

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.314.17-002-06:616.992.282]-036.1-07-08(045)

Островская Л.Ю., Бейбулатов Г.Д., Лепилин А.В.

**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ CANDIDA-АССОЦИИРОВАННОГО ПАРОДОНТИТА**

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Саратов

*Развитие Candida-ассоциированного пародонтита определяется действием множества местных и системных факторов, среди которых нарушение гигиены полости рта, курение, иммуносупрессия, местный цитокиновый дисбаланс, связанные с системным кандидозным поражением кишечника и других отделов пищеварительного тракта, а также урогенитальной системы. Цель работы – исследование клинико-иммунологических особенностей пародонтита и цитокинового профиля ротовой жидкости у больных пародонтитом, ассоциированным с кандидозной инфекцией. Исследовано состояние тканей пародонта у 94 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП), ассоциированным с Candida spp. Определены особенности и характер течения Candida-ассоциированного пародонтита. При поражении пародонта имеют значение нарушения клеточного звена иммунитета. Хронический пародонтит, ассоциированный с Candida spp., является маркером системного кандидоза. Дисбаланс цитокинов в ротовой жидкости может служить дополнительным диагностическим и прогностическим критерием тяжести течения хронического Candida-ассоциированного пародонтита.*

Ключевые слова: пародонтит; грибы Candida; иммунитет; цитокины.

Ostrovskaya L.Yu., Beybulatov G.D., Lepilin A.V.

**FACTORS OF INFLUENCING CANDIDA-ASSOCIATED PERIODONTAL DISEASE DEVELOPMENT**

Saratov State Medical University, n.a. V.I. Razumovsky, 410012, Saratov

Formation of Candida-associated periodontitis determined by the action set of local and systemic factors, including breach of oral hygiene, smoking, immunosuppression, local cytokine imbalance associated with systemic candidiasis lesions of the intestines and other parts of the digestive tract, and the urogenital system. Purpose: research of clinical and immunological features of parodontium and a cytokine profile of oral cavity at patients with the periodontal disease associated with a Candida infection. Material and methods. The condition of parodontium tissues was studied at 94 patients with the chronic generalized periodontal disease associated with Candida spp. Results. The features and course of Candida-associated periodontitis. In periodontal lesions matter abnormalities in cellular immunity. Conclusion. Chronic periodontitis associated with Candida spp., is a marker of systemic candidiasis. Cytokine imbalance in oral fluid may serve as an additional diagnostic and prognostic criterion of severity of chronic Candida-associated periodontitis.

Key words: periodontitis; Candida spp.; immunity; cytokines.

**Актуальность.** Развитие и прогрессирование хронического пародонтита существенно зависит от особенностей вирулентности бактериальных патогенов, состояния макроорганизма, а также от влияния внешних факторов [1–3].

Установлена ведущая роль резидентной облигатной анаэробной и микроаэрофильной микрофлоры в формировании воспалительного процесса в пародонте. Однако ряд исследователей определяют род *Candida* как пародонтопатогенный в одном ряду с *Bacteroides (Tannerella) forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium* spp., *Streptococcus intermedius* [4, 5]. При снижении иммунной реактивности организма в развитии воспалительных заболеваний пародонта возрастает этиологическая роль условно-патогенных возбудителей (оппортунистических инфекций), чаще всего – вирусно-бактериальных и грибковых ассоциаций [6]. Нарушение колонизационной резистентности, вызываемое различными факторами, ведет к микробиологическому дисбалансу слизистой оболочки десен, следствием чего является усиленное размноже-

ние патогенов и развитие воспалительно-деструктивных процессов в пародонте, а ингибирование иммунных реакций приводит к длительному, торпидному, рефрактерному к проводимой традиционной терапии антибактериальными препаратами течению пародонтита [7].

В связи с этим разработка методов комплексной диагностики, профилактики и лечения *Candida*-ассоциированного пародонтита весьма актуальна [8–10].

Цель работы – исследование клинико-иммунологических особенностей пародонтита и цитокинового профиля ротовой жидкости у больных пародонтитом, ассоциированным с кандидозной инфекцией.

**Материал и методы**

Нами обследовано 94 пациента с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП), ассоциированным с *Candida* spp. В качестве группы сравнения обследовано 38 больных пародонтитом без ассоциированной кандидозной инфекции. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц. Средний возраст пациентов составил 38,40±0,65 года.

Критерии включения пациентов в исследование: лица обоего пола в возрасте 23–60 лет, страдающие ХГП, ассоциированным с присутствием в пародонтальных карманах грибов рода *Candida* в диагностическом титре ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл); информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения служили наличие ортодонтических конструкций; наличие выраженной сопутствующей патологии; ВИЧ-инфекция, активный тубер-

Для корреспонденции: Островская Лариса Юрьевна, e-mail: nastya\_ostrovskaya@mail.ru

For correspondence: Ostrovskaya Larisa Yur'yevna, e-mail: nastya\_ostrovskaya@mail.ru

кулез; прием в течение 3 мес до включения в исследование антибактериальных средств.

Оценку стоматологического статуса осуществляли в соответствии с рекомендациями В.С. Иванова. Диагноз пародонтита формулировали на основании систематики заболеваний пародонта, принятой на XVI пленуме Всесоюзного общества стоматологов (1983).

Материалом для микробиологического исследования были содержимое пародонтальных карманов, буккальные соскобы и кал. Для выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida* осуществляли посев на среду Сабуро. Идентификацию грибов рода *Candida* до вида производили с помощью коммерческих хромогенных сред HiCrome Candida Differential Agar Base, Modified M1456A производства «HiMedia» (Индия). По числу полученных изолированных колоний определяли количественную обсемененность биосубстрата пародонтального кармана, которую выражали в десятичном логарифме величины выросших колоний (в КОЕ/мл). В работе использованы методы диагностики дисбактериоза кишечника согласно отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, утвержден приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003).

Концентрации интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-18 в ротовой жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментного анализатора «Униплан» с использованием наборов реактивов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-17-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и «Интерлейкин-12+р40» (Life Technologies, США).

Для морфологической диагностики воспалительных заболеваний пародонта выполняли биопсию маргинального края десны. Для идентификации экспрессии маркеров CD35<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD68<sup>+</sup> в десне использовали иммуногистохимический метод, морфометрический анализ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica с использованием критериев достоверности Стьюдента и Фишера.

## Результаты и обсуждение

На основании клинико-рентгенологических данных в основной группе у 18 (19,1%) пациентов диагностирован ХГП легкой степени, у 48 (51,1%) – ХГП средней степени, у 28 (29,8%) пациентов – ХГП тяжелой степени. При анализе клинической картины с учетом индексных показателей установлено, что практически по всем оцениваемым параметрам различий между сравниваемыми группами пациентов с ХГП (*Candida*+ и *Candida*-) соответственно степени тяжести нами не обнаружено. Нередко при *Candida*-ассоциированном пародонтите средней степени тяжести обнаруживали инфильтрацию отдельных участков десневого края в виде плотного на ощупь валика.

Анализ анамнестических данных показал, что ХГП, ассоциированный с *Candida* spp., чаще протекает на фоне хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (83%), хронического тонзиллита (66%), бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, требующих приема ингаляционных глюкокортикоидов (21,3%). Проведенное комплексное лабораторное и инструментальное обследование пациентов с *Candida*-ассоциированным пародонтитом позволило верифицировать и другие формы *Candida*-индуцированной патологии. Так, у 61,7% пациентов основной группы *Candida*-ассоциированный пародонтит протекал на фоне генитального кандидоза, у 8,5% – кандидоза пищевода, у 6,4% пациентов – кандидоза кожи. Иными словами, *Candida*-ассоциированный пародонтит в большинстве случаев протекал на фоне системного кандидоза.

В ходе исследования микробного профиля содержимого пародонтальных карманов обнаружена смешанная анаэробная микрофлора. Частота встречаемости пародонтопатогенных микроорганизмов в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с ХГП, ассоциированным с *Candida* spp., статистически значимо превышала показатели в группе сравнения. В качестве основного вида дрожжеподобных грибов рода *Candida* у пациентов с ХГП установлен *C. albicans* у 75 (79,8%) человек; у 19 (20,2%) пациентов выделены штаммы, принадлежащие к другим видам *Candida* (*C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei*). При анализе степени обсемененности биотопа пародонтального кармана грибковой флорой у пациентов с ХГП преимущественно определяли высокую микробную концентрацию *Candida* spp. (84%). Увеличение концентрации *Candida* spp. в биотопе пародонтального кармана приводит к утяжелению воспалительного процесса в тканях пародонта ( $r = 0,622$ ;  $p < 0,05$ ). Степень обсемененности пародонтального кармана *Candida* spp. также нарастала соответственно возрасту пациентов ( $r = 0,630$ ;  $p < 0,05$ ) и не зависела от пола и длительности заболевания пародонтита.

Дисбактериоз кишечника выявлен у всех пациентов с ХГП, ассоциированным с *Candida* spp. При количественном анализе микрофлоры толстой кишки у больных ХГП, ассоциированным с *Candida* spp., частота обнаружения кишечной палочки, имеющей гемолитические свойства, золотистых стафилококков, синегнойной палочки, клостридий была выше, а содержание бифидобактерий и лактобактерий – ниже по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ХГП, не ассоциированным с кандидозным поражением. У всех пациентов с ХГП, ассоциированным с *Candida* spp., из кала были выделены грибы рода *Candida*, тогда как у

Таблица. Содержание цитокинов (в пг/мл) в ротовой жидкости у пациентов с ХГП, ассоциированным с *Candida* spp.

Показатель	Практически здоровые лица (n=25)	Пациенты с хроническим пародонтитом без		Пациенты с хроническим пародонтитом с <i>Candida</i> spp.		
		ХГП легкой степени (n=18)	ХГП средней степени (n=20)	ХГП легкой степени (n=18)	ХГП средней степени (n=48)	ХГП тяжелой степени (n=28)
ИЛ-6	13,50±1,47	65,88±3,45*	97,23±5,18***	88,59±3,65***	156,72±14,26***	258,67±16,23* <sup>#</sup>
ИЛ-10	8,55±1,23	56,47±3,32*	89,43±4,90***	75,33±2,74***	169,37±12,00***	218,52±16,37* <sup>#</sup>
ИЛ-12	19,72±1,54	37,20±2,69*	13,38±2,24***	10,41±0,86***	8,32±0,76*	5,23±0,56***
ИЛ-17	15,45±1,36	60,24±3,88*	85,36±5,33***	7,24±0,65***	5,75±0,43***	5,10±0,30*

Примечание. \* – показатели достоверно отличаются от значений в группе практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ); \*\* – показатели достоверно отличаются от значений у больных хроническим пародонтитом легкой степени ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – показатели достоверно отличаются от значений у пациентов с пародонтитом без *Candida* spp. ( $p < 0,05$ ); <sup>#</sup> – показатели достоверно отличаются от значений у больных хроническим пародонтитом средней степени ( $p < 0,05$ ).

лиц группы сравнения *Candida* spp. в среде микрофлоры кала отсутствовали.

Для ХГП, ассоциированного с *Candida* spp., характерен цитокиновый дисбаланс с повышением содержания ИЛ-10, ИЛ-6 и уменьшением концентрации ИЛ-12 и ИЛ-17 соответственно тяжести пародонтита. Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что принципиальным отличием ХГП, ассоциированного с *Candida* spp., от поражения пародонта только бактериальной природы является низкий уровень ИЛ-17. Выявлена прямая корреляция между повышением уровня провоспалительного ИЛ-6 и глубиной пародонтальных карманов ( $r = 0,583$ ), папиллярно-маргинально-альвеолярным индексом ( $r = 0,617$ ) и пародонтальным индексом ( $r = 0,638$ ).

Морфометрический анализ показал, что хронический пародонтит, ассоциированный с *Candida* spp., характеризуется глубокими нарушениями местной иммунной защиты десны: снижением экспрессии маркеров CD35, CD56 и CD68 в маргинальной десне по сравнению с показателями у практически здоровых лиц и пациентов с ХГП группы сравнения. Экспрессия CD35, CD56 и CD68 в десне снижалась соответственно нарастанию степени тяжести пародонтита. При *Candida*-ассоциированном пародонтите преобладал гуморальный иммунный ответ, о чем свидетельствует повышение экспрессии CD20 в ткани десны.

Таким образом, по клинической картине *Candida*-ассоциированный пародонтит представляет трудности для диагностики и не имеет патогномичных симптомов, указывающих на персистенцию грибковой флоры в тканях пародонта. Развитие этого заболевания определяется действием множества местных и системных факторов, среди которых нарушение гигиены полости рта, курение, иммуносупрессия, местный цитокиновый дисбаланс, связанные с системным кандидозным поражением кишечника и других отделов пищеварительного тракта, а также урогенитальной системы.

Ввиду недостаточной эффективности лечения и раннего выявления *Candida*-ассоциированного пародонтита крайне актуальна разработка методов его комплексной диагностики у пациентов группы риска.

Для повышения эффективности диагностики и прогнозирования течения *Candida*-ассоциированного пародонтита наряду с клинической оценкой факторов риска рекомендуется проводить анализ показателей клеточного иммунитета (CD35, CD56, CD20 и CD68) и содержания ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17 в ротовой жидкости.

### Заключение

ХГП, ассоциированный с *Candida* spp., является маркером системного кандидоза. Эта патология характеризуется глубокими нарушениями местной иммунной защиты, вследствие чего чаще диагностировали ХГП средней (51,1%) и тяжелой степени (29,8%). Местный цитокиновый дисбаланс может служить дополнительным диагностическим и прогностическим критерием тяжести течения хронического *Candida*-ассоциированного пародонтита.

**Конфликт интересов.** Отсутствует коммерческая заинтересованность в результатах работы отдельных физических и/или юридических лиц. В рукописи отсутствует описание объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Цепов Л.М., Голева Н.А. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта. *Пародонтология*. 2009; 1: 7–11.
2. Buduneli N., Kinane D.F. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38: 85–105.
3. Hasturk H., Kantarci A., Van Dyke T.E. Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. *Front. Immunol.* 2012; 3: 118.
4. Cogo K., Calvi B.M., Mariano F.S., Franco G.C., Congalves R.B., Groppo F.C. The effects of nicotine and cotinine on *Porphyromonas gingivalis* colonization of epithelial cells. *Arch. Oral Biol.* 2009; ... (11): 1061-7.
5. Чепуркова О.А. *Кандида-ассоциированный пародонтит. Диагностика. Лечение*: Дисс. ... мед. наук. Омск; 2010.
6. Матисова Е.В. *Колонизация условно-патогенными микроорганизмами слизистой оболочки полости рта при хроническом пародонтите*: Дисс. ... мед. наук. Волгоград; 2010.
7. Иорданишвили А.К. *Заболевания эндодонта, пародонта и слизистой оболочки*. М.: МЕДпресс-информ; 2008.
8. Liguori G., Di Onofrio V., Lucariello A. et al. Oral candidiasis: a comparison between conventional methods and multiplex polymerase chain reaction for species identification. *Oral Microbiol. Immunol.* 2009; 24: 76–8.
9. Комлева А.С. *Оптимизация консервативного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с кандидозной флорой*: Дисс. ... мед. наук. Омск; 2010.
10. Лепилин А.В., Бейбулатов Г.Д. Лечение и профилактика хронического пародонтита, ассоциированного с кандидозной инфекцией. *Dental Forum.* 2011; 5: 68–9.

Поступила 17.03.14

### REFERENCES

1. Tsepov L.M., Goleva N.A. The role of microflora in the occurrence of inflammatory periodontal diseases. *Parodontologiya*. 2009; 1: 7–11. (in Russian)
2. Buduneli N., Kinane D.F. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38: 85–105.
3. Hasturk H., Kantarci A., Van Dyke T. E. Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. *Front. Immunol.* 2012; 3: 118.
4. Cogo K., Calvi B.M., Mariano F.S., Franco G.C., Congalves R.B., Groppo F.C. The effects of nicotine and cotinine on *Porphyromonas gingivalis* colonization of epithelial cells. *Arch. Oral Biol.* 2009; ... (11): 1061-7.
5. Chepurkova O.A. *Candida-associated Periodontitis. Diagnostics. Treatment. [Kandida-assotsirovanny parodontit. Diagnostika. Lecheniye]*: Diss. Omsk; 2010. (in Russian)
6. Matisova E.V. *Colonization of Opportunistic Infections of the Oral Mucosa in Chronic Periodontitis. [Kolonizatsiya uslovno-patogennymi mikroorganizmami slizistoy obolochki polosti рта pri khronicheskom parodontite]*: Diss. Volgograd; 2010. (in Russian)
7. Iordanishvili A.K. *Endodontic Disease, Periodontal and Mucous Membranes. [Zabolevaniya endodonta, parodonta i slizistoy obolochki]*. Moscow: MEDpress-inform; 2008. (in Russian)
8. Liguori G., Di Onofrio V., Lucariello A. et al. Oral candidiasis: a comparison between conventional methods and multiplex polymerase chain reaction for species identification. *Oral Microbiol. Immunol.* 2009; 24: 76–8.
9. Komleva A.S. *Optimization of Conservative Treatment of Patients with Chronic Generalized Periodontitis Associated with Candidates Flora. [Optimizatsiya konservativnogo lecheniya bol'nykh khronicheskim generalizovannym parodontitom, assotsirovannym s kandida-floroy]*: Diss. Omsk; 2010. (in Russian)
10. Lepilin A.V., Beybulatov G.D. Treatment and prevention of chronic periodontitis associated with Candida infection. *Dental Forum.* 2011; 5: 68–9. (in Russian)

Received 17.03.14