

ОБЗОРЫ, ДИСКУССИИ

© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.94-022-02-08-092

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА КАНДИДОЗА
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Г.С. Межевикина, В.Н. Дармограй, С.И. Морозова, Н.А. Савельева

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань

Статья посвящена обзору современных литературных данных, касающихся этиологии и патогенеза кандидоза слизистой оболочки полости рта. Отдельно описываются изменения в системе иммунитета при кандидозе слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: *этиология, патогенез, кандидоз, слизистая оболочка полости рта.*

Кандидоз занимает третье место среди наиболее распространенных заболеваний слизистой оболочки полости рта [22]. По данным Всемирной организации здравоохранения (1995) пятая часть населения всего мира страдает или хотя бы раз перенесла различные формы кандидоза [5].

По данным различных авторов известно, что у 21-70% здорового населения на слизистых оболочках верхних дыхательных путей обнаруживаются представители грибов рода *Candida* [25, 13, 2]. Это рассматривается как один из видов взаимоотношений микро- и макроорганизма, называемое носительством [7]. Первичное инфицирование человека может происходить в родовых путях, о чём свидетельствует совпадение *Candida*-флоры влагалища матери и ротовой полости и кожных покровов ребёнка [11].

При некоторых факторах системного или местного характера, модифицирующих изменение количества или качественных свойств грибов, развивается кандидоз [21].

К системным факторам, предрасполагающим к развитию кандидоза полости рта относятся: прием медикаментов; определенные физиологические состояния (полярный возраст, беременность); различные системные заболевания; несбалансированная

диета с преобладанием углеводов; ослабление иммунной системы и др. [14].

По данным Ивериели М.В. среди исследуемых пациентов с кандидозом слизистой оболочки полости рта антибиотикотерапия была проведена у 24,72%, лечение цитостатиками и кортикостероидами – у 2,74%, оральные контрацептивы принимали 3,92%. У 92 пациентов (36,07%) отмечались фоновые заболевания. Чаще всего встречался сахарный диабет – 9,02%, разные эндокринопатии отмечались у 4,71%, нарушение пищеварительной системы – 7,84% [8].

Согласно данным современной литературы развитие кандидоза слизистой оболочки полости рта происходит на фоне выраженного дисбактериоза. Дефицит бифидобактерий и других молочных бактерий приводит к беспрепятственному заселению организма условно-патогенной микрофлорой, в первую очередь грибами рода *Candida* [13]. Чаще всего кандидоз рта аккомпанирует таким заболеваниям, как гастрит, хронический дуоденит, энтероколит, дискинезия желчевыводящих путей [15].

Значительная частота возникновения кандидоза и его более тяжёлое течение характерны также для лиц престарелого возраста, у которых снижена активность защитных механизмов. Многие авторы

отмечают, что изменения обмена веществ, наблюдаемые в раннем детстве и старческом возрасте, предрасполагают к заболеванию кандидозом [22].

Нарушение углеводного обмена также является благоприятным фоном для развития кандидоза, поэтому кандидоз слизистой оболочки нередко становится первым клиническим признаком бессимптомно протекающего сахарного диабета. Сочетание сахарного диабета и кандидоза, по данным разных авторов, может достигать 20-100% [9]. Одним из предполагаемых механизмов осложнений является воздействие на ткани полости рта свободных радикалов, нейтрализация которых существенно снижается при сахарном диабете [23].

Из местных факторов, предрасполагающих к развитию кандидоза слизистой оболочки полости рта, надо отметить такие, как частичная адентия, наличие в полости рта съемных и несъемных ортопедических и ортодонтических конструкций, некачественные пломбы, плохая гигиена полости рта, наличие зубных отложений, а также химические повреждения, травмы слизистой оболочки полости рта [6].

Присутствие зубных протезов может явиться одной из причин проявления патогенности дрожжеподобных грибов, особенно при наличии их дефектов или недостаточной гигиенической обработке. Шероховатость и пористость, а также плохой уход за протезами благоприятствуют проникновению микроорганизмов полости рта в базис и образованию на его поверхности налета, в котором содержатся углеводы, белки, клетки слущенного эпителия, лейкоциты и др. Наиболее часто остатки пищи задерживаются под базисами съемных пластинчатых протезов верхней челюсти, в результате чего создаются благоприятные условия для жизнедеятельности грибов, особенно рода *Candida albicans*, и развития кандидоза. Согласно результатам исследований при высокой изношенности протезов частота орального кандидоза может достигать 75% [7].

Наличие металлических конструкций в полости рта приводит к

возникновению гальванического тока, который в свою очередь способствует изменению биохимических свойств слюны, а именно её "закислению", о чём свидетельствует показатель pH, резко отклоняющийся от нормы. На этом фоне повышается высеваемость стрептококков и дрожжеподобных грибов, угнетается местный иммунитет, что приводит к дисбиотическому сдвигу во рту [17].

Несоблюдение гигиены рта увеличивает вероятность возникновения кандидоза. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, снижается резистентность слизистой оболочки под воздействием твердых зубных отложений и микроорганизмов, находящихся в них, с другой – увеличивается количество грибов во рту, как в зубном налёте, так и на слизистой оболочке рта [25].

В патогенезе кандидоза слизистой оболочки полости рта выделяют несколько основных этапов. Первым этапом является адгезия возбудителя к поверхности слизистой оболочки. На следующем этапе начинается колонизация, в это время грибы создают ряд энзимов, разрушающих эпителий. На третьем этапе происходит вторжение грибов в клетки эпителия, происходит инвазия, проникновение возбудителя в ткани, а далее в кровь с генерализацией процесса и возникновением вторичных очагов в различных тканях и органах [11,18].

Начальным этапом в развитии кандидной колонизации или инфекции считается адгезия грибковой клетки к какой-либо поверхности рта. Лечение различными антибактериальными препаратами приводит к быстрой смене количественного и качественного состава микрофлоры рта с преобладанием некоторых видов микробов, в том числе *Candida spp.* Лишаясь конкурентов, грибы получают возможность адгезии, ускоренного роста и колонизации. В процессе колонизации грибы создают ряд ферментов, разъедающих эпителий (протеиназа и фосфолипаза). Протеиназа грибов *Candida* – это фермент, расщепляющий внеклеточный белок. Он вырабатывается в цитоплазме и затем выводится за пределы клетки, во

внешнюю среду. Активность протеиназ против белков покровного эпителия способствует адгезии, а затем и пенетрации гриба через слизистую оболочку. Другими важными экскретируемыми литическими ферментами являются фосфолипазы, расщепляющие фосфолипиды. У *S.albicans* есть несколько белков с фосфолипазной активностью – фосфолипазы А, В и С, лизофосфолипаза, лизофосфолипазатрансацилаза. Деятельность фосфолипаз связывают с разрушением клеточных мембран, с участием в адгезии и пенетрации грибов [15].

Если выраженная колонизация, которая может сопровождаться инвазией, не происходит, то при слущивании поверхностных слоев вместе с клетками эпителия отторгаются клетки гриба. На этапе инвазии грибы вторгаются в клетки эпителия. Проникновение гриба в клетку будет успешным лишь в том случае, если он преодолевает тканевые антиферментные системы. [23]. При кандидозном поражении слизистой оболочки в большинстве случаев наблюдается поверхностный процесс. Развитие глубокого кандидоза из поверхностного встречается крайне редко и отмечается только у больных с нейтропенией [15].

Известно, что устойчивость к развитию заболевания обеспечивается как общими, так и местными защитными механизмами организма. Развитие же кандидозного процесса свидетельствует о достаточном существенном сбое механизмов резистентности [14]. Первой в ответ на действие грибкового агента включается система мукозального иммунитета слизистой оболочки рта [3]. При длительном течении хронического кандидоза слизистой полости рта нарастает неполноценность системного иммунитета, в первую очередь его клеточного звена. Однако, по данным авторов, наиболее отчетливые нарушения формируются непосредственно в полости рта, о чём свидетельствуют показатели, характеризующие состояние местного иммунитета [22].

Известно, что иммунные факторы, содержащиеся во рту, делят на неспецифические (естественные факторы, присущие здоровому организму) и специфиче-

ские, направленные на элиминацию возбудителя и вырабатывающиеся в ответ на его появление [20]. К факторам неспецифической резистентности относятся механические, физико-химические и иммунобиологические барьеры. Например, слюна вызывает физико-химическое очищение слизистой оболочки полости рта за счёт содержащихся в ней антимикробных факторов, а также оказывает противогрибковое действие механического характера. [15]. Макроорганизм располагает рядом циркулирующих в крови и секретируемых на поверхность кожи и слизистых противомикробных и противогрибковых факторов. К ним относят трансферрин и лактоферрин, муцины, лизоцим, церулоплазмин, белки острой фазы, маннозосвязывающий протеин и др. [13].

Лактоферрин, вырабатываемый вставочными клетками слюнных протоков, и его ненасыщенный вариант – аполактоферрин, связывают железо, необходимое для жизнедеятельности микробов и оказывают непосредственное микробицидное действие. Лизоцим взаимодействует с протеогликаном клеточных стенок, разрушая гликозидные связи, что приводит к истончению и исчезновению внешних слоев клеточной стенки и с моновалентными анионами, дестабилизируя клеточную мембрану, а также подавляет действие кандидных протеиназ. Содержание лизоцима повышается в ответ на кандидную колонизацию. [12]. Гистатины — это семейство богатых гистидином катионных белков слюны с массой 3-5 кДа, синтезируемых ацинарными клетками. Гистатины оказывают прямое фунгицидное действие, различное у разных типов белков и не до конца изученное. Интенсивность кандидной колонизации находится в зависимости от концентрации гистатинов, их уровень повышается при кандидозе полости рта. Цистатины – богатые цистеином белки-ингибиторы протеаз – по-видимому, не оказывают подавляющего действия на *Candida spp.* Активность цистатинов существенно снижается в присутствии

кандидных протеиназ и, кроме того, у *C. albicans* есть собственные цистатины [15].

Одним из механизмов защиты, препятствующим развитию кандидоза рта, является повышение выработки интерлейкинов и в частности интерлейкина-4 (ИЛ-4) [22]. ИЛ-4 обеспечивает повышение выработки макрофагами оксида азота. При снижении ИЛ-4 наблюдается уменьшение концентрации оксида азота в слюне, а также в лимфатической жидкости. Оксид азота препятствует колонизации грибов *Candida* на эпителиоциты слизистой оболочки [19].

Основным специфическим фактором резистентности служит секреторный иммуноглобулин А (S-IgA), вырабатывающийся строго против антигенов *Candida* spp. при контакте макроорганизма с ними. [4]. Одним из основных механизмов действия S-IgA является препятствие адгезии грибковых клеток за счет связывания с адгезинами. При исследовании показателей местного иммунитета полости рта у лиц с хроническим микотическим процессом в полости рта установлено достоверное снижение секреторной формы IgA по сравнению с практически здоровыми лицами. Вместе с тем уровни мономерной формы IgA в ротоглоточном секрете повышены у пациентов с хроническим кандидозом полости рта в отличие от здоровых лиц [10]. Снижение содержания секреторной формы IgA у больных с данной патологией может быть обусловлено истощением иммунной системы при длительном течении заболевания и высокой микробной ферментативной активностью. Последнее обстоятельство, по-видимому, связано с продукцией микробных гидролаз, расщепляющих димерную молекулу секреторного IgA. [18].

При кандидной инфекции, особенно в ее хронической стадии, в борьбу с микробами активнее включаются клеточные факторы, фагоциты и Т- лимфоциты. Так, по мнению ряда авторов, данный процесс проявляется в достоверном снижении содержания лимфоцитов и нейтрофилов в ротоглоточном секрете у больных хроническим кандидозом слизистой оболочки

рта, а высокая степень аллергизации грибковыми антигенами – в повышении содержания эозинофилов. Существенное снижение фагоцитарного числа и процента фагоцитирующих клеток свидетельствует о снижении антиинфекционной, в том числе и антифунгальной, резистентности у больных [3].

Гуморальный иммунный ответ на грибы рода *Candida* имеет ряд особенностей, отличающих его от ответа на многие другие антигены. Грибы обладают относительно невысокими иммуногенными свойствами, величина гуморального иммунного ответа к ним не столь значительна, как к вирусам и многим бактериям [24].

Анализ литературных источников позволил выявить высокую распространенность кандидоза слизистой оболочки полости рта среди других стоматологических нозологий. По данным различных авторов, как местные, так и общие факторы принимают участие в развитии кандидоза. Однако, ведущая роль, согласно данным литературы, отводится нарушениям механизмов резистентности. Первой в ответ на действие кандидозной инфекции включается система мукозального иммунитета, а в дальнейшем нарастает неполноценность системного иммунитета. Эти данные необходимо учитывать при составлении плана лечения.

Литература

1. Адгезия *Candida albicans* к коррегирующим пластмассам, используемым при ортопедическом лечении съемными протезами / А. Росток [и др.] // Стоматология. – 2004. – №5. – С. 14-16.
2. Барышевская Л.А. Лабораторная диагностика кандидозов верхних дыхательных путей / Л.А. Барышевская // Российская оториноларингология. – 2005. – №5(18). – С. 32-37.
3. Беляков И.М. Иммунная система слизистых / И.М. Беляков // Иммунология. – 1997. – №4. – С. 7-13.
4. Белянин В.Л. Механизмы клеточной защиты организма при кандидозе / В.Л. Белянин // Архив патологии. – 2000. – №6. – С. 10-14.

5. Влияние лимфотропной терапии на цитокиновый статус у больных орофарингеальным кандидозом / О.В. Андамова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, №2. – С. 113-116.
6. Горбачева И.А. Патогенетическая коморбидность заболеваний внутренних органов и полости рта / И.А. Горбачева, Л.А. Шестакова // Пародонтология. – 2008. – №3. – С. 3-5.
7. Елинов Н.П. *Candida species* и кандидии: состояние проблемы (обзор) / Н.П. Елинов // Проблемы мед. микологии. – 2000. – №1. – С.4-15.
8. Ивериели М.В. Оральный кандидоз / М.В. Ивериели, Н.О. Абашидзе // Клиническая стоматология. – 1999. – №2. – С. 52-56.
9. Злобина О.А. Диагностика, лечение и профилактика кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом: дис. ...канд. мед. наук / О.А. Злобина. – Казань, 2001.
10. Кулыгина В.Н. Показатели иммунного статуса больных хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта / В.Н. Кулыгина, Л.А. Дымнич // Современная стоматология. – 2004. – №4. – С. 64-67.
11. Кунельская В.Я. Микозы в оториноларингологии / В.Я. Кунельская // Консилиум медикум. – 2001. – №8. – С. 371-374.
12. Новиков Д.К. Патология системы иммунитета / Д.К. Новиков. – М.: Национальная академия микологии, 2003. – 368 с.
13. Сергеев А.Ю. Иммунитет при кандидозе и подходы к иммунокоррекции / А.Ю. Сергеев, С.А. Бурова // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, №12. – С. 30-31.
14. Сергеев А.Ю. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – М.: Триада-Х, 2001. – 472 с.
15. Сергеев А.Ю. Грибковые инфекции: руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – М.: ООО «Бином-пресс», 2004. – 440 с.
16. Формы проявления кандидоза полости рта у ортопедических больных / Л.Д. Гожая [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2007. – №6. – С. 33-34.
17. Харитоновна М.П. Синдром жжения языка: автореф. дис. ...д-ра мед. наук / М.П. Харитоновна. – Екатеринбург, 2000. – 42 с.
18. Хмельницкий О.К. Патоморфология микозов человека / О.К. Хмельницкий, Н.М. Хмельницкая. – СПб.: Изд-во дом СПбМАПО, 2005. – 432 с.
19. Царев В.Н. Адгезивная активность бактериальной и грибковой флоры полости рта к новым базисным пластмассам на основе нейлона (экспериментальные исследования) / В.Н. Царев, Б.П. Марков, А.Л. Серновец // Российский стоматологический журнал. – 2005. – №2. – С. 7-10.
20. Центило Т.Д. Индивидуальные иммунокорректоры в лечении больных кандидозом слизистой оболочки полости рта и губ / Т.Д. Центило, Н.Г. Бычкова // Современная стоматология. – 2002. – №2. – С. 59-62.
21. Чепуркова О.А. Выбор антимикотических препаратов, используемых в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита, осложненного дрожжеподобными грибами рода *Candida spp.* / О.А. Чепуркова, М.Г. Чеснокова, В.Б. Недосеко // Клиническая стоматология. – 2008. – №1 (45). – С. 32-35.
22. Шумский А.В. Выбор фунгицидных препаратов для лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта и губ / А.В. Шумский // Стоматология. – 1999. – Т. 78, №3. – С. 19-21.
23. Шумский А.В. Кандидоз полости рта: монография / А.В. Шумский, В.А. Железняк. – Самара, 2008. – 199 с.
24. Asymptomatic oral *Candida albicans* carriage in HIV – infection: frequency and predisposing factors / A. Fetter [et al.] // J Oral Pathol Med. – 1993. – Vol. 22, №2. – P. 57-59.
25. Bai K.Y. Oral candidal carriage in younging

insulin dependent diabetics / K.Y. Bai,
C.D. Reddy, S.H. Aby-Talib // J Indian

Soc Pedod Prev DenV. – 1995. – Vol. 13,
№1. – P. 20-23.

**MODERN ASPECTS OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CANDIDOSIS
OF ORAL MUCOSA (REVIEW OF LITERATURE DATA)**

G.S. Mezhevikina, S.I. Morozova, N.A. Savelyeva

The article is devoted to the review of the modern literary data regarding etiology and pathogenesis of candidiasis of oral mucosa. Changes of immune system in oral candidiasis are described separately.

Key words: *etiology, pathogenesis, candidiasis, oral mucosa.*

Межевикина Галина Сергеевна – ассистент кафедры терапевтической и детской стоматологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России.

Тел.: +74912767400, сот. телефон +79209638677

E-mail: galinasyx@yandex.ru.

Дармограй Василий Николаевич – д.фарм.н., проф., зав. кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России.

Морозова Светлана Ивановна – к.м.н., доц., зав. кафедрой терапевтической и детской стоматологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России.

Савельева Наталья Александровна – к.м.н., доц. кафедры терапевтической и детской стоматологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России.