

## Эндоскопическая диагностика и лечение грибковых поражений пищевода

**Н.Е. Чернековская, С.А. Бурова, А.В. Поваляев, В.Г. Андреев**

Российская медицинская академия последипломного образования  
Национальная академия микологии, Центр глубоких микозов, ГКБ № 81  
ГКБ №52, Москва, ЗАО «Алина» Оренбургская обл., г. Абдулино

Грибы, являясь нормальными комменсалами желудочно-кишечного тракта, становятся патогенными при определенных условиях. Это касается в основном дрожжеподобных грибов *Candida* spp., виды и штаммы которых становятся патогенными при определенных условиях.

Грибы *Candida* (условно-патогенные микроорганизмы) заселяют желудочно-кишечный тракт – этот феномен называется колонизацией, – процесс протекает бессимптомно [6].

Желудочно-кишечный тракт покрыт слизистой оболочкой, состоящей из двух компонентов – поверхностного, слизистого слоя, по которому микроорганизмы легко передвигаются по всему желудочно-кишечному тракту, и более глубокого, плотного, гликопротеинового слоя с остатками сиаловой кислоты, который формирует физиологический барьер. Адгезия и последующая инвазия грибов через этот плотный слой возможны только благодаря продукции грибами протеолитических «ферментов инвазии»: коагулазы, каталазы, козеиназы, фосфолипазы, а также фибриллярных протеиновых комплексов и эндотоксинов.

При физиологическом благополучии между макро- и микроорганизмами существует определенное равновесие, в котором играют роль, с одной стороны, факторы устойчивости организма к микроскопическим грибам, а с другой – факторы патогенности грибов.

Устойчивость организма зависит от принадлежности к группам риска и состояния иммунной системы [2, 3].

*Факторами риска являются:*

- Поражение слизистой оболочки полости рта (красный плоский лишай, зубные протезы, травмы, использование гормональных ингаляторов).
- Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, гипоацидность желудка, ахалазия, эрозивно-язвенные поражения пищевода, дивертикулез, полипоз, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, обсемененность желудка *H.pylori*, энтероколит, болезнь Крона и др.).

- Травмирование слизистой оболочки (ожоги, пищеводно-желудочный зонд).
- Беременность.
- Пожилой возраст (старение иммунной системы, сопутствующие заболевания, уменьшение амплитуды продольных сокращений пищевода, силы сокращений сфинктеров, нарушение процессов всасывания и т.д.).
- Онкологические и гематологические заболевания (нейтропения).
- Эндокринопатии (особенно сахарный диабет).
- СПИД, ВИЧ-инфицированность.
- Трансплантационные операции.
- Состояния, требующие пребывания в отделениях интенсивной терапии.
- Тяжелые аллергические заболевания.
- Прием антибиотиков, цитостатиков, гормонов и других химиопрепаратов.
- Нарушения питания, в том числе голодание с целью снижения веса.
- Алкоголизм, курение, наркомания.

Важным компонентом защиты от инвазии желудочно-кишечного тракта является иммунная система, ассоциированная с кишечником. Клеточная часть этой системы включает интраэпителиальные лимфоциты, которые препятствуют дисперсии возбудителя через *lamina propria* и агрегации в пейеровых бляшках. В-лимфоциты кишечника участвуют в продукции секреторных IgA и IgM, которые уменьшают способность грибов к адгезии. Т-клетки здорового организма производят защитный интерферон, усиливают фагоцитоз, активируют Т-цитотоксические лимфоциты. СД4 и СД8 укрепляют местный иммунитет в желудочно-кишечном тракте, причем оказалось, что цитотоксичность СД8 играет более существенную роль в предотвращении заболевания, чем это предполагалось раньше.

В защите также важны макрофагальный и нейтрофильный фагоцитоз, препятствующие диссеминации грибковой, особенно кандидозной, инфекции.

У ВИЧ-пациентов и больных с нейтропенией, у которых фагоцитоз резко подавлен, местная инвазия и диссеминация инфекции наступают очень быстро. Известно, что нейтрофилы, хотя и не могут полностью защитить слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от «атаки» грибов, но благодаря собственной «киллерной» субстанции через специфический механизм запускают активацию комплемента, который усиливает фагоцитоз. Следует отметить, что фагоцитоз особенно важен при кандидозной инфекции, но не эффективен в тканях против капсулированных криптококков и большинства мицелиальных грибов.

Нормальные биохимические, гистохимические и физиологические процессы в желудочно-кишечном тракте, своевременная регенерация эпителиоцитов, кислотно-ферментативный барьер, полноценная перистальтическая активность также являются защитными факторами, которые препятствуют проникновению грибковой и бактериальной флоры. Нельзя не упомянуть также о *H.pylori*, который довольно часто обитает в желудке, вызывает гастрит, язвенную болезнь. В свою очередь, лечение хеликобактериоза антибиотиками приводит к активации грибов *Candida* и кандидозу желудка. Ассоциации грибов с *H. pylori* и другими бактериями желудочно-кишечного тракта встречается нередко, что требует продуманного адекватного подхода к тактике лечения.

Чаще пищевод поражается дрожжеподобными грибами (кандидоз), реже лучистыми грибами (актиномикоз). Возможно сочетание нескольких грибковых заболеваний.

## КАНДИДОЗ ПИЩЕВОДА

Кандидоз пищевода в стационарах общего профиля встречается у 1,3–2,8% больных, в отделениях трансплантации – до 4%, при канцероматозе – от 2,8 до 6,7%. Грибы рода *Candida* проникают в желудочно-кишечный тракт экзогенным или эндогенным путем. Экзогенное инфицирование может произойти при прямом контакте с носителем инфекции или через продукты питания. Эндогенное заражение связано с активированием грибов-сапрофитов, обитающих у 20% здоровых лиц на слизистых оболочках всего пищеварительного тракта. Возникновению кандидоза пищевода способствуют изъязвления его слизистой оболочки. Иногда грибы или их споры, попадая в организм, становятся аллергенами, что приводит к развитию микогенной аллергии в виде вторичного аллергического кандидоза. Это указывает на высокую иммунологическую активность грибковой флоры пищевода.

При патологоанатомическом исследовании висцеральный кандидоз может быть локальным (моновисцеральным) или генерализованным, с множественными ме-

тастазами во внутренние органы, кости и мышцы.

Клиническая картина кандидоза пищевода характеризуется дисфагией, болями за грудиной при прохождении пищи, рвотой с выделением пленок, снижением аппетита, изменением цвета слизистой оболочки рта, появлением стула со слизью. Появление симметричных высыпаний на коже, зуда, приступов головной боли и общей слабости, нарушений сердечно-гого ритма и изменений формулы крови на фоне грибкового поражения пищевода свидетельствуют о вторичной аллергической реакции. Однако это заболевание может протекать без субъективных жалоб и выявляется случайно во время эзофагоскопии, которая является основным способом диагностики грибкового эзофагита.

В.Е. Kodsi и соавт. (1975) предложили шкалу, позволяющую оценивать тяжесть поражения пищевода в зависимости от выраженности налета и степени сужения пищевода. Шкала предусматривает 4 степени тяжести. Однако степень шкалы не соответствует выраженности клинической симптоматики.

## Эндоскопическая симптоматика

На ранних стадиях слизистая оболочка пищевода на всем протяжении ярко гиперемирована, отечна, покрыта бляшками белесоватого цвета, размером до 1 мм (1-я степень) и больше (2-я степень) (рис. 1). Грибковый налет иногда принимают за скопления слизи. На более поздних стадиях видны изъязвления слизистой оболочки, белые полоски и бляшки, чередующиеся с участками гиперемии (3-я степень) (рис. 2). При 4-й степени бляшки становятся волнистыми и морщинистыми, меняя при этом окраску на светло-коричневую и темно-коричневую, слизистая оболочка разрыхлена. Иногда виден сплошной, плотный налет желтоватого или белого цвета с внедрением гриба в подслизистую оболочку или псевдомембранные наложения с проникновением гриба в мышечную оболочку и сосуды. Кроме того, определяется сужение просвета пищевода. Эзофагоскопию завершают смыв с поверхности пищевода для микробиологического исследования и биопсия слизистой. При этом информативность исследования налетов выше, чем биоптатов (95% по сравнению с 39%) [1].

В большинстве случаев встречается 2-я степень по Кодзи. При хроническом течении заболевания иногда определяются разрастания соединительной ткани вокруг грибкового некротического очага, создавая в пищеводе специфическую микогранулему, трудно отличимую по внешнему виду от туберкулезной.

В мазках со слизистой оболочки пищевода обнаруживают мицелии гриба (рис. 3), а при гистологичес-



Рис. 1. На гиперемированной слизистой оболочке пищевода бляшки белесоватого цвета



Рис. 2. Слизистая оболочка с изъязвлениями и грибковым налетом

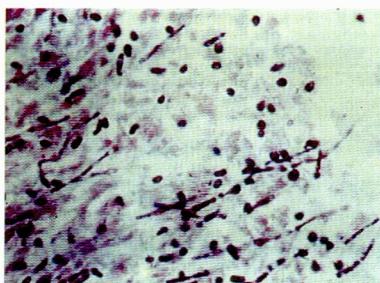


Рис. 3. Мицелий гриба в цитологическом биоптате

ком исследовании биопсийного материала видна инвазия грибкового мицелия в слизистую оболочку пищевода. Морфологические изменения в стенке пищевода при кандидозе характеризуются воспалительной инфильтрацией, флегмонозным воспалением, некрозом слизистой оболочки и подлежащих слоев стенки пищевода с образованием язв.

Вспомогательными в установлении диагноза являются реакция агглютинации и связывания комплемента, метод специфической иммунофлюоресценции.

Иногда прогрессирование кандидоза пищевода приводит к перфорации стенки пищевода с образованием околопищеводных абсцессов. Описаны случаи тяжелого, некротизирующего эзофагита на фоне цитостатической химиотерапии и сахарного диабета, при-

ведшие к смерти. Кроме того, кандидоз пищевода может осложняться массивным кровотечением и стеноzом.

Лечение кандидоза пищевода, как и других грибковых инфекций, должно быть комплексным [4]. Терапия должна проводиться на фоне диеты, больные нуждаются в диспансерном наблюдении.

Лечение гастроэзофагеальной и язвенной болезни проводят антисекреторными препаратами – ингибиторами протонной помпы париетальных клеток, а также блокаторами гистаминовых  $H_2$ -рецепторов. С целью предотвращения заброса содержимого желудка в пищевод повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера и двигательную активность желудочно-кишечного тракта, назначая современные препараты – антагонисты серотониновых  $5-HT_4$ -рецепторов. Антихеликобактерную терапию антибиотиками проводят с большой осторожностью.

Необходимо проведение противогрибковой терапии. Список противогрибковых средств с каждым годом пополняется. Среди современных антимикотиков выделяют несколько групп:

- Полиены: амфотерицин В (амфоглюкамин), липидный комплекс Амфо В (амфолит), липосомальный Амфо В (амбизом), коллоидная дисперсия АмфоВ (амфоцил).
- Триазолы: флуконазол (дифлюкан), вориконазол (вифенд), итраконазол (орунгал).
- Аллиламины: тербинафин (ламизил).
- Эхинокандины: каспофунгин (кансидас), микафунгин.

На основании многолетних наблюдений, проводившихся на базе Центра глубоких микозов и посвященных лечению грибковых заболеваний пищеварительного тракта, разработаны комплексные схемы лечения кандидоза пищеварительного тракта с учетом локализации, глубины поражения, состояния иммунозащитных сил, наличия отягощающих заболеваний. Этиотропное значение в этой схеме отводится флуконазолу, который назначают взрослым по 2–2,5 мг/кг, в среднем 100–150 мг в сутки в течение 2–3 недель. В первый день доза удваивается. При системных микозах, в том числе и при кандидозе, чаще применяют раствор флуконазола для внутривенного введения и супензию, чем капсулы.

При успешном лечении кандидоза даже суженный участок пищевода постепенно расширяется, и исчезает дисфагия.

#### АКТИНОМИКОЗ ПИЩЕВОДА

Хроническое инфекционное заболевание, которое встречается преимущественно у лиц в возрасте от 20

до 40 лет, причем мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины. Основным источником заражения является как экзогенная, так и эндогенная грибковая инфекция со слизистой полости рта, кариозных зубов. Сравнительно редко при нарушении целостности слизистой оболочки (ожог, травма, опухоль) возникает первичный актиномикоз пищевода. После внедрения актиномицет в стенку пищевода в подслизистой оболочке происходит некроз и распад клеток, гнойное расплавление ткани, а вокруг развивается пролиферативная реакция с образованием плотных инфильтратов. Возникает специфическая актиномицетическая гранулема (актиномикома). В фазе выздоровления наблюдаются центральный и периферический фагоцитоз, кальцификация патологического очага с развитием локальных стриктур и деформаций пищевода. Иногда подобный очаг ведет к образованию гнойных свищей, плевриту, абсцессу легких, медиастиниту и другим осложнениям. Очень редко при прорыве гранулемы в крупный кровеносный сосуд развиваются гематогенная диссеминация и генерализованный актиномикоз с метастазами в различные органы и ткани.

Клинические проявления актиномикоза малоспецифичны, и похожи на симптомы кандидоза. Заболевание проявляется дисфагией, общей слабостью, болями за грудиной, повышением температура тела. Однако актиномицеты поражают не только сам орган, но и клетчатку, обусловливают глубокие гнойные свищи и пенетрации, редко изъязвляются и кровоточат, и в меньшей степени, чем рак и туберкулез, поражают регионарные лимфатические узлы.

#### Эндоскопическая симптоматика

Актиномикоз обычно поражает верхнюю и среднюю части пищевода. Цвет слизистой оболочки пищевода – от ярко-красного до багрово-синюшного, на ее фоне видны множественные язвы и плотные инфильтраты с абсцессами на вершине. Язвы имеют неправильную форму, изъеденные края, в дне их видны грануляции. Дно язв покрыто густым гноинмым секретом. Инфильтраты имеют неправильную форму, различные размеры, они каменистой плотности при инструментальной пальпации. В результате прорыва абсцесса в дыхательные пути образуются свищи. Свищевой ход может проникать в средостение и плевру, из него выделяется слизкообразный, с желтоватыми включениями – друзами актиномицет. Для установления окончательного диагноза необходима прицельная биопсия и бактериологическое исследование содержимого пищевода.

В лечении актиномикоза используются иммунотерапия актинолизатом [5], противовоспалительная терап-

ия и антибиотики, общеукрепляющая терапия и хирургические методики. Разработаны стандартизованные схемы лечения.

Актинолизат представляет собой стерильный фильтрат культуральной жидкости некоторых видов самоизъеденных лизирующихся актиномицетов, содержащий продукты аутолиза и метаболизма этих микробов. В эксперименте обнаружено, что введение актинолизата стимулирует фагоцитоз в актиномицетической гранулеме, вызывает положительную динамику всех иммунных реакций. Актинолизат назначают по 3 мл внутримышечно 2 раза в неделю. При актиномикозе на курс требуется 20–25 инъекций, последующие курсы проводят с интервалом в 1 месяц.

Однако лечение висцерального актиномикоза, особенно тяжелых форм, остается затруднительным из-за позднего поступления больных в специализированные отделения, длительной интоксикации и развития необратимых изменений в органах и тканях. На фоне специфического лечения иногда может развиться стриктура пищевода.

Таким образом, кандидоз и актиномикоз пищевода нередко встречаются в практике гастроэнтерологов, эндоскопистов, терапевтов, хирургов. Для успешного лечения этих заболеваний важны ранняя эндоскопическая и микробиологическая диагностика, назначение адекватных схем лечения с использованием современных лекарственных средств и хирургических подходов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Бурова С.А. Современные представления о грибковой патологии пищеварительного тракта//Лечащий врач. 2005. № 6. С. 52 – 56.
- Лессовой В.С., Литницкий А.В., Очкурова О.М. Микозы пищеварительного тракта//Проблемы медицинской микологии. 2004. Т. 6, №2. С.19 – 23.
- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз желудочно-кишечного тракта. М., 2000. С. 322 – 345.
- Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: «Медицина для всех». 2003. 199 с.
- Применение актинолизата в клинической практике. Пособие для врачей. М., ООО «Типография ФНПР», 2005, 36 с
- Gazzard B. Fungal infection of the gastrointestinal tract. Principles and Practice of Clinical Mycology. Edited by C.C.Kibbler et al., 1996: 165 – 177.

#### КОНТАКТЫ

Чернековская Наталья Евгеньевна, д.м.н., профессор, 125480 Москва, ул. Виллиса Лациса, дом 41, кв. 44. Тел. 8-903-250-01-41.