis, intestine, natamycin

Известно, что все многоклеточные живые организмы колонизированы мириадами микробов, составляющих автохтонную эндогенную микробиоту. Большие площади слизистых оболочек млекопитающих (например, ротовой полости, гениталий и др.) контактируют с внешней средой, и они могут заселяться разнообразными видами микроорганизмов, в особенности — в толстой кишке. Важнейшие функции кишечной микробиоты, играющей очевидную роль в физиологических и патофизиологических процессах желудочно-кишечного тракта, — это участие в метаболизме питательных веществ, поддержание обмена веществ в кишечном эпителии, «сотрудничество» в создании колонизационной резистентности к микробам-патогенам, участие в формировании местного и системного иммунного статуса макроорганизма. Известно, что кишечная микробиота человека представлена пристеночным (*mucous-associated*) и планктонным (взвешенным) пулами (фондами).

Эпителиальная поверхность желудочно-кишечного тракта человека покрыта слоем слизи, защищающей слизистую оболочку от инвазии различных патогенных микроорганизмов, побочных токсинов, конечных продуктов метаболизма, панкреатических эндопептидаз, микробных антигенов и различных других повреждающих агентов, присутствующих в просвете кишки. Муциновый гель колонизирован комплексной микробиотой (т.н. мукозоассоциированная микробиота).

Изменение качественного и количественного состава микробиоты в кишечнике называют дисбиозом.

Видовой состав микробиоты кишечника человека чувствителен к различным влияниям. Он меняется при различных патологических состояниях, связанных с иммуносупрессией (например, прием иммуносупрессивных препаратов, трансплантация органов и тканей, онкологические болезни, гемодиализ, оперативные вмешательства, радиоактивное облучение), при приеме лекарственных средств (антибиотики, глюкокортикостероидные гормоны), при длительном парентеральном питании, голодании, ишемии и гипоксии кишок, тяжелых и хронических болезнях. При этом происходит нарушение метаболических процессов в муциновом слое, что повышает его чувствительность к литическим ферментам, вырабатываемым собственной микробиотой кишки, и способствует размножению условно-патогенных и патогенных видов микроорганизмов, увеличению их представительства в кишечнике и транслокации через мезентериальные лимфатические узлы в портальный тракт, что неизбежно приводит к распространению патологического процесса.

Спектр болезней, вызываемых *Candida spp.*, достаточно широк и варьирует от поверхностных поражений слизистых оболочек до висцерального микоза. Поражение слизистых оболочек органов пищеварения, вызываемое *Candida spp.*, является частой инфекцией, особенно — у пациентов с иммунодефи-

цитными состояниями.

Во врачебной практике кандидозный дисбиоз кишечника встречается достаточно часто. Полагают также, что при системном кандидозе кишечника может служить источником инфекции, где *Candida spp.* часто обнаруживают в составе кишечной микробиоты, и поражение желудочно-кишечного тракта часто предшествует инвазивному системному кандидозу. Например, при аутопсии трупов с онкологическим заболеванием и системным кандидозом показано, что у 20% таких больных обнаружены кандидозные поражения тонкой и толстой кишок [1]. Спонтанную перфорацию слепой кишки ассоциируют с системным кандидозом у другой группы риска — недоношенных детей [2].

Несмотря на видимую связь поражения кишечника и системного кандидоза, кандидоз желудочно-кишечного тракта остается недостаточно изученным. Взаимодействие *C. albicans* со слизистой оболочкой пищеварительного тракта в полной мере не изучено, также не идентифицированы все механизмы инвазии и лимфогематогенной диссеминации. Данные научной литературы, особенно — экспериментальные, подчас противоречивы. При изучении повреждения пищеварительного тракта при оральной инокуляции *C. albicans* на биологических моделях, таких как новорожденные мыши; мыши, получавшие антибиотики или иммуносупрессивные препараты; иммуносупрессивные мыши, кролики, поросята, наблюдали связь колонизации кишечника и определенного уровня диссеминации *Candida* [3]. Выявили развитие кандидоза кожи и слизистых оболочек, интестинального кандидоза и диссеминации инфекции при оральной инокуляции *C. albicans* иммуносупрессивным пороссятам (высоко чувствительным к различным энтеральным патогенам). Причем язвенно-некротические области поражения желудочно-кишечного тракта наблюдали преимущественно в тощей кишке, и реже — в толстом кишечнике [2].

В противовес этим исследованиям продемонстрировано экспериментальное развитие системного кандидоза при оральном введении *C. albicans* иммуносупрессивным кроликам, но без повреждения кишечника. Актуален ли кандидоз кишечника как источник диссеминации инфекции у пациентов с иммунодефицитами, остается неясным. Однако заметим, что *Candida spp.*, в основном, инвазируют слизистые оболочки, представленные многослойным плоским эпителием, и поэтому в клинической практике чаще имеет место кандидоз полости рта, пищевода, влагалища, кожи. Инвазия нитчатой формы *Candida spp.* в однослойный эпителий (например, матки, бронха, кишечника) встречается значительно реже. Следует предположить, что сопротивляемость однослойного эпителия инвазии клеток *Candida spp.* выше, чем у многослойного, поэтому при иммунодефицитах проникновение гриба в «закрытые» тканевые пространства произойдет скорее вследствие, например,

орофарингеального кандидоза, а не кандидоза кишечника.

При сравнении состояния слизистой оболочки слепой кишки у мышей, получавших и не получавших лечение антибиотиками, было показано, что у мышей, которым давали антибиотики, имела место не только пенетрация *Candida spp.* в муциновый слой, но и нарушение равновесия мукозоассоциированной бактериобиоты на всем протяжении слизистой оболочки кишечника с преимущественным поражением слепой кишки.

Кандидозный дисбиоз можно представить как увеличение представительства грибов рода *Candida* в составе микробиоты желудочно-кишечного тракта на фоне устойчивого дефицита нормальной бактериобиоты. В исследованиях *in vitro* показано, что на поверхности триптозного агара лактобациллы и дрожжеподобные грибы могут образовывать смешанный газон, в составе которого *Lactobacillus plantarum* не проявляют фунгицидную активность и их рост ингибируется *Candida spp.* [4].

Развитию кандидозного дисбиоза кишечника, как варианта кандидоза слизистых оболочек, способствовала широко распространенная практика применения антибактериальной терапии, создающая условия для уничтожения естественных конкурентов грибов — бактерий, а также увеличение числа пациентов с иммунодефицитными состояниями различного генеза.

Сложность рассматриваемой проблемы усугубляется тем фактом, что до сих пор нет единства в вопросе нозологической терминологии, касающейся кандидоза кишечника. Так, нам удалось найти в литературе несколько терминов, применяемых для обозначения состояний, ассоциированных с обнаружением грибов в кишечнике: избыточный интестинальный рост *Candida*, кандида-ассоциированная диарея, кандида-ассоциированный синдром, синдром кандидозной гиперчувствительности, кандидозный энтерит (в МКБ-10), просветочный прединвазивный кандидоз или кандидоколонопатия, дисбиоз кишечника с повышенной (или избыточной) пролиферацией *Candida spp.*

Патогенез кандидоза слизистых оболочек пищеварительного тракта характеризуется последовательным прохождением всех следующих этапов — адгезии, инвазии, кандидемии, висцеральных поражений. На первом этапе микромицеты адгезируются к эпителиоцитам какого-либо участка слизистой оболочки. В исследованиях, проведенных на мышях, получавших антибиотики, показано, что *C. albicans* соединяется со слизистой оболочкой толстого кишечника, по меньшей мере, посредством пяти различных механизмов: адгезия к кишечному эпителию, адгезия к слизи, ко-адгезия к адгезированным грибам, ко-адгезия к адгезированным бактериям, встраивания в структуры слизистого геля, располагающихся выше эпителия.

В дальнейшем, дефекты в системе резистентности

микроорганизма не препятствуют внедрению (инвазии) трансформированных в псевдомицелий / мицелий микромицетов в слизистую оболочку и подлежащие ткани. Цитопения — решающий фактор, благодаря которому инвазирующиеся грибы достигают стенки сосуда, далее транслоцируются в мезентеральные лимфатические узлы, а затем, по системе портальной вены, в системный кровоток и внутренние органы [5].

Способность *Candida* spp. к адгезии и пенетрации в некоторые ткани долгое время считали основными факторами вирулентности, так как, будучи комменсалом, например, для кишечных бактерий, на слизистых оболочках клетки *Candida* могут также служить источником инвазивной инфекции [6]. Однако способность *Candida* заселять поверхности и образовывать биопленки в настоящее время считается не менее значимым признаком вирулентности гриба [7–9].

Три механизма помогают объяснить феномен транслокации *Candida* spp.: нарушение кишечной барьерной функции, избыточный рост оппортунистической микробиоты кишечника, нарушение защитных механизмов макроорганизма [10]. Уникальность сосудистой анатомии кишечника, предрасположенность к ишемии и гипоксии слизистой оболочки, нарушение моторно-эвакуаторной функции усугубляет процесс транслокации в условиях увеличения продукции токсинов и, соответственно, их резорбции [11]. Массивное перемещение грибов из кишечника в условиях нарушенного интестинального кровотока приводит к развитию кандидемии. Кандидемия, в отсутствие адекватного лечения, приводит к образованию очагов инвазивного кандидоза в висцеральных органах — легких, эндокарде, печени, центральной нервной системе.

Все же клинически феномен роста грибов в кишечнике может представлять собой либо носительство, либо дисбиоз или специфический вариант воспаления слизистой оболочки кишечника — кандидозный колит, обусловленный пролиферацией преимущественно нитчатых форм гриба в ткани кишечника. Иногда эти отдельные клинические формы представляют соответствующие этапы развития кандидозной инфекции.

Candida spp. широко распространены в окружающей среде, часто контаминируют продукты питания, питьевую воду, кожу и слизистые оболочки лиц-носителей, что делает контакт человека с *Candida* spp. ординарным фактом [12]. Дальнейшая судьба микромицетов, проникнувших в «открытые системы» макроорганизма (т.е. на кожу и слизистые оболочки), определяется состоянием системы антифунгальной резистентности последнего.

Candida spp. как типичные возбудители оппортунистической инфекции проявляют свой патогенный потенциал при условии нарушений в системе антимикробной резистентности хозяина. Факторы патогенности микромицетов *Candida* spp. можно представить в следующем виде [13–15]:

- способность к адгезии на тканях хозяина;

- способность к трансформации дрожжевых клеток в псевдомицелий;
- микогенная сенсibilизация за счет алкогольдегидрогеназы и кислого Р2-протеина;
- синтез гидролитических ферментов, таких как секретлируемые аспартил-протеиназы и фосфолипазы, вызывающих повреждение тканей хозяина;
- фенотипическая изменчивость, которая может играть роль в процессах адаптации грибов к различным анатомическим нишам хозяина;
- иммуномодуляторные действия, повреждающие эффективность систем антимикробной резистентности хозяина;
- токсигенность за счет гемолизина и эндотоксинов;
- подавление облигатной бактериобиоты слизистых оболочек хозяина и формирование микстинфекции.

При оптимальных реакциях противoinфекционной защиты хозяина клетки микромицетов будут уничтожены или после короткого присутствия элиминированы во внешнюю среду (т.н. спонтанная элиминация или транзитное кандидоносительство). При относительно легких поломках в системе антифунгальной резистентности макроорганизма (в основе которых чаще лежит дисбиоз) грибы могут колонизировать обширные площади «открытых систем» с формированием т.н. персистирующего кандидоносительства, или колонизации. Принципиально возможно возникновение клинически значимой микогенной сенсibilизации в результате персистенции антигенных структур гриба на/в слизистой оболочке человека. При выраженных нарушениях в системе антифунгальной резистентности организма (иммунодефицитных состояниях) возможна трансформация микромицетов в псевдомицелиальную форму и внедрение грибов в ткани микроорганизма, что, собственно, и определяет развитие кандидоза. Таким образом, микогенная сенсibilизация и аллергия к *Candida* spp. могут сформироваться как при кандидозе, так и при колонизации слизистых оболочек макроорганизма [16].

Антигены *Candida* spp. обладают также аллергенными свойствами. Протеин-содержащие компоненты клетки микромицетов (цитоплазматические белки, алкогольдегидрогеназа, кислый Р2-протеин) индуцируют преимущественно развитие немедленного (I) и замедленного (IV) типов аллергических реакций, гликопротеины клеточной стенки в большей степени стимулируют синтез нереагиновых антител и могут вызывать иммунокомплексный (III) тип реакции [17].

Умеренная сенсibilизация к аллергенам *Candida* spp. — довольно распространенное явление. В то же время повышенный уровень специфических реактивных антител к *Candida* spp. у больных, страдающих различными аллергиями, также отмечают ча-

сто. Например, у больных бронхиальной астмой сенсибилизацию к антигенам дрожжеподобных грибов обнаруживают в 10–55% случаев [18, 19].

Положительные результаты радиоаллергосорбентного теста с аллергенами *Candida* spp. были выявлены у 22% больных с атопическим дерматитом [20]. У 25% больных, страдающих хронической крапивницей, выявляют повышенный уровень реагиновых антител к *Candida* spp. [21].

Сложным остается вопрос о влиянии сенсибилизации к *Candida* spp. на течение аллергических заболеваний. Суммируя литературные данные и собственные наблюдения, можно указать на четыре звена патогенеза кандидоза кишечника, отягощающих течение аллергозов и псевдоаллергических заболеваний:

- сенсибилизация к аллергену *Candida* spp.;
- индукция псевдоаллергических реакций за счет повышения внутрикишечной концентрации биологически активных веществ и продуктов аномальной ферментации, дестабилизирующих мембрану иммунокомпетентных клеток;
- нарушение инактивации внутрикишечного гистамина облигатной микробиотой кишечника, подавляемой избыточным ростом *Candida* spp.;
- ухудшение качества жизни больного при дисбиозе в целом.

Инвазивный кандидоз кишечника, связанный с трансформацией дрожжевых клеток в псевдомицелий и внедрением последнего в ткани кишечника, развивается у больных с глубокими иммунодефицитными состояниями. В группе риска по инвазивному кандидозу находятся больные, длительно получающие терапию системными глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами, лица с генетически детерминированными иммунодефицитами [21]. Клиническая картина при инвазивном кандидозе кишечника характеризуется тяжелым состоянием больного, выраженной интоксикацией, абдоминальным болевым синдромом, диареей (но не всегда!), лихорадкой. При эндоскопическом исследовании выявляют выраженный эрозивно-фибринозный колит. При морфологическом исследовании слизистых оболочек обнаруживают нитевидные формы *Candida* spp. Инвазивный кандидоз кишечника у иммунокомпетентных субъектов маловероятен.

Течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК) или язвенного колита также может осложниться кандидозом. При этом инвазия псевдомицелия *Candida* spp. происходит исключительно в участках кишечника, депителизированных вследствие основного заболевания. Такие формы поражения называют фокальными [22].

Однако в практике терапевта часто встречается дисбиоз кишечника с избыточным ростом *Candida* spp. Этот вариант заболевания не связан с трансформацией грибов в нити псевдомицелия и внедрением в слизистую оболочку кишечника. Около 36% всех

дисбиозов кишечника протекают с избыточным интестинальным ростом *Candida* spp. [23]. При кандидозном дисбиозе кишечника состояние больных, как правило, удовлетворительное. Симптомы заболевания: вздутие живота, умеренный абдоминальный дискомфорт, изменения в консистенции и частоте стула (обычно стул кашицеобразный, чаще 2–3 раз в сутки), признаки умеренной интоксикации и тенденция к обострению аллергических и псевдоаллергических заболеваний [24–26].

В чем разница между терминами «дисбиоз кишечника с повышенной пролиферацией грибов рода *Candida*» и «синдром раздраженного кишечника»? Общность этих нозологических единиц состоит в отсутствии выраженных морфологических изменений кишечника, но патогенез и лечение их существенно разнятся. По-видимому, определенная часть больных с синдромом раздраженного кишечника страдают дисбиозом, и коррекция последнего улучшает качество их жизни.

Важно отметить, что кандидоз слизистых оболочек часто протекает как микст-инфекция. Это происходит из-за того, что дисбактериоз облигатных бифидумбактерий и лактобацилл создает условия для адгезии на слизистой оболочке кишечника не только дрожжеподобных грибов, но и условно-патогенной бактериобиоты. Так, частота микст-инфекции при дисбиозе кишечника с повышенной пролиферацией грибов рода *Candida* составляет 63%. При этом чаще обнаруживают их ассоциацию со значительным количеством условно-патогенных бактерий с так называемым протеолитическим основным путем метаболизма — *Escherichia coli*, *Listella*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Bacteroides*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Колонизация кишечника условно-патогенными бактериями существенно повышает риск бактериальной сенсибилизации у больных с аллергозами.

У 14,6% пациентов с кандидозом кишечника обнаруживают повышение уровня сывороточных IgE-антител к *Candida* spp., что достоверно выше, чем в контрольной группе (5,5%) [14].

Заподозрить кандидозное поражение кишечника можно по наличию характерных факторов риска (см. выше). К факторам риска кандидоза пищеварительного тракта относят: новорожденных (недоношенные дети, дети со сниженной массой тела), старческий возраст, лечение антибактериальными препаратами и глюкокортикостероидами, интенсивную цитостатическую полихимиотерапию, лучевую терапию, сахарный диабет и другие заболевания эндокринной системы, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), гемодиализ, тяжелые и хронические истощающие заболевания, нарушения трофологического статуса, генетически детерминированные иммунодефициты. Сочетание особых факторов, таких как массивная колонизация кишечника *Candida* spp. при лечении широкого спектра антибиотиками, применение третьей генерации це-

фалоспоринов, а также антибиотиков, интенсивно концентрирующихся в собственной пластинке кишечника, первичное повреждение кишечника, гипохлоридрия желудка, снижение кишечной перистальтики, цитотоксическая химиотерапия, длительное парентеральное питание могут привести к развитию кандидемии [27–29].

Клинические варианты течения кишечного дисбиоза и связь их с факторами риска представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Варианты проявления роста *Candida spp.* в кишечнике

Вариант	Основной патогенетический признак	Предрасполагающие факторы
Кандидоносительство	Ограниченное и/или не ограниченное по времени	65-80% общей популяции
Дисбиоз кишечника с избыточным ростом <i>Candida spp.</i>	Избыточный персистирующий рост микромицетов в просвете кишечника на фоне дефицита нормобиоты.	Терапия широкоспектральными антибиотиками, острые кишечные инфекции, ферментные энтеропатии.
Кандидозный колит	Трансформация гриба в псевдомицелий и инвазия тканей кишечника на фоне цитопенического синдрома с развитием воспалительных изменений кишечной стенки разной степени тяжести.	СПИД / ВИЧ-инфекция, высокодозная полихимиотерапия, генетически детерминированные иммунодефициты, инсулинозависимый сахарный диабет, гемодиализ, трансплантация органов, неспецифический язвенный колит, колоректальный рак.

Интересен анализ изменений кишечной микробиоты у пациентов с язвенной болезнью, получающих хеликобактер-эрадикационную терапию первой линии (два антибактериальных препарата – амоксициллин и кларитромицин в сочетании с блокатором протонной помпы). У всех больных до лечения определяли изменения микробиоты толстой кишки разной

степени выраженности. Средние значения показателей находились в пределах референтных значений, но изменения наблюдали в качественном и количественном составе *E. coli* (*E. coli* с измененными ферментативными свойствами выявляли у 70% пациентов). Условно-патогенные микроорганизмы определяли у 15% пациентов, преимущественно различные стафилококки и *Enterobacter spp.*, *Candida spp.* — у 4 пациентов (1%). После проведенного лечения нарушения кишечного микробиоценоза усугубились: отмечали снижение уровня лактобацилл, кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами (ухудшение показателя имело место у 70% больных), наблюдали увеличение количества эшерихий с измененными свойствами, сохранялись гемолитические микроорганизмы, увеличилось количество *Candida spp.* и другой условно-патогенной микробиоты. Условно-патогенные бактерии, такие как *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, были выделены после лечения у 26% пациентов, причем у всех больных отмечали сочетание как минимум двух оппортунистических микроорганизмов. Представительство *Candida spp.* возросло до 30%, то есть у каждого третьего пациента в фекалиях определяли данный оппортунистический микроорганизм. При оценке сочетаний *Candida spp.* и других условно-патогенных микроорганизмов, у 8 пациентов из 12, имеющих увеличение представительства грибов в кишечнике, высевали чаще сочетания трех представителей условно-патогенной микробиоты и грибов [30]. Полученные данные отражены на рисунке.

Механизмы формирования микст-инфекции при кандидозе кишечника сложны и мало изучены. По-видимому, в основе формирования таких поражений лежат:

- во-первых, взаимное усиление патогенности

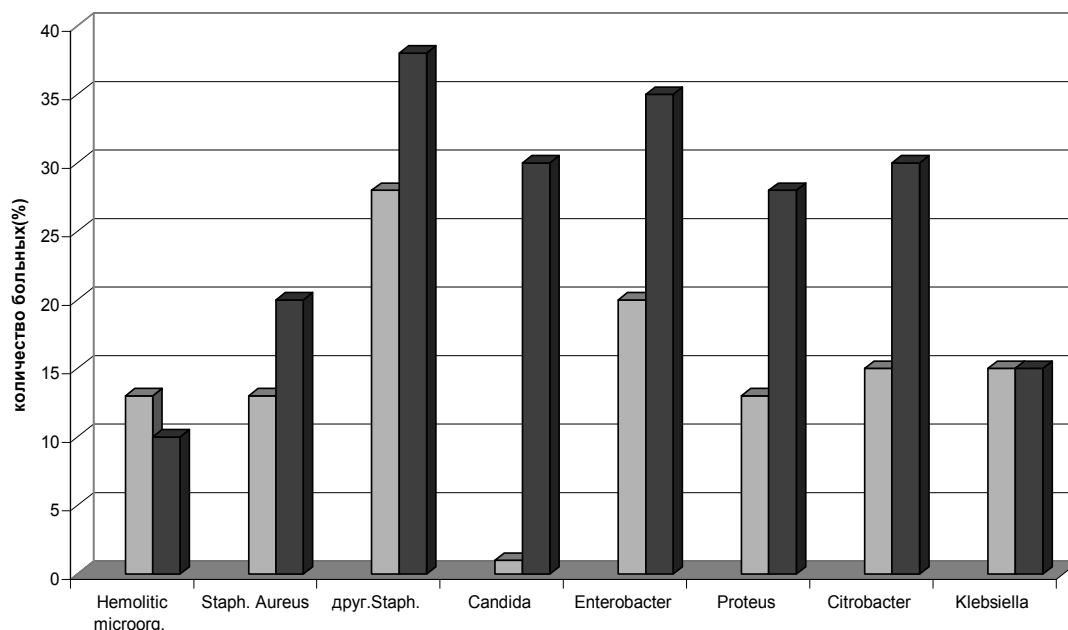


Рис. Количество больных с увеличением представителей условно-патогенной микробиоты до и на фоне проведения эрадикационной терапии
□ — до, ■ — на фоне

- оппортунистических грибов и бактерий;
- во-вторых, угнетающе влияние микромицетов на местный иммунный статус;
- в-третьих, угнетающее влияние микромицетов на облигатную микробиоту кишечника, активизирующее рост различных представителей оппортунистической бактериобиоты.

При изучении различных симптомов и заболеваний более чем у 300 больных показано, что достоверно чаще дрожжеподобные грибы обнаруживали в стуле больных кандидозным вульвовагинитом, с пищевой аллергией и аллергиями в целом, а также у курильщиков [31]. По результатам одних исследований, при хроническом гастродуодените, ассоциированном с *Helicobacter pylori* (HP), степень контаминации этим микроорганизмом слизистой оболочки желудка увеличивалась по мере повышения количества *Candida* spp. в толстой кишке, что было справедливо как для тела желудка ($r=0,28$, $p=0,032$), так и для его антрального отдела ($r=0,30$, $p=0,006$) [32]. В других исследованиях при язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки выявляли прямую зависимость между степенью контаминации слизистой оболочки антрального отдела желудка HP и содержанием дрожжеподобных грибов в составе кишечной микробиоты ($r=0,62$, $p=0,043$) [33].

Однако остается неизученным характер такой связи – причинно-следственный или конкурирующий; присутствие грибов рода *Candida* в кишечнике вызывает болезнь или является лишь отражением основного заболевания?

Эта дилемма обуславливает основные сложности в практике клинициста, где нередко клинические ситуации, когда вопросы дифференциального диагноза кандидоза кишечника и кандиданосительства, оценки значения микогенной сенсibilизации, выбора антифунгального препарата затруднены.

Дифференциальный диагноз кандидоза и кандиданосительства в кишечнике может представлять трудности. Довольно частая ошибка – постановка диагноза «кандидоз» только на основании выявления факта роста дрожжеподобных грибов в фекалиях. Между тем, этот факт может отражать транзитное кандиданосительство. Для диагностики кандидоза, впрочем, равно как и для любой другой оппортунистической инфекции, важно не только продемонстрировать возбудитель, но и доказать его участие в патологическом процессе [24]. Один из принципиальных критериев диагноза оппортунистической инфекции – наличие поломок в системе антимикробной резистентности, а для рассматриваемой нами формы поражения – это дефицит облигатной бактериобиоты – естественных конкурентов микромицетов. Таким образом, диагноз дисбиоза кишечника с избыточным ростом *Candida* spp. устанавливают при наличии следующих критериев:

- 1) синдром кишечной диспепсии;
- 2) лабораторно подтвержденный дисбиоз кишечника;

3) рост *Candida* spp. свыше 1000 КОЕ/г при посеве кала.

Эндоскопические исследования с цитологическим изучением препаратов мало информативны, так как чаще всего патологических изменений не выявляют [14]. Дифференциальный диагноз кандидоза кишечника проводят также с хроническими инфекционными колитами, ферментопатиями (лактазной, глютеневой), опухолями, синдромом раздраженной толстой кишки.

Часть пациентов с кандидозом кишечника отмечают явления перианального кандидоза. Это заболевание появляется упорно рецидивирующим анальным зудом и жжением. При осмотре врач выявляет гиперемию и мацерацию перианальной области, резко ограниченные от окружающей кожи, а также шелушение, поверхностные трещины и эрозии. Диагноз перианального кандидоза подтверждают обнаружением псевдомицелия *Candida* spp. при микроскопии кожных чешуек перианальной области [34].

Диагностика кандидоза кишечника у человека представляет иногда значительные проблемы, связанные с недостаточной осведомленностью врачей в области клинической микологии, и трудности дифференциального диагноза между кандидозом слизистых оболочек и кандиданосительством. Между тем, этот факт может отражать только транзитное кандиданосительство, часто встречающееся на практике. Лечение же кандидоза связано с проблемой не только решения рационального выбора антифунгального препарата, но с необходимостью оценивать влияние на течение микотического поражения основного заболевания и ряда иммунопатологических факторов.

При кандидозе органов пищеварения для постановки диагноза необходимо комплексное клинко-лабораторное обследование: выявление предрасполагающих факторов, объективных клинических и эндоскопических признаков кандидоза, обнаружение *Candida* spp. в серии биосубстратов и биопсийных материалах (с подтверждением их участия в данном инфекционном процессе).

План обследования пациента с подозрением на кандидоз кишечника и микогенную аллергию должен дополнительно включать исследование кала на дисбиоз, копрограмму, определение уровня специфических противокандидозных IgE антител и общего IgE, а также кожные пробы с аллергеном *Candida* (в период ремиссии аллергологической патологии). Особо следует подчеркнуть значение тщательного сбора анамнеза и выявления характерных черт заболевания, в частности, связь обострения аллергозависимой патологии с применением антибактериальной терапии или обострением кишечной симптоматики.

В плане лечения пациента с кандидозом кишечника необходимо предусмотреть следующие терапевтические направления:

- лечение основного заболевания согласно принятым стандартам;
- антифунгальная терапия, направленная на

устранение причины заболевания – грибов рода *Candida*;

- назначение про- и пребиотиков — препаратов, способствующих восстановлению естественной антимикробной резистентности слизистой оболочки кишечника с целью предотвращения рецидивов дисбиоза;
- симптоматическая терапия и модификация диеты.

Во время лечения больным рекомендован пищевой рацион с ограничением простых углеводов (сахара, сладких фруктов и ягод, кондитерских изделий, меда, яблок, винограда), молока, белокочанной капусты, бобовых, кваса, пива. По показаниям допускается применение ферментных препаратов, энтеросорбентов, спазмолитиков, антибактериальных энтеросептиков.

При терапии кандидозного колита необходимо назначение резорбируемых антифунгальных средств (например, азоловых) или внутривенного введения амфотерицина В. Лечение кандидозного дисбиоза кишечника не требует назначения резорбируемых азоловых антимикотиков. Показано, что лечение, например, флуконазолом, может угнетать рост *Candida* spp. в кишечнике: до 1/3 пациентов полностью санятся, а у остальных происходит снижение степени контаминации фекалий более чем в 6 раз. В то же время у 2/3 пациентов полной деконтаминации кишечника от дрожжеподобных грибов не происходит. Вероятно, это связано с тем, что около 80% активных метаболитов флуконазола выводятся из макроорганизма с мочой, а в просвете кишечника данный антифунгальный препарат накапливается мало [35].

Чаще всего для лечения кандидозного дисбиоза кишечника назначают нистатин и натамицин (Пимафуцин).

В отличие от имидазоловых антимикотиков, нистатин и натамицин практически не резорбируются в кишечнике. Это их свойство, с одной стороны, делает лечение относительно безопасным. С другой стороны, отсутствие резорбции обуславливает стабильно высокую концентрацию нистатина и натамицина

именно в просвете кишечника, что является залогом успешного лечения дисбиоза кишечника с избыточным ростом *Candida* spp. Самым частым нежелательным эффектом при назначении этих средств является раздражение слизистых оболочек и обусловленная этим тошнота и диарея. Необходимо отметить, что у натамицина эти явления выражены в меньшей степени, чем у нистатина. В отличие от нистатина, натамицин разрешен для применения у беременных, кормящих, новорожденных, а также при язвенной болезни и панкреатите. Натамицин назначают в таблетках — взрослым по 100 мг четыре раза в день, а детям — по 100 мг 2 раза в день. Курсы лечения этим средством длительностью 5–10 дней обычно приводят к элиминации дрожжеподобных грибов из кишечника, однако при сохранении факторов, снижающих эффективность местных антифунгальных барьеров, возможна реинфекция кандидоза [36–38].

Санация кишечника от грибов позволяет рассчитывать на успех в деле восстановления и консолидации эубиоза — т.е. стойкого устранения дефицита нормобиоты кишечника. С этой целью традиционно используют про- и пребиотики. Выбор пребиотиков, т.е. стимуляторов интестинального роста резидентной нормобиоты, не содержащих живые культуры нормобиоты, сегодня достаточно широк. Действующими веществами таких средств может являться лактулоза, пектин, некоторые биологически-активные продукты обмена облигатных бактерий и другие.

Для лечения перианального кандидоза местно применяют мази и кремы, содержащие антифунгальные средства, например, натамицин или другие. Однако только одна местная терапия не предотвращает рецидивов дерматита. Поэтому при перианальном кандидозе необходимо одновременно проводить лечение кандидоза кишечника согласно принципам, изложенным выше.

Ведение пациента с микозами и микогенной аллергией обычно представляет значительные трудности, поэтому целесообразно наблюдение такого больного у клинического миколога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adderson E.E., Pappin A. and Pavia A.T. Spontaneous intestinal perforation in premature infants: a distinct clinical entity associated with systemic candidiasis // J. Pediatr. Surg. -1998.- Vol. 33.- P.1463-1467.
2. Andrutis K., Riggle P.J., Kumamoto C.A. and Tzipori S. Intestinal Lesions Associated with Disseminated Candidiasis in an Experimental Animal Model // J. of Clin. Microbiol. -2000.- Vol. 38, №6.- P. 2317-2323.
3. Pawlik B., Macura A.B., Bialek-Kaletka J. Presence of fungi in stool of children // Med. Dosw. Microbiol. -2002.- Vol. 54, №3.- P.273-9.
4. Ермоленко Е.И., Ждан-Пушкина С.Х., Суворов А.Н. Взаимодействие *Candida albicans* и *Lactobacillus plantarum* in vitro // Ж. Проблемы медицинской микологии.- 2004.- Т.6, №2.- С.49-54.
5. Farthmann E. H. and Schoffel U. Epidemiology and pathophysiology of intraabdominal infections (IAI) // Infection. - 1998.-Vol. 26, №5.- P.329-34.
6. Gow N.A., Brown A.J., and Odds F.C. Fungal morphogenesis and host invasion// Curr. Opin. Microbiol. -2002.-Vol. 5.- P.366-371.
7. Douglas L. J. *Candida* biofilms and their role in infection// Trends Microbiol. — 2003.- Vol. 11.- P.30-36.
8. Елинов Н.П. Адгезия и адгезивные процессы в некоторых естественных и искусственных биосистемах с участием микроорганизмов. Современные проблемы медицинской микробиологии. — «Хлопинские чтения». — СПб, 2007. — С. 60–70.
9. Kojic E.M. and Darouiche R. *Candida* infections of medical devices// Clin. Microbiol. Rev. - 2004.- Vol. 17.- P.255-267.

16. O'Boyle C.J., MacFie J., Dave K., et al. Alterations in intestinal barrier function do not predispose to translocation of enteric bacteria in gastroenterologic patients // J. Nutrition.- 1998.- Vol. 14, №4.- P.358-62.
11. Taylor D.E. Revving the motor of multiple organ dysfunction syndrome. Gut dysfunction in AIDS and multiorgan failure // Respir. Care Clin. N. Am.- 1998.- Vol. 4, №4.- P.611-31.
12. Реброва Р.Н. Грибы рода *Candida* при заболеваниях негрибковой этиологии. — М.: Медицина, 1989. — 128 с.
13. Елинов Н.П. Токсигенные грибы в патологии человека // Проблемы медицинской микологии.- 2002.- Т.4, №4.- С.3-7.
14. Шевяков М.А. Кандидоз органов пищеварения: клиника, диагностика и лечение: Автореф. дисс...докт.мед.наук. — СПб., 2000. — 41 с.
15. Gow N.A., Brown A.J., and Odds F.C. Fungal morphogenesis and host invasion // Curr. Opin. Microbiol. -2002. — Vol. 5.- P. 366-371.
16. Соболев А.В. Аллергические заболевания органов дыхания, вызываемые грибами: Автореф. дисс...докт.мед.наук. — СПб., 1997. — 41 с.
17. Лебедева Т.Н. Патогенез аллергии к *Candida* species (обзор) // Проблемы медицинской микологии.- 2004.- Том 6, №1.- С 3-8.
18. Tsai J.J., Chen W.C. Different age of asthmatic patients affected by different aeroallergens // J.Microbiol.Immunol.Infect. — 1999. — Vol.32. — P.283-288.
19. Ковзель Е.Ф., Соболев А.В., Митрофанов В.С. Характер микогенной сенсибилизации у больных бронхиальной астмой, проживающих в Новгородской области // Проблемы медицинской микологии.- 2003.- Т.5, №3.- С. 17-19.
20. Атопический дерматит: Руководство для врачей (под. ред. Ю.В.Сергеева). — М.: Медицина для всех, 2002. — 183 с.
21. Соболев А.В., Шевяков М.А., Козлова Я.И. Микозы и микогенная аллергия у больных хронической крапивницей: отягощающий или независимый фактор? // Проблемы медицинской микологии.- 2002.- Т.4, № 4. — С. 19-21.
22. Климко Н.Н. Микозы легких. Пособие для врачей. — М.: Премьер МТ, 2005. — 96 с.
23. Шевяков М.А., Колб З.К., Савельева О.Г., Борзова Ю.В. Характер нарушений интестинального микробиоценоза у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. (Тез. докладов на 6 научно-практической конференции по медицинской микологии (6 Кашкинские чтения) // Проблемы медицинской микологии.- 2003.- Т.5, №2.- С. 43-44.
24. Хмельницкий О.К. О кандидозе слизистых оболочек // Архив патологии. — 2000. — Т.62, №6. — С. 3-10.
25. Успенский Ю.П., Шевяков М.А. Заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori* и *Candida* spp.: Клиническая логика совместного изучения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология — 2005. — №3. — С. 16-19.
26. Эйберман А.С. Достижения и проблемы диагностики и лечения дисбиозов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2002. — №4. — С. 26-29.
27. Romani L. Immunity to fungal infections // Nat. Rev. Immunol. — 2004. — Vol. 4. — P. 1-13.
28. Van't Wout J.W., Linde L., Leijh P.C.J., and Van Furth R. Contribution of granulocytes and monocytes to resistance against experimental disseminated *Candida albicans* infection // Eur. J. Clin.Microbiol. Infect. Dis. -1998.- Vol. 7.- P.76-41.
29. Zaremba M.L. The essence of infection by opportunistic microorganisms // Przegl Epidemiol.- 2001.- Vol. 55, Suppl. 3.- P. 91-9.
30. Шевяков М.А., Авалуева Е.Б. Кандидозный дисбиоз, как особая форма дисбиоза кишечника. Глава 7 в: «Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / Под редакцией проф. Е.И.Ткаченко и проф. А.Н.Суворова. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 238 с.
31. Jobst D., Kraft K. *Candida* species in stool, symptoms and complaints in general practice — a cross-sectional study of 308 outpatients // Mycoses.- 2006.- Vol. 49.- P. 415-420.
32. Барышникова Н.В. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза кишечника и коррекция его нарушений у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*.: Автореф. дисс.. канд.мед.наук. — СПб., 2006. — 24 с.
33. Захарченко, М.М. Диагностика и коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки неосложненного течения.: Автореф. дисс..канд.мед.наук. — СПб., 2003. — 24 с.
34. Шевяков М.А., Медведева Т.В., Тимошенко Н.А. и др. Диагностика и лечение перианального кандидоза. (Тез. докладов 7-х Кашкинских чтений) // Проблемы медицинской микологии. — 2004. — Т.6., №2. — С. 131-132.
35. Шевяков М.А., Митрофанов В.С., Десятник Е.А., Спиридонова Е.А. Эффективен ли флуконазол как средство деконтаминации кишечника от *Candida* spp.? // Материалы 8-го Международного Славяно-балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2006» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2006, №1-2. — М171.
36. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Сас Е.И. Клиническая эффективность пимафуцина в составе комплексной эрадикационной терапии язвенной болезни // Фарматека. -2003.- №7. — С.17-19.
37. Успенский Ю.П. Клиническая эффективность натамицина (пимафуцина) в комплексной эрадикационной терапии язвенной болезни // Проблемы медицинской микологии. — 2003. — №7. — С.17.
38. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 49, №10. — С.26-29.

Поступила в редакцию журнала 10.12.07

Рецензент: В.Б. Антонов

