



УДК 616.33/34:616.992.282

КАНДИДОЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Козлова И. В., Лекарева Л. И., Быкова А. П., Мялина Ю. Н., Островская Л. Ю.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России

CANDIDIASIS GASTROINTESTINAL TRACT

Kozlova I. V., Lekareva L. I., Bykova A. P., Myalina Ju. N., Ostrovskaja L. Ju.

Public budgetary educational institution of higher education «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky» of the Ministry of Healthcare of the Russia

Быкова Анна Павловна

Byikova Anna P.

Vulpesruber@yandex.ru

Козлова И. В., ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, зав. кафедрой, докт. мед. наук, профессор.

Лекарева Л. И., ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, доцент, канд. мед. наук.

Быкова А. П., ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, аспирант.

Мялина Ю. Н., ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, ассистент, канд. мед. наук.

Островская Л. Ю. ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, кафедра терапевтической стоматологии, доцент, докт. мед. наук.

Kozlova I. V. — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department Therapy chair of Pediatric and Stomatological, Professor, Doctor of Medical sciences;

Lekareva L. I. Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Candidate of Medical Sciences;

Byikova A. P. — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Postgraduate;

Myalina Ju. N. Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Candidate of Medical Sciences;

Ostrovskaja L. Ju. Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of therapeutic dentistry, Doctor of Medical sciences.

Резюме

В обзоре рассмотрены эпидемиология, патогенез, факторы риска, классификация, клинические проявления кандидоза желудочно-кишечного тракта, диагностика и методы терапии

Ключевые слова: кандидоз желудочно-кишечного тракта, глубокие микозы, диагностика, антимикотики.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 40–46

Summary

This review covers the epidemiology, pathogenesis, risk factors, classification, clinical manifestations of candidiasis gastrointestinal, diagnosis and therapies.

Keywords: candidiasis of the gastrointestinal tract, deep mycosis, diagnosis, antimycotics

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 40–46

Заболеваемость микозами ежегодно растет в связи с распространением иммунодефицитных состояний. [1] Большинство болезнетворных грибов, в том числе и грибы рода *Candida*, относятся к 4 группе патогенности — условно-патогенным. Возбудители кандидоза — грибы рода *Candida*: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. Glabrata*, *C. krusei*, принадлежат к отделу Ascomycota, порядку Saccharomycetales, семейству Saccharomycetaceae [2]. Это дрожжевые грибы, существующие преимущественно в форме почкующихся клеток, многие виды образуют псевдомицелий. *C. albicans* — единственный в роде *Candida* вид, способный к образованию истинного мицелия и хламидоконидий. Виды идентифицируют по спектру усваиваемых (ауксанограмма) и сбраживаемых (зимогамма) сахаров [3].

Наиболее распространены в организме *C. albicans*, которые колонизируют ротовую полость и кишечник здоровых лиц (100% в 82% соответственно). Частота встречаемости дрожжеподобных грибов рода *Candida* в тонкой кишке здоровых лиц 50–54%, в толстой кишке — 55–70%, в фекалиях 65–70%. [4] К факторам риска развития кандидоза желудочно-кишечного тракта относят: острые и хронические заболевания слизистой ротовой полости, болезни ЖКТ (хронические гастриты, ахалазия кардии, ГЭРБ, язвенную болезнь, дивертикулярную болезнь), полипы ЖКТ различной локализации, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, хроническая травматизация слизистой оболочки ЖКТ). Риски развития клинически выраженного кандидоза ассоциированы с возрастом и максимальны в период новорожденности, у беременных, у пожилых.

К развитию кандидоза ЖКТ предрасполагают онкологические и гематологические заболевания, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, трансплантационные операции, пребывание в палатах интенсивной терапии, аллергические реакции, длительный прием антибиотиков, цитостатиков, гормонов и других химиопрепаратов, нарушения питания, хроническая алкогольная интоксикация, курение, наркомания. [5]

Патогенез кандидоза ЖКТ патологии определяется соотношением факторов патогенности микроорганизма и снижение резистентности макроорганизма. Выделяют факторы, определяющие патогенность *C. albicans*: изменчивость за счет генетических и регуляторных механизмов: полиморфизм, «феномен переключения»; способность к грибковой адгезии: к фибриногену, ламину, фибронектину, системе комплемента. Грибковой инвазии способствуют активные протеиназы, фосфолипаза, гиалуронидаза, гемолитический фактор, благодаря которым грибы проникают сквозь защитный гликопротеиновый слой слизистой оболочки ЖКТ [6]. По наличию факторов патогенности *C. albicans* превосходит все прочие виды *Candida*.

Анализ генетических детерминант некоторых штаммов *C. albicans* показал широкую распространенность генов резистентности к препаратам-антимикотикам FLU1, CDR1, MDR1. [7] Также доказано существование 10 генов, секретирующих аспаргат-протеиназы (SAP1–4, SAP6 7, SAP9–10

и др.), наличие в тканях субстрата действия которых во многом определяет «сценарий» прогрессирования заболевания. [8]

Неспецифическая резистентность ЖКТ представлена в основном иммунной системой, ассоциированной с кишечником. Интраэпителиальные лимфоциты, препятствующие проникновению *Candida* через lamina propria и агрегации в пейеровых бляшках, а также В-лимфоциты кишечника, — продуценты секреторных IgA и IgM, которые блокируют способность грибов к адгезии, составляют клеточную часть этой системы. [9] Т-клетки вырабатывают интерферон, усиливают фагоцитоз, активируют Т-цитотоксические лимфоциты. CD₄ и CD₈ участвуют в реакциях местного иммунитета. Фагоцитоз (макрофагальный и нейтрофильный) препятствует диссеминации кандидоза инфекции. Нейтрофилы, благодаря собственной «киллерной» субстанции, через специфический механизм запускают активацию комплемента, который усиливает фагоцитоз. [10] У ВИЧ-пациентов и пациентов с нейтропенией фагоцитоз подавлен, поэтому местная грибковая инвазия и ее диссеминация наступают стремительно. [11] Защитными факторами, препятствующими проникновению грибов *Candida*, становятся также физиологически протекающие процессы в ЖКТ: полноценная регенерация эпителиоцитов, кислотно-ферментативный барьер, достаточная перистальтическая активность. [12] Значительную роль, снижающую неспецифическую резистентность, играет длительная кислотосупрессия в желудке; в этих условиях появляются вегетирующие формы *Candida* активирует патогенные свойства, образуется псевдомицелий или мицелий, повреждающий слизистую оболочку. Лекарственно-индуцированная кислотосупрессия характерна для пациентов с ГЭРБ, пищевода Баррета, для пожилых и полиморбидных пациентов, длительно получающих аспирин и НПВП. [13] Для ВИЧ-инфицированных также типична гипоацидность; попадающие с пищей грибы *Candida* могут вызывать кандидоз желудка, в то время как у людей с неизменным иммунитетом эта локализация встречается редко. [10]

Облигатные представители нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (аэробные лактобациллы, анаэробные бифидум-бактерии, нормальная кишечная палочка и др.) также играют защитную роль, снижают способность грибов рода *Candida* к инактивации лизоцима и образованию биопленки. Лактобациллы содержат вещество S-PT84, которое приводит к гибели грибов рода *Candida*. [14] Применение антибиотиков, в том числе в схемах эрадикации *H. Pylori*, негативно влияет на биоценоз, «обнажая» рецепторы для адгезии грибов на слизистой оболочке желудка. [15]

Кандидоз ЖКТ характеризуется тем, что поражению подвергается чаще всего многослойный плоский эпителий полости рта и пищевода, реже однослойный цилиндрический эпителий кишечника. В «верхних отделах» ЖКТ происходит инвазия грибов *Candida*, а в «нижних отделах» — колонизация. При этом в кишечнике, даже на стадии адгезии, могут наблюдаться клинические проявления неинвазивного кандидоза. [16]

В клинической практике оптимальной является классификация кандидоза по локализации и уровню(глубине) поражения. [4] Кандидоз ЖКТ относят к глубоким микозам и выделяют перечисленные ниже локализации.

I. Орофарингеальный кандидоз:

- кандидоз полости рта у новорожденных;
- псевдомембранозный кандидоз;
- атрофический кандидоз полости рта (чаще у пожилых);
- эритематозный кандидоз (новая форма);
- срединный ромбовидный глоссит;
- лейкоплакия, ассоциированная с кандидозом;
- ангулярный кандидозный хейлит;
- кандидозный гингивит (изолированно встречается редко).

II. Кандидозный эзофагит:

- без эрозий;
- с эрозиями.

III. Кандидоз желудка:

- эрозивно-фибринозный грибковый гастрит (диффузный);
- вторичный кандидоз на фоне язвенной болезни.

IV. Кандидоз кишечника:

- псевдомембранозный колит;
- коллагеновый колит;
- лимфоцитарный колит;

V. Кандидозный проктосигмоидит;

VI. Перианальный кандидоз;

VII. Секреторная диарея, ассоциированная с кандидозом.

Клинические проявления кандидоза ЖКТ зависят от локализации процесса.

Кандидозный стоматит новорожденных — распространенное заболевание. В первые дни после рождения слизистые оболочки ребенка устойчивы к грибам. Однако постепенно недостаточная секреция IgA и снижение антимикробного иммунитета, переданного от матери, приводят к высокой заболеваемости детей первых месяцев жизни. Патогномоничный синдром — белые творожистые налеты на слизистой полости рта. [17] У взрослых наиболее часто кандидоз ротовой полости ассоциирован с хроническим пародонитом. В 69% случаев в пародонтальных карманах персистируют грибы вида *C. albicans*. [18] Хронический кандидозный пародонит, ассоциированный с *Candida spp*, развивается на фоне хронических заболеваний органов пищеварения, ЛОР-органов или бронхолегочной патологии, требующей приема ингаляционных глюкокортикостероидов, и чаще у курящих пациентов. Клинические проявления кандидоза-ассоциированного пародонтита неспецифичны: сухость во рту, зуд, кровоточивость десен, патологическая подвижность зубов. [19] Кандидоз полости рта ассоциирован также с ношением протезов: большое количество грибов скапливается в щечных складках на фоне хронического точечного воспаления слизистой; инвазия, как правило, отсутствует. Хронический пародонит, ассоциированный с *Candida spp.*, характеризуется глубокими нарушениями местной иммунной защиты десны, дисбалансом цитокинов в ротовой жидкости.[20]

Кандидоз пищевода встречается у 1–2% пациентов общетерапевтического профиля, у 5–10% пациентов с сахарным диабетом 1 типа, у 15–30% пациентов с ВИЧ в стадии СПИД. [21] Экспертами ВОЗ кандидоз пищевода внесен в перечень ВИЧ-индикаторных заболеваний. [22] Часто кандидоз протекает латентно, выявляется случайно при «сплошных» исследованиях населения. Иногда пациенты отмечают боль и дискомфорт при прохождении твердой и жидкой пищи, дисфагию, гиперсаливацию. Согласно опубликованным исследованиям выявлены изменения местного иммунитета и общего иммунного статуса у пациентов с рецидивирующим кандидозом пищевода. [23] Эндоскопические признаки кандидоза пищевода условно можно разделить на катаральный, фибринозный и фибринозно-эрозивный эзофагит. Катаральный эзофагит обнаруживается наиболее часто и характеризуется диффузной гиперемией различной степени (от слабовыраженной до яркой), умеренным отеком слизистой оболочки пищевода. Характерна контактная кровоточивость с образованием нежного, белесоватого «паутинообразного» налета. Фибринозный (псевдомембранозный) эзофагит протекает с бело-серыми или бело-желтыми рыхлыми налетами в виде округлых бляшек диаметром от 1 до 5 мм, выступающих над гиперемированной и отечной слизистой. Типична контактная ранимость и гиперемия слизистой оболочки. Фибринозно-эрозивный эзофагит протекает с образованием грязно-серых «бахромчатых» налетов в виде «лент», расположенных на гребне продольных складок пищевода. При инструментальном отделении налетов обнажается эрозированная слизистая оболочка. Эрозии могут быть округлой или линейной формы, размерами от 0,1 до 0,4 см. Слизистая оболочка пищевода крайне ранима, отечна и гиперемирована. Выраженные изменения слизистой оболочки иногда препятствуют полноценному эндоскопическому осмотру пищевода в связи с риском кровотечения, болями и беспокойством пациента. Нередко определяют стеноз пищевода, вызванный отеком. [24]

Показаниями для целенаправленной диагностики кандидоза пищевода являются: принадлежность пациента к группе риска, симптомы эзофагита, верифицированный кандидоз других локализаций (например, орофарингеальный, урогенитальный, диссеминированный).

Кандидоз пищевода, даже протекающий субклинически, опасен своими осложнениями: стриктурой, кровотечением, перфорацией и диссеминацией. Стриктуры пищевода отмечают у 8–9% пациентов с кандидозным эзофагитом. Чаще они локализованы в верхней или средней трети грудного отдела пищевода и вызывают перманентную дисфагию, одиофагию. [25] Частым осложнением кандидоза является кровотечение. Такое occultное кровотечение приводит к хронической анемии. При фоновой цитопении кровотечение может развиваться стремительно (нередко наблюдается рвота алой кровью и псевдомембранозными массами) и приводить к геморрагическому шоку.

Кандидоз желудка возникает вторично на фоне длительного лечения ГЭРБ и язвенной болезни.

В биоптатах гастродуоденальных язв в 17–30% случаев находят дрожжеподобные грибы. [4] Для данной локализации характерны чувство тяжести и переполнения в подложечной области, приступообразные или постоянные боли в животе, тошнота, изжога после еды; отрыжка, после еды или натощак; повторная рвота, сначала содержимым желудка с кислым запахом и вкусом, затем слизью, иногда зеленоватой или желтой, горькой на вкус (желчь), возможно появление в рвотных массах прожилок алой крови. Типична гиперсальвация; иногда пациентов беспокоит сухость во рту (после нескольких приступов рвоты из-за обезвоживания). Общая симптоматика включает выраженную общую слабость, головокружение, головную боль, потливость, повышение температуры, снижение артериального давления, тахикардию.

Длительная секретолитическая терапия способствует колонизации грибов на слизистой, с последующей инвазией, особенно в зонах дефекта (язвы, эрозии), что замедляет репарацию, способствует появлению упорного болевого синдрома, иногда отмечается кровоточивость язвы. Критериями кандидоза желудка являются признаки фибринозно-эрозивного гастрита, при фокальном кандидозе определяется язва желудка больших размеров, склонная к кровотечению, рефрактерная к традиционному лечению. [26] Главным диагностическим инструментом остается морфологическое определение грибов *Candida* в тканях, взятых с края язвы желудка. [27]

Кандидозное поражение кишечника в зависимости от уровня поражения клинически проявляется различными симптомами. [1]

Для диффузного инвазивного кандидоза кишечника типичны боли спастического характера, метеоризм, патологических примеси в стуле (кровь и слизь); нередко имеются признаки системного кандидоза с поражением слизистых оболочек полости рта, гениталий. При инвазивном кандидозе прямой кишки могут отмечаться боли, тенезмы, патологические примеси в кале. В ряде случаев этому сопутствуют явления периаанального кандидодерматита. При эндоскопическом исследовании выявляются изменения по типу фибринозно-язвенного колита.

Для неинвазивного кандидоза кишечника характерны неоформленный стул, метеоризм, дискомфорт в животе, с положительной клинико-лабораторной динамикой при лечении антимикотическими препаратами.

Кандидоз кишечника нередко сопровождается субфебрильной температурой.

Среди осложнений данной локализации кандидоза выделяют кишечную перфорацию, пентрацию язв в окружающие органы, кровотечения, генерализации с поражением паренхиматозных органов и развитием грибкового сепсиса. [28] Грибковому поражению паренхиматозных органов (печень, поджелудочная железа и др.) часто сопутствует нейтропения (менее 500 нейтрофилов в мм³ крови), которая типична для IV стадии ВИЧ-инфекции. Кандидозу билиарной системы способствуют фоновые и предшествующие лямблиоз, описторхоз и другие гельминтозы протозоозы. [10]

Анализ факторов риска, патогномоничных клинических и эндоскопических симптомов играют важную роль в своевременной диагностике заболевания.

Этиологическая диагностика кандидоза предполагает выделение главного (более 80% всех случаев) возбудителя — *C. albicans*. С этой целью проводят проростковую пробу, выявляющую способность *C. albicans* образовывать зачатки истинных гиф на среде с сывороткой в течение 3 часов, а также тесты быстрой идентификации методом иммуноферментного сенсора. [29] Идентификация других видов грибов ведется преимущественно по спектру усваиваемых сахаров с применением специальных тест-систем. [30]

Лабораторное подтверждение грибкового заболевания ЖКТ проводится при микроскопии и/или культуральном исследовании смывов со слизистых оболочек полости рта и пищевода, содержимого желудка и кишечника, патологических «пленок», а также в стерильных жидкостях (спинномозговой, лаважной, перитонеальной). Высокоинформативно обнаружение грибов морфологическим методом при кишечном кандидозе (нередко по типу гранулем с некрозом). Выделение *Candida* из крови позволяет поставить диагноз генерализованного кандидоза только в сочетании с соответствующей клинической симптоматикой. При этом особенно информативно повторное обнаружение *Candida* в крови. [28] Количественная оценка инвазии в биосубстратах должна проводиться в сопоставлении с клинической симптоматикой, с учетом наличия фоновых заболеваний, микст-инфекции (обнаружение единичных колоний *C. albicans* у иммунокомпетентных лиц не является абсолютным диагностическим тестом). Культуральное исследование биоматериалов с определением вида возбудителя становится необходимым при рецидивирующем течении кандидоза, при резистентности к антимикотической терапии. [31]

В кале определяют количество колоний; диагностически значимый показатель — 10⁵ КОЕ и более. [32] Эти показатели снижены у иммуносупрессированных лиц, при нейтропении у больных СПИДом, у пациентов в отделениях интенсивной терапии. При неинвазивном кишечном кандидозе в качестве стандарта диагностики используются следующий критерий: определяют рост свыше 1000 КОЕ/г *Candida* spp. при посеве кишечного содержимого, взятого в стерильных условиях, в сочетании с явлениями кишечной диспепсии и положительной клинико-лабораторной динамикой при лечении антимикотическими препаратами. [10]

Гистологическое (окраска по Гомори–Грокоту, ШИК-реакция) и цитологическое (окраска по Романовскому–Гимзе) исследования биоптатов позволяют обнаружить тканевые формы грибов. Мицелий и псевдомицелий — подтверждение инвазивной формы грибковой инфекции ЖКТ. Обнаружение псевдомицелия является «золотым стандартом» диагностики кандидоза слизистых оболочек (мазки-отпечатки слизистой оболочки или мазки-отпечатки из дна язвы). [33]

Иммунологическая диагностика при диссеминированном кандидозе включает определение

маннанаового антигена в крови (латекс-агглютинация). В последние годы в диагностике глубокого кандидоза используется также газожидкостная хроматография, определяющая компоненты клеточной стенки грибов D-маннозу и арабинитол. [29] Полимеразная цепная реакция (ПЦР) имеет применение в диагностике глубоких форм микоза. При кандидозе пищевода и кишечника данные методы пока не достигли необходимой точности. При кандидозе кишечника они используются, как правило, для выявления пациентов с вероятными инвазивными микозами. Перспективными являются иммуноферментный анализ фекальных антигенов, ПЦР и генетическое тестирование.

Эндоскопическое исследование для выявления кандидозного поражения пищевода показано в случаях, когда пациент входит в группу риска, имеются клинические признаки эзофагита или диагностирован доказанный кандидоз другой локализации. [34] При эзофагогастродуоденоскопии обращают внимание на гиперемии и изъязвления слизистой, наличие белых налетов и «плёнок», скопление слизи, сужение просвета пищевода. При этом обязателен забор материала для этиологической диагностики. Информативность исследования налетов выше, чем биоптатов (95% по сравнению с 39%). [11] Информативны также видеоэндоскопические исследования с высоким разрешением. Эндоскопическая спектроскопия и флюоресцентная эндоскопия позволяют четко разграничить неизменные и патологические участки слизистой. [35]

Однако инвазивные манипуляции при воспаленной слизистой ЖКТ могут способствовать грибковой и бактериальной диссеминации, а иногда приводить к перфорации полого органа. Эндоскопическая ультрасонография с доплеровским картированием, контрастным усилением тканевых и сосудистых структур позволяет детально дифференцировать все слои стенки пищеварительного тракта. Из перспективных неинвазивных методов можно выделить виртуальную эндоскопию, позволяющую получить трехмерное изображение, и магнитно-резонансное исследование.

Колоноскопия используется для диагностики кандидоза кишечника.

Дифференциальная диагностика при кандидозе ЖКТ широка. Чаще всего необходимо проводить дифференциальный диагноз кандидоза пищевода с ГЭРБ. [36] Ведущими методами в дифференциальной диагностике данных заболеваний являются микробиологические исследования с выявлением и культивированием возбудителя. Также важны морфологические критерии. При ГЭРБ, в отличие от кандидоза пищевода, при морфологическом исследовании выявляют утолщение пласта, баллонную дистрофию клеток эпителия, акантолитические разрастания эпителия, увеличение длины соединительнотканых сосочков.

Кандидоз пищевода также необходимо дифференцировать с пищеводом Баррета. [37] Основным методом для дифференциации этих двух патологических процессов является эзофагобиопсия. Для пищевода Баррета характерно выявление при морфологическом исследовании длинных и коротких

«язычков» тонкокишечной метаплазии в дистальных отделах пищевода. [38]

Кандидоз пищевода дифференцируют также с красным плоским лишаем. Эндоскопические признаки данного процесса следующие: акантоз, умеренный гиперкератоз, неравномерное утолщение слизистой. В сосочковом слое собственной пластинки слизистой — воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов. Для герпетического поражения пищевода, с которым также проводят дифференциальную диагностику, характерно внутриэпителиальное образование пузыря в результате акантолиза в нижних отделах шиповатого слоя. Поверхность после разрыва пузыря выстлана преимущественно клетками Тцанка. [33]

Методом выбора в дифференциальной диагностике кандидоза желудка и гастрита другой этиологии является гистологическое исследование гастробиоптатов, а также микроскопия для выявления возможного возбудителя. [39]

Дифференциальную диагностику кишечного кандидоза чаще всего проводят с псевдомембранозным колитом, вызываемым *Clostridium difficile*, на фоне длительного приема антибиотиков и других препаратов, способствующих нарушению микробиоценоза кишечника. *Clostridium difficile* вырабатывают два вида токсинов — А и В с высокой цитотоксической активностью, которые и являются основными этиологическими факторами болезни. [40] Псевдомембранозный колит протекает с болями в животе, метеоризмом, жидким частым стулом с примесью слизи, кровь в кале не характерна. Диагностический признак патологии — выявление клостридиальных токсинов в кале. При эндоскопии также имеются патогномичные симптомы: фибриновые бляшки желтовато-белого цвета, покрывающие язвы кишечника; бляшки могут сливаться, образуя псевдомембранозные поля.

Лечение кандидоза ЖКТ должно быть комплексным. Из немедикаментозных методов рекомендуются рациональное питание и отказ от вредных привычек. Назначаются средства, направленные на устранение факторов риска кандидоза, проводится лечение фоновых и сопутствующих заболеваний.

Этиотропными являются противогрибковые препараты: полиеновые антимикотики и триазолы. Полиены представлены в основном инъекционными формами, к ним относят следующие препараты: амфотерицин В (амфоглюкамин), липидный комплекс АмфОВ (амфолип), липосомальный АмфО В (амбизом), коллоидная дисперсия АмфО В (амфоцил). Также к этой группе антимикотиков относят нистатин, леворин и натамицин (Пимафуцин) представленные таблетированными формами и суппозиториями. [41] При пероральном приеме препараты плохо всасываются, поэтому для лечения глубоких и диссеминированных форм кандидоза не эффективны, однако являются препаратами выбора для лечения кандидоза кишечника. В последнее время разработаны новые малотоксичные липосомальные формы полиеновых антибиотиков для внутривенного введения — липосомальный амфотерицин В («амбизом»), липосомальный нистатин («ниотран»). [42]

Другая группа препаратов — триазолы, среди которых наиболее популярны в клинической практике флуконазол (дифлюкан), итраконазол (орунгал), кетоконазол (низорал), вориконазол (вифенд), изавуконазол, позаконазол (ноксифил). На стадии клинических испытаний находятся равуконазол, альбаконазол. Разные виды *Candida* чувствительны неодинаково. *C. krusei*, *C. glabrata* исходно устойчивы к флуконазолу. При ВИЧ-инфекции у *C. albicans* развивается приобретенная устойчивость к флуконазолу. [43]

Новой группой противогрибковых препаратов являются эхинокандины, первый антимикотик из этой группы — капсофунгин. На стадии клинических испытаний выявлена его высокая эффективность в лечении микозов, в том числе инвазивного кандидоза. [44]

В стадии разработки находятся препараты хитозанового ряда: хитозан и его производные — био-генные полимеры, получаемые из хитина методом щелочного дезацетилирования и состоящие из остатков глюкозамина и ацетилглюкозамина. Препараты данной группы демонстрируют в клинических исследованиях высокую эффективность в отношении грибов рода *Candida*. В субингибирующих концентрациях данные препараты подавляют образование грибом мицелиальных структур. [45]

Антигрибковой активностью против флуконазол-устойчивых штаммов *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* и *Candida tropicalis* обладает лактоферрин (в комплексе с флуконазолом). Также к этой группе можно отнести погостон (РО), который является изолятом *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth (находится в стадии клинических испытаний). [46].

Препаратом выбора для лечения кандидоза пищевода является флуконазол 100–200 мг/сут, назначаемый перорально или внутривенно в течение 2–4 нед. Как средство лечения этот препарат превосходит по эффективности кетоконазол, итраконазол в капсулах из-за непостоянной абсорбции последних. [24] По данным ряда исследований, изавуконазол по эффективности не уступает флуконазолу. [47] Применение нерезорбируемых антимикотиков неэффективно. Лишь в случаях непереносимости флуконазола или резистентности возбудителя (чаще это *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*) назначают препараты второй линии. К ним относятся: итраконазол в растворе для перорального применения 200–400 мг/сут;

кетоконазол 200–400 мг/сут; амфотерицин В 0,3–0,7 мг/кг/сут; каспофунгин внутривенно 70 мг/сут в первый день, а затем 50 мг/сут внутривенно в одно введение; вориконазол внутривенно 6 мг/кг/сут каждые 12 часов в первый день, а затем 4 мг/кг/сут каждые 12 часов; 6)позаконазол по 400 мг (10 мл суспензии) 2 раза в день внутрь во время еды. У больных с выраженной одиодисфагией используется парентеральная терапия.

Препаратом выбора при диффузном и фокальном кандидозе желудка остается флуконазол в дозе 200 мг/сут на 10–14 дней.

Лечение кандидоза кишечника проводится неадсорбирующимися антимикотиками: леворин, нистатин и натамицин (Пимафуцин). Среди нежелательных эффектов терапии — диспепсические явления, аллергия, токсический гепатит. К натамицину чувствительны большинство патогенных дрожжевых грибов, в наибольшей степени *Candida albicans*. Пимафуцин обладает более высокой эффективностью по сравнению с нистатином. Случаев резистентности к натамицину в клинической практике не встречалось; при многократном применении этого препарата минимальная подавляющая концентрация его в отношении *C. albicans* не меняется. Пимафуцин в таблетках действует только в просвете кишечника, практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта. Лечение кишечного кандидоза проводят нистатином или натамицином в дозе 200–400 мг в сутки, курс 7–10 дней. [28] При системном кандидозе эти препараты используются в той же дозе при одновременном назначении местнодействующего противогрибкового средства. В тяжелых случаях к комплексной терапии добавляются препараты с системным действием.

Основным в профилактике кандидоза органов ЖКТ является назначение средств, направленных на устранение факторов, предрасполагающих к развитию кандидоза, проводится лечение фоновых и сопутствующих заболеваний. Для профилактики у пациентов из групп риска используются антимикотические средства: флуконазол в дозе 100 мг в сутки или 200 мг еженедельно. Продолжительность терапии индивидуальна.

Таким образом, в условиях пандемии дерматологических и глубоких микозов необходимо уже на доклиническом этапе выявлять заболевание и персонифицировать лечение пациентов.

Литература

1. Златкина А. Р., Исаков В. А., Иваников И. О. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2001; 6: 33–38.
2. Елинов Н. П. Новое в таксономии *Candida* Species (лекция). Проблемы медицинской микологии 2010; 12(3): 3–9.
3. Левончук Е. А. Кандидозы слизистых оболочек полости рта. Современная стоматология 2006; 3: 27–32.
4. Бузова С. А. Современные представления о кандидозе пищеварительного тракта. Успехи медицинской микологии 2006; 8: 113–116.
5. Бузова С. А. Комплексный подход к терапии больных с кандидозом органов пищеварительного тракта. Российский медицинский журнал 2015; № 13. С. 760–762.
6. Капустина О. А., Карташова О. Л. Факторы патогенности грибов рода *Candida* и возможность их регуляции эфирными маслами. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН 2013; 1: 1–10.
7. Капустина О. А., Карташова О. Л., Пашинин Н. С., Нургалиева Р. М. Чувствительность к противогрибковым препаратам грибов рода *Candida*, выделенных из разных биотопов тела человека. Современные наукоемкие технологии 2010; 2: 94–95.

8. Чеботарь И. В. Аспаратат протеазы грибов рода *Candida* — потенциальная мишень для антивирусной терапии. Клиническая дерматология и венерология 2012; 1: 33–38.
9. Лазарева Т. С., Жвания Ф. Ф. Желудочно-кишечный тракт, микрофлора, иммунитет. Педиатрическая фармакология 2009; 6(1): 46–50.
10. Бурова С. А. Современные представления о грибковой патологии пищеварительного тракта. Лечащий врач 2005; 6: 64–71.
11. Чернеховская Н. Е., Бурова С. А. Актуальность эндоскопической диагностики кандидоза пищевода. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2009; 2: 35–38.
12. Шевяков М. А. Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта (лекция). Проблемы медицинской микологии 2000; 2: 6–10.
13. David C. Metz. Long-term Use of Proton-Pump Inhibitor Therapy. Gastroenterol Hepatol (NY) 2008; 4(5): 322–325.
14. Hayama K, Ishijima S, Ono Y, Izumo T et al. Protective activity of S-PT84, a heat-killed preparation of *Lactobacillus pentosus*, against oral and gastric candidiasis in an experimental murine model. Med Mycol J 2014; 55(3): 123–129.
15. Bouhnik J, Rambaut JC, Buts JP et al. Microflora and diarrhea: antibiotic-associated diarrhea. Gut Microflora 2006; P. 181–197.
16. Yan L, Yang C, Tang J. Disruption of the intestinal mucosal barrier in *Candida albicans* infections. Microbiol Res 2013; 168(7): 389–395.
17. Singh A, Verma R, Murari A, Ashutosh A. Oral candidiasis: An overview. Oral Maxillofac Pathol 2014; 18(Suppl 1): 81–85.
18. Urzúa B, Hermosilla G, Gamonal J, Morales-Bozo I et al. Yeast diversity in the oral microbiota of subjects with periodontitis. *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* colonize the periodontal pockets. Med Mycol 2008; 46: 783–793.
19. McManus BA, Maguire R, Phillipa J et al. Enrichment of Multilocus Sequence Typing Clade 1 with Oral *Candida albicans* Isolates in Patients with Untreated Periodontitis. Clin Microbiol 2012; 50(10): 3335–3344.
20. Бейбулатов Г. Д., Островская Л. Ю., Лепилин А. В. Факторы, влияющие на развитие кандиды-ассоциированного пародонтита. Российский стоматологический журнал 2014; 4: 36–38.
21. Yoo SS, Lee WH, Ha J et al. The prevalence of esophageal disorders in the subjects examined for health screening. Korean J Gastroenterol 2007; 50(5): 306–312.
22. Thoden J. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies. Infection 2013; 41(Suppl 2): 91–115.
23. Фролова Е. В., Мелехина Ю. Э., Учеваткина А. Е. с соавт. Характер изменений иммунного ответа при рецидивирующем кандидозе пищевода у ВИЧ-негативных больных. Аллергология и иммунология 2010; 11(4): 300–304.
24. Шевяков М. А. Диагностика и лечение кандидоза пищевода. Фарматека 2005; 7 (102): 58–63.
25. Ruiz Pardo J, Martínez de Haro LF, Ortiz Escandell et al. Aphagia due to esophageal candidiasis in an immunocompetent patient. Cir Esp 2015; 93(1): 42.
26. Minoli G, Terruzzi V, Butti G et al. Gastric candidiasis: an endoscopic and histological study in 26 patients. Gastrointest Endosc 1982; 28: 59–61.
27. FI Ukekwe, C Nwajiobi, MO Agbo et al. Candidiasis, A Rare Cause of Gastric Perforation: A Case Report and Review of Literature. Ann Med Health Sci Res 2015; 5(4): 314–316.
28. Шульпекова, Ю. О. Кандидоз кишечника. РМЖ. Болезни органов пищеварения 2002; 1: 25–29.
29. Масюкова С. А., Устинов М. В., Ильина И. В. Глубокий кандидоз — актуальность и перспективы проблемы. Русский медицинский журнал 2004; 12(4): 189–195.
30. Рауш Е. Р., Васильева Н. В., Сидоренко С. В. с соавт. Идентификация *Candida* spp. с помощью Maldi-tof масс-спектрометрии. Проблемы медицинской микологии 2013; 15(2): 115.
31. Пинегина О. Н., Рауш Е. Р., Васильева Н. В. Определение чувствительности к антимикотикам *Candida* Spp. В составе биопленок. Проблемы медицинской микологии 2014; 16(4): 46–48.
32. Danna P. L., Urban C., Bellin E., Rahal J. J. Role of *Candida* in pathogenesis of antibiotic-associated diarrhoea in elderly in patients. Lancet 1991; 337: 511–514.
33. Шевяков М. А., Авдеев Ю. Л., Бурыгина Е. В. с соавт. «Белые налеты» в пищеводе. Диагностика кандидоза, включая дифференциальную. Проблемы медицинской микологии 2013; 15(2): 25–27.
34. Шевяков М. А. Кандидоз пищевода: диагностика и современный выбор лечения. Лечащий врач 2008; 9: 45–50.
35. Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л. Гастроэнтерология XXI века. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2000; 17: 3–10.
36. Евсютина Ю. В., Трухманов А. С. Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2014; 5: 4–9.
37. Van den Boogert J, van den Hillegersberg R., de Bruin R. W. F. et al. Barrett's Oesophagus: Pathophysiology Diagnosis and Management. Scand. J. Gastroenterol 1998; 33: 349–453.
38. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. Пищевод Баррета. Москва: ШИКО, 2011; Том 1: 608.
39. B B SCOTT AND D JENKINS Gastro-oesophageal candidiasis. Gut 1982; 23: 137–139
40. Муляр Н. Ф., Верещагина С. А., Фадеева Т. В. с соавт. *Clostridium difficile*-ассоциированные диареи в многопрофильном стационаре. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2012; 5(87): 72–75.
41. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Москва: Бином. 2008: 480.
42. Ивонин А. Г., Пименов Е. В., Оборин В. А. с соавт. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы. Известия Коми научного центра УрО РАН 2012; 1(9): 46–55.
43. Сербин А. Г., Леонтьев Д. В., Россихин В. В. Медицинская микология с основами микотоксикологии. Харьков: Колорит, 2010: 72–98с.
44. Климко Н. Н., Колбин А. С., Чугунов А. О. с соавт. Эффективность и безопасность использования каспофунгина у детей с инвазивными микозами. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2006; 8(2): 193–200.
45. Куликов С. Н., Шакирова Д. Р., Тихонов В. Е. с соавт. Антимикотическая активность хитозана и его производных в отношении *Candida albicans*. Проблемы медицинской микологии 2012; 14(4): 50–53.
46. Li YC, Liang HC, Chen HM et al. Anti-*Candida albicans* activity and pharmacokinetics of pogostone isolated from *Pogostemonis Herba*. Phytomedicine 2012; 20(1): 77–83.
47. Viljoen J, Azie N, Schmitt-Hoffmann et al. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Multi-Center Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Three Dosing Regimens of Isavuconazole Compared With Fluconazole in Patients with Uncomplicated Esophageal Candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59(3): 1671–9.