

## ИНФЕКЦИИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

## INFECTIONS IN ONCOHEMATOLOGY

## Местный иммунитет при орофарингеальном кандидозе у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Е.Ю. Данилова, Н.В. Шабашова, Е.В. Фролова,  
А.Е. Учеваткина, Л.В. Филиппова

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

## Local Immunity in Hematological Patients with Oropharyngeal Candidiasis

EYu Danilova, NV Shabashova, EV Frolova,  
AE Uchevatkina, LV Filippova

I.I. Mechnikov North-West State Medical University under the Ministry of Health of Russia, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

## РЕФЕРАТ

**Цель.** Изучить частоту орофарингеального кандидоза (ОФК) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в зависимости от варианта опухоли, противоопухолевого лечения, а также исследовать ключевые цитокины в образцах слюны.

**Методы.** В исследование включено 430 больных, отобрали 85 образцов слюны от больных ОФК ( $n = 38$ ) и без такового. Контрольную группу составили 19 здоровых людей.

**Результаты.** Частота ОФК составила 9 % и практически не зависела от иммуноморфологического варианта опухоли и вида химиотерапии. До противоопухолевого лечения у всех больных был увеличен уровень TNF- $\alpha$ , IL-17 и G-CSF в образцах слюны. Синтез TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) снижался после противоопухолевого лечения. Кроме того, обнаруживалась тенденция к снижению продукции G-CSF и IL-17. При развитии ОФК выявлено снижение уровня MCP-1, IL-17, IFN- $\gamma$ .

**Заключение.** У больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей с ОФК выявлены нарушения основных механизмов местной противогрибковой защиты.

**Ключевые слова:** орофарингеальный кандидоз, опухоли кроветворной и лимфоидной тканей, местный иммунитет, грибы рода *Candida*.

**Получено:** 1 июля 2015 г.

**Принято в печать:** 2 ноября 2015 г.

*Для переписки:* Евгения Юрьевна Данилова, соискатель кафедры клинической микологии, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015; тел.: +7(812)303-51-41; e-mail: danilovaimmuno@yandex.ru

*Для цитирования:* Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В., Фролова Е.В. и др. Местный иммунитет при орофарингеальном кандидозе у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):436–441.

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-436-441

## ABSTRACT

**Aim.** To evaluate the incidence of oropharyngeal candidiasis (OFC) among oncohematological patients depending on the type of the malignancy and anti-tumor treatment, as well as to assess key cytokine levels in saliva samples.

**Methods.** 430 patients were enrolled in the study, and 85 samples of saliva were collected from patients with OFC ( $n = 38$ ) and without it. The control group consisted of 19 healthy volunteers.

**Results.** The OFC incidence was 9 % and it did not depend on the immunomorphological type of the malignancy and the type of chemotherapy. Before the anti-tumor treatment, TNF- $\alpha$ , IL-17 and G-CSF levels in saliva samples were elevated in all patients. The TNF- $\alpha$  ( $p < 0.05$ ) synthesis was decreased after the anti-tumor treatment. Besides, a tendency to reduced G-CSF and IL-17 production was found. In patients with OFC, MCP-1, IL-17, IFN- $\gamma$  levels were decreased.

**Conclusion.** In OFC patients with hematopoietic and lymphoid tissue malignancies, impairment of basic types of local antifungal protection was found.

**Keywords:** oropharyngeal candidiasis, hematopoietic and lymphoid tissue malignancies, local immunity, *Candida spp.*

**Received:** July 1, 2015

**Accepted:** November 2, 2015

*For correspondence:* Evgeniya Yur'evna Danilova, graduate student in the Department of Clinical Mycology, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015; Tel.: +7(812)303-51-41; e-mail: danilovaimmuno@yandex.ru

*For citation:* Danilova EYu, Shabashova NV, Frolova EV, et al. Local Immunity in Hematological Patients with Oropharyngeal Candidiasis. Clinical oncohematology. 2015;8(4):436–441 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-436-441

## ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что больные с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей имеют системные дефекты иммунной защиты, обусловленные самой опухолью, а также лечебным противоопухолевым воздействием [1]. Следовательно, они имеют такие факторы риска, которые способствуют проявлению патогенных свойств грибов, в частности дрожжеподобных рода *Candida* [2–4]. Кроме того, грибы имеют свои особенности, облегчающие инфицирование людей с иммунодефицитом [2, 3]. Однако далеко не у всех онкогематологических больных развивается такое микотическое осложнение, как орофарингеальный кандидоз (ОФК) [5–7], хотя, по данным литературы, он относится к наиболее частым поверхностным микозам [8]. Частота осложнений, вызываемых грибами у пациентов с заболеваниями системы крови, увеличивается, несмотря на современную этиотропную терапию и меры профилактики. У здоровых людей невосприимчивость к грибам рода *Candida* обеспечивается комплексно и в определенной последовательности различными механизмами локальной резистентности [2, 3]. Гематологическая опухоль и ее терапия вносят свои коррективы в эти механизмы. Понимание особенностей местного иммунитета слизистой оболочки полости рта (СОПР) у данной категории больных как в целом, так и в зависимости от характера заболевания и группы лекарственных средств может служить основой для выработки новых подходов к профилактике и лечению поверхностных грибковых осложнений, в т. ч. и у других пациентов со сниженным иммунитетом (при ВИЧ-инфекции, в онкологии, у реципиентов трансплантатов) [3].

**Цель исследования** — изучить частоту развития орофарингеального кандидоза у больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей в зависимости от иммуноморфологического варианта и схем лечения; исследовать ключевые цитокины в образцах слюны для характеристики локальной защиты у больных с осложнением в виде ОФК и без него.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На начальном этапе материалом служили истории болезней. Проведен катamnестический анализ 690 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, наблюдавшихся в отделении гематологии № 2 Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) с 2002 по 2011 г. (заведующий отделением — И.С. Зюзгин). Далее (с 2011 по 2014 г.) при первом поступлении нами осмотрено 430 больных 1-го и 2-го отделений гематологии ЛОКБ для выявления клинических признаков ОФК. У части пациентов взяты образцы слюны. К 2014 г. было отобрано 123 образца: 38 — от больных с ОФК и 85 — без такового. Для сравнения использовали образцы слюны 19 здоровых людей с санированной ротовой полостью. Образцы слюны собирали в утренние часы натощак, до чистки зубов с помощью специальных стандартных систем для забора *Salivette sarstedt* (Германия). После центрифугирования материала при скорости 1200 об./мин в течение 10 мин отделяли надосадочную жидкость. В собранных биосубстратах методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли уровень провоспалительных цитокинов: интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), интерлейкинов (IL-17, IL-8, IL-6),

фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), а также противовоспалительного цитокина IL-10 и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) («Вектор-Бест», Россия). Критериями для диагностики ОФК были клинические симптомы с положительными результатами микологических исследований: наличие почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия и/или мицелия *Candida spp.* в мазках со слизистых оболочек ротовой полости и языка, окрашенных по Граму, выделение культуры *Candida spp.* из патологического материала и видовая идентификация возбудителя. Создана база медико-биологических данных в пакете Microsoft Office Excel 2007. Полученные данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA 6.0. Для оценки различий между независимыми выборками применяли непараметрический критерий Манна—Уитни, между зависимыми выборками — критерий Уилкоксона. Степень зависимости между различными параметрами внутри исследуемых групп определяли с помощью ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

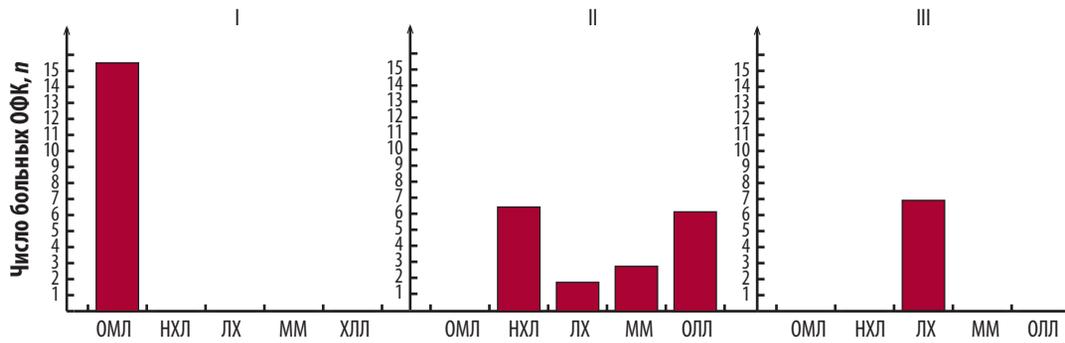
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным катamnестического анализа по историям болезни 690 пациентов ЛОКБ с онкогематологическими заболеваниями выявлено, что у 62 из них ранее был установлен диагноз ОФК, что составило 9 %. Чаще ОФК наблюдали у больных острыми миелоидными лейкозами (18–29 %), реже — при неходжкинских лимфомах (13–21 %), лимфоме Ходжкина (8–13 %), острых лимфобластных лейкозах (8–13 %) и множественной миеломе (6–9 %). Другие виды опухоли системы крови гораздо реже осложнялись ОФК (9 пациентов, или 14 %).

У 42 % ( $n = 26$ ) пациентов ОФК был выявлен при первом поступлении в стационар до лечения, у 32 % ( $n = 20$ ) больных — после 1-го курса полихимиотерапии (ПХТ). Реже признаки ОФК обнаруживали после 2-го курса ПХТ и позднее — 26 % ( $n = 16$ ). Ранняя манифестация ОФК, уже после 1-го курса, в 55 % случаев наблюдалась у больных, получавших программное лечение на основе цитарабина при острых миелоидных лейкозах, реже — при ПХТ на основе циклофосфида (32 %). Во всех других случаях до развития ОФК применяли различные схемы лекарственного противоопухолевого лечения, поэтому статистически их влияние на развитие данного осложнения проследить не удалось (рис. 1).

Поздняя манифестация ОФК ( $\geq 3$  курсов ПХТ) в 38 % случаев наблюдалась у больных, получавших циклы ВЕАСОРР-14 или ВЕАСОРР-эскалированный.

Таким образом, на основании ретроспективного анализа выявлена высокая частота развития ОФК у больных еще до начала противоопухолевого лечения (42 %), что свидетельствует об изменении локальной резистентности к грибам рода *Candida spp.* Возможной причиной этого могут служить индивидуальные особенности, усугубившиеся в результате системного заболевания. Противоопухолевое лечение на основе цитарабина и циклофосфида, вероятно, также достаточно быстро ухудшает состояние местного иммунитета, поскольку эти препараты известны своим супрессивным действием на системный иммунитет. Состояние последнего определяет качество функционирования многих местных механизмов защиты [3].



**Рис. 1.** Частота развития орофарингеального кандидоза в группах с различными вариантами противоопухолевого лечения (ретроспективные данные):

I — на основе цитарабина; II — на основе циклофосфамида; III — на основе программы BEACOPP

ЛХ — лимфома Ходжкина; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острые миелоидные лейкозы; ОФК — орофарингеальный кандидоз; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

**Fig. 1.** The incidence of oropharyngeal candidosis in groups with different types of the anti-tumor treatment (retrospective data):

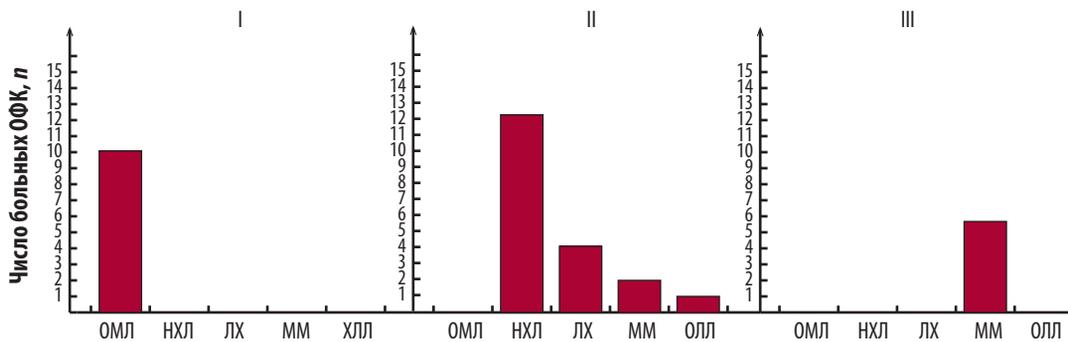
I — on the basis of cytarabine; II — on the basis of cyclophosphamide; III — on the basis of BEACOPP

ЛХ — Hodgkin's lymphoma; ММ — multiple myeloma; НХЛ — non-Hodgkin's lymphomas; ОЛЛ — acute lymphoblastic leukemia; ОМЛ — acute myeloid leukemias; ОФК — oropharyngeal candidosis; ХЛЛ — chronic lymphocytic leukemia.

Однако в целом на основании ретроспективного исследования не удалось выявить четкой зависимости развития ОФК от иммуноморфологического варианта опухоли и схем лечения. В доступной литературе подобные данные также отсутствуют. В связи с этим нами было начато собственное наблюдение за больными при первом поступлении для выявления ОФК. Мониторинг осуществлялся в гематологических отделениях ЛОКБ. Только у 4 из 38 пациентов обнаружены признаки ОФК при первом поступлении (1 — острый миелоидный лейкоз, 2 — лимфома Ходжкина, 1 — множественная миелома), что существенно отличается от результатов ретроспективного анализа. У остальных обследованных нами больных осложнение диагностировано после ПХТ. Так, ОФК развился после 1-го и последующих курсов ПХТ у больных острыми миелоидными лейкозами ( $n = 9$ ), неходжкинскими лимфомами ( $n = 12$ ), лимфомой Ходжкина ( $n = 3$ ), множественной миеломой ( $n = 6$ ), хроническим лимфолейкозом ( $n = 1$ ), острым лимфобластным лейкозом ( $n = 3$ ), что частично совпадает с ретроспективным анализом. Чаще всего кандидоз развивался после ле-

чения на основе циклофосфамида и винкристина (17 из 38) у пациентов с разными вариантами гематологической опухоли. Все больные острыми миелоидными лейкозами, имевшие осложнение в виде ОФК, получали курсы ПХТ на основе цитарабина (рис. 2). Следовательно, эти данные в целом совпадают с катamnестическими.

Вместе с тем изучение зависимости развития микоза от варианта опухоли показало, что чаще это осложнение имело место при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях. Это неудивительно, поскольку функциональные способности незрелых клеток лимфоидного ряда как основных участников адаптивных механизмов противогрибковой защиты, несомненно, снижены и недостаточно эффективны для адекватной элиминации грибов. Этот дефект усиливается применением цитостатических препаратов, что давно уже показано на экспериментальных моделях и в клинической практике [9–11]. Нарушения дифференцировки миелоидных клеток также, по-видимому, сопровождаются дефектами противокандидозной активности [10], что усиливается применением цитарабина. Однако приходится констатировать, что как



**Рис. 2.** Частота развития орофарингеального кандидоза в группах с различными вариантами противоопухолевого лечения (проспективные данные):

I — на основе цитарабина; II — на основе циклофосфамида и винкристина; III — на основе бортезомиба

ЛХ — лимфома Ходжкина; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острые миелоидные лейкозы; ОФК — орофарингеальный кандидоз; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

**Fig. 2.** The incidence of oropharyngeal candidosis in groups with different types of the anti-tumor treatment (prospective data):

I — on the basis of cytarabine; II — on the basis of cyclophosphamide and vincristin; III — on the basis of bortezomib

ЛХ — Hodgkin's lymphoma; ММ — multiple myeloma; НХЛ — non-Hodgkin's lymphomas; ОЛЛ — acute lymphoblastic leukemia; ОМЛ — acute myeloid leukemias; ОФК — oropharyngeal candidosis; ХЛЛ — chronic lymphocytic leukemia.

Таблица 1. Содержание цитокинов в образцах слюны

Цитокин	Уровень цитокинов, пг/мл		
	Больные без ОФК (n = 85)	Больные с ОФК (n = 38)	Контрольная группа (n = 19)
МСР-1	156* (62–188)	88* (44–154)	44 (30–53)
IL-10	21 (9–34)	21 (18–24)	25 (8–48)
IL-17	4** (2–8)	2 (2–3)	3 (2–6)
IFN- $\gamma$	39** (23–53)	28 (18–42)	49 (11–59)

ПРИМЕЧАНИЕ. Данные представлены в виде медианы (межквартильного интервала, 25–75-й процентиль).

\* Статистическая значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

\*\* Статистическая значимость различий показателей между группами ( $p < 0,05$ ).

развитие гематологической опухоли, так и метод ПХТ для ее лечения далеко не всегда сопровождаются ОФК. Так, из 430 больных, обследованных нами к 2014 г., только у 38 (9 %) обнаружено это осложнение. Представленные данные, как видно, совпадают с результатами катамнестического исследования.

В связи с этим была предпринята попытка изучить параметры местного иммунного ответа путем определения уровней ряда цитокинов в образцах слюны с начала пребывания в стационаре и в течение всего периода наблюдения, для чего, как уже было сказано, мы получили 123 образца, в т. ч. от 38 лиц с ОФК. Установлено, что в образцах слюны больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей в целом, как не осложненными, так и осложненными ОФК, по сравнению со здоровыми лицами имела тенденция к снижению уровня спонтанно синтезируемого IFN- $\gamma$  и IL-10 (табл. 1), ответственных за осуществление адекватных как врожденных, так и адаптивных реакций на грибы. Примечательно, что у пациентов с грибковым осложнением продукция IFN- $\gamma$  была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без осложнения, что, по-видимому, является следствием более глубокого угнетения Т-зависимого ответа и может predispose к развитию микоза. У всех больных по сравнению со здоровыми лицами существенного изменения уровня IL-17 не отмечено, однако у пациентов с

ОФК статистически значимо была ослаблена продукция этого цитокина, играющего ключевую роль в раннем противогрибковом ответе, что может облегчать инвазию микромицетов в слизистые оболочки [10].

При этом не выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) в уровне цитокинов при различных вариантах опухолей системы крови (рис. 3 и 4), а также в зависимости от вида и длительности применяемой ПХТ. В то же время необходимо отметить, что ОФК чаще развивался после 1-го и 2-го курсов ПХТ (у 19 из 38 пациентов).

Кроме того, было обнаружено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение содержания МСР-1 в образцах слюны у всех обследованных больных. Более значительное увеличение МСР-1 отмечалось при отсутствии ОФК (рис. 5).

Возможно, менее выраженные показатели этого важного хемоаттрактанта и воспалительной реакции могли быть причиной недостаточного поступления в СОПР клеток моноцитарно-макрофагального ряда, действующих в качестве фагоцитов, а также важнейших регуляторов Т-клеточных ответов в противодействии грибам рода *Candida*. Не исключено, что снижение уровня IFN- $\gamma$ , ключевого цитокина адекватной реакции как врожденного, так и адаптивного иммунитета (см. рис. 3) в противогрибковой защите, было вторичным из-за ослабления этой регуляторной функции моноцитарно-макрофагальных клеток. Выявленные отклонения в целом могли стать факторами, способствующими развитию ОФК, на фоне тенденции к снижению уровня противовоспалительного IL-10. Последнее обстоятельство может быть свидетельством нарушения регуляторной функции взаимодействий IFN- $\gamma$ /IL-10 в СОПР через синтез кинуренинов, что также могло увеличить вероятность развития ОФК [9]. Не следует исключать фактор нарушения синтеза антимикробных пептидов эпителиальными клетками СОПР, поскольку слюна является субстратом, содержащим, по-видимому, цитокины, выделяемые как эпителиоцитами (клетками эпителия), так и внутриэпителиальными иммунокомпетентными клетками [9, 10].

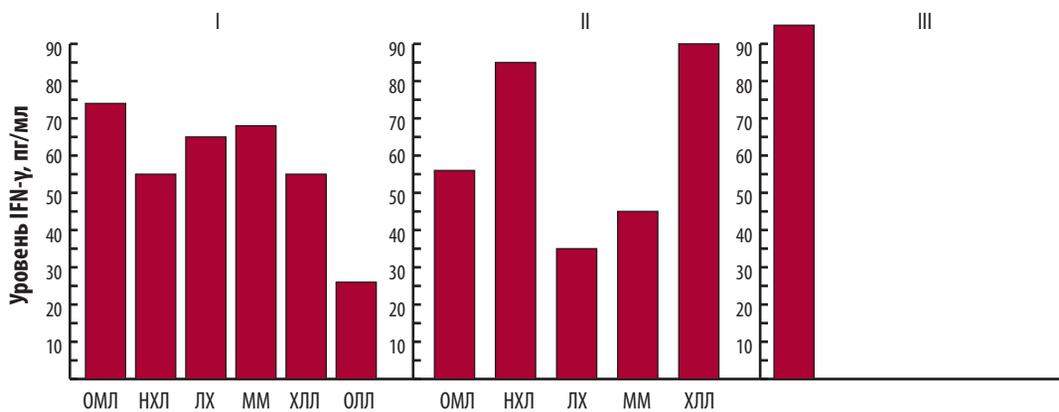


Рис. 3. Концентрация интерферона- $\gamma$  в образцах слюны при различных вариантах гематологических опухолей:

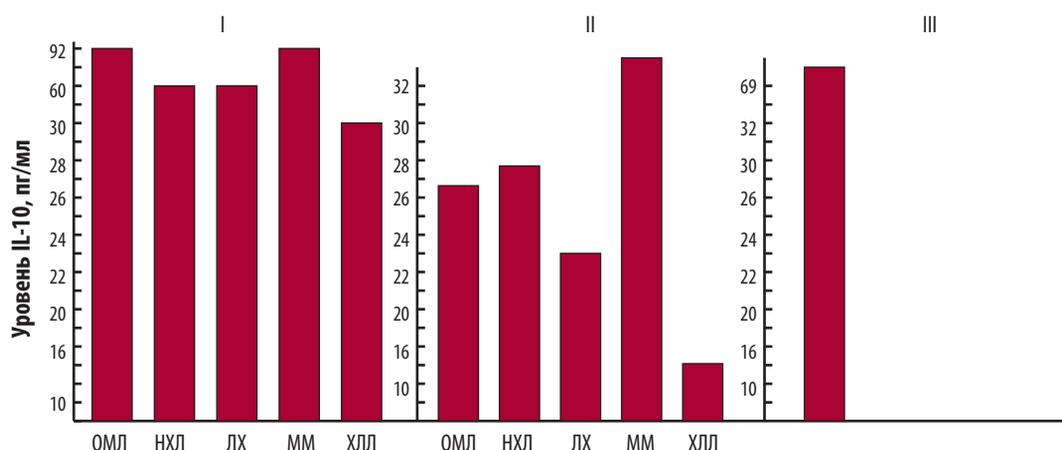
I — без орофарингеального кандидоза; II — с орофарингеальным кандидозом; III — контроль

IFN- $\gamma$  — интерферон- $\gamma$ ; ЛХ — лимфома Ходжкина; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острые миелоидные лейкозы; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

Fig. 3. Concentration of interferon- $\gamma$  in saliva samples in different types of hematological malignancies:

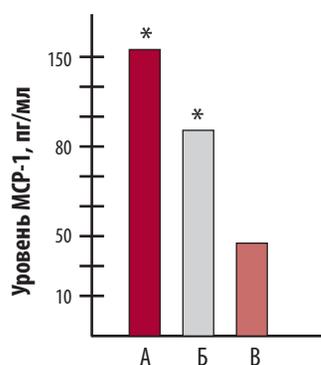
I — without oropharyngeal candidosis; II — with oropharyngeal candidosis; III — control

IFN- $\gamma$  — interferon- $\gamma$ ; ЛХ — Hodgkin's lymphoma; ММ — multiple myeloma; НХЛ — non-Hodgkin's lymphomas; ОЛЛ — acute lymphoblastic leukemia; ОМЛ — acute myeloid leukemias; ХЛЛ — chronic lymphocytic leukemia.



**Рис. 4.** Концентрация интерлейкина-10 в образцах слюны при различных вариантах опухолей кроветворной и лимфоидной тканей: I — без орофарингеального кандидоза; II — с орофарингеальным кандидозом; III — контроль IL-10 — интерлейкин-10; ЛХ — лимфома Ходжкина; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОМЛ — острые миелоидные лейкозы; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

**Fig. 4.** Concentration of interleukin-10 in saliva samples in different types of hematopoietic and lymphoid tissue malignancies: I — without oropharyngeal candidosis; II — with oropharyngeal candidosis; III — control IL-10 — interleukin-10; ЛХ — Hodgkin's lymphoma; ММ — multiple myeloma; НХЛ — non-Hodgkin's lymphomas; ОМЛ — acute myeloid leukemias; ХЛЛ — chronic lymphocytic leukemia.



**Рис. 5.** Концентрация моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) в образцах слюны: А — без орофарингеального кандидоза; Б — с орофарингеальным кандидозом ( $p < 0,05$ ); В — контроль \* Статистически значимые различия между группой контроля и остальными.

**Fig. 5.** Concentration of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in saliva samples: А — without oropharyngeal candidosis; Б — with oropharyngeal candidosis ( $p < 0,05$ ); В — control \* Statistically significant difference between the control and other groups.

Учитывая катамнестические и собственные данные о влиянии ПХТ как дополнительного фактора риска развития ОФК, мы проанализировали содержание цитокинов в образцах слюны в группе гематологических больных, у которых в течение всего наблюдения, а также после 3 и более курсов ПХТ не развивался микоз, с целью выявить способствующие этому механизмы резистентности.

При первичном поступлении у больных по сравнению со здоровыми лицами было повышено содержание в образцах слюны TNF- $\alpha$ , IL-17, G-CSF (табл. 2), хотя в более ранних исследованиях мы обнаруживали также увеличение уровня IL-8 и IL-6 [6, 7, 12]. Это не подтвердилось в ходе динамического наблюдения, т. к. у ряда больных впоследствии развивался ОФК и они были включены в группу исследования.

**Таблица 2.** Содержание цитокинов в образцах слюны пациентов до и после химиотерапии

Цитокин	Уровень цитокинов, пг/мл		
	До ПХТ (n = 20)	После ПХТ (n = 20)	В контрольной группе (n = 19)
IL-6	6 (1–9)	4 (1–8)	3 (2–5)
IL-8	85 (65–206)	154 (70–170)	85 (35–87)
IL-10	29 (12–44)	34 (18–46)	25 (8–48)
IL-17	7* (5–10)	8* (4–10)	3 (2–6)
G-CSF	18* (10–93)	14* (9–21)	8 (2–9)
TNF- $\alpha$	6*** (3–13)	2* (1,6–2)	2 (2–3)

ПРИМЕЧАНИЕ. Данные представлены в виде медианы (межквартильного интервала, 25–75-й процентиль).

\* Статистическая значимость различий показателей в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

\*\* Статистическая значимость различий показателей между группами ( $p < 0,05$ ).

В конечном итоге при неосложненном течении опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (без развития ОФК) до и после ПХТ по сравнению с контролем мы обнаружили повышенный уровень IL-17 и G-CSF, играющих ключевую роль в раннем противогрибковом ответе [3, 10, 11].

При повторном поступлении пациентов после курсов химиотерапии статистически значимо уменьшалась концентрация TNF- $\alpha$ , а уровень G-CSF и IL-17 оставался повышенным только в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). О нарастании признаков персистирующего хронического воспаления в виде увеличения содержания IL-8, указывающего на реакцию эпителиоцитов [13, 14], свидетельствует выявленная тенденция к повышению продукции IL-10, что, возможно, препятствует развитию кандидоза в данной когорте больных (см. табл. 2). Наиболее вероятно, что существуют слаженно работающие механизмы ограничения воспалительной реакции, в противном случае не избежать губительного действия неконтролируемого воспаления на слизистые оболочки [3, 10]. Это может стать причиной инвазии грибов через воспаленную слизистую с появлением клинических признаков Candida-инфекции. Такая законо-

мерность прослеживается в группе больных с развившимся ОФК, у которых отсутствовала адекватная продукция IL-10 и IL-17 (см. табл. 1). Результаты свидетельствуют, что любой вид ПХТ, часто независимо от количества курсов, увеличивает вероятность развития ОФК из-за негативного воздействия на различные иммунокомпетентные клетки. Вместе с тем существует защитный барьер против ОФК за счет увеличения синтеза эпителиоцитами и клетками, принимающими участие в реализации реакций врожденного иммунитета (нейтрофильные гранулоциты), антимикробных пептидов или других противокандидозных факторов [9, 10, 15, 16], что ставит дальнейшую задачу нашего исследования и, возможно, внесет ясность в вопрос избирательности развития этого осложнения при прочих равных условиях у онкогематологических больных.

### ВЫВОДЫ

1. Орофарингеальный кандидоз чаще развивается при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях после курсов полихимиотерапии. Статистически значимой зависимости развития орофарингеального кандидоза от метода применяемой полихимиотерапии не выявлено.
2. У онкогематологических больных при развитии орофарингеального кандидоза снижается синтез MCP-1, IL-17 и IFN- $\gamma$  по сравнению с пациентами, не имеющими такого осложнения. Это свидетельствует о нарушении основных местных противогрибковых видов защиты.
3. У больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей до полихимиотерапии в сравнении со здоровыми лицами увеличен местный синтез TNF- $\alpha$ , IL-17 и G-CSF, что подтверждается исследованием образцов слюны и свидетельствует об активации раннего защитного воспаления, важного для развития адекватной реакции как врожденного, так и адаптивного иммунитета, в т. ч. и на грибы.
4. После полихимиотерапии активность местного синтеза TNF- $\alpha$  статистически значимо уменьшается, активность G-CSF и IL-17 имела тенденцию к снижению у всех больных, независимо от наличия или отсутствия орофарингеального кандидоза, что может уменьшать уровень ответной реакции на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы.

### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Н.В. Шабашова, Е.Ю. Данилова, Е.В. Фролова.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** Е.Ю. Данилова.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** Н.В. Шабашова.

**Административная поддержка:** Н.В. Шабашова.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Новик А.А., Иванов Р.А. Клеточная терапия. М.: МИА, 2008. 240 с. [Novik AA, Ivanov RA. Kletochnaya terapiya. (Cytotherapy.) Moscow: MIA Publ.; 2008. 240 p. (In Russ)]
2. Шабашова Н.В. Грибы и иммунитет: Учебное пособие. СПб.: СПбМАПО, 2008. 82 с. [Shabashova NV. Griby i immunitet: Uchebnoe posobie. (Fungi and immunity: Textbook.) Saint Petersburg: SPbMAPO Publ.; 2008. 82 p. (In Russ)]
3. Шабашова Н.В. Особенности локального иммунного ответа и его дефекты при орофарингеальном кандидозе (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2010;12(4):3–9. [Shabashova NV. Characteristics of local immune response and its defects in oropharyngeal candidiasis (review). Problemy meditsinskoj mikologii. 2010;12(4):3–9. (In Russ)]
4. Leigh JE, Shetty K, Fidel PL. Oral opportunistic infections in HIV-Positive individuals: review and role of mucosal immunity. AIDS Patient Care STDs. 2004;18(8):443–56. doi: 10.1089/1087291041703665.
5. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В. Частота орофарингеального кандидоза у онкогематологических больных. Вестник гематологии. 2012;18(1):90. [Danilova EYu, Shabashova NV. Incidence of oropharyngeal candidiasis in oncohematological patients. Vestnik gematologii. 2012;18(1):90. (In Russ)]
6. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В., Фролова Е.В. и др. Некоторые особенности локального иммунитета у онкогематологических больных с орофарингеальным кандидозом (тезисы). Цитокины и воспаление. 2014;13(1):92. [Danilova EYu, Shabashova NV, Frolova EV, et al. Some feature of local immunity in oncohematological patients with oropharyngeal candidiasis (abstract). Tsitokiny i vospalenie. 2014;13(1):92. (In Russ)]
7. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В., Фролова Е.В. и др. Candida spp. в микробиотине полости рта у онкогематологических больных (тезисы). Проблемы медицинской микологии. 2014;16(2):60. [Danilova EYu, Shabashova NV, Frolova EV, et al. Candida spp. in microbioscenes of the oral cavity in oncohematological patients (abstract). Problemy meditsinskoj mikologii. 2014;16(2):60. (In Russ)]
8. Клишко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели Life Program. Проблемы медицинской микологии. 2014;16(1):5. [Klimko NN, Kozlova Ya.I, Khostelidi SN. Prevalence of severe and chronic mycotic diseases in the Russian Federation in accordance with the Life Program model. Problemy meditsinskoj mikologii. 2014;16(1):5. (In Russ)]
9. Conti HR, Baker O, Freeman AF. New mechanism of oral immunity to mucosal candidiasis in hyper-IgE syndrome. Mucos Immunol. 2011;4(4):448–55. doi: 10.1038/mi.2011.5.
10. Villar CC, Dongari-Bagtzoglou A. Immune defense mechanisms and immunoenhancement strategies in oropharyngeal candidiasis. Exp Rev Mol Med. 2008;10:29. doi: 10.1017/s1462399408000835.
11. Conti HR, Shen F, Nayyar N, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. J Exper Med. 2009;206(2):299–311. doi: 10.1084/jem.20081463.
12. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В., Фролова Е.В. и др. Локальный синтез цитокинов и микробная нагрузка при орофарингеальном кандидозе у больных гемобластозами. Проблемы медицинской микологии. 2015;17(1):8–13. [Danilova EYu, Shabashova NV, Frolova EV, et al. Local synthesis of cytokines and microbial load in oropharyngeal candidiasis in patients with hemoblastoses. Problemy meditsinskoj mikologii. 2015;17(1):8–13. (In Russ)]
13. Baggolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8, a novel cytokine that activates neutrophils. J Clin Invest. 1989;84(4):1045–9. doi: 10.1172/jci114265.
14. Dongari-Bagtzoglou A, Villar CC, Kashleva H. Candida albicans-infected oral epithelial cells augment the anti-fungal activity of human neutrophils in vitro. Med Mycol. 2005;43:545–9. doi: 10.1080/13693780500064557.
15. Chattopadhyay A. Salivary secretory leukocyte protease inhibitor and oral candidiasis in human immunodeficiency virus type 1-infected persons. Infect Immun. 2004;72(4):956–63. doi: 10.1128/iai.72.4.1956-1963.2004.
16. Edgerton ML, Koshlukova SE, Araujo MW. Salivary histatin 5 and human neutrophil defensin 1 kill Candida albicans via shared pathways. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44(12):3310–6. doi: 10.1128/aac.44.12.3310-3316.2000.