

М.Б. Медведєва

Кандидоз порожнини рота, сучасні аспекти етіології та патогенезу

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. Виявлено зростання патогенності дріжджоподібних грибів роду *Candida*, що проявляється утворенням мікробних асоціацій грибів з іншими мікроорганізмами (стафілококи, стрептококи та ін.), появою резистентності (особливо перехресної стійкості) до багатьох протигрибкових препаратів і високої антилізоцимної активності, ростом кількості грибів *Candida non-albicans* у структурі збудників, що ускладнює перебіг і лікування грибкових захворювань.

Ключові слова: кандидоз порожнини рота, гриби роду *Candida*, антимікотики, антилізоцимна активність, резистентність до антимікотиків.

Кандидоз порожнини рота викликається грибами роду *Candida*, які є нормофлорою ротової порожнини [11, 14]. Найважливішими екологічними чинниками для розвитку грибів є вміст органічних речовин, вологість, температура, рН середовища їх існування [16], тому слизова оболонка порожнини рота є ідеальним місцем для патологічного процесу, спричиненого грибовою флорою [4].

Гриби роду *Candida* відносяться до умовно-патогенних аеробних мікроорганізмів, позбавлених статевої стадії життєвого циклу. Вони ростуть переважно у дріжджовій фазі, тобто розмножуються брунькуванням. Завдяки цій властивості види *Candida* отримали свою назву «дріжджові гриби» [9, 16]. Клітини гриба, оточені чітко вираженою багатшаровою оболонкою, можуть мати округлу, еліпсоїдну, овальну або циліндричну форму у дріжджовій стадії розвитку й гіфоподібну форму в міцеліальній або тканинній стадії розвитку *Candida*. Істинного міцелію дріжджові гриби не утворюють, але за рахунок дотику подовжених клітин формуються псевдоміцелії та мітоспори (безстатеві суперечки) грибної спільноти. У міцеліальній фазі *Candida* прикріплюються до багатшарового плоского епітелію порожнини рота, клітини якого містять велику кількість глікогену, який, у свою чергу, є харчовим субстратом для дріжджів. Псевдоміцелії грибів має здатність проникати вглиб до 4–6-ти шарів епітелію, що дозволяє грибам протистояти природним факторам захисту макроорганізму й виживати на тлі постійної дії антисептиків, які містяться в зубних пастах та ополіскувачах [7, 17, 21]. На цьому рівні інфекція може персистувати тривалий час у зв'язку з тим, що встановлюється динамічна рівновага між грибами, які не можуть проникнути в більш глибокі шари слизової оболонки, та макроорганізмом, який стримує таку можливість, але не здатний повністю елімінувати збудник [19].

Порушенню цієї рівноваги сприяють ряд місцевих (несанована порожнина рота, погана гігієна, куріння, користування знімними пластмасовими протезами, носіння ортодонтичних апаратів) і загальних факторів, таких як тривалий (а іноді й безконтрольний) прийом антибіотиків, кортикостероїдів, цитостатиків, оральних контрацептивів, променева терапія; порушення обміну речовин і функціонування ендокринної системи (гіпотироз, диспротеїнемія, гіперглікемія, грубі тривалі погіршення в харчуванні, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, дисфункція щитоподібної і статевих залоз, наднирників тощо); гіпо- та авітаміноз, порушення вітамінного балансу; дисбактеріоз на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, порушень

дієти; імунodefіцит, що розвинувся на тлі інфекційного або гематологічного захворювання, онкологічного процесу, інтоксикації тощо [18].

Виникненню кандидозу у значній мірі сприяє збільшення проявів за останній час різних форм первинних і вторинних імунodefіцитів, у тому числі СНІД. Кандидозні ураження у хворих на СНІД виявляються у 88 % хворих [6].

Кандидоз – найбільш поширене ускладнення ВІЛ-інфекції, що уражає майже всіх хворих на ранніх етапах захворювання. Якщо кількість CD4-лімфоцитів падає нижче 300 клітин/мм³, ризик виникнення кандидозу слизової оболонки різко зростає. Кандидоз ротоглотки є поганою прогностичною ознакою в цієї групи хворих, збільшуючи ризик переходу ВІЛ-інфекції у СНІД [27]. Розвиток кандидозу корелює з імуносупресією та є несприятливою прогностичною ознакою [17].

У хворих з імунodefіцитом із системними мікозами останнім часом виявляють усе більше штамів *non-albicans* [14, 15], проте у стоматології ця проблема поки що неактуальна.

Зв'язуючись із поверхнею епітеліальних клітин, гриби вступають у складні взаємовідносини з ендогенною флорою, яка, звісно, гальмує їх адгезію до епітеліоцитів, блокуючи ділянки зв'язування останніх із клітинами гриба [24].

Зрозуміло, що зникнення ендогенної флори при введенні антибіотиків або її відсутність гнотобіонтів сприяють посиленню адгезії грибів роду *Candida* [23]

Слід зауважити, що *Candida albicans* – найбільш патогенний для людини представник роду *Candida*, що має найбільш виражену адгезію до епітеліоцитів. Адгезія підвищується при посиленні та гальмується при блокуванні зовнішнього шару стінки грибів [20].

Candida albicans є домінуючим видом серед *Candida* – флори при виникненні кандидозу слизової оболонки порожнини рота (74 %). Значно менше (13,6 %) кандидоз розвивається за наявності інших видів дріжджоподібних грибів роду *Candida*: *C. tropicalis* (18,0 %), *C. krusei* (2,8 %), *C. quilliermondii* (2,8 %) [2].

За нашими даними, на слизовій оболонці порожнини рота у практично здорових осіб із представників роду *Candida* у складі біотопів порожнини рота виявлено *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, при цьому 63,64 % займає *C. albicans*, 27,27 % – *C. krusei*, 9,09 % – *C. tropicalis*. Інші види кандид, такі як *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. sake*, *C. rugosa* та ін., не були виявлені в порожнині рота практично здорових осіб [12].

У хворих на цукровий діабет із представників роду *Candida* у складі біотопів порожнини рота виявлені такі представники *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*. При цьому найбільша кількість належить *C. albicans* – 88,5 %, інші представники виявлені в незначній кількості – 3,8 % – *C. krusei*, 3,8 % – *C. tropicalis*, 3,9 % – *C. Kefyr*, яка не виявлена у практично здорових осіб [13].

Крім того, багато дослідників указують на поєднання грибкової флори з іншими патогенами, такими як *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Str. salivarius*, *Str. pyogenes*, *Str. faecalis*, *Proteus mirabilis*, *N. catharalis* [1, 2, 8]. Причому змішані інфекції звичайно характеризуються більш тяжким і тривалим перебігом.

Етіопатогенетична роль стафілококів і грибів у виникненні та перебігу кандидозних стоматитів вивчалась багатьма вченими-клініцистами. Експериментальні роботи свідчать про деяку схожість біологічних властивостей *Candida* та стафілококів (плазмокоагулазна активність, стійкість до антибіотиків) і можливе взаємопотенціювання їх патогенних властивостей. При тривалому сумісному вирощуванні дріжджоподібних грибів зі стафілококом його патогенність підвищується й довго зберігається. При цьому чутливість до антибіотиків у стафілококів знижується. У хворих з ускладненим перебігом захворювання виявлено значну кількість грибів, якій завжди відповідає велика кількість стафілококів [10].

Отже, ушкодження слизової оболонки порожнини рота асоціацією грибів з різними бактеріями змінює симптоматику, ускладнює діагностику, а в терапії – потребує застосування лікувальних засобів, що мають одночасно антимікотичну та антибактеріальну дію.

Підвищення вірулентності збудника обумовлено такою властивістю грибів, як антилізоцимна активність. Порівняльний аналіз антилізоцимної активності грибів роду *Candida*, виділених у хворих різних вікових груп, показав, що гриби з високим ступенем антилізоцимної активності частіше виділяються в дітей (50,0 %) і в похилому віці (45,5 %), що обумовлюється загальним станом макроорганізму, незрілістю імунної системи в дітей і пригніченням функціональної активності клітинного імунітету в похилому віці. Антилізоцимний фактор є складовою імунодепресії – пригнічення тканинного лізоциму й може бути причиною життєдіяльності грибів в умовах макроорганізму. Активізація антилізоцимної ознаки у грибів роду *Candida*, з одного боку, та зниження «лізоциму хазяїна» – з іншого сприяє послабленню антиінфекційної резистентності слизової оболонки ротоглотки й у результаті призводить до хронічного перебігу захворювання [2, 3].

Кандидозні ураження, крім зниження місцевого імунітету слизової оболонки ротової порожнини, ще й мають загальний вплив на організм, беручи участь у формуванні алергічних реакцій сповільненого та негайного типу [5, 26].

Інша проблема – поява лікарської стійкості до багатьох антимікотиків (як полієнів, так і азолів), оскільки механізм дії нових препаратів, а саме порушення синтезу ферментних систем гриба, значно збільшує ризик розвитку резистентності до антимікотиків у клінічних штамах грибів. Особливо проблема резистентності вже придбала клінічне значення у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та імуні-копрометованих хворих при системних кандидозах [22, 25].

Отже, тенденція до зростання захворюваності на кандидоз слизової оболонки порожнини рота та пародонту привертає до себе увагу, оскільки грибкові захворювання не тільки є проявом зниженого імунітету та соматичної патології, а й самі є причиною пригнічення імунної системи, розвитку алергічних реакцій. Часто кандидоз слизової оболонки порожнини рота ускладнює перебіг і лікування генералізованого пародонтиту, червоного плескатого лишаю та лейкоплакії.

Погіршення екологічної ситуації, соціально-економічних умов, зниження імунного статусу населення після Чорнобильської аварії, збільшення кількості випадків ВІЛ-інфекції, неконтрольований прийом антибіотиків широкого спектра дії, кортикостероїдів та ін. мають загальний негативний вплив на організм, сприяють виникненню патології імунної системи, ендокринних розладів, порушень функцій внутрішніх органів (у першу чергу шлунково-кишкового тракту) й втрати мікробної рівноваги кишкової флори та флори порожнини рота, що створює умови для розвитку грибкових інфекцій.

З іншого боку, велике значення має ріст патогенності дріжджоподібних грибів роду *Candida*, що проявляється утворенням мікробних асоціацій грибів з іншими мікроорганізмами (стафілококи, стрептококи та ін.), появою резистентності (особливо перехресної стійкості) до багатьох протигрибкових препаратів і високої антилізоцимної активності, ростом кількості грибів *Candida non-albicans* у структурі збудників, що ускладнює перебіг і лікування грибкових захворювань. Ураховуючи вищевикладене, можна зробити такі висновки.

Висновки

1. Етіотропна терапія кандидозу порожнини рота повинна поєднувати препарати із протигрибковою та антибактеріальною дією, ураховуючи здатність грибів утворювати мікробні асоціації з іншою патогенною флорою.
2. Через високу можливість появи резистентності грибів до антимікотиків важливо вибирати засоби, до яких не розвивається стійкість, або поєднувати кілька препаратів з різним механізмом дії.
3. Патогенетична терапія кандидозу порожнини рота обов'язково повинна включати препарати лізоциму, оскільки гриби роду *Candida* мають антилізоцимну активність, що знижує інтенсивність механізмів природного захисту слизової оболонки порожнини рота.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Г.И. Комплексная химиотерапия кандидоза слизистой оболочки полости рта: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Минск. – 1987. – 20 с.
2. Волосевич Л.И., Шеремет З.А. Значение дрожжеподобных грибов рода *Candida* в клинике кандидоза слизистой оболочки полости рта // Врачебное дело. – 1989. – № 10. – С. 114–115.
3. Волосевич Л.И., Заболотный Д.И., Шеремет З.А. Взаимосвязь между антилизоцимной активностью дрожжеподобных грибов рода *Candida* и содержанием лизоцима в слюне больных кандидозом слизистой оболочки полости рта. // Реактивность и резистентность: фундамент. и приклад. вопросы: тез. докл. всесоюз. конф. – Киев. – 1987. – С. 325–326.
4. Гордіюк М.М. Кандидоз шлунково-кишкового тракту та порожнини рота: діагностика та лікування: навч. посіб. / М.М. Гордіюк, В.І. Фесенко, В.І. Фесенко; Дніпропетр.

5. Гушера А.М., Молотилів Б.А., Гервазієва В.Б., Овсяннікова І.Г., Глушко Н.И. Кандидозная сенсibilизация у больных с аллергическими заболеваниями // Иммунология. – 1989. – № 6. – С. 61–63.
6. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко та ін. – К.: Медицина, 2010. – 640 с.
7. Кандидоз ротової порожнини / О.А. Стародубова // Медицина транс. України. – 2006. – № 2. – С. 78–80.
8. Ковальов Є.В., Марченко І.Я. Мікробіологічне обстеження хворих на кандидоз слизової оболонки порожнини рота // Вісник стоматології. – 1996. – № 4. – С. 279–280.
9. Кубас В.Г. Этиология, патогенез и лабораторная диагностика кандидоза. Методические рекомендации, 2006.

10. Марченко А.И., Дяченко Ю.В., Руденко М.М. Клинические и морфологические аспекты патогенетической терапии кандидозов слизистой оболочки полости рта // Тер. стом. респ. межведомств. сборник. – Киев. – 1980. – Вып. 15. – С. 108–111.
11. Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад / Під редакцією В.П. Широбокова. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 952 с.: іл.
12. Медведєва М.Б. Порівняльний аналіз грибів роду *Candida* у складі біотопів порожнини рота у хворих на цукровий діабет I типу / Современная стоматология. – Киев, 2014. – № 3 (72). – С. 42–44.
13. Медведєва М.Б., Матвійчук Н.О. Оральне кандидозносьство у практично здорових осіб молодого віку. // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина», випуск 1 (43), 2012. – С. 45–47.
14. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика и лечение. Рук-во для врачей. – М.: Триада-Х, 2000. – 45 с.
15. Собкова Ж.В., Покас Е.В. Видовой состав и чувствительность к антимикотикам *Candida* spp., выделенным у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии // Медицинские новости. – 2014. – № 8. – С. 79–81.
16. Широбоков В.П. Мікробна екологія людини людини з кольоровим атласом: Навчальний посібник / В.П. Широбоков, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. – К.: Червона Рута-Турс, 2009. – 312.
17. Bretagnes. Les candidoses muqueuses ua cours du Sido // Concours med. – 1996. – 118. – № 33. – P. 2300–2301, 2303–2304.
18. Campisi G., Panzarella V., Matranga D., Calvino F., Pizzo G., Lo Muzio L., Porter S. // Risk factors of oral candidosis: A twofold approach of study by fuzzy logic and traditional statistic. – Archives of Oral Biology. – April 2008 (Vol. 53, Issue 4, Pages 388–397).
19. Dongari-Bagtzoglou A. // Innate Defense Mechanisms in Oral Candidiasis. – 2005, Fungal Immunology, section 2, pages 13–35.
20. Douglas L.J., McCourtie J. FEMS Microbiol. Lett. – 1983. – V. 16. – P. 199–202.
21. Eraso E., Quindos G. Evaluation of the New Chromogenic Medium Candida ID2 for Isolation and Identification of *Candida albicans* and other medically important *Candida* species // J.C.M. – Sept 2006, 3340–3345.
22. Leroy O. Epidemiology, management, and factors for death of invasive *Candida* infection in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006) / O. Leroy, J.-P. Gangneux, P. Montravers et al. // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 1612–8.
23. Liljemark W.F., Gibbons A. Infect. a. Immun. – 1973. – V. 8. – P. 846–849.
24. Marrie T.J., Costerton J.W. // Canad. J. Microbiol. – 1981. – V. 27. – P. 1156–1164.
25. Pfaller M.A. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem / M.A. Pfaller, D.J. Diekema // Clinical Microbiology Reviews. – 2007. – Vol. 20. – P. 133–163.
26. Rangel-Frausto M.S. An experimental model for study of *Candida* survival and transmission in human volunteers / M.S. Rangel-Frausto, A.K. Houston, M.J. Bale // Microbiol. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 13. – P. 590–595.
27. Zingman B.S. Treatment of mucosal candidiasis in HIV-infected patients // J. mycol. med. – 1996.

Кандидоз полости рта, современные аспекты этиологии и патогенеза

М.Б. Медведєва

Резюме. Выявлено усиление патогенности дрожжеподобных грибов рода *Candida*, которое проявляется образованием микробных ассоциаций грибов с другими микроорганизмами (стафилококки, стрептококки и др.), появлением резистентности (особенно перекрестной устойчивости) ко многим противогрибковым препаратам и высокой антилизоцимной активности, ростом количества *Candida nonalbicans* в структуре возбудителей, что осложняет течение и лечение грибковых заболеваний.

Ключевые слова: кандидоз полости рта, грибы рода *Candida*, антимикотики, антилизоцимная активность, резистентность к антимикотикам.

Oral candidiasis, modern aspects of etiology and pathogenesis

М. Мєдведєва

Summary. The growing of genus *Candida* yeasts pathogenicity is revealed, which manifests by forming a microbial associations of fungi with other microorganisms (staphylococci, streptococci, etc.), the appearance of resistance (especially cross-resistance) to many antifungal drugs and high antilysozyme activity, increasing of *Candida nonalbicans* pathogens number in the disease structure, which complicates the course and treatment of fungal diseases.

Key words: oral candidiasis, fungi of the genus *Candida*, antimycotics, antilysozyme activity, resistance to antimycotics.

Медведєва Марина Борисівна – канд. мед. наук,
доцент кафедри терапевтичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна.
Адреса: вул. Зоологічна, 1, м. Київ, Україна, 03057. **Тел.:** +38050-352-91-17. **E-mail:** maryna.medvedeva@gmail.com.

НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ

ЧУДЕСНОЕ ТВОРЕНИЕ ЛАЗЕРА

Гарвардские ученые доказали, что применение маломощного лазера необыкновенно эффективно. В результате лазерного воздействия поврежденные зубные ткани активно восстанавливаются. Эксперты полагают, что данная технология позволяет шагнуть далеко вперед – практически вырастить новую зубную единицу. Ученые уже убедились в уникальности лазерной методики, способствующей росту стволовых клеток, формирующих дентин.

Когда-то гарвардские исследователи испытали методику на зубах грызунов. Тогда имел место успех: с помощью маломощного (стимулирующего рост дентина) лазера ученые получили плотную светло-желтую субстанцию. Так как последняя образует основную массу зуба и определяет форму, эксперты предположили, что лазерный метод можно использовать и для восстановления человеческих зубов. Теперь происходит подготовка к клиническим испытаниям.

Несмотря на то что в данное время полностью разрушенные зубы вырастить нельзя, специалисты надеются на лазерную схему, которая в будущем сможет заменить все дискомфортные стоматологические манипуляции.

www.medexpert.org.ua