

## ПОРУШЕННЯ СИСТЕМИ АНТИІНФЕКЦІЙНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ІМУННО-ЕНДОКРИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО КАНДИДОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА В ДІТЕЙ (частина 2)

Н.О. Савичук

Інститут стоматології НМАПО ім. П.Л. Шупика

**Резюме.** У статті проаналізовані результати клініко-лабораторного дослідження особливостей патогенезу хронічного кандидозу порожнини рота в дітей (149 дітей із хронічним кандидозом порожнини рота). Вивчені особливості мікроекології порожнини рота, дистальних відділів кишечника, місцевого імунітету, вміст основних гормонів у сироватці крові. Мікроекологічні порушення порожнини рота в дітей проявлялися зменшенням питомої ваги нормальної мікрофлори (*Streptococcus salivarius*, 86,5 %,  $3,53 \pm 0,15$  ІгКУО/мл,  $p < 0,05$ ), надлишковим обсіменінням *Streptococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Candida* (100 %,  $5,47 \pm 0,14$  ІгКУО/мл,  $p < 0,05$ ), зменшенням вмісту S-IgA в ротовій рідині ( $0,76 \pm 0,07$  г/л;  $n = 25$ ), підвищення рівня тиреотропного гормону порівняно зі здоровими дітьми ( $3,15 \pm 0,17$  мМО/мл,  $1,71 \pm 0,21$  мМО/мл;  $p < 0,01$ ). Виявлено патогенетичну значущість стійких порушень мікробіоценозу травного каналу для формування та прогресування кандидозу порожнини рота.

**Ключові слова:** хронічний кандидоз порожнини рота, патогенез, порушення мікроекології порожнини рота й кишечника, місцевий імунітет, порушення ендокринної регуляції.

### НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ИММУНО-ЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО КАНДИДОЗА ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ (часть 2)

Н.О. Савичук

#### Резюме

В статье проанализированы результаты клинико-лабораторного исследования особенностей патогенеза хронического кандидоза полости рта у детей (149 детей с хроническим кандидозом полости рта). Изучены особенности микроэкологии полости рта, дистальных отделов кишечника, местного иммунитета, содержание основных гормонов в сыворотке крови. Микробиологические нарушения полости рта у детей проявлялись уменьшением удельного веса нормальной микрофлоры (*Streptococcus salivarius*, 86,5 %,  $3,53 \pm 0,15$  ІгКУО/мл,  $p < 0,05$ ), избыточным обсеменением *Streptococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Candida* (100 %,  $5,47 \pm 0,14$  ІгКУО/мл,  $p < 0,05$ ), уменьшением содержания S-IgA в ротовой жидкости ( $0,76 \pm 0,07$  г/л;  $n = 25$ ), повышением уровня тиреотропного гормона по сравнению со здоровыми детьми ( $3,15 \pm 0,17$  мМЕ/мл,  $1,71 \pm 0,21$  мМЕ/мл,  $p < 0,01$ ). Выявлена патогенетическая значимость устойчивых нарушений микробиоценоза пищеварительного канала для формирования и прогрессирования кандидоза полости рта.

**Ключевые слова:** хронический кандидоз полости рта, патогенез, нарушения микроэкологии полости рта и кишечника, местный иммунитет, нарушения эндокринной регуляции.

### VIOLATION OF THE ANTI-RESISTANCE AND IMMUNE-ENDOCRINE REGULATION IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC ORAL CANDIDIASIS IN CHILDREN (part 2)

O. Savychuk

#### Summary

The article analyzed the results of clinical and laboratory research features pathogenesis of chronic oral candidiasis in children (149 children with chronic oral candidiasis). The features microecology mouth, distal intestinal local immunity, the contents of the main hormones in the blood serum. Microbiological violations oral cavity in children manifested decrease in the proportion of normal flora (*Streptococcus salivarius*, 86.5 %,  $3.53 \pm 0.15$  ІгКУО/мл,  $p < 0.05$ ), excessive contamination *Streptococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Candida* (100 %,  $5.47 \pm 0.14$  ІгКУО/мл,  $p < 0.05$ ) decrease in S-IgA in oral fluid ( $0.76 \pm 0.07$  g/L ( $n = 25$ ), increasing level of thyroid stimulating hormone compared with healthy children ( $3.15 \pm 0.17$  mIU/ml;  $1.71 \pm 0.21$  mIU/ml;  $p < 0.01$ ). Detected pathogenic significance of persistent violations of the alimentary canal microbiota for the development and progression of candidiasis mouth.

**Key words:** chronic oral candidiasis, pathogenesis, violation microecology mouth and intestinal local immunity, breach of endocrine regulation.

Кандидоз порожнини рота є одним з найбільш поширених уражень порожнини рота в дитячому та дорослому віці [5, 6]. Захворювання протікає у формі гострого та хронічного рецидивуючого ураження та тлі хронічного кандидоносійства, тобто за умови стійкого порушення мікроекології порожнини рота. У патогенезі інфекційних уражень слизової оболонки порожнини рота із хронічним характером перебігу, серед яких одним з найпоширеніших є кандидоз, провідна роль належить порушенню колонізаційної резистентності, імунної відповіді й ендокринної регуляції [4, 7, 8, 9]. Ураховуючи вказане, ми вивчили стан системи антиінфекційної резистентності та імунно-ендокринної регуляції в дітей із хронічним кандидозом порожнини рота [1, 2, 3].

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під клінічним спостереженням знаходилися 149 дітей з різними ступенями тяжкості та тривалістю перебігу хронічного кандидозу. У контрольну групу увійшли 40 здорових дітей аналогічного віку.

При цитологічній діагностиці кандидозу враховували

Видовий і кількісний склад мікробіоценозу слизової оболонки порожнини рота в дітей із хронічним кандидозом порожнини рота

Вид мікроорганізмів	ХК ПР (n = 149)		Здорові діти (n = 40)	
	част., %	кількість колоній, IgКУО/мл	част., %	кількість колоній, IgКУО/мл
<i>Streptococcus salivarius</i>	86,5**	3,53±0,15*	100	5,38±0,17
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	8,05	4,28±0,45*	-	3,68±0,27
<i>Staphylococcus aureus</i>	28,9**	4,70±0,21*	15,0	3,10±0,10
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4,03	5,10±0,58*	5,0	2,79±0,19
<i>Klebsiella pneumonia</i>	-	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	4,03	5,65±0,21*	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-
<i>Candida</i>	100	5,47±0,14*, **	15,0	4,87±0,43
<i>Neisseria</i>	3,36	4,80±0,39*	7,50	3,16±0,16

Примітка: \* – достовірність відмінностей від групи здорових дітей ( $p < 0,05$ );

\*\* – достовірність відмінностей від групи дітей із ХКГ ПР ( $p < 0,05$ )

Таблиця 2

**Ступені тяжкості дисбактеріозу слизової оболонки порожнини рота в дітей із хронічною кандидо-герпетичною інфекцією**

Ступінь тяжкості	ХК ПР (n = 149)	
	абс.	%
I–II	72	48,3
III	57	38,3
IV	20	13,4

головні характеристики життєдіяльності грибів роду *Candida* в поєднанні з кількісним та якісним складом клітин епітелію та інших клітинних елементів [91, 144, 349, 429].

Мікологічні методи дослідження використовували для підтвердження діагнозу кандидозу слизової оболонки порожнини рота й кишечника на підставі виділення культури гриба, її ідентифікації, вивчення видової приналежності грибів роду *Candida*, їх асоціацій з іншими

мікроорганізмами. Кількість мікроорганізмів виражали в lg абсолютних чисел на 1 мл (г) досліджуваного матеріалу (lg КУО/мл) [35].

Визначення видової приналежності грибів роду *Candida* здійснювали на підставі оцінки макро- й мікроскопічної картини культури, типів росту (філаментациї), виявлення хламідоспор і ферментативної активності на середовищах "строкатого ряду" [213].

Вирішальним фактором при диференційній діагностиці кандидозу від кандидоносійства вважали: наявність характерних клінічних ознак захворювання; виявлення в цитологічних препаратах ознак інвазивності; діагностування культуральними методами значної (понад 3 lg КУО/мл) кількості колоній грибів роду *Candida* на слизовій оболонці порожнини рота й кишечника (у динаміці спостереження) [430].

Дослідження мікробного пейзажу СОПР здійснювали у відповідності із сучасними методичними рекомендаціями [340, 414]. Для виділення чистих культур мікроорганізмів матеріал висівали на кров'яний і жовчно-сироватковий агар, середовище Ендо, на спеціальне середовище для лактобактерій з подальшим вивченням ферментативних, антигенних і патогенних властивостей виділених культур за загальноприйнятими методами [349]. Анаеробні аспорогенні бактерії вирощували у стаціонарному анаеростаті. Їх ідентифікацію здійснювали за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними та біологічними властивостями. Кількісний вміст мікроорганізмів на різних рівнях класифікації (рід, вид) представляли у вигляді десятинного логарифма (lg КУО/мл).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Важливою складовою природного антиінфекційного захисту є характер колонізаційної резистентності тих біологічних локусів, де відбувається клінічна маніфестація хронічного інфекційного процесу. Ураховуючи локалізацію патологічного процесу в дітей із хронічним кандидозом порожнини рота (ХК ПР) і найбільш імовірний шлях дисемінації, ми вивчали стан мікробної колонізації верхніх (слизова оболонка порожнини рота) й нижніх (товстий кишечник) відділів травного каналу.

Результати проведеного обстеження виявили порушення у складі мікробіоценозу СОПР у всіх дітей із ХК ПР. Мікроекологічні порушення порожнини рота в дітей із ХК ПР проявлялися зменшенням питомої ваги нормальної мікрофлори (*Streptococcus salivarius*, 86,5 %,  $3,53 \pm 0,15$  lgКУО/мл,  $p < 0,05$ ), надлишковим обсіменінням *Streptococcus haemolyticus* (8,05 %,  $4,28 \pm 0,45$  lgКУО/мл), *Staphylococcus aureus* (28,9 %,  $4,70 \pm 0,21$  lgКУО/мл,  $p < 0,05$ ), *Enterobacter cloacae* (4,03 %,  $5,65 \pm 0,21$  lgКУО/мл,  $p < 0,05$ ), *Candida* (100 %,  $5,47 \pm 0,14$  lgКУО/мл,  $p < 0,05$ ) (таблиця 1).

Систематизація отриманих результатів з точки зору ступеня тяжкості порушень мікробіоценозу СОПР виявила, що в дітей із ХК ПР найчастіше виявляється дис-

**Видова приналежність грибів роду *Candida*  
в дітей із хронічним кандидозом порожнини рота**

Вид грибів	ХК ПР (n = 89)	
	абс. кількість	питома вага, %
<i>C. albicans</i>	75	84,3
<i>C. tropicalis</i>	4	4,49
<i>C. pseudotropicalis</i>	5	5,62
<i>C. krusei</i>	1	1,12
<i>C. quilliermondii</i>	-	-
Асоціації різних видів	4	4,49*

Таблиця 4

**Якісний і кількісний склад мікробіоценозу  
товстої кишки в дітей із хронічним кандидозом порожнини рота**

Рід і вид мікроорганізмів	ХК ПР (n = 149)		Здорові діти (n = 32)	
	част., %	кількість колоній, lgКУО/мл	част., %	кількість колоній, lgКУО/мл
<i>Bifidobacterium</i>	92,1	$7,12 \pm 0,30$	100	$7,28 \pm 0,11$
<i>Lactobacillus</i>	85,7*	$3,72 \pm 0,26^*$	100	$9,18 \pm 0,13$
<i>E. coli</i>	100	$8,13 \pm 0,11^*$	100	$9,25 \pm 0,11$
Гемолім. <i>E. coli</i>	-	-	-	-
Лактозонегативна <i>E. coli</i>	20,6*	$4,61 \pm 0,86$	6,25	$4,60 \pm 1,40$
<i>St. aureus</i>	25,4*	$4,99 \pm 0,35^*$	3,13	$3,00 \pm 0,00$
<i>St. epidermidis</i>	9,52	$4,87 \pm 0,14^*$	-	-
<i>Str. faecalis</i>	1,59	$4,78 \pm 0,00^*$	-	-
<i>Candida</i>	69,8*	$5,10 \pm 0,19^*$	6,25	$2,68 \pm 0,36$
<i>Citrobacter</i>	1,59	$5,60 \pm 0,00$	-	-
<i>Enterobacter</i>	25,4	$5,41 \pm 0,55$	-	-
<i>Klebsiella</i>	3,17	$6,00 \pm 1,01$	-	-
<i>Proteus</i>	-	-	-	-

Примітка: \* – достовірність відмінностей від групи здорових дітей ( $p \leq 0,05$ ).

бактеріоз I–II (48,3 %) і III ступеня (38,3 %). Лише у 13,4 % дітей указаної групи дисбіотичні зміни можна вважати декомпенсованими (IV ступінь) (таблиця 2).

Таким чином, клінічний перебіг ХК ПР протікає на тлі виражених порушень мікробіоценозу СОПР. Указані зміни виникають саме за рахунок зникнення з екосистеми СОПР нормальної мікрофлори й натомість – патологічного обмінення асоціацією грибів роду *Candida* з патогенними видами мікроорганізмів, у першу чергу стафілококів.

Результати вивчення видової приналежності грибів роду *Candida* в дітей із ХК ПР свідчать, що в переважній більшості пацієнтів домінуючим є вид *C. albicans* (84,3 %), а інші види (*C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*) зустрічаються значно рідше (15,7 %). Асоціації різних видів грибів роду *Candida* виявляються в 4,49 % випадків (таблиця 3).

Значні мікроекологічні порушення СОПР супроводжувались виявленням клінічних і мікробіологічних ознак надлишкового мікробного обмінення дистальних відділів травного каналу. Зміни мікробіоценозу кишечника також мали як якісні, так і кількісні особливості в обстежених хворих. У 14,3 % дітей із ХК ПР мікробний пейзаж кишечника не містив *Lactobacillus*, у 7,9 % – *Bifidobacterium*. Кількісні показники нормальної флори в обстежених дітей були достовірно зміненими. Так, порівняно зі здоровими дітьми загальний вміст *E. coli* був трохи підвищеним за рахунок гемолітичних форм і видів зі зниженою ферментною активністю (табл. 4). У 69,8 % дітей із ХК ПР у складі мікробіоценозу товстого кишечника були виявлені гриби роду *Candida* ( $5,10 \pm 0,19$  IgKYU/мл). Кількісні характеристики обмінення грибами залежали від ступеня тяжкості захворювання й були вище при тяжкій формі ураження. Високі показники обмінення грибами корелювали з дефіцитом нормальної кишкової мікрофлори ( $r = [-0,37] - [-0,49]$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, клінічний перебіг ХК ПР з високою ймовірністю супроводжується дисемінацією грибів роду *Candida* травним каналом, причому ймовірність патологічної колонізації зростає зі збільшенням ступеня тяжкості ураження порожнини рота.

На тлі виражених порушень мікроекології порожнини рота в дітей із ХК ПР очікуваним є зменшення вмісту головного показника місцевого імунітету – S-IgA ( $0,76 \pm 0,07$  г/л;  $n = 25$ ), його рівень у змішаній слині дітей указаної групи достовірно нижче, ніж у здорових дітей.

Вивчення профілю вмісту гормонів у сироватці крові дітей із ХК ПР порівняно зі здоровими дітьми виявило достовірне підвищення рівня тіреотропного гормону порівняно зі здоровими дітьми ( $3,15 \pm 0,17$  мМО/мл,  $1,71 \pm 0,21$  мМО/мл;  $p < 0,01$ ) (табл. 5).

Показники гормонального статусу в дітей із хронічним кандидозом порожнини рота

Назва показника	ХК ПР	Здорові діти
Кортизол (нмоль/л)	$435,7 \pm 10,6$ (n = 31)	$420,0 \pm 31,4$ (n = 18)
ТТГ, мМО/мл	$3,15 \pm 0,17^*$ (n = 46)	$1,71 \pm 0,21$ (n = 18)
Т3, нмоль/л	$1,32 \pm 0,06^*$ (n = 46)	$1,89 \pm 0,11$ (n = 18)
Т4, нмоль/л	$106,9 \pm 5,09$ (n = 46)	$104,6 \pm 7,06$ (n = 18)
Т4/Т3	$81,0 \pm 6,87$ (n = 46)	$55,3 \pm 5,02$ (n = 18)

Примітка: \* – достовірність відмінностей від показників здорових дітей ( $p < 0,05 - 0,01$ ).

Описаний тип адаптації дітей із ХК ПР захворювання є наслідком і проявом стану хронічного інфекційного стресу. Однак характер адаптаційних реакцій є компенсаторним і сприяє збереженню гомеостатичних механізмів у стані відносної рівноваги.

Таким чином, у результаті вивчення стану системи антиінфекційної резистентності та імунно-ендокринної регуляції в дітей із ХК ПР порівняно з показниками здорових дітей можна зробити такі висновки. У патогенезі ХК ПР роль маркера ризику формування та прогресування захворювання належить стійким порушенням мікроекології верхніх і нижніх відділів травного каналу. Порушення мікробіоценозу характеризується: зменшенням частоти виявлення й кількості нормальної мікрофлори, обміненням грибами роду *Candida* у значній кількості, асоціацією з патогенними видами стафілококів та іншими представниками патогенної флори. Порушення в імунологічній ланці колонізаційної резистентності проявляється пригніченням S-IgA в ротовій рідині. Показники ендокринної регуляції в дітей із ХК ПР мають ознаки виснаження механізмів адаптації з формуванням синдрому дисрегуляції.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бекетова Г.В., Савичук Н.О. Особливості перебігу гастроуденальних захворювань у дітей при хронічному кандидозному стоматиті // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 1998. – № 4. – С. 48–52.
- Савичук Н.О. Стоматити кандидо-герпетичної етіології – сучасний стан проблеми // Медичні перспективи. – 1999. – № 4. – С. 86–89.
- Савичук Н.О., П'янькова О.В. Стан слизової оболонки порожнини рота при дисбактеріозах кишечника у дітей // Вісник стоматології. – 1997. – № 4. – С. 718–719.
- Baran J. Jr., Muckatira B., Khatib R. Candidemia before and during the fluconazole era: prevalence, type of species and approach to treatment in a tertiary care community hospital // Scand. J. Infect. Dis. – 2001; 33: 137–9.
- Diekema D.J., Messer S.A., Brueggemann A.B. et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study // J. Clin. Microbiol. – 2002; 40: 1298–302.
- Macphail G.L.P., Taylor G.D., Buchanan-Chell M., Ross C., Wilson S., Kureishi A.

Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals // Mycoses, 2002; 45: 141–5.

7. Ostrosky-Zeichner L., Oude Lashof A.M.L., Boucher H.W., Kullberg B.J., Rex J.H. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis: experience from open-label compassionate use protocols / Program and abstracts of the 40-th // Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Chicago), 2002.

8. Pfaller M.A., Messer S.A., Boyken L., Huynh H., Hollis R.J., Diekema D.J. In vitro activities of 5-fluorocytosine against 8803 clinical isolates of *Candida* spp: global assessment of primary resistance using National Committee for Clinical Laboratory Standards susceptibility testing Methods // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002; 46: 3518–21.

9. Powderly W.G., Finklestein D.M., Feinberg J. et al. A randomised trial comparing fluconazole with cotrimazole troches for the prevention of fungal infection in patients with advanced human immunodeficiency virus infection // N. Engl. J. Med. – 1995; 332: 700–5.