

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ КАНДИДОЗА ПОЛОСТИ РТА

В статье описаны современные аспекты патогенеза и лечения полости рта с применением азольных групп антимикотических препаратов при лечении кандидоза полости рта. Установлено, что прирост микроорганизмов может увеличить количество грибов рода Candida и тем самым способствовать ее инвазии в ротовой полости при снижении иммунологической резистентности. Таким образом, в перспективе именно азольным антимикотикам придается большое значение.

Ключевые слова: Патогенез, кандидоз полости рта, лечения, грибы рода candida, азольные препараты, антимикотики.

В практической работе стоматолога нередко встречаются патологию слизистой оболочки полости рта (СОПР) с участием грибов рода Candida. За последние десятилетия заболеваемость кандидозом СОПР значительно увеличилась. Это связано с тем, что грибковая инфекция относится к оппортунистической и при определенных иммунодефицитных состояниях может активироваться в полости рта. Диагностика кандидозных поражений слизистой полости рта часто проблематична, так как идентичные признаки воспаления могут быть при различных нозологических формах заболевания СОПР, а причины их развития многофакторны. Нельзя не учитывать видовое разнообразие грибов рода Candida, а в этом роде грибов насчитывают около 150 видов, так как они имеют различие не только по морфологическим и биохимическим свойствам, но и, как следствие, особенности лабораторных способов выделения и диагностики, и, что наиболее важно – различную чувствительность к современным антимикотикам. Грибы рода Candida – дрожжевые (ранее их относили к дрожжеподобным) грибы, лишенные половой стадии жизненного цикла (почкование – единственная форма размножения грибов), с почкованием исключительно по голобластическому типу (в формировании дочерней клетки участвуют все слои материнской клеточной стенки); различной формы (округлой, цилиндрической, овальной, эллипсоидной). Виды Candida spp. способны образовывать псевдомицелий, в то время как образование мицелиальных структур не является критерием принадлежности к роду; могут иметь или не иметь рудиментарные псевдогифы, но не исключается наличие истинных гиф; они не образуют меланина и каротиноидных пигментов, дают отрицательный тест с синим диазонием В (ДВВ), не имеют уреазной активности (кроме некоторых штаммов *C. krusei*), клеточный гидролизат не содержит ксиллозы. При изучении ультраструктуры гриба выявлена 5–6-слойная (до 8 слоев) клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, ядро, ограниченное ядерной мембраной, вакуоли, митохондрии, нитевидный компонент микрокапсулы, трабекулярные каналы клеточной стенки и другие компоненты клетки. Клеточная стенка многослойная, с делением на внешние и внутренние слои, и именно она значительно отличается по строению от клеточной стенки других высших эукариотов, определяя вирулентность грибов. Candida spp. являются азробами. Генетическая систематика основана на определенной последовательности молекулярного строения цепей ДНК, кодирующих рибосомальную РНК и ДНК генома митохондрий, кроме того от ближайших родственных грибов Candida spp. отличается по количеству пар нуклеотидов.(1).

По данным на сегодняшний день, заболевание человека кандидозом вызывают около 20 видов грибов рода Candida. Среди представителей рода Candida на долю *C. albicans* приходится до 50–80% случаев выделения из пищеварительного тракта и до 70% – с гениталий. *C. albicans* – самый распространенный и изученный вид, вызывает около 90% случаев поверхностного и 50–70% – глубокого кандидоза. Считается, что *C. albicans* по патогенности превосходит остальные виды Candida, но вместе с тем *C. albicans* обладает наилучшей чувствительностью к противогрибковым препаратам, сохраняя, однако, при этом способность развивать устойчивость к ним при длительном лечении. Слизистая оболочка, кариозные зубы и незапломбированные корневые каналы, а также пародонтальные карманы, крипты миндалин могут служить местом обитания дрожжеподобных грибов, или могут стать

“пристанью” для почкующих сапрофитов, попадающих в полость рта из воздуха с пылью, а также с пищей и водой. Источником кандидозной инфекции в полости рта может быть эндогенным и экзогенным и часто имеет место у новорожденных грудных младенцев. У лиц пожилого возраста его распространенность, по данным различных авторов, увеличивается до 60%. Носительство различных штаммов *C. albicans* в полости рта зависит от возраста, места проживания, состояния организма в целом. Нередки атипичные, стертые формы грибковых заболеваний и миконосительство (кандидоносительство). Зависимость кандидоносительства в полости рта от возраста неоднозначна и обусловлена как индивидуальными особенностями организма, так и социальными условиями жизни. По данным литературы, у 88% госпитализированных пациентов выявляется кандидоносительство. Развитию грибковой инфекции часто способствуют нарушения обмена веществ вследствие эндокринных заболеваний (сахарный диабет, ожирение, климакс и др.). Угнетение механизмов неспецифической защиты, уровень сенсibilизации аутоантител коррелируют с тяжестью клинических проявлений и длительностью заболевания. Активация кандидозной инфекции в полости рта чаще наблюдается на фоне различных нозоформ заболеваний слизистой с выраженными локальными факторами, такие пациенты составляют 1-ю группу риска. Особенно агрессивно развивается грибковая инфекция при иммунодефицитных состояниях, в частности у гомосексуалистов и ВИЧ-инфицированных, которые составляют 2-ю группу риска. Клинические проявления у таких пациентов находятся в прямой зависимости от увеличения кандидозной колонизации и ее инвазии. Первая группа – группа увеличения кандидозной колонизации. Вторая группа – увеличение кандидозной колонизации и ее инвазия. Как происходит активация грибов рода Candida, ведущая к развитию инфекционного процесса? Докладана рецепторная взаимосвязь между состоянием ротовой полости и организма в целом, учитывая генетическую обусловленность. Установлено что прирост микроорганизмов может увеличить количество грибов рода Candida и тем самым способствовать ее инвазии в ротовой полости при снижении иммунологической резистентности. Так, выявленные при обследовании пациента отклонения показателей индексов ОНІ-S, КПИ, КПУ будут свидетельствовать о значительном приросте количества микроорганизмов. Эти факторы риска могут привести к кандидозной колонизации.(2).

Именно уровень состояния функциональной системы ротовой полости у каждого индивидуума с учетом его возраста, гигиенических навыков и других факторов характеризует экосистему в целом. Кроме того, в различных участках полости рта поддерживается разная кислотность, обуславливая ацидогенный потенциал за счет остатков пищи и продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Кислая среда в полости рта обеспечивает существование грибов рода Candida, а при увеличении приема углеводов они быстро размножаются и разрушают защитные факторы ротовой полости.

Микроструктура слизистой оболочки имеет морфологические особенности по топографическим зонам, что при визуальном осмотре и определяет ее клинические критерии в норме. Цвет СОПР – один из главных клинических признаков, характеризующих изменения ее отдельных участков. При патологических состояниях цвет обусловлен влиянием локальных и общих факторов. Состояние экосистемы ротовой

полости характеризует также физиологический процесс ороговения, который более выражен в участках, где отсутствует подслизистый слой. Причинами нарушения процесса ороговения могут быть экзогенные (особенно микробный фактор, вредные привычки (курение и др.)), а также эндогенные факторы (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и др.). Доказано, что нарушения процесса ороговения могут вызывать увеличение патогенного потенциала микроорганизмов в ассоциации с проростом грибов рода *Candida*.(2). В таких ситуациях поражения слизистой оболочки приобретают в основном белесоватый цвет с доминирующим кератотическим типом воспаления. По данным австралийских исследователей, увеличенное количество грибов рода *Candida* обнаружено в полости рта у курильщиков с выраженными кератотическими изменениями слизистой, особенно в области языка. Идентичные поражения в полости рта с участием кандидозной инфекции, развившиеся под влиянием местных факторов, характерны для многих нозоформ заболеваний слизистой.

Факторы, способствующие активации грибов рода *Candida*

Местные:

- Нарушение гигиенического режима ухода за полостью рта (немотивированные пациенты, не используют межзубные очистители, не чистят язык и т.д.);
- Снижение иммунологической резистентности слизистой вследствие орального сепсиса;
- Аномалии языка (складчатый язык и др.);
- Возраст (раннее детство, пожилой возраст);
- Неправильный гигиенический уход за съемными протезами;
- Характер питания, курение.
- Эндокринные заболевания;
- Гематологические нарушения (болезни крови, лейкозы и др.);
- Иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция и др.);
- Антибиотикотерапия, прием других лекарств;
- Лучевое воздействие и аллергия организма и др.;
- Дефицит витаминов группы В, С, а также недостаток фолиевой кислоты, железа и др.
- Нозологические формы заболевания с участием грибов рода *Candida*
- Десквамативный глоссит (мигрирующий глоссит или географический язык)
- Ромбовидный глоссит
- Волосатая лейкоплакия при ВИЧ-инфекции

Следует отметить возможные местные факторы риска, способствующие развитию кандидоза полости рта: инвазия грибов в ассоциации с другими патогенными микроорганизмами и их токсинами; увеличение кандидозной колонизации на поверхности акриловых протезов; гиперчувствительность слизистой оболочки к грибам рода *Candida*, бактериям или кислотам, продуцируемым микрофлорой; раздражающее действие никотина и др.

Общие факторы риска, способствующие развитию кандидоза полости рта: эндокринные заболевания; гиповитаминозы (особенно дефицит витаминов группы В); гематологические нарушения и др. Так, по данным Мельниченко Э.М., у 57% детей, страдающих лейкозом, наблюдаются типичные признаки воспаления СОПР и обнаруживаются грибы рода *Candida*. Несомненно, выявление и исключение всех факторов риска поможет диагностировать различные нозоформы заболеваний СОПР с подозрением на кандидоз.

При диагностике кандидозных поражений слизистой полости рта очень важен тщательный опрос пациента, начиная с выяснения жалоб и вопросов по гигиеническому уходу за полостью рта. Следует также выяснить возможные факторы риска. При различных патологических состояниях слизистой с подозрением на кандидоз полости рта могут быть жалобы, характерные для многих нозологических форм заболеваний, такие как чувство жжения и пощипывания в различных участках (чаще в области языка); дискомфорт; запах изо рта; болезненность и др. Именно при кандидозе полости рта пациенты часто страдают постоянной сухостью слизистой оболочки полости рта. Ксеростомия (греч. xeros – сухой, stoma –

рот), обусловленная гипосекрецией слюнных желёз, вызывает затруднения при приеме пищи, пощипывания и другие субъективные дискомфортные ощущения. Как правило, симптом болезненности свидетельствует о нарушении целостности эпителия слизистой оболочки (некротический тип воспаления) и указывает на наличие трещин, эрозий, некроза и др. Необходимо также изучить динамику заболевания и взаимосвязь субъективных ощущений в полости рта с причинно-следственными факторами.

После тщательного сбора анамнестических данных приступают к визуальному осмотру по общепринятой методике, рекомендованной ВОЗ.(3).

Осмотр полости рта, рекомендованный ВОЗ

I. Визуальный осмотр мягких тканей полости рта проводят с помощью двух зеркал (рот широко открыт), оценивая анатомо-топографические зоны слизистой по клиническим критериям — цвет, рельеф, целостность эпителия и их архитектура. Обследование начинают с последовательного осмотра губ, коммиссур, щек (справа и слева), мягкого и твердого нёба, поверхности языка, дна полости рта. Также определяют блеск слизистой и характер слюны. После этого просят сомкнуть зубы для определения прикуса и оценки состояния тканей преддверия полости рта.

II. Определение показателей оценочных индексов (КПУ, ОНI-S, КПИ или СРITN). Отклонения от нормы могут способствовать активации грибов рода *Candida*, т.е. являются факторами риска. Методика последовательного внутриорального обследования по ВОЗ позволяет обзорно оценить состояние экосистемы полости рта, выявить ранние признаки заболевания слизистой и их взаимосвязь с местными факторами риска. При подозрении на кандидоз пациента следует направить в специализированную лабораторию на бактериологические исследования. По данным микробиологов, именно бактериологический метод признан наиболее информативным в данном случае, так как по количеству колоний грибов *Candida* можно установить не только степень тяжести заболевания, но и проследить динамику, а также определить эффективность лечения. Кандидозная колонизация свыше 500 ед. (до 1000) при клинической симптоматике указывает на легкую форму. При тяжелой форме кандидоза насчитывается 7—10 тыс. колоний. Особенно часто эта форма наблюдается у пациентов, страдающих общими заболеваниями.

Как правило, морфологические изменения слизистой зависят от времени и характера воздействующих патогенных агентов, уровня состояния экосистемы ротовой полости, возраста пациента и иммуногенеза организма в целом. Это определяет степень тяжести воспаления слизистой, проявляющегося субъективно и клинически.

Первоначальное воспаление слизистой может быть следствием воздействия патогенных микроорганизмов, приводящим к усилению васкуляризации, обуславливающей красный цвет (эритема, гиперемия и др.) без нарушения целостности. И на этом фоне следует предположить возможное присутствие грибковой инфекции.

Развитие воспаления слизистой с участием кандидозной инфекции также может быть обусловлено увеличением прослушивания поверхностных слоев слизистой (процесс десквамации). Клинически это проявляется белесоватыми поражениями с творожистым налетом, который легко соскабливается, — это псевдомембранозная форма кандидоза. Описаны такие патологические состояния, как молочница, которая нередко встречается у новорожденных и у взрослых в легкой, средней или тяжелой формах. При легкой форме кандидоза (молочнице) белесоватый налет точечный или точечно-островковый (начальные стадии нарушения ороговения), располагается чаще на языке или щеках. После удаления налета можно обнаружить гиперемированные участки красного цвета, доминирует атрофический тип воспаления, эритематозная форма. Со временем патологический процесс вследствие усиления кератинизации слизистой и утолщения ее слоев клинически проявляется возвышающимися поражениями белесоватого цвета, которые не соскабливаются инструментом — кератотический тип. В таких случаях результаты

бактериологических исследований могут подтвердить гиперпластическую форму кандидоза. Идентичные поражения характерны для многих нозоформ заболеваний слизистой. Так, по данным литературы, в России в 50% случаев заболеваний СОПР зарегистрирована волосатая кандидозная лейкоплакия.

Первичные изменения слизистой оболочки при воздействии ассоциации бактериальной инфекции и возможной активации грибов рода *Candida* часто завершаются нарушением ее целостности с образованием трещин, эрозий или некроза, покрытых снимаемым фиброзным налетом белесоватого цвета. Как правило, белые на вид поражения слизистой с нарушением ее целостности обусловлены некротическим типом воспаления, при этом могут быть обнаружены грибы рода *Candida* — это эрозивная форма кандидоза.

Типичные поражения слизистой, характерные для среднетяжелой формы псевдомембранозного кандидоза — белесоватый налет на фоне гиперемизированной слизистой, а после удаления кровоточащая эрозивная поверхность.

При тяжелом течении псевдомембранозной формы кандидоза образуется толстый белесовато-серый пленчатый налет, прочно спаянный со слизистой и трудно удаляемый, под ним обнаруживаются болезненные эрозии и изъязвления. Такие патологические состояния слизистой могут быть следствием лечения антибиотиками или кортикостероидными препаратами. Результаты бактериологических исследований играют главную роль в диагностике кандидоза.

Важно помнить, что одни и те же факторы риска (как экзогенного, так и эндогенного характера) при возможном участии грибов рода *Candida* могут способствовать развитию различных типов воспаления и их сочетаний — атрофического, кератотического, некротического. Клиническая симптоматика позволяет предположить клиническую форму заболевания, а результаты бактериологических исследований могут подтвердить диагноз кандидоза.

Несвоевременно диагностируемые патологические процессы на различных участках слизистой оболочки могут привести к серьезным последствиям и осложнениям. Следовательно, врач-стоматолог обязан владеть современной методикой обследования, рекомендуемой ВОЗ. Детальная диагностика поражений слизистой с выявленными факторами риска и положительными результатами бактериологических исследований позволяют окончательно подтвердить диагноз кандидоз полости рта, а систематизация клинической симптоматики определяет ее клиническую форму или нозоформу заболевания.

Для получения более достоверных данных наиболее целесообразно проведение микроскопии мазков отделяемого в комплексе с культуральным методом исследования. Микроскопия является одним из наиболее доступных и простых методов выявления гриба, его мицелия и спор.

Лечение кандидоза

- Профилактическое (превентивное) лечение, т.е. лекарственная профилактика глубоких микозов, в особенности кандидоза, проводится предрасположенным пациентам для предотвращения действительной или ожидаемой колонизации условно-патогенными грибами. Для решения этой задачи используются местные антимикотики и пероральные препараты, не обладающие системным действием, а у иммунокомпрометированных лиц — системные противогрибковые препараты, в основном производные триазола.

- Агрессивная этиотропная терапия инфекции предполагает быстрое вмешательство и создание в организме максимально эффективной концентрации антимикотика в кратчайшие сроки при тяжелых поражениях, угрожающих жизни больных. Для этого используются препараты, выпускаемые в парентеральной форме, т.е. амфотерицин, флуцитозин, флуконазол и т.п. Задача лечения заключается в полной элиминации возбудителя. Использование пероральных противогрибковых средств вообще и в особенности препаратов с неполной абсорбцией и менее предсказуемым распределением (кетоназол и итраконазол), на фоне тяжелого состояния больного и

иммунодефицита (тем более нейтропении) не рекомендуется, за исключением случаев устойчивости к остальным препаратам.

- Эмпирическая терапия является разновидностью агрессивной терапии кандидоза. Этот вид этиотропного лечения назначают больным с нейтропенией и лихорадкой/признаками инфекции на фоне лечения антибактериальными антибиотиками, учитывая риск грибковой инфекции. В этиотропной терапии обычно используется амфотерицин, а пероральные формы азольных препаратов используются в лечении тех форм инфекции, которые не угрожают жизни больного и обычно протекают не на фоне критического состояния. Показаниями к назначению служат поражения кожи и/или слизистых оболочек.

- Противорецидивная терапия — разновидность профилактической терапии, назначаемой после перенесенной кандидной инфекции, по поводу которой проводилась агрессивная этиотропная терапия. Ее задача — предотвратить рецидив или реколонизацию с reinфекцией на время действия, пока пациент входит в группу риска. Используются только системные антимикотики. Как правило, это парентеральный амфотерицин В, а из препаратов, назначаемых внутрь — флуконазол, и траконазол или кетоназол в сниженных или средних дозах, и/или по прерывистым схемам.

Учитывая ограниченное количество системных антимикотиков, применяемых при различных схемах лечения и профилактики системного кандидоза, наиболее комплексным препаратом можно признать флуконазол, который широко используется в лечении поверхностного и глубокого кандидоза. Флуконазол (Дифлазон) — препарат из группы азолов, является синтетическим производным бис-триазола. (6).

Механизм действия препаратов группы азолов — угнетение образования эргостерола, основного компонента мембраны грибов, действуя на фермент 14α-деметилазу, входящий в систему цитохрома P450. Нарушение биосинтеза мембраны обуславливает фунгистатический эффект препарата, а в более высоких концентрациях повреждение мембраны, в ходе переокисления и других процессов, приводит к гибели клетки гриба. В отличие от других азольных препаратов, Дифлазон обладает высокой специфичностью по отношению к зависимым от цитохрома P450 ферментам грибов. Поэтому при использовании флуконазола не наблюдаются побочное действие на синтез стероидов и другие метаболические процессы, связанные с этими цитохромами.

Флуконазол имеет относительно широкий спектр действия, включающий большинство видов *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, дерматофиты, *Malassezia furfur* и «классические» диморфные возбудители *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и др., что наряду с хорошей переносимостью и не очень выраженными побочными эффектами, делает Дифлазон препаратом выбора при профилактическом применении у иммунокомпрометированных больных. Препарат выпускается в виде покрытых желатиновой оболочкой капсул, содержащих 50, 100, 150 или 200 мг флуконазола для приема внутрь; в виде сухого вещества для приготовления пероральной суспензии во флаконах, содержащее 50 или 200 мг флуконазола в 5 мл; а для внутривенных вливаний используют раствор, содержащий 2 мг/мл флуконазола в 9% хлориде натрия, по 25, 50, 100 и 200 мл во флаконах — это дает возможность использовать его с максимальным удобством для пациентов и врачей, причем при любых формах препарата биодоступность высока. И, даже несмотря на приобретаемую резистентность, видовую нечувствительность и дозозависимость, данный препарат еще долго будет оставаться препаратом первой линии при кандидоз-инфекции.

Таким образом, в перспективе именно азольным антимикотикам придается большое значение. Уже сейчас испытываются препараты третьего поколения (вориконазол, позаконазол и равуконазол). Эти препараты исследованы на тестах чувствительности, в отношении них было сделано заключение, что позаконазол и вориконазол активны *in vitro* против клинических штаммов различных видов грибов *Candida*,

включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. krusei*, т.е. штаммов, устойчивых к флюканазолу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Елинов Н.П. Химическая микробиология. - М.: Высшая школа, 1989. – С.349–365.
- 2 Шевяков М.А. Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта (лекция) // Проблемы медицинской микологии, 2000. - Т.2, №2. – С. 6–10.
- 3 Yoo S.S., Lee W.H., Ha J., Choi S., Kim H.J., Kim T.H., Lee O.J. Prevalence of esophageal disorders in the subjects examined for health screening // Korean J. Gastroenterol, 2007. - Nov. 50 (5). – P. 306–312.
- 4 Клишко Н.Н. и др. Проект рекомендаций по лечению кандидоза // Проблемы медицинской микологии, 2001. – Том 3, №3. – С.12–25.
- 5 Шевяков М.А., Клишко Н.Н., Антонов В.Б., Иншаков Л.Н., Колб Э.К. Диагностика кандидоза пищевода // Проблемы медицинской микологии, 1999. – Т.1, №4. – С. 14–18.
- 6 Шевяков М.А., Антонов В.Б., Загорская Е.А. Структуры пищевода кандидозной этиологии // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. – 1991. - №3. – С.39–41.

АУЫЗ ҚУЫСЫ КАНДИДОЗЫНЫҢ ЗАМАНУИ АСПЕКТІСІ ЖӘНЕ ЕМІ

Түйін: Мақалада ауыз қуысы кандидозын антимикотикалық препараттарды қолдана отырып емдеудің және оның замануи патогенезі аспектісі берілген. Микроорганизмдердің көбейуі *Candida* тектес саңырауқұлақ тобының санын көбейтуімен қатар ауыз қуысының иммунологиялық тұрақтылығын төмендетеді. Сондықтан болашақта ауыз қуысы кандидозын емдеуде азолды антимикотикалық препараттарды қолдануға үлкен көңіл бөлуде.

MODERN ASPECTS PATHOGENESIS AND TREATMENT OF ORAL CANDIDIASIS

Resume: In the article the modern aspects of pathogeny and treatment of oral cavity are described with the usage of azol groups of antimycosis drugs for treatment of candidiasis of oral cavity. The increase of microorganisms increases the amount of mushrooms of sort of *Candida* therefore it creates its invasion in an oral cavity when immunological resistance declines. Thus, we should pay attention to azol antimycosis drugs for treatment of candidiasis of oral cavity.

Keywords: pathogeny, candidiasis of oral cavity, treatment, mushrooms of sort of *Candida*, azol drugs, antimycosis drugs.