

ОРОФАРИНГЕАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ: ЭТИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И ИММУНОПАТОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

© 2019 г. Н. В. Шабашова*, Е. В. Фролова, Л. В. Филиппова, А. Е. Учеваткина

*E-mail: shabashova@bk.ru

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Поступила: 05.07.2019. Принята: 12.08.2019

Несмотря на имеющиеся дефекты иммунореактивности у больных гемобластозами, причины относительно невысокой частоты развития орофарингеального кандидоза (ОФК) остаются невыясненными. Среди 525 наблюдаемых больных гемобластозами у 137 был клинически заподозрен ОФК. Из них у 51 больного (9,7%) был верифицирован ОФК. Вероятность возникновения этого осложнения значительно повышалась при использовании антибактериальной терапии. Развитие ОФК сопровождалось повышением в ротовой жидкости IL-6, IL-8, SLPI, DEFb2 и снижением IL-17 и MСP-1, что указывает на недостаточную функциональную активность клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также регуляторов Т-клеточного ответа в слизистой оболочке полости рта.

Ключевые слова: гемобластозы, *Candida spp.*, орофарингеальный кандидоз, локальный иммунитет, растворимые факторы

DOI: 10.31857/S102872210007086-9

Адрес: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба 1/28. Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова.

Тел./факс+7(812)3035000, доб. 4156, 89217449015 (моб.)

E-mail: shabashova@bk.ru

Авторы:

Шабашова Н. В., д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;

Фролова Е. В., к.м.н., заведующая НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Санкт-Петербург, Россия;

Филиппова Л. В., к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Санкт-Петербург, Россия;

Учеваткина А. Е., к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Санкт-Петербург, Россия;

Среди осложнений, вызванных микромицетами у больных с онкогематологическими

заболеваниями, около 10% представлены орофарингеальным кандидозом [1, 2]. Как известно, у данной категории больных есть дефекты иммунореактивности, однако частота развития грибковых поражений слизистых оболочек относительно невысока и причины этого не установлены.

Цель работы: Определение этиологии, факторов риска и изменений местной иммунореактивности в развитии орофарингеального кандидоза у больных гемобластозами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из 525 больных гемобластозами у 137 (медиана возраста 54) имелись клинические признаки орофарингеального кандидоза (ОФК). Диагноз ОФК был подтвержден у 51 больного (9,7%). Эти пациенты составили первую группу исследования. Во вторую группу (86 человек) были включены больные с исключенным диагнозом ОФК. В группу сравнения вошли 33 условно здоровых человека соответствующего возраста с санированной ротовой полостью. Диагноз

ОФК был установлен на основании комплексной оценки согласно Российским национальным рекомендациям (2015 г). В стандартном количестве ротовой жидкости, собранной с помощью систем “Salivette sarstedt” (Германия), оценивали содержание грибов рода *Candida*. Высокой микробной нагрузкой считали содержание КОЕ свыше 500/мл. Методом ИФА в супернатантах ротовой жидкости определяли уровни цитокинов IFN- γ , IL-17, IL-8, IL-6, TNF, IL-10, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) («Вектор-Бест», Россия), β -дефензина-2 (DEFb2) «Cloud-Clone Corp», США, секреторного лейкоцитарного протеазного ингибитора (SLPI) («R&D», США). Результаты обрабатывали с помощью программы Statistica for Windows, 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ОФК развивался преимущественно на фоне опухолей лимфоидной ткани: в 25 случаях из 51 (49%) у больных лимфомами, в 21% случаев как при плазмноклеточной миеломе, так и при остром миелоидном лейкозе. Цитостатическую терапию применяли в обеих группах по аналогичным схемам: в группе с ОФК — у 45 больных (88%), в группе без ОФК — у 76 больных (88%). Глюкокортикостероиды получали в группе с ОФК 38 больных (74%), в группе без ОФК — 65 больных (75%). Таким образом, частота возникновения ОФК не зависела от применения цитостатической и глюкокортикостероидной терапии. Использование антибактериальной терапии достоверно повышало вероятность развития ОФК [OR=3,37 [1,63–6,99], 95% ДИ]. В 90% случаев возбудителем ОФК был *S.albicans*. Высокая микробная нагрузка (КОЕ свыше 500/мл) выявлена в 69% случаев в первой группе и 46% — во второй. У соматически здоровых людей микробная нагрузка не превышала 100 КОЕ /мл.

Установлено, что у больных с ОФК была усилена продукция IL-6 (107 (0÷640) пг/мл), по сравнению с группой без ОФК (11(0÷97) пг/мл, $p<0,05$) и контролем (3,6 (0÷11) пг/мл, $p<0,05$). Также отмечали повышение выработки IL-8 у больных с ОФК: 199 (24÷456) и 140 (6÷436) vs 123 (24÷454) пг/мл). Это подтверждается выявленными в этих группах корреляционными связями между IL-6 и IL-8 ($r=0,72$, $p<0,01$). Уровень SLPI был достоверно выше у онкогематологических больных на фоне развития ОФК: 3252 (601÷7986) vs 2554 (399÷7560) пг/мл, $p<0,05$.

В группе с ОФК установлено значительное повышение DEFb2: 102 (18÷196) пг/мл по сравнению со здоровыми 47 (23÷65) пг/мл, $p<0,05$. Уровни IFN- γ были ниже в обеих группах больных, по сравнению с контролем. MCP-1 был повышен у всех больных, но на фоне ОФК отмечали снижение данного показателя: 144 (0÷389) и 105 (29÷583) vs 43 (23÷76) пг/мл — в группе здоровых, $p<0,05$. Одним из важнейших цитокинов в отношении противогрибковой защиты является IL-17 [3]. Развитие ОФК у гематологических больных сопровождалось снижением продукции IL-17 (2,6 (1÷6) пг/мл), тогда как в группе без осложнения ОФК уровень IL-17 был достоверно выше по сравнению с контролем (4,4 (0÷12) vs 3,4 (1÷7) пг/мл ($p<0,05$)). Это могло быть причиной недостаточной циркуляции в слизистой оболочке полости рта клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также регуляторов Т-клеточного ответа.

ВЫВОДЫ

1. Установлена избыточная колонизация ротовой полости грибами рода *Candida* у больных гемобластозами, что свидетельствует о нарушении местной иммунореактивности.
2. Вероятность развития ОФК при гемобластозах повышается преимущественно после применения антибактериальной терапии.
3. Изменения местного синтеза цитокинов у больных гемобластозами характерны для избыточного раннего и инициативного иммунного ответов с повреждением ткани, что может способствовать усилению патогенных свойств грибов и развитию орофарингеального кандидоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gligorov J., Bastit L., Gervais H. Prevalence and treatment management of oropharyngeal candidiasis in cancer patients: results of the French Candidoscope study. *IntJRadiatOncolBiolPhys.* 2011, 80(2), 532–539.
2. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В. Особенности местной защиты онкогематологических больных при орофарингеальном кандидозе. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2015, 3, 31–39.
3. Verma A. H., Richardson J.P., Zhou Ch., Coleman B. M., Moyes D. L., Ho J., Huppler A. R., Ramani K., McGeachy M. J., Mufazalov I. A., Waisman A., Kane L. P., Biswas P. S., Hube B., Naglik J. R., Gaffen S. L. Oral epithelial cells orchestrate innate Type 17 responses to *Candida albicans* through the virulence factor Candidalysin. *Sci Immunol.* 2017, 3; 2(17), eaam8834.

**OROPHARYNGEAL CANDIDIASIS: ETIOLOGY, RISK FACTORS
AND IMMUNOPATHOLOGY OF DEVELOPMENT IN PATIENTS
WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES**

© 2019 N. V. Shabashova*, E. V. Frolova, L. V. Filippova,
A. E. Uchevatkina

*E-mail: shabashova@bk.ru

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov,
Saint-Petersburg, Russia

Received: 05.07.2019. **Accepted:** 12.08.2019

Despite the existing immunoreactivity defects in patients with hemoblastosis, the reasons of the relatively low incidence of oropharyngeal candidiasis (OPC) remain unclear. Among the 525 observed patients with hemoblastosis, in 137 of them were noted clinical signs of OPC. Of these, in 51 patients (9.7%) OPC was verified. The probability of OPC occurrence significantly increased with the use of antibacterial therapy. The OPC development was accompanied by an increase of IL-6, IL-8, SLPI, DEFb2 and a decrease of IL-17 and MCP-1 in the oral fluid, indicating insufficient functional activity of monocyte-macrophage cells, as well as regulators of T-cell response in the oral mucosa.

Key words: hematological malignancies, *Candida albicans*, oropharyngeal candidiasis, local immunity, soluble factors

Authors:

Shabashova N. V., ✉ PhD, Professor of Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia. **E-mail:** shabashova@bk.ru;

Frolova E. V., PhD, Head of the Laboratory of Immunology and Allergology Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;

Filippova L. V., PhD, Senior Researcher of Immunology and Allergology Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;

Uchevatkina A. E., PhD, Senior Researcher of Immunology and Allergology Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia.