

## Исследование взаимосвязи количественной высеваемости *Candida spp.* с факторами патогенности гриба у больных кандидозом желудочно-кишечного тракта

Е.А. Керимов

Азербайджанский медицинский университет, кафедра микробиологии и иммунологии  
Баку, Азербайджан

Изучение вопросов этиопатогенеза, в частности взаимосвязи между высеваемостью грибов *Candida spp.* и факторами их патогенности, были проведены у 157 пациентов. Среди них 30 — практически здоровых лиц, 38 — кандидоносителей и 89 — с различными клиническими формами кандидоза желудочно-кишечного тракта. Среди последних 30 человек — с просветочным кандидозом кишечника, 25 пациентов — с инвазивным кандидозом кишечника, 34 человека — с системной кандидоинфекцией желудочно-кишечного тракта. Средний возраст пациентов —  $45,4 \pm 7,45$  года. Обследование больных и контрольных лиц включало комплексно-клинические, микологические и инструментальные методы исследования. Выяснилось, что высеваемость грибов *Candida spp.* из кишечного содержимого у кандидоносителей составляла не более  $10^4$  КОЕ/мл, у больных с просветочной формой кандидоза —  $10^4$  КОЕ/мл и более, хотя в биоптатном материале из кишечника у них грибы не были обнаружены. У больных с инвазивным кандидозом кишечника, а также у пациентов с системным кандидозом, характеризовавшимся сочетанным микотическим поражением нескольких отделов желудочно-кишечного тракта, высеваемость грибов составляла  $10^5$  КОЕ/мл и более. Одновременно у них в биоптатном материале из различных отделов кишечника и пищевода были обнаружены грибы *Candida spp.* в мицелиальной форме. Установлено, что культуры грибов, особенно *S.albicans*, выделенные от больных с инвазивными формами кандидоза, обладали более высокой ( $p < 0,05$ ) активностью адгезии и ко-адгезии бластоспор к эпителиоцитам, адгезии к муцину и муцинолитической активностью, а также гидрофобной активностью по сравнению с таковыми у кандидоносителей и у больных с

просветочным кандидозом кишечника. Таким образом, анализ результатов проведенных исследований свидетельствует о наличии прямой корреляции между высеваемостью гриба из кишечника у больных с инвазивными формами кандидоза и факторами их патогенностью.

---

**Ключевые слова:** грибы *Candida spp.*, кандидоз желудочно-кишечного тракта.

---

### ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во всем мире прогрессивно возрастает количество заболеваний, обусловленных условно-патогенными грибами рода *Candida* [3, 5]. Эти микроорганизмы широко распространены в окружающей среде, обсеменяют многие продукты питания: сырое мясо, молочные продукты, фрукты с высоким содержанием сахаров, кондитерские изделия и др. В организме человека эти грибы преимущественно попадают перорально в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и далее в другие органы и системы, хотя доказана возможность внутриутробного заражения, а также передача инфеканта от кандидоносителей и больных кандидозом. У практически здоровых лиц грибы *Candida spp.* высеваются из желудочно-кишечного тракта в 25-80% случаев — бессимптомное кандидоносительство [4, 8]. Кандидоинфекция обычно развивается как эндогенное заболевание, возникающее на почве снижения резистентности организма и активизации факторов патогенности грибов, находящихся в организме хозяина.

ТАБЛИЦА 1

## Характеристика обследованных больных

| Группа и количество обследованных лиц, их средний возраст (M±m) | Диагноз  | Пол    |        | Частота высеваемости (%) и количество <i>Candida spp.</i> (КОЕ/z) в испражнениях  |
|---|--|--------|--------|---|
|   |  | мужчин | женщин |   |
| 1 группа, 43,2±3,92   | Практически здоровые, без хронической соматической патологии | 13     | 17     | Отрицательный высев <i>Candida spp.</i> , на протяжении последних 3 месяцев антибиотиков, глюкокортикоидов цитостатиков не получали |
| 2 группа, 44,3±4,62   | Кандидоносители  | 17     | 21     | С высеваемостью <i>Candida spp.</i> не более 10 <sup>4</sup> КОЕ/мл   |
| 3 группа, 47,7±5,16   | Кандидоз кишечника просветочный                              | 17     | 19     | Высеваемость <i>Candida spp.</i> 10 <sup>4</sup> КОЕ/мл и более, в биоптатном материале из кишки грибы не обнаружались              |
| 4 группа, 48,4±5,27   | Кандидоз кишечника инвазивный                                | 11     | 14     | Наличие <i>Candida spp.</i> в биопсийном материале, в мицелиальной форме  |
| 5 группа, 45,6±4,92   | Системный кандидоз ЖКТ                                       | 16     | 12     | Сочетанное микотическое поражение нескольких отделов ЖКТ  |

Одной из самых распространенных форм висцерального кандидоза является кандидоз кишечника [5]. Последний чаще всего обуславливается *Candida albicans*, которая среди грибов рода *Candida* выделяется наличием наиболее широкого спектра факторов патогенности [3, 5].

Кандидоз кишечника может протекать как просветочная форма заболевания без внедрения гриба в слизистую оболочку, либо получать дальнейшее развитие в инвазивную форму с прорастанием мицелия гриба в ткани кишечника. У ряда больных развивается кандидоз ЖКТ с поражением грибами нескольких локализаций пищеварительного тракта [6, 7].

Инвазивный кандидоз ЖКТ может быть источником гематогенной диссеминации *Candida spp.*, в связи с чем его рассматривают как состояние, угрожающее жизни. При этом основным источником диссеминации является гастроинтестинальный тракт. В европейских странах от 8,4% до 20% всех случаев кандидемии развивается еще до поступления больных в стационар [6, 7]. Летальность пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии от кандидозных инфекций достигает 40-88% [6, 9].

Вопросы ранней эффективной диагностики, патогенеза и, следовательно, терапии и профилактики этой патологии во многом остаются нерешенными, дискуссионными, хотя изучению этой проблемы посвящены многочисленные как клинические, так и экспериментальные работы [7-9].

Целью исследования было выяснение некоторых вопросов патогенеза кандидоза пищеварительной системы, а именно изучение взаимосвязи показателей высеваемости гриба с факторами его патогенности у больных с кандидозом желудочно-кишечного тракта и кандидоносителей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обследование было включено 30 практически здоровых лиц, 38 — кандидоносителей и 89 — с различными формами кандидоза ЖКТ. Среди последних 30 человек — с просветочным кандидозом кишечника, 25 пациентов — с инвазивным кандидозом кишечника, 34 — с кандидозом ЖКТ. Обследование пациентов включало клинические, микологические, бактериологические, а также инструментальные методы. Материалом для научных исследований служили кровь, буккальные эпителиоциты, культуры *S.albicans*, выделенные из фекалий. Бактериологическое и микологическое обследование материалов от больных и контрольных лиц проводилось по общепринятым методам [2, 7], определение факторов патогенности грибов методами, описанными соответственно ранее с нашей модификацией [2]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistic 6. Проводили вычисление средних арифметических величин и средних квадратических отклонений. Для оценки статистической значимости различий между соответствующими показателями вычисляли критерий Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как указывалось выше, всего было обследовано 157 пациентов в возрасте от 20 до 57 лет (средний возраст составил 45,4±7,45 года), из них 30 — практически здоровых лиц, 38 — кандидоносителей, 89 — с различными формами

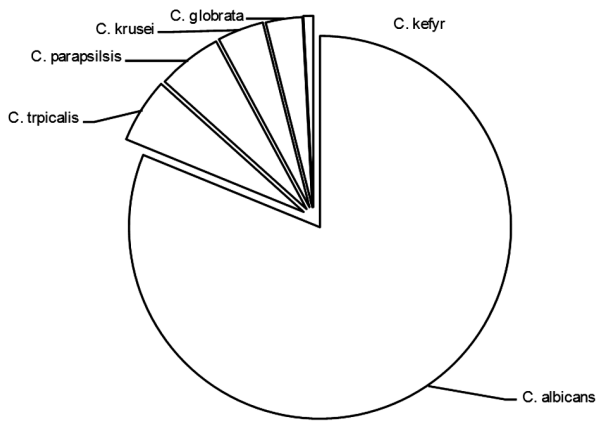


Рис. 1. Видовой состав грибов рода *Candida*, выделенных из кала пациентов.

кандидоза ЖКТ. Характеристика обследованных групп пациентов представлена в табл. 1.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с просветочной формой кандидоза, у которых высеваемость грибов рода *Candida* из кишечного содержимого составляла  $10^4$  КОЕ/мл и более, в биоптатном материале кишечника грибы не обнаруживались. У этой группы больных преобладающими факторами риска был прием антибиотиков (69,4%) и хронические заболевания гепатобилиарной системы (27,8%). У больных 4 и 5 групп отмечались наиболее тяжелые фоновые состояния. Инвазивный кандидоз кишечника чаще всего (56,0%) развивался на фоне хронического язвенного колита, системный кандидоз ЖКТ выявлялся преимущественно при гемобластозах, химиотерапии злокачественных новообразований, лучевой терапии (53,6%).

От 127 пациентов, включавших кандидоносителей и больных кандидозом, была выделена 131 культура грибов рода *Candida*. Среди кандидоносителей высеваемость грибов составляла не более  $10^4$  КОЕ/мл, при этом у 39,5% обследованных их количество определялось до  $10^4$  КОЕ/мл, у 60,5% — в пределах от  $10^3$  КОЕ/мл до  $10^4$  КОЕ/мл. Исследование видовой принадлежности выделенных от пациентов грибов показало, что в большинстве случаев (81,6%) выделялся вид *C. albicans* (рис. 1).

У больных с просветочной формой кандидоза высеваемость грибов рода *Candida* из кишечного содержимого составляла  $10^4$  КОЕ/мл и более, в биоптатном материале кишечника грибы не были обнаружены. В группе больных с инвазивным кандидозом кишечника высеваемость гриба также определялась в пределах  $10^4$  КОЕ/мл и более, диагноз у них был установлен наличием *Candida spp.* в биопсийном материале из

кишечника в мицелиальной форме. У группы больных с системным кандидозом, характеризовавшимся сочетанным микотическим поражением нескольких отделов ЖКТ, — кандидоз кишечника в сочетании с кандидозом пищевода (у 14 больных), ороэзофагальным кандидозом (у 11 больных), кандидозом желудка (у 3 лиц), диагноз также был установлен обнаружением грибов *Candida spp.* в биоптатных материалах в мицелиальной форме *Candida spp.*

Среди других видов обнаруживались *C. tropicalis* — у 5,3% больных, *C. parapsilosis* — 5,3%, *C. krusei* — 3,8%, *C. glabrata* — 3,0%, *C. kefyr* — 0,8%. У 2 больных 4 группы и 2 пациентов 5 группы обнаружены ассоциации грибов. В 4 группе у 1 больного выделены в ассоциациях *C. albicans* и *C. krusei*, *C. albicans* и *C. parapsilosis*, в другом — *C. albicans* и *C. glabrata*.

Наибольшая частота выделения *C. albicans* от пациентов, видимо, обусловлена его высокой приспособляемостью к среде обитания. Среди *Candida spp.* этот вид является наиболее патогенным, и высокая степень изменчивости является одним из факторов его патогенности [2, 3]. Вместе с тем хорошо известно, что этот вид гриба нередко можно обнаружить в различных биосубстратах у практически здоровых лиц, что существенно затрудняет диагностику и дифференциацию *Candida*-инфекций. Именно поэтому, как указывалось выше, на втором этапе данной работы с целью выяснения некоторых этиопатогенетических аспектов данного заболевания мы провели сравнительную оценку биологических свойств *C. albicans*, выделенных от больных с просветочным (3 группа) и инвазивным кандидозом кишечника (4 группа), системным кандидозом ЖКТ (5 группа) и кандидоносителей (2 группа). Определение биологических свойств гриба проводилось при изучении адгезии к муцину, адгезии и коадгезии *C. albicans* к донорским эпителиоцитам толстого кишечника с образованием микроколоний, а также количественной характеристикой бластоспор, содержащихся в их составе, и их гидрофобностью. Микроколониями считали конгломераты грибов, состоявшие из трех и более клеток *C. albicans*. Результаты выражали с индексом адгезии микроколонии (среднее количество микроколоний, адгезированных на одном эпителиоците) и величиной микроколонии — средним количеством бластоспор, содержащихся в адгезировавших к эпителиоцитам микроколониях.

Исследования показали значительно более выраженные адгезивные свойства культур гри-

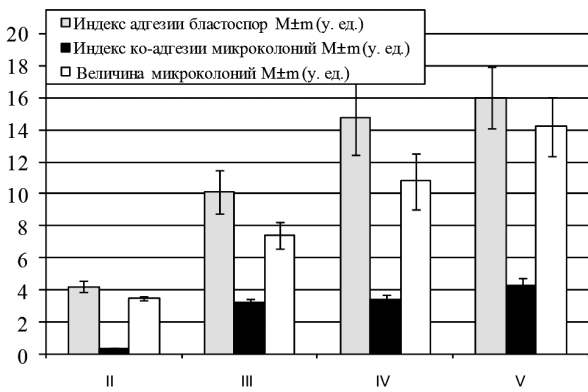


Рис. 2. Адгезія, ко-адгезія бластоспор на епітеліоцитах і кількісна характеристика мікроколоній аутоштаммов *C.albicans*.

Примечание: по оси абсцисс обозначены группы пациентов.

ба, выделенных от больных, по сравнению с таковыми от кандидоносителей (рис. 2).

При этом *C.albicans* от больных с инвазивным и системным кандидозом (4 и 5 группы) обладали существенно более высокой адгезивной активностью, чем штаммы гриба, полученные от больных с просветочным кандидозом (3 группа).

Далее выяснилось, что у культур *C.albicans* от кандидоносителей индекс ко-адгезии составлял всего лишь  $0,37 \pm 0,02$  у.е., при этом количество бластоспор гриба в составе микроколоний было минимальным ( $3,5 \pm 0,16$  у.е.). У больных 3 группы как индекс ко-адгезии ( $3,2 \pm 0,25$  у.е.), так и величина микроколонии ( $7,4 \pm 0,82$  у.е.) достоверно превышали значения этих показателей у кандидоносителей. Максимальные значения обоих показателей обнаруживались у больных с инвазивным ЖКТ. Индекс адгезии у этих групп пациентов составил  $3,4 \pm 0,34$

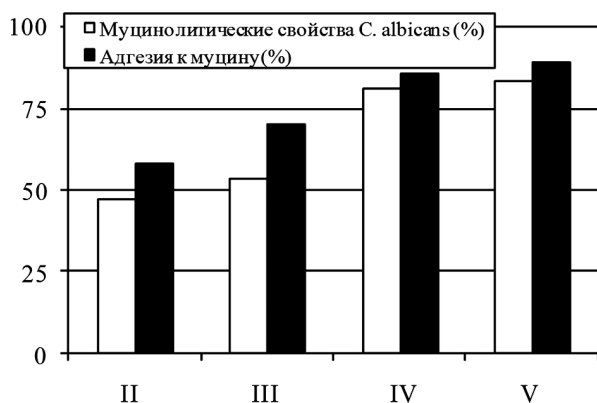


Рис. 3. Адгезия к муцину и муцинолитические свойства *C.albicans*.

Примечания: II – культуры *C.albicans* от кандидоносителей; III – культуры *C.albicans* от больных 3 группы; IV – культуры *C.albicans* от больных 4 группы; V – культуры *C.albicans* от больных 5 группы.

у.е.и  $4,3 \pm 0,41$  у.е., а величина микроколонии –  $10,8 \pm 1,74$  у.е.и  $14,2 \pm 1,82$  у.е. соответственно.

Как указывалось выше, у культур клеток гриба *C.albicans*, выделенных от пациентов, мы исследовали также адгезивную активность в отношении муцина и их муцинолитические свойства (рис. 3).

Показано, что культуры *C.albicans*, полученные от кандидоносителей, обладали меньшими адгезивными свойствами ( $57,9 \pm 4,95\%$ ) к муцину по сравнению с таковыми с *C.albicans*, выделенной от больных кандидозом. Так, если у культур гриба от больных с просветочным кандидозом кишечника (3 группа) адгезия к муцину составляла  $70,0 \pm 7,29\%$ , то у больных 4 и 5 группы выделенные культуры обладали наиболее высокой адгезивной активностью –  $85 \pm 7,16\%$  и  $88,9 \pm 8,3\%$  соответственно. Примерно такие же данные были получены при определении муцинолитических свойств *C.albicans*, у кандидоносителей и больных с различными формами кандидоза ЖКТ.

Гидрофобные свойства штаммов гриба, выделенных от кандидоносителей, были значительно менее выражены, чем у культур *C.albicans* от больных кандидозом. Если показатель гидрофобности у первых составлял  $24,2 \pm 2,25$ , то у штаммов гриба от больных средние значения превышали этот показатель в 2-3 раза ( $p < 0,05$ ). Хотя между штаммами гриба, выделенными от отдельных групп больных кандидозом, не было обнаружено достоверных различий в их гидрофобности, все же отмечалась явная тенденция к возрастанию этого показателя с утяжелением диагноза заболевание. Так, если при просветочной форме кандидозной инфекции (3 группа) показатель гидрофобности составлял  $56,9 \pm 5,24\%$ , то при инва-

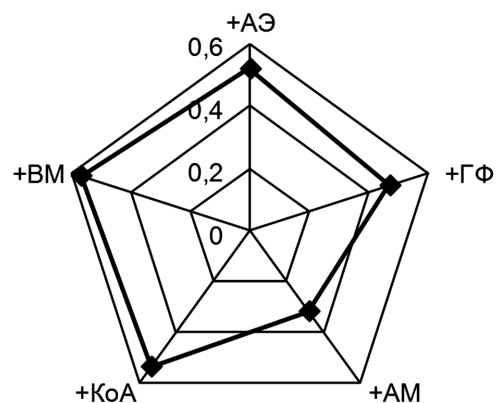


Рис. 4. Корреляционные связи между факторами патогенности и высеваемостью *C.albicans*.

Примечания: АМ – адгезия к эпителиоцитам; ГФ – гидрофобность; КоА – ко-адгезия; ВМ – величина микроколоний.

живном кандидозе кишечника (4 група) он был  $81,4 \pm 6,12\%$ . Максимальные же значения этого показателя —  $85,1 \pm 8,91\%$  — обнаружены у штаммов *C.albicans*, выделенных от больных с системным кандидозом ЖКТ (5 группа).

Следовательно, штаммы гриба *C.albicans* от больных отличались более выраженными факторами патогенности по сравнению с культурами гриба, полученными от кандидоносителей. Первые обладали значительной способностью к ко-адгезии и образованию крупных микроколоний, адгезии к эпителиоцитам и муцину, чаще проявляли выраженную муцинолитическую активность, что, несомненно, могло способствовать развитию кандидозной инфекции.

Следует подчеркнуть, что при анализе корреляции между количественной высеваемостью *Candida spp.* и изученными показателями имели место как прямые, так и обратные связи. Следовательно, на демонстративном материале коэффициенты корреляции нами представлены по модулю ( $r$ ), а направленность взаимосвязи отражена на рисунках при обозначениях соответствующих показателей в виде знака «+», отражающего прямую корреляцию, и «-», означающего обратную взаимозависимость (рис. 4).

Анализ данных показал наличие прямой корреляции между высеваемостью гриба и наличием факторов агрессии. Адгезия к муцину имела прямую слабую корреляцию с высеваемостью гриба умеренной степени ( $r=0,32$ ). Частота выявления выраженной муцинолитической активности коррелировала с количеством выделенных грибов в большей степени, чем предыдущий показатель ( $r=0,50$ ). Количественная обсемененность грибов возрастала с увеличением адгезивной активности патогена к эпителиоцитам: уровень корреляции с высеваемостью гриба имел свойства ко-адгезии ( $r=0,56$ ) и величина микроколоний ( $r=0,54$ ).

## ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенных исследований дают основание заключить, что уровень высеваемости гриба был связан в наибольшей степени ( $r=0,50$ ) со свойствами адгезии к муцину, адгезии и ко-адгезии бластоспор к эпителиоцитам с образованием микроколоний, количественной характеристикой бластоспор в их составе, а также их гидрофобностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В.Б., Митрохин А.А. Инфекции, вызванные грибами, у пациентов отделений интенсивной терапии // Хирургия. — 2004. — Т.6. — С. 17-19.
2. Караев З.О. Нозокомиальные микозы: состояния и перспективы решения проблемы // Проблемы медицинской микологии. — 2007. — №3. — С. 21-23.
3. Караев З.О., Лебедева Т.Н. Патогенез кандидоза и аллергии к грибам рода *Candida*. — М.: Баку, 2007. — 215 с.
4. Кубаев В.Г. Этиология, патогенез и лабораторная диагностика (д/п.2002).
5. Рыжикова С.Л., Дружинина Ю.Г., Рябичева Т.Г. и соавт. Продукция цитокинов клетками крови как показатель напряженности поствакцинального иммунитета. — Новости Вектор-Бест, 2008.
6. Хмельницкий О.К. Кандидоносительство. Промышленная кандидопатия. Инвазивный кандидоз // Проблемы медицинской микологии. — 1999. — Т.1. — №1. — С. 12-17.
7. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза пищевода // Ревматология, гастроэнтерология. — 2005. — №7. — С. 14-16.
8. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и некоторые вопросы микробиологической токсикологии // Антибиотики и медицинская биотехнология. — 1987. — Т.32. — №3. — С. 11-13.
9. Clemons K.V., Gonzalez G.M., Singh G. et al. Development of an orogastrointestinal mucosal model of Candidiasis with dissemination to visceral organs // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol.50. — P. 2650-2657.

**Є.А.Керімов. Дослідження взаємозв'язку кількісного висівання *Candida spp.* з факторами патогенності гриба у хворих на кандидоз шлунково-кишкового тракту. Баку, Азербайджан.**

**Ключові слова:** гриби *Candida spp.*, кандидоз шлунково-кишкового тракту.

Вивчення питань етіопатогенезу, зокрема взаємозв'язку між висіванням грибів *Candida spp.* і чинниками їх патогенності, були проведені у 157 пацієнтів. Серед них 30 — практично здорових осіб, 38 — кандидоносців і 89 — хворих на різні клінічні форми кандидозу шлунково-кишкового тракту. Серед останніх 30 людей — з просвітним кандидозом кишечника, 25 пацієнтів — з інвазивним кандидозом кишечника, 34 особи — із системною кандидоінфекцією шлунково-кишкового тракту. Середній вік пацієнтів склав  $45,4 \pm 7,45$  року. Обстеження хворих і контрольних осіб включало комплексно-клінічні, мікологічні та інструментальні методи дослідження. З'ясувалося, що висівання грибів *Candida spp.* з кишкового вмісту у кандидоносців складало не більше  $10^4$  КУО/мл, у хворих з просвітною формою кандидозу —  $10^4$  КУО/мл і більше, хоча в біоптатному матеріалі з кишечника в них гриби не були виявлені. У хворих на інвазивний кандидоз кишечника, а також у пацієнтів із системним кандидозом, що характеризувалися поєднаним мікотичним ураженням декількох від-

ділів шлунково-кишкового тракту, висівання грибів складало  $10^5$  КУО/мл і більше. Одночасно у них у біоптатному матеріалі з різних відділів кишечника і стравоходу були виявлені гриби *Candida spp.* в міцеліальній формі. Встановлено, що культури грибів, особливо *C.albicans*, виділені від хворих з інвазивними формами кандидозу, мали більш високу ( $p<0,05$ ) активність адгезії і ко-адгезії бластоспор до епітеліоцитів, адгезії до муцину і муцинолітичну активність, а також гідрофобну активність у порівнянні з такими у кандидоносців і у хворих з просвітним кандидозом кишечника. Таким чином, аналіз результатів проведених досліджень свідчить про наявність прямої кореляції між висіванням гриба з кишечника у хворих на інвазивні форми кандидозу і чинниками їх патогенності.

**E.A.Kerimov. Study of interaction quantity of isolation *Candida spp.* with their factors of pathogenicity in patients with candidosis of gastro-intestinal tract. Baku, Azerbaijan.**

**Key words:** *Candida spp.*, candidosis of gastro-intestinal tract.

Investigation of etiopathogenesis, especially the interaction between isolation from gastro-intestinal tract *Candida spp.* and factors of their pathogenicity have been examined in 137 patients, among which 30 were healthy persons, 38 were *Candida* carriers and 89 patients had with different clinical form of candidosis of gastro-intestinal tract. Among last 30 had candido-

sis of intestinal cavity, 25 – invasive intestinal candidosis, and 34 – systemic candidosis of gastro-intestinal tract. Middle age of patients was  $45\pm 7,45$  years. The study of patients and controls included complex clinical, mycological and instrumental methods of examination. It was revealed, that the isolation of *Candida spp.* from intestinal contents (fecal) in *Candida* carriers was at most  $10^4$  CFU/ml, in patients with candidosis of intestinal cavity –  $10^4$  CFU/ml and more, although in biopsy materials from their intestine *Candida spp.* didn't find. In patients with invasive intestinal candidosis, and in patients with systemic candidosis, which were characterized by combined mycotic lesions of some regions of gastro-intestinal tract, isolation of *Candida spp.* was defined  $10^5$  CFU/ml and more, simultaneously in biopsy from different sections of gastro-intestinal tract were revealed *Candida spp.* in mycelia form. It was established, that the cultures of *Candida spp.*, especially *C.albicans*, isolated from patients with invasive forms of Candidosis have possessed more high ( $p<0,05$ ) activity of adhesion and co-adhesion of blastospores to epitheliocytes, adhesion to mucin and mucinolytic activity, and hydrophobic activity in compare with the same in *Candida* carriers and in patients with candidosis of intestinal cavity. Thus, analysis of the results of this investigation shows the presence of direct correlation between isolation of *Candida spp.* from intestinal tract in patients, with invasive forms of Candidosis and factors of their pathogenicity.

Надійшла до редакції 30.11.2010 р.