

УДК: 616.31 – 022 – 092: 612.017 312 (048)

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ ПОЛОСТИ РТА

Панченко А.Д., Булкина Н.В.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, e-mail: inedunivffisgmu.ru

Грибы рода *Candida* spp. обладают выраженными адаптивными свойствами, способностью выживать в разнообразных условиях внешней среды и макроорганизма, различными защитными морфологическими и биохимическими свойствами, позволяющими оптимизировать механизмы паразитирования, что в свою очередь увеличивает их патогенные свойства. В обзоре рассмотрены современные представления о факторах патогенности грибов рода *Candida*, их влияние на макроорганизм. Проведен подробный анализ литературных данных о патогенезе и о нарушениях механизмов иммунологической защиты при кандидозе полости рта. Большинство авторов, как отечественных, так и зарубежных, при оценке причин возникновения кандидоза одной из главных причин называют несостоятельность иммунной системы пациента.

Ключевые слова: кандидоз, иммунитет, патогенез

MODERN REPRESENTATIONS OF PATOLOGY AND IMMUNOLOGIC MECHANISMS OF FUNGOID INFECTION IN THE ORAL CAVITY

Panchenko A.D., Bulkina N.V.

Saratov State Medical University, Saratov, e-mail: inedunivffisgmu.ru

The mushrooms of the sort *Candida* spp. they possess expressed adaptive properties, ability to survive in diverse conditions of environment and macroorganism, various protective morphological and biochemical properties enabling to optimise mechanisms parasitizing that increases in turn their pathogenic properties. In the review modern representations of factors of the mushrooms pathogenicity of the sort *candida*, their influence to macroorganism are considered. Detailed analysis of literary data of pathology and of infringements of mechanisms of immunologic protection is conducted at candidiasis oral cavity. The majority of authors as domestic and foreign, at an estimation of the reasons of occurrence of the candidiasis, one of the main reasons name an inconsistency of immune system of the patient.

Keywords: candidiasis, immunity, pathology

В современной литературе широко обсуждаются вопросы об иммунологических механизмах развития кандидоинфекции. В настоящее время не вызывает сомнения, что для разработки наиболее эффективных методов профилактики и терапии кандидоза требуются фундаментальные знания об изменениях в иммунитете пациента, а также понимание вопросов патогенности грибов рода *Candida* и их влияния на макроорганизм.

По данным Н.П. Елинова (2002) в повседневной жизни люди постоянно контактируют с микроскопическими грибами – микромицетами, но лишь часть из них вызывает заболевания человека. Отдельной и особой формой этой инфекции является кандидоз кожи и слизистых оболочек [6]. Наиболее частыми возбудителями грибковых инфекций являются грибы рода *Candida*, которые стоят обособленно в классификации микозов, так как они способны вызывать широкий диапазон инфекций: от поверхностных микозов кожи и слизистых оболочек до инвазивных процессов, которые могут поражать практически любой орган, нередко создавая при этом угрозу для жизни больных [12, 14, 21].

Кандидоз – острое или хроническое инфекционно-аллергическое заболевание, вызванное грибами рода *Candida*, поражающими преимущественно слизистые оболочки и кожу, в ряде случаев внутренние органы и системы, протекающее иногда в виде диссеминированного процесса. Поверхностные кандидозы являются распространенной патологией полости рта у людей различных возрастов. Хотя они могут быть острыми и тяжелыми, а также переходить в хронические поверхностные формы, они не могут приводить к тяжелым системным поражениям, пока у больного не наступает тяжелое, компрометирующее организм состояние. Кандидоз, как оппортунистическая инфекция, нередко является серьезной проблемой у стоматологических больных [2, 16].

Возбудителями инфекций являются условно-патогенные дрожжеподобные грибы рода *Candida* семейства *Cryptococcaceae*. Они относятся к несовершенным грибам дейтеромицетам, которые составляют самостоятельный род, насчитывающий около 150 видов. Среди представителей рода *Candida* на долю *C. albicans* приходится до 50–80% случаев выделения из пищеварительного тракта и до 70% – с гениталий. *C. albicans* –

самый распространенный и изученный вид, вызывает около 90% случаев поверхностного и 50–70% – глубокого кандидоза. В последние годы всё чаще возбудителями кандидоза становятся: *C. tropicalis* (5%), *C. krusei* (10,6%) [22, 25]. По данным ВОЗ, до 20% населения мира хотя бы раз перенесли различные формы кандидоза. Известно также, что около 60% людей являются носителями *C. albicans* как представителя оральной микробиоты без каких-либо проявлений заболевания [13].

В научных работах Глушко Н.И., Лисовской С.А. (2007) показано, что грибы рода *Candida* spp. обладают выраженными адаптивными свойствами, способностью выживать в разнообразных условиях внешней среды и макроорганизма, различными защитными морфологическими и биохимическими свойствами, позволяющими оптимизировать механизмы паразитирования, что в свою очередь увеличивает их патогенные свойства [1, 9, 10]. Морфофизиологическая изменчивость обусловлена такими факторами, как температура, содержание питательных веществ и кислорода, pH среды, при изменении которых для видов *Candida* spp. характерен феномен переключения общего фенотипа и структуры поверхности, а соответственно и поверхностных белков, как структурных, так и рецепторных [9].

Патогенность *Candida* spp. определяется факторами адгезии. Адгезины отличаются по специфичности и позволяют грибам фиксироваться на различных лигандах не только тканей организма, но и к пластмассам, используемым в пластиночных протезах, катетерах, трансфузионных системах и эндопротезах [11, 17, 25]. Согласно работам Лебедевой Т.Н. (2004), некоторые адгезины по своей структуре напоминают рецепторные белки самого организма, что не только увеличивает степень адгезии, но и снижает вероятность вызова иммунологического ответа [8]. Наряду с изменчивостью и способностью к адгезии вирулентность *Candida albicans* определяется также наличием различных протеиназ и других экскретируемых ферментов (фосфолипазы, гиалуронидазы, гемолитического фактора). Действие этих литических ферментов направлено прежде всего на усиление адгезивной и пенетрационной способности грибов к различным тканям и субстратам организма, на достаточно активное сопротивление факторам защитной реакции организма на грибковую инфекцию [18, 22].

В современных исследовательских работах показано, что индекс адгезии и токсичность *Candida albicans* возрастают при ассоциации грибов с другими микроорга-

низмами. В качестве ассоциантов наиболее часто выявляются *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*. Продукты жизнедеятельности грибов могут активировать развитие стафилококков, эшерихий и некоторых других мало вирулентных бактерий [9, 15, 24].

В настоящее время известно, что действие грибов *Candida albicans*, а также продуктов их жизнедеятельности оказывает патологическое действие на клетки макроорганизма. Однако в возникновении кандидоза важная роль отводится состоянию макроорганизма, его восприимчивости к дрожжеподобным грибам и нарушению основных механизмов защиты [3, 5]. Роль врожденных и приобретенных факторов иммунной системы, регулирующих устойчивость макроорганизма к *C. albicans* и предотвращающих переход колонизации слизистой оболочки в инфекционный процесс, до настоящего времени остается недостаточно ясной. При этом имеется большое количество подтверждений, что иммунологические механизмы играют главную роль в защите организма от грибковой инфекции. Подтверждением тому служит тот факт, что именно у больных с различными иммунодефицитными состояниями заболевание возникает чаще и течет тяжелее, нередко с развитием глубоких форм поражений [7, 19].

При кандидозной инфекции большую роль играет дисфункция клеточного звена иммунной системы, которая встречается при различных формах кандидозной инфекции. Дефекты Т-клеточного иммунитета отмечают у большинства пациентов с хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек. Особо важное значение в иммунной защите от кандидоза придают Т-лимфоцитам CD8⁺ и CD4⁺. Среди субпопуляций Тл CD4⁺ защитную роль при кандидозе играют Т-хелперы (Тх) 1-го типа, которые выделяя гамма-интерферон, активируют макрофаги, фагоцитирующие грибковые клетки [8, 20, 23]. Фагоцитоз *Candida albicans* иногда затруднен, это обусловлено размерами грибковой клетки – крупной псевдогиффы или истинной гиффы. Фагоцитирующие клетки испытывают недостаток миелопероксидазы, необходимой для уничтожения дрожжеподобной клетки. В некоторых случаях фагосома не образуется, а псевдоподии фагоцитов перекрещиваются друг с другом [4, 15].

В настоящее время не вызывает сомнения, что помимо непрямого, опосредованного через фагоцитоз влияния многие клоны Т-клеток оказывают прямое фунгицидное действие, путем синтеза цитокинов [12].

Ряд исследователей отмечают, что одной из существенных характеристик функционального состояния В-системы иммунитета является концентрация сывороточных иммуноглобулинов и антител к соответствующим антигенам. Под действием липополисахаридов грибковой клетки происходит повышение выработки ИЛ-1. Он индуцирует синтез белков острой фазы воспаления, стимулируя пролиферацию клеток-киллеров, направленных против чужеродных клеток [8, 11, 24]. По данным Tavares D. (2000) повышение выработки ИЛ-4 приводит к увеличению выработки макрофагов оксида азота, который препятствует колонизации грибов *Candida* на эпителиоцитах слизистой оболочки [24]. ФНО является наиболее сильным стимулятором эффекторных функций макрофагов, повышает экспрессию МНС1 и МНС2, а также молекул адгезии на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость эндотелия. Он ограничивает размножение гриба на ранних стадиях кандидозной инфекции, стимулирует иммунный ответ [19].

В исследованиях Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Степанова Ж.В. (2001) показана важность ИЛ-12 при кандидозе: определяется его участие в дифференцировке Тх 0 CD4⁺ в сторону Тх 1 типа, способностью стимулировать функциональное созревание цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ и выработку ФНО [5,16]. Нарушение функций Т-лимфоцитов, их взаимодействие с В-лимфоцитами приводит к нарушению синтеза иммуноглобулинов различных классов. На интенсивность гуморального ответа к антигенам *Candida* существенное влияние оказывает генетическая детерминированность иммунной системы [3].

В работах Н.И. Глушко, Папий Н.А. (2002) показано, что при орофарингеальном кандидозе наиболее существенное повышение титров антител происходит к суммарному антигену клеточной стенки *C. albicans*, в то время как при висцеральных поражениях и хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек в большей степени антитела синтезируются к гликопротеиновой фракции стенки гриба [1, 11]. Полисахариды клеточной стенки дрожжевых и дрожжеподобных грибов обладают неспецифическим стимулирующим действием на гуморальный иммунный ответ [2, 3]. Уровень синтеза иммуноглобулинов при кандидозе во многом определяется глубиной и распространенностью патологического процесса [18].

Работы Сергеева А.Ю. (2004) свидетельствуют о достоверном повышении специфического иммуноглобулина G при кандидозе ротовой полости к суммарному

антигену клеточной стенки *C. albicans* [15]. В сыворотке крови больных кандидозом выявлено снижение прямого и альтернативного путей активации комплемента, концентрации C3- и C4-компонентов комплемента, а также значительное увеличение содержания иммуноглобулина G3 и иммуноглобулина M, которые, будучи в составе иммунных комплексов, в наибольшей степени активируют комплемент [11, 16,17].

Секреторный иммуноглобулин A, являясь составной частью внешних секретов, защищает слизистые оболочки от чужеродных агентов. Патогенность *Candida albicans* обусловлена способностью расщеплять секреторный иммуноглобулин A [13]. В исследовательской работе Mochey M. (1995) получены результаты снижения секреторного иммуноглобулина A, что позволяет сделать вывод о снижении местных защитных факторов полости рта [4, 21].

Как видно, большинство авторов, как отечественных, так и зарубежных, при оценке причин возникновения кандидоза одной из главных причин называют несостоятельность иммунной системы пациента. В настоящее время разрабатываются схемы применения иммуномодуляторов, оценивается их эффективность. Однако остаются в значительной мере неразрешенными вопросы патогенеза кандидозной инфекции, а также механизмы иммунного ответа макроорганизма. Сложившаяся ситуация диктует необходимость дальнейшего изучения патогенеза кандидозной инфекции, возможных путей коррекции изменений в иммунитете, в том числе путем применения иммунокорректирующих препаратов.

Список литературы

1. Антигенные и аллергические свойства маннопротеинового аллергена *Candida albicans* / Н.И. Глушко, Р.Л. Смирнова, Е.В. Агафонова, В.П. Нефедов // Современная микология в России: 1 съезд микологов. – М.: Национальная академия микологии, 2002. – С. 354–355.
2. Железняк В.А. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении кандидоза полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 25 с.
3. Новые подходы к профилактике и лечению микозов стоп / О.И. Бучинский, Н.В. Савченко, Е.В. Мокина, А.Ю. Сергеев, В.Ю. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – № 1. – С. 78–81.
4. Изучение чувствительности *in vitro* патогенных штаммов *Candida albicans* к системным антимикотикам / Н.И. Глушко, С.А. Лисовская, В.Р. Паршаков, Л.И. Бибаева // Инфекции и иммунитет, сборник статей. – Казань, 2003. – С. 52–54.
5. Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю. Профилактика и лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 7. – С. 919–200.
6. Елинов Н.П. // Проблемы мед. микологии. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 3–7.
7. Климко Н.Н., Васильева Н.В., Антонов В.Б. и др. // Проблемы мед. микологии. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 12–25.

8. Лебедева Т.Н. Иммуитет при кандидозе // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 8–16.
9. Лисовская С.А. Адгезивные свойства штаммов *Candida albicans* при кандидозах различной локализации / С.А. Лисовская, Н.И. Глушко, Е.В. Халдеева // Проблемы медицинской микологии. – 2007. – Т. 9, №1. – С. 26–29.
10. Патогенные свойства штаммов грибов рода *Candida* в микробных ассоциациях при инфекциях слизистых оболочек зева / С.А. Лисовская, Н.И. Глушко, Е.В. Халдеева, Р.С. Фассахов // Проблемы мед. микологии: тез. докл. 10 Кашкинских чтений. – 2007. – Т. 9, №2. – С. 74.
11. Лабораторная диагностика грибковых заболеваний: метод. рекомендации / Н.А. Папий, Л.Г. Барабанов, Ю.В. Салук, З.М. Никулина. – Минск, 2000. – 36 с.
12. Перламутров Ю.Н., Соловьев А.М., Быстрицкая Т.Ф. Новый подход к лечению инфекций кожи и слизистых, вызванных грибами рода *Candida* // Вестник последипломного медицинского образования. – 2001. – № 2. – С. 21–23.
13. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы: руководство для врачей. – СПб., 2003. – 158 с.
14. Сергеев А.Ю. Грибковые инфекции / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев // Руководство для врачей. – М.: Бинном-пресс, 2003. – 440 с.
15. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Факторы резистентности и иммунитет при грибковых инфекциях кожи и слизистых оболочек // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – №1. – С. 6–14
16. Степанова Ж.В. Кандидоз слизистых оболочек и гладкой кожи // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 173–175.
17. Moraes-Vasconcelos D. Characterization of the cellular immune function of patients with chronic mucocutaneous candidiasis / D. Moraes-Vasconcelos, N.M. Orii, C.C. Romano // Clin. Exp. Immunol. – 2001. – № 2. – P. 247–253.
18. Superficial fungal infections. Epidemiologic, clinical and mycologic study over a three year period / D. Euch, F. Ben Ammar, M. Ben Sassi et al. // Tunis Med. – 2006. – Vol. 84, №7. – P. 407–410.
19. The utility of serology in diagnosing candidosis in non-neutropenic critically ill patients / J. Ibanez-Nolla et al. // Mycoses. – 2001. – Vol. 44, № 1–2. – P. 47–53.
20. Disparate requirement for T cells in resistance to mucosal and acute systemic candidiasis / I. Jones-Carson et al. // Infec.-Immun. – 2000. – Vol. 68, № 4. – P. 2363–2365.
21. Mochey M. Oral candidosis / M. Mochey, J. Thomas, D. Serois // Int. J. Dermatol. – 1995. – Vol. 34, № 11. – P. 759–765.
22. Richter S.S., Galask R.P., Messer S.A. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases // J Clin Microbiol. – 2005. – №43. – P. 2155–2162.
23. Romani L. Immunity to *Candida albicans*: Th1, Th2 cells and beyond // Curr. Opin. Microbiol. – 1999. – Vol. 2, № 4. – P. 363–367.
24. Tavares D. Increased resistance to systemic candidiasis in athymic or interleukin-10-depleted mice / D. Tavares, P. Ferreira, M. Arala-Chaves // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 182, № 1. – P. 266–273.
25. Xu Y. Multifactor analysis of predisposing factors of oral candidosis in adults / Y. Xu, B. Hu // Chung Hua Kou Chiang Hsueh Tsa Chih. – 1998. – Vol. 31, № 1. – P. 40–41.
3. Buchinskij O.I., Savchenko N.V., Mokina E.V., Sergeev A.Ju., Sergeev V.Ju. *Immunopatologija, allergologija, infektologija*. 2004. no 1. pp. 78–81
4. Glushko N.I., Lisovskaja S.A., Parshakov V.R., Bibaeva L.I. *Infection and immunity, a collection of articles*. Kazan, 2003. pp. 52–54.
5. Elizarova V.M., Drobot'ko L.N., Strahova S.Ju. *Russian medical magazine*. 1999. no 7. pp. 919–200.
6. Elinov N.P. *Problems of medical Mycology*. 2002. T. 4, no 4. pp.3–7.
7. Klimko N.N., Vasil'eva N.V., Antonov V.B. et all. *Problems of medical Mycology*. 2001. T. 3, no 3. pp.12–25.
8. Lebedeva T. N. *Problems of medical Mycology*. 2004. T. 6, no 4. pp. 8–16.
9. Lisovskaja S.A. *Problems of medical Mycology*. 2007. T.9, no 1. pp.26–29.
10. Lisovskaja S.A. Problems of medical Mycology. Tez. Rep. 10 Kaškinskih readings. 2007. T.9, no 2. pp.74.
11. Papij N.A., Barabanov L.G., Saluk Ju.V., Nikulina Z.M. *Laboratornaja diagnostika gribkovyh zabolevanij: Metod. rekomendacii* [Laboratory Diagnostics of fungal diseases: Method. recommendations]. Minsk, 2000. 36 p.
12. Perlamutrov Ju.N., Solov'ev A.M., Bystrickaja T.F. *Journal of post-graduate medical education*. 2001. no 2. pp. 21–23.
13. Raznatovskij K.I., Rodionov A.N., Kotrehova L.P. *Dermatomikozy: Rukovodstvo dlja vrachej*. [Dermatomikozy: a guide for physicians].SPb, 2003. 158 p.
14. Sergeev A. Ju. *Gribkovye infekcii. Rukovodstvo dlja vrachej*. [Fungal infection: a guide for physicians]. Moscow: «Binom-press», 2003. 440 p.
15. Sergeev A. Ju., Sergeev Ju. V. *Immunopatologija, allergologija, infektologija*. 2004. no 1. pp. 6–14.
16. Stepanova Zh.V. *Russian medical magazine*. 2001. T.3, no 4. pp. 173–175.
17. Moraes-Vasconcelos D., Orii N.M., Romano C.C.. *Clin. Exp. Immunol*. 2001. no 2. pp. 247–253.
18. Euch D., Ben Ammar F., Ben Sassi M. et al. *Tunis Med*. 2006. Vol. 84. no 7. pp.407–410.
19. Ibanez-Nolla J. et al.. *Mycoses*. 2001. Vol. 44, no 1–2. pp. 47–53.
20. Jones-Carson I. et al.. *Infec.-Immun*. 2000. Vol. 68, no 4. pp. 2363–2365.
21. Mochey M., Thomas J., Serois D.. *Int. J. Dermatol*. 1995. Vol. 34, no 11. pp. 759–765.
22. Richter S.S., Galask R.P., Messer S.A., et al. *J Clin Microbiol*. 2005. no 43. pp. 2155–2162.
23. Romani L. *Curr. Opin. Microbiol*. 1999. Vol. 2, no 4. pp. 363–367.
24. Tavares D., Ferreira P., Arala-Chaves M. *J. Infect. Dis*. 2000. Vol. 182. no 1. pp. 266–273.
25. Xu Y., Hu B. *Chung Hua Kou Chiang Hsueh Tsa Chih*. 1998. Vol. 31, no 1. pp. 40–41.

References

1. Glushko N.I, Smirnova. R.L., Agafonova E.V., Nefedov V.P. *Antigennye i allergicheskie svojstva mannoproteidnogo allergena Candida albicans // Sovremennaja mikologija v Rossii: 1 s#ezd mikologov* [Antigenic and allergic properties of an allergen mannoproteidns *Candida albicans*. Modern Mycology in Russia: a congress of mycologists]. Moscow: National Academy of Mycology, 2002. pp. 354–355.
2. Zheleznyak V.A. *Antioksidantnaya terapiya v kompleksnom lechenii kandidoza polosti rta* [Antioksidantnaya therapy in complex treatment of a candidiasis of an oral cavity]. Samara, 2010. 25 p.

Рецензенты:

Лепилин А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, г. Саратов;
 Михальченко В.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград.
 Работа поступила в редакцию 13.01.2012.