

УДК 616.- 002.72/44

Материал поступил в редакцию: 15-05-2014

Материал принят к печати: 29-07-2014

# The opportunistic fungi and peptic ulcer disease

Omarov T.<sup>1</sup>, Omarova V.<sup>2</sup>, Omarova L.<sup>3</sup>, Sarsenova S.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>JSC "Republican Research Center for Emergency Care", Astana, Kazakhstan

<sup>2,3,4</sup>JSC "Astana Medical University", Astana, Kazakhstan

**The aim.** To study the course of gastric ulcer with *H.pylori* in the *Candida* infection of the gastric mucosa and the impact of antimycotic therapy on the efficiency of ulcer healing.

**Methods.** We have determined the microbial spectrum of large intestine in 30 patients with gastric ulcer with *H.pylori*. The patients were divided into two groups. The both group took standard anti-*Helicobacter pylori* therapy and probiotics. The first group also took antimycotic therapy. The identification of clean cultures selection was performed by microbiological computer analyzer "Microtax" of firm "Sy-Lab" (Austria).

**Results.** Before treatment the decrease of *Bifidobacterium* and *Lactobacterium* level in concentrations  $<10^8$  and  $<10^6$  UFC in 97% of patients and increase the opportunistic flora, especially *Candida* fungus were found. After treatment, in first group who took fluconazole than other group, in 93% patients, *Lactobacterium*, *E.coli* with normal and reduced enzymatic activity come to normal. In 13% of patients *Bifidobacterium* and *Candida* keep in high concentration. In second group, the indigenous and facultative microflora come to normal in 76%, but *Candida* keeps in high concentration in 53%.

**Conclusions.** To include antimycotic preparations to standard therapy for patients with gastric ulcer, *Candida* infection of the gastric mucosa and its high concentration in feces.

**Key words:** gastric ulcer, opportunistic fungi, probiotics, antimycotic therapy

J Clin Med Kaz 2014; 2(32): 49-53

Автор для корреспонденции: Омарова Венера Амиржановна, профессор АО «Медицинский университет Астана», моб.тел.87017695734. E-mail: mua.muzeum@mail.ru

## ШАРТТЫ-ПАТОГЕНДІК САҢЫРАУҚҰЛАҚТАР ЖӘНЕ ОЙЫҚЖАРА АУРУЫ

Омаров Т.Р.<sup>1</sup>, Омарова В.А.<sup>2</sup>, Омарова Л.А.<sup>3</sup>, Сарсенова С.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> «Жедел медициналық көмектің республикалық ғылыми орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

<sup>2,3,4</sup> «Астана медициналық университеті», Астана қ., Қазақстан

**Жұмыстың мақсаты.** Асқазан сілемейінің кандидозбен инфекциялануы кезінде асқазанның *H.pylori*-мен ассоциацияланған ойықжара ауруының ағымын және ойықжараны емдеуде қолданылатын антимикоздық терапияның әсерін зерттеу.

**Әдістері.** Асқазанның *H.pylori*-мен ассоциацияланған ойықжара ауруына шалдыққан 30 науқастың токішегіндегі микробтық спектрді анықтадық. Науқастарды екі топқа бөлдік. Екі топта стандарт антихеликобактериялық емді және пробиотиктерді қабылдады. Бірінші топқа сонымен қатар микозға қарсы терапия жүргізілді. Бөлінген таза өсімділерді "Sy-Lab" (Austria) фирмасы шығарған "Microtax" микробиологиялық компьютерлік анализаторда салыстырып тексердік.

**Нәтижесі.** Ем жүргізгенге дейін науқастардың 97%-ының  $<10^8$  мен  $<10^6$  КОЕ концентрациясында *Bifidobacterium* және *Lactobacterium* деңгейі төмен екені және шартты-патогендік флора, әсіресе *Candida* саңырауқұлақтар деңгейінің жоғарылауы тіркелген. Ем жүргізгеннен кейін флуконазол қабылдаған бірінші топ, екінші топпен салыстырғанда науқастардың 93%-ы *Lactobacterium*, *E.coli* қалыпты жағдайға келген және ферменттік белсенділігі төмен болған, тек 13%-ы ғана *Bifidobacterium* және *Candida* жоғары концентрацияда сақталып отыр. Екінші топта 76%-ының индигендік және факультативтік микрофлорасы қалыпты жағдайда, ал 53%-ында *Candida* жоғары концентрацияда сақталып отыр.

**Қорытынды.** асқазанның ойықжарасына шалдыққан науқастарда асқазанның сілемейінде *Candida* болса және нәжістегі концентрациясы жоғары болса стандарт емге микозға қарсы препараттарды қоса тағайындайды.

**Маңызды сөздер:** асқазанның ойықжарасы, шартты-патогендік саңырауқұлақтар, пробиотиктер, антимикоздық терапия

**Цель исследования.** Изучить течение язвенной болезни желудка (ЯБЖ), ассоциированной *H. pylori* при инфицированности слизистой желудка кандидозом и влияние антимикозной терапии на эффективность заживления язвенного дефекта.

**Методы.** Определяли микробный спектр слизистой желудка и содержимого толстого кишечника у 30 больных ЯБЖ, ассоциированной *H. pylori*. Больные были поделены на две группы. Обе группы принимали стандартную антихеликобактерную терапию и пробиотики. Первая группа принимала также противомикозную терапию. Идентификацию, выделенных чистых культур проводили на микробиологическом компьютерном анализаторе «Микротакс» фирмы «Sy-Lab» (Austria).

**Результаты.** До лечения установлено снижение уровня *Bifidobacterium* и *Lactobacterium* у 97% больных в концентрации КОЕ <10<sup>8</sup> и <10<sup>6</sup> соответственно и увеличение уровня условно-патогенной флоры и особенно грибов рода *Candida*.

После лечения в первой группе, получавших стандартную терапию и флуконазол, в отличие от группы сравнения, у 93 % пациентов статистически достоверно приходит к норме *Lactobacterium*, *E.coli* с нормальной и сниженной ферментативной активностью и только у 13% *Bifidobacterium* и *Candida* остаются в повышенной концентрации. Во второй группе индигенная и факультативная микрофлора приходит к норме только у 76%, а у 53% достоверно сохраняется в содержимом кишечника *Candida* в высокой концентрации.

**Выводы.** Больным ЯБЖ при наличии *Candida* в слизистой желудка и повышении концентрации в фекалиях подключать к стандартной терапии противомикозные препараты.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка, условно-патогенные грибы, кандида, пробиотики, антимикозная терапия

## ВВЕДЕНИЕ

Условно-патогенные грибы (УПГ) при определенных условиях становятся причиной различных заболеваний, активируя свои патогенные свойства [1,2]. Наиболее частыми представителем условно-патогенных грибов являются грибы рода *Candida*. Согласно многочисленным исследованиям, *Candida albicans* выявляются не менее чем в 30–80% на неизменной СО и в области язвенных дефектов желудка [3–5].

В последние годы *Candida* часто выделяют в ассоциации с *Helicobacter pylori*, причем стандартная противохеликобактерная терапия язвенной болезни способствует увеличению частоты кандидоза желудка [6,7]. *Candida*, выделенные от больных язвенной

болезнью (65,6%), обладали высокой или умеренной вирулентностью. При выделении у больных язвенной болезнью ассоциации *Candida* и *Helicobacter pylori* заболевание принимает упорное, рецидивирующее течение, не поддающееся стандартной терапии [8]. Особенности течения ЯБЖ при увеличении уровня кандиды в слизистой желудка достаточно не анализировались. В связи с увеличением распространенности микозов в последние десятилетия УПГ вызывают к себе пристальный интерес и необходимость проведения исследований, направленных на изучение эффективности различных видов терапии и совершенствования существующих [9–11].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить течение язвенной болезни желудка, ассоциированной *H. pylori* при инфицированности слизистой

желудка кандидозом и влияние антимикозной терапии на эффективность заживления язвенного дефекта.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдалось 30 больных ЯБЖ, ассоциированной *H. pylori*, которые наблюдались амбулаторно. Для решения поставленной цели больные были поделены на две группы по 15 человек, рандомизированные по полу, возрасту, тяжестью клинического течения. До начала лечения все больные предъявляли жалобы на тяжесть в

желудке, изжогу, отрыжку воздухом метеоризм, усиленное образование газов, неустойчивый стул запоры сменялись поносами. По данным эндоскопического исследования у всех больных выявлены язвы с локализацией в желудке (таблица 1).

**Таблица 1. Сравнительные данные исследуемых групп больных по полу, возрасту, сопутствующей патологии и размерам язвенного дефекта**

Группы больных n=30	Муж	Средний возраст		Сопутствующая патология	Диаметр язвенного дефекта
	жен	Муж	жен		
1 группа n=15	10/5	40/50 лет		Хр.гастрит, бронхит, АГ, ИБС	0,3х0,5см
2 группа n=15	11/4	38/48лет		Хр гастрит, панкреатит, АГ, ИБС	0,3х0,8 см

Выявляемость хеликобактер в фундальном и антральном отделах желудка уреженным и микробиоло-

гическими тестами составила 85,3%. В слизистой желудка и вокруг язвы у всех больных бактериологически

выявлены *Candida*. В фекалиях выявлены *Candida* в высокой концентрации и диагностирован дисбактериоз толстого кишечника 3 степени. Идентификацию, выделенных чистых культур проводили на микробиологическом компьютерном анализаторе «Микротакс» фирмы «Sy-Lab» (Austria). Статистическую обработку микробиологических исследований проводили методом вариационной статистики. Определяли средние величины, квадратичное отклонение средней  $\delta$ , ошибку средней, частоту и ее ошибку, коэффициент *t* по Стьюденту, уровень вероятности доверительного интервала *p*. Степень достоверности результатов оценивали по вероятности различий (*p*) на основании числа наблюдений

сравниваемых рядов ( $n_1, n_2$ ) по критерию Стьюдента, где  $t = M1-M2 / \sqrt{m_1^2 + m_2^2}$ .

Обе группы в течение 14 дней принимали стандартную антихеликобактерную терапию, а также бифидорм по 2 капсуле 3 раза в день за 30 мин. до еды и ферталь по 1 капсуле 2 раза в день после еды в течение месяца. Первая группа также принимала противомикозную терапию флуконазол (производитель вертекс Россия) по 150мг 1 раз в день в течение 4-х недель. Фиброгастродуоденоскопия, исследование биопсийного материала слизистой желудка на кандидоз и кишечную микрофлору изучалась до и после окончания лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении микробиологического исследования было установлено, что до начала лечения в обеих группах обследованных больных отмечалось снижение уровня *Bifidobacterium* и *Lactobacterium* у 97% больных в концентрации КОЕ  $<10^8$  и  $<10^6$  соответственно, снижение количества *E.coli* с нормальной ферментативной

активностью у 66,6% больных в концентрации КОЕ  $<10^7$  и увеличение *E.coli* со сниженной ферментативной активностью у 87% больных в концентрации КОЕ  $>10^7$ . У 97% больных повышен уровень *Candida* в концентрации КОЕ  $>10^5$ . Данные микробиологического исследования представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Микрофлора толстого кишечника у больных ЯБЖ, ассоциированной *H. pylori* и инфицированной *Candida* до лечения**

Микрофлора кишечника	до лечения n=30		
	абс.е число	M±m%	КОЕ/г
<i>Bifidobacterium</i>	29	97,0±3,2	$<10^8$
<i>Lactobacterium</i>	29	97,0±3,2	$<10^6$
<i>E.coli</i> с нормальной ферментативной активностью.	20	66,6±10,5	$<10^7$
<i>E.coli</i> со сниженной ферментативной активностью	26	87,0±6,6	$>10^7$
<i>Candida</i>	29	97,0± 3,2	$>10^5$

Таким образом, до начала лечения у пациентов ЯБЖ выявлены выраженные нарушения микробного спектра толстого кишечника, которые можно охарактеризовать как дисбактериоз, обусловленный снижением индигенной микрофлоры толстого кишечника, факультативной и повышением условно-патогенной и особенно уровня кандиды.

При проведении микробиологического исследо-

вания фекалий после лечения в первой группе больных, получавших флуконазол, в отличие от группы сравнения, у 93 % *Lactobacterium*, *E.coli* с нормальной ферментативной активностью и со сниженной ферментативной активностью достоверно приходят к норме, и только у 13% *Bifidobacterium* и *Candida* остаются в повышенной концентрации, как это представлено в таблице 3.

**Таблица 3. Микрофлора толстого кишечника у больных ЯБЖ, ассоциированной *H. pylori* и инфицированной *Candida* после лечения**

Микрофлора кишечника	после лечения (1 группа) n=15				после лечения (2 группа) n=15			
	абс чис	M±m%	КОЕ/г	P1	а б с чис	M±m%	КОЕ/г	P2
<i>Bifidobacterium</i>	2	13,0±23,8	$<10^8$	$\leq 0,001$	4	27,0±22,2	$<10^8$	$\leq 0,001$
<i>Lactobacterium</i>	1	7,0±25,5	$<10^6$	$\leq 0,001$	4	27,0±22,2	$<10^6$	$\leq 0,001$
<i>E.coli</i> с нормальной ферментативной активностью.	1	7,0±25,5	$<10^7$	$\leq 0,05$	4	27,0±22,2	$<10^7$	$\leq 0,05$
<i>E.coli</i> со сниженной ферментативной активностью	1	7,0±25,5	$>10^7$	$\leq 0,001$	3	20,0±23,1	$>10^7$	$\leq 0,001$
<i>Candida</i>	2	13,0±23,8	$>10^4$	$\leq 0,001$	8	53,0±17,6	$>10^4$	$\leq 0,05$

Примечание: сравнение с больными до лечения

абс. чис. - абсолютное число

*E.coli* - *Escherihia coli*

КОЕ/г-колонизационные единицы в 1 грамме

Во второй группе сопоставления также отмечалась позитивная динамика со стороны микробиологических показателей, однако существенно менее выраженная. В этой группе после лечения только у 73% больных индигенная и факультативная флора приходит к норме, но у 53% больных в толстом кишечнике достоверно сохраняется *Candida* в высокой концентрации. Исследование *Candida* в биоптате слизистой желудка в динамике показала отсутствие *Candida* в слизистой желудка у больных первой группы и наличие у пациентов второй группы.

Клинически в группе сопоставления существенно чаще встречались остаточные явления дисбактериоза кишечника в виде вздутия, распирания, газообразования. Итак, в группе сопоставления почти у 30% больных клинически сохранялись признаки дисбактериоза, что требует дополнительных мероприятий, направленных

на устранение нарушенного микробного спектра толстого кишечника и качества жизни больных.

Фиброгастроскопическое исследование в первой группе выявило 100% рубцевание язвы и отсутствие *H. pylori*. Во второй группе заживление язвы и отсутствия *H. pylori* в слизистой желудка наблюдалось у 75% больных. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что присоединение условно-патогенных грибов, при отсутствии антимикотической терапии, замедляется рубцевание язвы желудка у 25% больных и подключение к комплексной терапии системных противогрибковых препаратов является целесообразным. Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным включение пробиотических и антимикотических препаратов в комплексную схему антихеликобактерной терапии язвенной болезни.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные совпадают с данными других авторов, которые отмечаю клинические и микробиологические признаки дисбактериоза у больных ЯБЖ, ассоциированной *H. pylori* [12,13]. Применение в комплексной схеме лечения пробиотических и антимикотических препаратов способствует повышению уровня индигенной микробной флоры и снижению условно-патогенной микрофлоры, *Candida*, и тем самым повышают иммунологическую реактивность организма и оказывают гастропротекторное действие и ускоряют заживление язвенного дефекта [14,15,16,17]. Однако в группе больных, где противомикотическая терапия не проводилась,

восстановление микробной флоры кишечника, положительная динамика клинических проявлений были менее выражены. Учитывая, что микрофлора кишечника у части больных остается нарушенной считаем целесообразным пролонгированная терапия пробиотическими и антимикотическими препаратами.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости комплексного обследования больных язвенной болезнью, включая исследование микробной флоры желудка и содержимого толстого кишечника, и совершенствование существующих схем лечения, исходя из результатов обследования.

## ВЫВОДЫ

1. Всем больным с ЯБЖ рекомендуется проводить исследование биоптата слизистой желудка не только на *H. pylori*, но и наличие *Candida*, а так же исследование фекалий на дисбиоз до и после лечения.

2. При наличии *Candida* в слизистой желудка и повышенного уровня его концентрации в фекалиях, подключать к стандартной терапии ЯБЖ пробиотики и антифунгальные препараты, под контролем микрофлоры толстого кишечника.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Веселов А.В. Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA// Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. - 2004.-№ 6(2).-С. 168–185.
2. Лесовой В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Микозы пищеварительного тракта (Обзор) // Пробл. мед. микологии.- 2004. -Т.6, №20.-С. 19–21.
3. Safdar N., Maki D.G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile* and *Candida*// Ann. Intern. Med.- 2002.-№ 136(4).-С. 834–844.
4. Митрофанов В.С. Системные антифунгальные препараты.// Пробл. мед. микологии.- 2001.-Т. 3.№2.-С. 6–14.
5. Шевяков М.А. Стандартные подходы к диагностике и лечению кандидоза слизистых оболочек пищеварительного тракта // Пробл. мед. микологии. -2000. -Т.2.№2.-С. 53.
6. Safdar N., Maki D.G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile* and *Candida*// Ann. Intern. Med. -2002.-№136 (4).-С. 834–844.
7. Баженов Л.Г., Артемова Е.В., Баженова С.С. и др. Роль грибов рода *Candida* в микробиоценозе желудка при хеликобактериозе. //Успехи медицинской микологии. В сб. «Материалы первого всероссийского конгресса по медицинской микологии».- М. , 2003.-№1.- С.8-9.
8. Баженов Л.Г., Таирова Л.М., Артемова Е.В. Изучение вирулентности грибов рода *Candida*, выделенных

- от больных язвенной болезнью с помощью *Parameilum caudatum*. //Успехи медицинской микологии в сб. «Материалы первого всероссийского конгресса по медицинской микологии». - М., 2003.- №1.-С.7-8.
9. Хмельницкий О.К. О кандидозе слизистых оболочек// Арх. патол.- 2000.-№ 6.-С. 3–10.
  10. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза пищевода . //Фарматека. ---2005.- №7 (102).-С. 60–63.
  11. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза желудка. //Пробл. мед. микологии. – 2002.-Т. 4, №2.-С. 50.
  12. Белова И.В. Конструирование нового многокомпонентного пробиотика и использование его в комплексной терапии хеликобактер-ассоциированных заболеваний.//Автореф....кан.мед.наук.-2007.- С.145.
  13. Ткач С.М., Николаева А.П. Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*: современное состояние проблемы с точки зрения доказательной медицины. //Сучасна гастроентерологія.- 2008.-Т. 1, №39.- С.55–61.
  14. Шевяков М.А., Хмельницкая Н.М., Рассохин В.В. и др. Случай успешного лечения флуконазолом кандидоза желудка.// Проблемы медицинской микологии.- 2001.-Т. 3, №4.-С.12-14.
  15. Файзуллина Е.В., Файзуллин В.А., Глушко Н.И. Новые подходы к диагностике и лечению кандидоза желудка// Проблемы медицинской микологии.- 2003.-Т.5, №2.-С.47.
  16. Грачева Н.М., В.М. Бондаренко Пробиотические препараты в терапии и профилактике дисбактериоза кишечника// Инфекционные болезни. -2004.- Т.2, №2.-С. 53-58.
  17. Бондаренко В.М., Воробьев А.А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией. // Микробиол. -2004.-№ 1.-С. 84-92.