

Г. И. Бойко-Максимова, Е. В. Алиновская, В. В. Онищук

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОПАТОГЕНЕЗ КАНДИДОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Кандидоз слизистой оболочки полости рта (КСОПР) – это острое или хроническое, иногда принимающее рецидивирующий характер, оппортунистическое заболевание, вызываемое условно-патогенными дрожжеподобными грибами рода *Candida*, возникающее, как правило, у людей со сниженным иммунитетом. КСОПР относят к поверхностным формам дрожжевых поражений. Современное общепринятое название дается по имени возбудителя – гриба *Candida*. Перевод на русский язык греческого слова «*Candida*» означает «кандидат в белой мантии» (в Древней Греции сенаторы одевались в белые одежды, что указывало на чистоту и непорочность) [6]. Род *Candida* и вид *albicans* были описаны ученым-ботаником С. Беркут в 1923 г. [10].

Кандидоз занимает третье место среди наиболее распространенных заболеваний слизистой оболочки полости рта [11]. По данным Всемирной организации здравоохранения (1995) каждый пятый человек на Земле страдает или хотя бы раз переносил различные формы кандидоза. В последние годы во всем мире, и особенно в развитых странах, наблюдается значительный рост грибковых заболеваний, вызываемых *Candida*. Это связано с тем, что в патогенезе кандидоза ведущее значение имеет состояние иммунной системы человека, а появление такого грозного заболевания, как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) привело к новому витку роста заболеваемости кандидозом [8]. Кроме того, широкое использование инвазивных клинических процедур и иммунодепрессантов также способствовали развитию кандидоза СОПР.

С поражения полости рта нередко начинаются тяжелые висцеральные формы кандидоза и кандидасепсис, в связи с чем своевременную диагностику и рациональную терапию кандидоза слизистой оболочки полости рта можно рассматривать как одно из средств профилактики тяжелых форм микоза [8].

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* широко распространены в природе. Их обнаруживают

в воздухе, грунте, на предметах внешней среды и продуктах питания (овощи, фрукты, творожные сырки, мясо и т.д.) [6]. *Candida* устойчивы к воздействию факторов внешней среды: на объектах окружающей среды (соски, бутылочки, игрушки) и продуктах питания *Candida* сохраняются до 10–15 суток, на коже рук ухаживающего за детьми персонала и матерей – до 2 часов [7]. У людей *Candida* преимущественно колонизирует поверхность слизистых. Известно более 160 разновидностей этих грибов, однако кандидоинфекцию вызывают лишь 20 патогенных видов [23].

Первичное заражение ребенка грибами рода *Candida* может произойти внутриутробно, а также при прохождении через инфицированные родовые пути матери, больной урогенитальным кандидозом или являющейся кандидоносителем. В постнатальном периоде заражение ребенка возможно контактным путем от матери или персонала, ухаживающего за ребенком [7].

Candida входят в состав аутохтонной (постоянной) микрофлоры полости рта. По данным различных авторов 21–70% населения являются носителями этого вида грибов [10]. Носительство различных штаммов *Candida* в полости рта зависит от возраста, места проживания, состояния организма в целом. При носительстве в ротовой полости первое место занимает *C. albicans* (47–75%), второе – *C. tropicalis* и *C. glabrata* (по 7%) [6]. Возбудителем кандидоза чаще всего является наиболее распространенный представитель рода *C. albicans* (до 62% случаев) [6]. Различные виды грибов этого рода отличаются своими морфологическими, биохимическими, физиологическими свойствами, разной изначальной природной чувствительностью к противогрибковым препаратам [2].

Существуют три формы грибов *Candida*: дрожжи-округлая клетка (размеры 2–5 мкм); псевдомицелий – вытянутая, нитчатая клетка; гифы – тонкие разветвленные нити – более агрессивны и патогенны [6, 8].

Candida относятся к несовершенным грибам (дейтеромицетам), в связи с отсутствием поло-

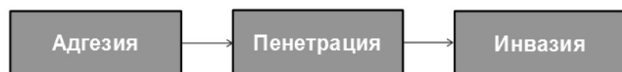


Рис. 1. Стадии колонизации грибов рода *Candida* при кандидозе слизистой оболочки полости рта

вой стадии развития. Для *Candida* характерно бесполое размножение – образование бесполовых спор. По типу дыхания *Candida* являются аэробами. Оптимальные условия для жизнедеятельности микробов: кислая среда 5,8–6,5, температура 21–37 °С [6, 3].

К факторам патогенности грибов относятся: изменчивость и лабильность морфофизиологических свойств клеток *Candida*; наличие рецепторов адгезии к фибриногену и факторам системы комплемента; способность продуцировать протеолитические, липолитические ферменты и вызывать сенсibilизацию организма; устойчивость к противогрибковым средствам и фенотипические переключения [6, 7].

Пусковым механизмом инфекционного процесса является колонизация. Выделяют три стадии колонизации при КСОПР (рис. 1).

Начальным этапом колонизации является адгезия – это прикрепление микроорганизмов к клеткам хозяина (эпителиоцитам) и инертным поверхностям (зубные протезы). Грибы рода *Candida* обладают тропизмом к многослойному плоскому эпителию, что объясняется содержанием в нем гликогена и гликогенофилией дрожжеподобных грибов [6]. Адгезия осуществляется с помощью маннопротеинов клеточной стенки и зависит от интенсивности метаболизма, синтеза белка и реактивности клеток хозяина [6, 2, 24].

После адгезии следуют этапы проникновения (пенетрации) и распространения (инвазии) *Candida* в ткани. Обнаружение инвазии *Candida* в ткани служит критерием инфекционного процесса. Инвазия осуществляется благодаря продукции протеолитических ферментов и сопровождается морфологической трансформацией из дрожжевой в гифальную форму. К протеолитическим ферментам относят фосфолипазу, липазу, фосфомоноэстеразу, гексозаминидазу и аспартилпротеазы (SAP) [6]. Они разрушают кератин и коллаген, что способствует облегчению инвазии. Кроме вышеприведенных факторов, продукция гемолизина считается важным атрибутом в способности грибов рода *Candida* по-

глощать железо, что имеет прямую связь с концентрацией глюкозы и является предрасполагающим фактором кандидоза СОПР у пациентов с плохо контролируемым диабетом, с высоким уровнем глюкозы в крови и слюне [2].

В процессе морфологической трансформации происходит реорганизация клеточной стенки на молекулярном уровне, клетки вытягиваются и образуются гифы. Гифы более агрессивны и патогенны, чем дрожжевая форма, так как их протеолитические ферменты, концентрируясь на концах гиф, обуславливают большую инвазивность этой формы. Гифальные элементы крупнее, чем дрожжевые, и лишены манновых адгезинов для контакта с макрофагами, что делает гифы более устойчивыми к фагоцитозу. Благодаря этим факторам гифы быстрее распространяются в тканях [6].

Как известно, для возникновения любой болезни необходимы причина и условия. Одной причины, т.е. попадания клеток *Candida* на слизистые оболочки, не достаточно для колонизации и инфицирования. Грибы, если они не адгезированы и не размножаются, могут быть вымыты слюной и проглочены. Для возникновения заболевания непременным условием является нарушение резистентности (сопротивляемости) организма [6].

Защита макроорганизма от кандидозной инфекции основывается на естественных факторах врожденного иммунитета (которые присутствуют постоянно и не зависят от инфекции и возбудителя) и специфических факторах иммунитета, направленных на элиминацию патогена и вырабатывающихся в ответ на появление возбудителя [2].

По мнению большинства авторов, основой противогрибкового иммунитета является клеточный иммунитет [23]. В экспериментах на мышах показано, что подкожное введение жизнеспособной культуры *S. albicans* индуцирует развитие выраженной реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), а период полной элиминации возбудителя из организма совпадает со временем максимального развития клеточной реакции. При этом первичная реакция замедленного типа к *Candida* развивается на 4 сутки после введения антигена, достигает максимума на 28 сутки. Особо важное значение в иммунной защите от кандидоза придают Т-лимфоцитам CD8⁺-эффекторам ГЗТ. Среди субпопуляций

T-лимфоцитов CD4⁺ защитную роль при кандидозе играют T-хелперы 1 типа. По данным разных авторов, недостаточность T-клеточного иммунитета может быть обусловлена преимущественно снижением экспрессии рецепторов T-лимфоцитов, повышенным апоптозом последних, нарушением синтеза цитокинов, иммуномодулирующими свойствами *Candida*, а также сочетанием этих факторов [23]. В результате этого кандидозная инфекция становится маркером того или иного дефекта в защитной системе организма.

Для иммунодефицитных состояний, обусловленных нарушениями гуморального иммунитета, кандидоз не является характерным заболеванием. Вместе с тем, многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о протективной значимости антител при кандидозной инфекции [23].

Предрасполагающие факторы, которые способствуют возникновению кандидоза СОПР, делятся на местные и общие. К местным относятся хронические воспалительные и дистрофические заболевания слизистой оболочки (плоский лишай, лейкоплакия, различные формы глосситов) [8], повреждения эпителия, ослабление функций слюнных желез, дисбиоз, использование местных или ингаляционных препаратов, содержащих кортикостероиды, длительное применение ополаскивателей для полости рта, содержащих антисептики, ношение съемных протезов, отсутствие должного гигиенического ухода за полостью рта, наличие большого количества кариозных зубов, заболевания пародонта, курение [6, 8, 2, 25].

Нарушения целостности слизистой оболочки полости рта, наблюдающиеся при травмах, плохо подогнанных зубных протезах, зубном камне, химических ожогах, приводят к понижению барьерной функции эпителия и, как следствие, увеличению проницаемости эпителиальных клеток к антигенам грибов рода *Candida* [10, 22].

Важным предрасполагающим фактором является снижение скорости образования слюны или изменение состава слюны [19]. Слюна содержит много защитных протеидов, включая гистатины – мощные ингибиторы роста *Candida albicans* [6]. При ослаблении функций слюнных желез уменьшается содержание защитных протеинов в слюне и усиливается адгезия *Candida*, что существенно повышает риск развития КСОПР. Гипосаливация наблюдается при синдро-

ме Шегрена, лучевой терапии, сахарном диабете, пожилом возрасте, обезвоживании, хроническом паротите и злоупотреблении алкоголем.

Увеличение риска развития КСОПР и протезного стоматита при ношении съемных протезов происходит из-за их шероховатостей и пор, плохого ухода за протезами, задержки остатков пищи под базисами съемных пластиночных протезов, высокая адгезия *Candida* к акрилу. Протезы обеспечивают относительную кислую, влажную и анаэробную среду [18]. Следует обратить особое внимание на то, что у лиц со съемными протезами обсемененность полости рта грибами рода *Candida* в 18 раз выше, чем у людей без протезов [8].

Наличие металлических конструкций в полости рта приводит к возникновению гальванического тока, который в свою очередь способствует изменению биохимических свойств слюны, а именно ее «закислению». Известно, что кислая среда является благоприятной для роста грибов. В результате повышается высеваемость дрожжеподобных грибов и стрептококков [5].

Дефицит бифидобактерий и других молочных бактерий приводит к беспрепятственному заселению организма условно-патогенной микрофлорой, в первую очередь грибами рода *Candida* [10].

Несоблюдение гигиены рта увеличивает вероятность возникновения КСОПР [18]. 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 налете, так и на слизистой оболочке рта [10].

К общим предрасполагающим факторам относится пожилой и младенческий возраст, различные виды иммунных и эндокринных нарушений, таких как сахарный диабет, гипотиреоз, гипопаратиреоз, гипокортицизм [8]. Особое значение в распространении кандидоза СОПР приобретает частое, бессистемное лечение антибиотиками, длительный прием кортикостероидов и цитостатиков в связи с подавлением иммунного биоценоза и иммунодепрессивным воздействием на организм [8]. Возникновению кандидоза способствуют алиментарная недостаточность, железодефицитная анемия, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция [6]. В ряде случаев играют роль профессиональные

факторы, например, работа на предприятиях по производству белково-витаминного концентрата (БВК) [8]. Важное значение придается заболеваниям ЖКТ, которые могут сопровождаться дисбиозом и вызывать дисбиоз в полости рта.

Быстрая колонизация полости рта новорожденных и грудных детей грибами рода *Candida* обусловлена:

1) высокой адгезивной способностью грибов *Candida*;

2) недостаточностью развития иммунной системы ребенка (низкий уровень секреторного иммуноглобулина А, недостаточностью фунгистатической активности лизоцима, сывороточной фунгистазы крови и т.д.);

3) отсутствием конкурентной микрофлоры (не стабилизирован микробный пейзаж полости рта детей);

4) низким уровнем защитных свойств слизистой оболочки полости рта (отсутствие муцина и мальтозы);

5) гипосаливацией и физиологическим ацидозом полости рта;

6) высоким содержанием в слизистой полости рта детей раннего возраста гликогена;

7) морфофункциональной незрелостью слизистой оболочки полости рта новорожденных и детей грудного возраста [7].

Значительная частота возникновения кандидоза и его более тяжелое течение характерны также для лиц престарелого возраста, у которых снижена активность защитных механизмов из-за хронических фоновых заболеваний. Также у пожилых людей снижена скорость образования слюны и наблюдается ксеростомия, что облегчает адгезию грибов *Candida* к эпителию слизистой оболочки рта [10].

Длительное лечение гормональными препаратами, иммунодепрессантами, цитостатиками вызывает нарушение пролиферации антителообразующих клеток, ограничение формирования жизненно важных белков и нуклеиновых кислот повреждение клеток макрофагально-моноцитарной системы [9].

Использование антибиотиков угнетает местный иммунитет и вызывает дисбаланс в нормальной микрофлоре полости рта [6, 17].

Кортикостероидные препараты могут способствовать появлению КСОПР [12], поскольку они вызывают подавление иммунной функции

либо местно, либо системно, в зависимости от пути введения. Они угнетают активность клеток лимфоидного ряда, тормозят созревание и дифференцировку как Т-, так и В-субпопуляций лимфоцитов, вызывают апоптоз лимфоидных клеток и тем самым снижают количество лимфоцитов в крови. Глюкокортикоиды также тормозят продукцию антител В-лимфоцитами и плазматическими клетками, уменьшают продукцию лимфокинов и цитокинов разными иммунокомпетентными клетками, угнетают фагоцитарную активность лейкоцитов. У астматиков, получавших ингаляционные стероиды, клинически обнаруживаемый КСОПР может встречаться у примерно 5–10% взрослых и 1% детей [16]. В тех случаях, когда причиной являются ингаляционные стероиды, кандидозные поражения обычно проявляются в виде эритематозных клинических форм КСОПР [15]. Кандидоз слизистой оболочки полости рта появляется на участках, где стероид контактировал с слизистой оболочкой, как правило, на спине языка (средний ромбовидный глоссит) [13].

КСОПР нередко становится первым клиническим признаком бессимптомно протекающего сахарного диабета. Сочетание сахарного диабета и кандидоза по данным разных авторов, может достигать 20–100% [10]. При сахарном диабете увеличивается уровень глюкозы в крови, что стимулирует рост грибов рода *Candida* и увеличивает адгезию грибов к эпителиальным клеткам и к акриловой поверхности протеза.

Недоедание, [20] или мальабсорбция [14], или плохая диета, особенно гематиновые недостатки (железо, витамин В12, фолиевая кислота), могут предрасполагать КСОПР [15], вызывая снижение иммунной системы макроорганизма. Имеются ограниченные доказательства того, что диета с высоким содержанием углеводов предрасполагает к оральному кандидозу [21].

Курение является важным предрасполагающим фактором, но причины этого влияния до конца не выяснены. Одна из гипотез заключается в том, что сигаретный дым содержит питательные факторы для *C. albicans* или что происходят местные эпителиальные изменения, которые способствуют колонизации грибов рода *Candida* [22].

КСОПР является одним из важных ранних маркеров ВИЧ-инфекции. Кандидозные поражения у ВИЧ-инфицированных людей встречаются

ся чаще, чем любая другая инфекция. Распространённость острого кандидоза регистрируется у 31% ВИЧ-инфицированных [2].

Вирус поражает клетки иммунной системы, имеющие на своей поверхности рецепторы CD4: Т-хелперы, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, дендритные клетки, клетки микроглии. В результате работа иммунной системы угнетается, организм больного теряет возможность защищаться от инфекций и опухолей, возникают вторичные оппортунистические заболевания, которые не характерны для людей с нормальным иммунным статусом [3]. Чаще всего у ВИЧ-инфицированных встречается острый псевдомембранозный кандидоз СОПР с обильными творожистым налетом на поверхности слизистой щек и задней стенке глотки. Такой кандидоз называют орофарингиальным. Нередко встречается при СПИДе срединный ромбовидный глоссит. кандидоз углов рта, или ангулярный хейлит, заеда.

Таким образом, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вызываемый дрожжеподобными грибами рода *Candida*, – это «болезнь болезней», то есть заболевание, проявляющееся на фоне «диспозиции организма». В основе патогенеза КСОПР ведущее значение имеет состояние иммунной системы организма человека. Основой противогрибкового иммунитета является клеточный иммунитет. Знание и своевременное выявление патогенетических факторов, как местных, так и общих, позволяет правильно диагностировать и лечить данное заболевание.

Литература

1. *Забросаева, Л. И.* Биохимия слюны и десневой жидкости : учеб. пособие, переизд. и доп. / Л. И. Забросаева, Е. С. Гончарова. – Смоленск : СГМА, 2012. – 43 с.
2. *Казеко, Л. А.* Грибковая инфекция ротовой полости. Часть I / Л. А. Казеко, Л. А. Александрова, А. Г. Довнар // Медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 21–25.
3. *Лебедева, Т. Н.* Иммуитет при кандидозе (обзор) / Т. Н. Лебедева // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 8–16.
4. *Леви, Дж. Э.* ВИЧ и патогенез СПИДа : [пер. с англ.] / Дж. Э. Леви ; под ред. Г. А. Игнатъевой. – М. : Науч. мир, 2010. – 734 с.
5. *Медицинская микробиология, вирусология, иммунология* / под ред. А. А. Воробьева. – М. : МИА, 2004. – 688 с.
6. *Микрофлора полости рта: норма и патология* : учеб. пособие / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина, С. П. Рассанов ; ред. А. Н. Маянский. – Н. Новгород : НГМА, 2004. – 158 с.
7. *Оральный кандидоз у детей* : учеб.-метод. пособие / Т. Н. Терехова, Л. В. Козловская, Л. П. Белик, К. А. Горбачева, Е. А. Кармалькова. – Минск: БГМУ, 2008. – 37 с.
8. *Русак, М. К.* Кандидоз слизистой оболочки полости рта / М. К. Русак, Н. Д. Яробкова, А. И. Каспина. – СПб. : СПбМАПО, 2001. – 20 с.
9. *Сергеев, А. Ю.* Иммуитет при кандидозе и подходы к иммунокоррекции / А. Ю. Сергеев, С. А. Булова // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 12. – С. 30–31.
10. *Современные аспекты этиологии и патогенеза кандидоза слизистой оболочки полости рта* / Г. С. Межевикина, В. Н. Дармограй, С. И. Морозова, Н. А. Савельева // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. – 2012. – № 3. – С. 152–157.
11. *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.
12. *Clinical problem solving in dentistry* / ed. E. W. Odell [et al.]. – 3rd ed. – Edinburgh : Churchill Livingstone, 2010. – P. 161, 194, 216.
13. *Da Silva, J. D.* Oxford American handbook of clinical dentistry / J. D. Da Silva, D. A. Mitchell, L. Mitchell. – USA : Oxford University Press, 2007. – P. 433.
14. *Ghom, A.* Textbook of oral pathology / A. Ghom, M. Shubhangi. – New Delhi : Jaypee Brothers Medical, 2010. – P. 498, 508–514.
15. *Infectious diseases* // *Burket's oral medicine* / M. S. Greenberg, M. Glick, J. A. Ship. – 11th ed. – Hamilton : BC Decker, 2008. – P. 79–85.
16. *Inhaled steroids in asthma optimizing effects in the airways* / ed.: R. P. Schleimer, P. M. O'Byrne, S. J. Szeffler, R. Brattsand. – New York : CRC Press, 2001. – 760 p.
17. *Oral & maxillofacial pathology* / B. W. Neville, D. D. Damm, C. M. Allen, J. E. Bouquot. – 2nd ed. – Philadelphia : W. B. Saunders, 2002. – P. 189–197.
18. *Oral and maxillofacial surgery* / ed. C. Kerawala, C. Newlands. – Oxford : Oxford University Press, 2010. – P. 446, 447.
19. *Rhodus, N. L.* Treatment of oral candidiasis / N. L. Rhodus // *Northwest dentistry*. – Vol. 91, № 2. – P. 32–33.
20. *Samaranayake, L.* Essential microbiology for dentistry / L. Samaranayake. – 3rd ed. – London: Elsevier, 2009. – P. 178–180, 247, 293–297.
21. *Soames, J. V.* Oral pathology / J. V. Soames, J. C. Southam. – 3rd ed. – Oxford : Oxford Univ. Press, 1998. – P. 147, 193–200.
22. *Tarçın, B. G.* Oral candidosis: aetiology, clinical manifestations, diagnosis and management / B. G. Tarçın // *MÜSBED*. – 2011. – Vol. 1, № 2. – P. 140–148.
23. *Topley and Wilson's. Microbiology and microbial infections* / ed.: L. Collier, A. Balows, M. Sussman. – 9th ed. – Vol. 4 : Medical Mycology / ed. L. Ajello, R. J. Hay. – Toronto : Hodder Education, 1998. – 711 p.
24. *Villar, C. C.* Immune defence mechanisms and immunoenhancement strategies in oropharyngeal candidiasis / C. C. Villar, A. Dongari-Bagtzoglou // *Expert reviews in molecular medicine*. – 2008. – Vol. 10. – P. e29.
25. *Williams, D.* Pathogenesis and treatment of oral candidosis / D. Williams, M. Lewis // *Journal of oral microbiology*. – 2011. – Vol. 3. – DOI: 10.3402/jom.v3i0.5771.

Поступила 20.06.2018 г.