

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С КАНДИДОЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

И. В. КУШНИРЕНКО

ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины», Днепрпетровск

**Представлены особенности клинической симптоматики у больных с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта грибами рода *Candida* в зависимости от формы кандидоза: инвазивной и неинвазивной. Показано, что применение опросника GSRS при наличии полисимптомных проявлений позволяет ранжировать клинические проявления по их доминированию и интенсивности, что актуально для определения тяжести течения заболевания и тактики лечения. Доказана ассоциация основных клинических синдромов: диспепсического и абдоминальной боли с наличием дрожжеподобной флоры.**

*Ключевые слова:* желудочно-кишечный тракт, кандидоз, синдром.

В последние годы большое внимание уделяется оппортунистическим инфекциям в связи с их значительным влиянием на течение ряда заболеваний, в том числе и гастроэнтерологического профиля [1, 2]. Как показано исследованиями австралийских ученых, наличие нескольких локусов колонизации грибами рода *Candida* в организме человека уже является фактором риска развития кандидемии и кандидозного сепсиса, приводящих к снижению эффективности лечения и, как следствие, к увеличению летальности [3].

В настоящее время накоплен достаточный опыт диагностики и лечения кандидозных поражений различной локализации. При этом независимо от локализации кандидозной инвазии доказана необходимость коррекции дисбиоза кишечника [4]. Вместе с тем не угасает интерес со стороны исследователей к проблеме диагностики и лечения дисбактериоза кишечника кандидозной этиологии как самостоятельной нозологической единицы, нуждающейся в системном клиническом подходе [5, 6]. Основным путем попадания микотической инфекции к человеку является желудочно-кишечный тракт с последующим распространением вертикальным нисходящим путем, поэтому изучение характера поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и клинических его проявлений является важной проблемой, поскольку именно особенности функционирования пищеварительной системы обуславливают наличие или отсутствие резистентности к грибам [7]. Однако, если изучению клинической симптоматики и лечению кандидомикоза слизистой оболочки (СО) ротовой полости посвящено немало исследований [8, 9], то синдромологическая характеристика кандидоза нижележащих отделов пищеварительной системы представлена недостаточно четко.

Цель исследования — охарактеризовать клиническую симптоматику кандидозного поражения

верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с воспалительными и эрозивно-язвенными заболеваниями эзофагогастродуоденальной зоны.

Под наблюдением находились 113 пациентов с хроническим гастродуоденитом и пептической язвой двенадцатиперстной кишки, которым проводилось лечение в отделении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки Института гастроэнтерологии АМН Украины. Критериями отбора к обследованию были: IV степень массивности обсеменения языка грибами рода *Candida* по данным микробиологического исследования и/или наличие макроскопических признаков кандидозного поражения пищевода при эндоскопическом обследовании. Из обследования исключались пациенты, которым менее чем за 4 нед до этого проводили антибактериальную терапию, поскольку выявление значительного роста грибов на протяжении месяца может свидетельствовать о трансмиссивности инфекции, а выявление в более поздние сроки свидетельствует о ее хронизации, что отвечает требованиям отбора к обследованию.

Соскобы с языка брали утром, натошак ложкой Фолькмана, вносили в пробирку с 2 мл стерильной водопроводной воды и делали посев на плотную питательную среду Сабуро в чашку Петри, равномерно распределяя смесь по поверхности питательной среды. Анализ концентрации грибов проводили по степени массивности микробного заселения, а именно: I степень — при высевании на чашке Петри до 25 колоний, что соответствует физиологической норме; II степень квалифицировалась при наличии от 25 до 100 колоний; III — больше 100 колоний и IV — больше 300, когда на чашке наблюдался рост колоний и их слияние.

Из макроскопически пораженных участков СО забирали биоптаты, из которых изготавливали мазки-отпечатки, высушивали их, фиксировали

и окрашивали по Граму. После этого биоптаты трижды промывали стерильным изотоническим раствором хлорида натрия с целью освобождения его от полостной и поверхностной микрофлоры, взвешивали, вносили в стерильную фарфоровую ступку, добавляя 0,5 мл физраствора и гомогенизировали к однородной массе. Из гомогената посеяв на плотную среду Сабуро проводили методом Голда (метод секторных посевов), позволяющим не только определить степень бактериемии, но и выделить возбудителя в чистой культуре для его последующей идентификации.

Анализ микробиологических исследований позволил разделить пациентов на две группы: 76 больных с орофарингеальным кандидозом без инвазии в СО пищевода и/или желудка (I группа) и 37 пациентов с инвазивной формой кандидоза

(II группа). Среди пациентов I группы преобладали женщины (80,3%), возраст пациентов составил  $50,7 \pm 2,2$  лет, во II группе наблюдались больные в возрасте  $54,7 \pm 3,9$  лет, также преимущественно женщины (81,1%).

При клиническом наблюдении тщательно анализировались жалобы пациентов, оценивались данные объективного состояния, в том числе и ротовой полости. Для дифференцированной оценки клинической симптоматики использован опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), разработанный отделом изучения качества жизни ASTRA Hassle (автор – I. Wiklund, 1998 г.). Данный опросник предоставляет возможность установить симптоматику желудочно-кишечных заболеваний по превалированию основных синдромов: абдоминальной боли, рефлюкс-синдрома,

Таблица 1

**Клиническая характеристика изменений ротовой полости**

Симптом	I группа, n = 76		II группа, n = 37		Статистически значимые различия между I и II группами	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	$\chi^2$	p
Сухость во рту	63	82,9	28	75,7	0,43	0,51
Жжение языка	49	64,5	27	73,0	0,48	0,49
Эритематозное поражение языка	41	54,0	28	75,7	4,07	0,04
Налет на слизистой губ	21	27,6	15	40,5	1,36	0,24
Трещины языка	16	21,1	15	40,5	3,82	0,05

Таблица 2

**Характер и частота наблюдения гастроэнтерологических жалоб у обследованных больных**

Симптом	I группа, n = 76		II группа, n = 37		Статистически значимые различия между I и II группами	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	$\chi^2$	p
Изжога	16	21,1	10	27,0	0,22	0,64
Отрыжка воздухом	39	51,3	28	75,7	5,15	0,02
Отрыжка с примесью пищи	18	23,7	17	46,0	4,77	0,03
Горечь во рту	33	43,4	18	48,7	0,10	0,75
Тошнота	29	38,2	13	35,1	0,01	0,92
Затруднение при глотании	9	11,8	12	32,4	5,68	0,02
Затруднение прохождения пищи по пищеводу	21	27,6	19	51,4	5,13	0,02
Необходимость приема жидкости во время еды	15	19,7	20	54,1	12,1	0,0005
Боль за грудиной	29	38,2	22	59,5	3,74	0,05
Тошнотоподобная боль в эпигастрии	12	15,8	13	35,1	4,34	0,04
Боль в эпигастрии через 1,5 ч после еды	22	29,0	6	16,2	1,54	0,22
Тяжесть в эпигастрии после еды	58	76,3	27	73,0	0,02	0,88
Боль в правом подреберье	27	35,5	20	54,1	2,80	0,09
Боль в левом подреберье	22	29,0	17	46,0	2,47	0,12

диспепсического, констипационного и диарейного синдромов, и определить общее количество баллов, отображающее интенсивность проявлений заболевания. Русскоязычная версия GSRС создана исследователями Международного центра исследований качества жизни (г. Санкт-Петербург) и является надежной, валидной и чувствительной [10].

Для объективизации клинических данных при опросе больного осуществлена оценка интенсивности жалоб по четырехбалльной шкале: 1 – проявления отсутствуют, 2 – интенсивность проявления незначительна, 3 – интенсивность умеренная, 4 – значительная интенсивность. При анализе полученных данных рассчитывали средний балл клинического признака.

Для статистического анализа данных использовали дескриптивную статистику. Сравнение средних значений переменных осуществляли с помощью параметрических методов (t-критерия Стьюдента) по нормальному распределению данных признаков. Соответствие вида распределения признаков закона нормального распределения проверяли с помощью метода Шапиро – Уилка. В других случаях использовали непараметрический метод (U-критерий Манна – Уитни). Для сравнения распределения долей двух или более переменных использовали  $\chi^2$ -тест. Различие считалось достоверным, если достигнутый уровень значимости (p) был ниже, чем 0,05.

Анализ жалоб и объективных данных осмотра ротовой полости позволил установить, что сухость во рту, жжение языка и налет на СО губ пациенты ощущали одинаково часто, независимо от формы кандидоза (табл. 1).

Эритематозное поражение языка при инвазивном кандидозе наблюдалось в 1,4 раза чаще, чем

при неинвазивной форме ( $\chi^2 = 4,07; p = 0,04$ ), часто сопровождалось десквамацией эпителия спинки языка, появлением белесоватых пленок. Трещины языка также выявлялись в 1,9 раза чаще, чем при неинвазивном кандидозе ( $\chi^2 = 3,82; p = 0,05$ ).

Характер и частота наблюдения гастроэнтерологических жалоб представлены в табл. 2, из которой видно, что наиболее часто больные обеих групп жаловались на тяжесть в эпигастрии после приема пищи. Отрыжка воздухом, хотя и была довольно частым симптомом у пациентов обеих групп, однако у больных с инвазивной формой кандидоза наблюдалась в 1,5 раза чаще, чем в I группе ( $\chi^2 = 5,15; p = 0,02$ ). Инвазивная форма кандидоза сопровождалась не только воздушной отрыжкой, а и с примесью пищи почти в 2 раза чаще, чем неинвазивная ( $\chi^2 = 4,77; p = 0,03$ ).

Специфическими жалобами для больных с инвазивным кандидозом также были затруднения при глотании пищи и продвижении ее по пищеводу, что сопровождалось необходимостью приема жидкости во время еды. Такие симптомы у больных II группы наблюдались чаще в 2,8 и в 1,9 раза, чем при неинвазивной форме кандидоза ( $\chi^2 = 5,68; p = 0,02, \chi^2 = 5,13; p = 0,02$  и  $\chi^2 = 12,1; p = 0,0005$ , соответственно). У пациентов II группы боль в эпигастрии наблюдалась чаще, чем в I группе, в 2,2 раза ( $\chi^2 = 4,34; p = 0,04$ ), а ретростеральная боль – в 1,6 раза ( $\chi^2 = 3,74; p = 0,05$ ).

Характеристика интенсивности выявленных клинических проявлений представлена на рис. 1.

Анализ представленных данных свидетельствует о преобладании интенсивности симптомов дисфагии у пациентов II группы: затруднения при проглатывании твердой пищи ( $p < 0,05$ ), прохождении ее по пищеводу ( $p < 0,05$ ), необходимость приема жидкости во время еды ( $p < 0,05$ ), что

www.imj.kh.ua

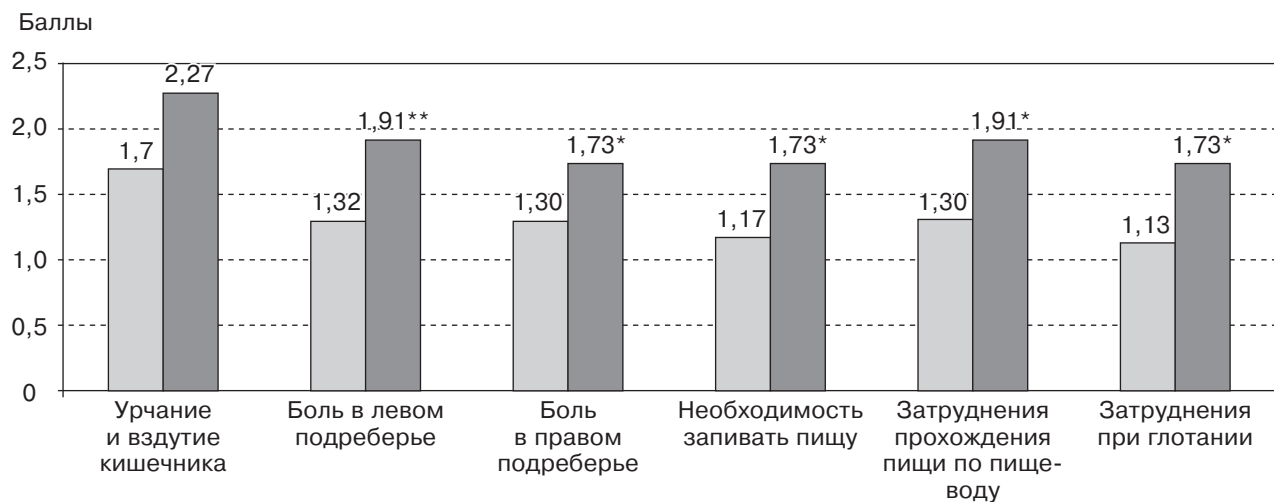


Рис. 1. Характеристика интенсивности проявлений клинических симптомов у обследованных больных (в баллах): ■ I группа, ■ II группа; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  – статистически значимые различия показателей больных I и II групп

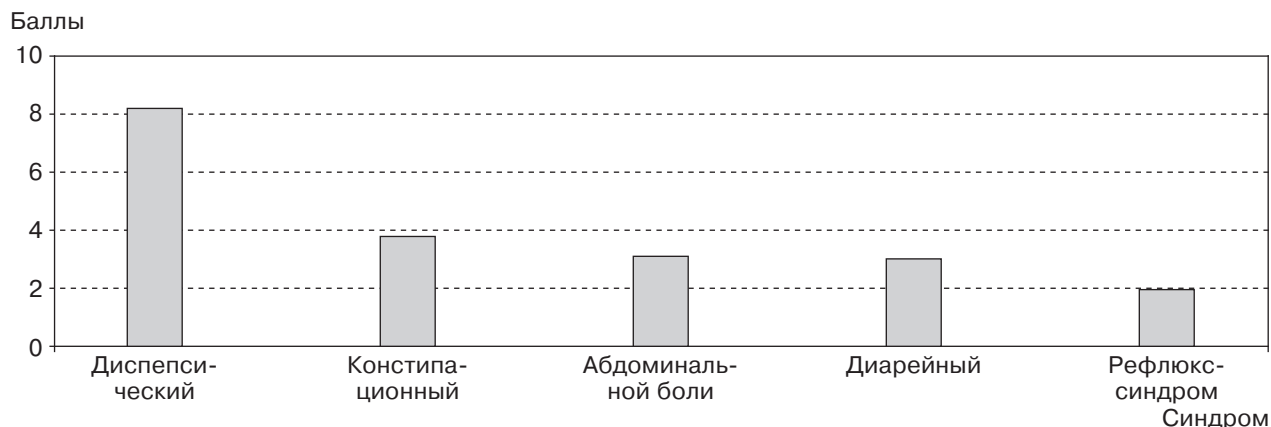


Рис. 2. Вклад основных синдромов в формирование клинической симптоматики по данным опросника GSRS

может быть обусловлено кандидозным поражением пищевода с инвазией в СО.

Использование опросника GSRS позволило определить доминирующие в клинической симптоматике синдромы (рис. 2).

Представленные данные свидетельствуют о том, что в целом при кандидозном поражении СО эзофагогастроуденальной зоны наблюдалось более чем двукратное преобладание интенсивности диспепсического синдрома в сравнении с другими и незначительная выраженность рефлюкс-синдрома.

При ранжировании этих данных в зависимости от формы кандидозного поражения СО установлено преобладание в симптоматике диспепсического синдрома и минимальное значение рефлюкс-синдрома у больных обеих групп. Среди других синдромов второе место у больных I группы занимал констипационный, который проявлялся в 1,4 раза чаще, чем во II группе ( $p < 0,05$ ), а при инвазивной форме кандидоза – синдром

абдоминальной боли, который имел место в 1,4 раза чаще, чем в I группе ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Корреляционный анализ позволил выявить ассоциацию клинических синдромов с наличием дрожжеподобной флоры в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Так, с наличием дрожжеподобной флоры в пищеводе и антральном отделе желудка прямо коррелировали диспепсический синдром ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,051$  и  $r = 0,41$ ;  $p = 0,04$ , соответственно), синдром абдоминальной боли ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,001$  и  $r = 0,52$ ;  $p = 0,05$ ), рефлюкс-синдром ( $r = 0,67$ ;  $p = 0,001$  и  $r = 0,58$ ;  $p = 0,003$ ). Прямая корреляционная взаимосвязь выявлена между диарейным синдромом и наличием грибов рода *Candida* в биоптатах тела желудка ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,004$ ).

Таким образом, проведенное исследование позволило выделить как общие проявления клинической симптоматики для инвазивной и неинвазивной форм кандидоза верхних отделов желудочно-кишечного тракта, так и специфические, характерные для инвазивного кандидоза.

Для пациентов с инвазивным поражением слизистой оболочки пищевода и желудка грибами рода *Candida* к специфическим симптомам следует отнести затруднения при глотании твердой пищи, прохождении ее по пищеводу, что вызывает необходимость приема жидкости.

Применение опросника GSRS при наличии полисимптомных проявлений позволяет ранжировать клинические проявления по их доминированию и интенсивности, что актуально для определения тяжести течения заболевания и тактики лечения. По данным опросника GSRS в формировании клинической симптоматики кандидозного поражения верхних отделов пищевого канала доминирующая роль принадлежит диспепсическому синдрому. При глубоком поражении СО пищевода и/или желудка возрастает интенсивность синдрома абдоминальной боли.

Выявленные клинические особенности инвазивного и неинвазивного кандидоза подтверждаются корреляционной зависимостью с наличием дрожжеподобной флоры в пищеводе и желудке.

Таблица 3

**Доминирование клинических синдромов у обследованных больных (по данным опросника GSRS)**

Синдром	I группа, n = 76	II группа, n = 37	Статистически значимые различия между I и II группами
	M±m		
Абдоминальной боли	2,8±0,4	3,9±0,2	$p < 0,05$
Рефлюкс-синдром	2,1±0,5	1,7±0,4	$p > 0,05$
Диспепсический	8,7±0,9	7,2±1,6	$p > 0,05$
Диарейный	3,1±0,6	2,6±1,1	$p > 0,05$
Констипационный	4,2±0,5	3,0±0,3	$p < 0,05$

Литература

1. *Arikan S., Akova M., Hayran M.* Correlation of in vitro fluconazole susceptibility with clinical outcome for severely ill patients with oropharyngeal candidiasis // *Clin. Infect. Dis.*— 1998.— № 26.— P. 903–908.
2. *Kwok M. H., Rochford S. A., John G.* The use of topical nonabsorbable gastrointestinal antifungal prophylaxis to prevent fungal infections in critically ill immunocompetent patients: A meta-analysis // *Critical care medicine.*— 2005.— Vol. 33, № 10.— P. 2383–2392.
3. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit / J. K. Chow, Y. Golan, R. Ruthazer et al. // *Crit. Care Med.*— 2008.— № 36 (7).— P. 1993–1998.
4. *Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р.* Нарушение микробиоценоза влагалища, пути его коррекции // *Гинекология.*— 2006.— Т. 9, № 4.— С. 25–27.
5. *Шевяков М. А.* Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты (обзор) // *Пробл. мед. микологии.*— 2007.— Т. 9, № 4.— С. 4–11
6. *Лесовой В. С., Литвицкий А. В., Очкурова О. М.* Микозы пищеварительного тракта (обзор) // *Пробл. мед. микологии.*— 2004.— Т. 6, № 2.— С. 19–23.
7. *Liu X.-H., Bai X.-D., Tong Q.-Y.* Intestinal colonization with *Candida albicans* and mucosal immunity // *World J. Gastroenterol.*— 2004.— № 10 (14).— P. 2124–2126.
8. *Левончук Е. А.* Кандидозы слизистых оболочек полости рта // *Современная стоматология.*— 2006.— № 3.— С. 27–32.
9. Микробиология и иммунология для стоматологов / Под ред. Р. Дж. Ламонта, М. С. Лантц, Р. А. Берне, Д. Дж. Лебланка; пер. с англ. под ред. В. К. Леонтьева.— М.: Практическая медицина, 2010.— 504 с.
10. *Кудряшова И. В.* Ранняя диагностика хронического панкреатита с позиции использования ультразвуковой томографии и индекса качества жизни: метод. рекомендации.— Смоленск, 2003.— 20 с.

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАНДИДОЗНИМ УРАЖЕННЯМ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

I. V. KUSHNIRENKO

Представлено особливості клінічної симптоматики у хворих з ураженням верхніх відділів шлунково-кишкового тракту грибами роду *Candida* залежно від форми кандидозу: інвазивної та неінвазивної. Показано, що застосування опитувальника GSRS за наявності полісимптомних проявів дозволяє ранжувати клінічні прояви за їх домінуванням та інтенсивністю, що є актуальним для визначення тяжкості перебігу захворювання й тактики лікування. Доведено асоціацію основних клінічних синдромів: диспепсичного та абдомінального болю з наявністю дріжджоподібної флори.

*Ключові слова:* шлунково-кишковий тракт, кандидоз, синдром.

**THE PECULIARITIES OF THE CLINICAL SIGNS IN PATIENTS WITH CANDIDA INVOLVEMENT OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT**

I. V. KUSHNIRENKO

The peculiarities of the clinical signs in patients with the involvement of upper gastrointestinal tract with *Candida* are presented depending of the form of the disease: invasive and non-invasive. It is shown that the use of GSRS questionnaire at polysymptom manifestations allows ranging the clinical manifestations, important to determine the disease severity and treatment tactics, according to their dominance and intensity. The association of the main clinical syndromes was proven, i.e. dyspeptic and abdominal pain with yeast-like flora presence.

*Key words:* gastrointestinal tract, candidosis, syndrome.

Поступила 12.09.2011