

# Системная противогрибковая терапия пациентов с микозами слизистой оболочки рта и пародонта кандидозной этиологии

Р. В. Ушаков<sup>1</sup>, В. Н. Царев<sup>2</sup>, Т. В. Ушакова<sup>1</sup>, Т. В. Царева<sup>2</sup>, А. Р. Ушаков<sup>2</sup>, Р. В. Завадский<sup>2</sup>, Н. Б. Елисеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра общей и хирургической стоматологии. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

<sup>2</sup> Лаборатория молекулярно-биологических исследований НИМСИ. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

## Резюме

Кандидоз является наиболее часто встречающимся микозом. Кандидоз ротовой полости протекает в форме стоматита, включая так называемые протезные стоматиты. Несколько реже грибы рода *Candida* выявляются при гингивитах и пародонтите, проявлениях красного плоского лишая на слизистой оболочке полости рта.

**Цель работы:** проведение анализа результатов микологических исследований и определения чувствительности грибов, выделенных из полости рта при различной патологии рта, к основным антимикотикам, а также формирование на этой базе алгоритма антимикотической терапии кандидозных поражений слизистой оболочки рта и пародонта.

**Материал и методы.** В работе использованы результаты исследований пациентов с кандидозом слизистой оболочки рта (127 пациентов), протезным стоматитом (136 пациентов), кандидозно-ассоциированным пародонтитом (168 пациентов). Первичный посев проводили в количественном варианте на среду Сабуро и дублировали на хромогенную среду M1297 (Himedia Labs, Индия). Для изучения биопленки, формируемой на слизистой оболочке рта, готовили фиксированные препараты соскобов с золотым напылением для сканирующей электронной микроскопии, которую проводили с использованием двухлучевого микроскопа Quanta 200 3D (США). Оценку чувствительности к антимикотикам проводили традиционным способом дисков.

**Результаты исследования.** При исследовании видового состава дрожжеподобных грибов, выделенных из материала, было установлено, что у 80% больных выделяли вид *C. Albicans* в ассоциации с другими видами: *C. Krusei*, *C. guilliermondii* и *C. glabrata*. На втором месте оказался вид *C. Krusei*, который выявлен у 13,3% пациентов. Для представителей этого рода дрожжевых грибов характерно формирование биопленки с выраженной мантией, которая защищает микроорганизм от агрессивных факторов, включая антимикотики и антисептики. У всех исследуемых препаратов выявлена фунгицидная активность в отношении данных штаммов дрожжеподобных грибов. При регистрации результатов установлено, что наиболее выраженная чувствительность дрожжеподобных грибов данного вида была к препаратам из группы производных азолов. Наиболее выраженная противогрибковая активность отмечена нами у вориконазола.

**Заключение.** На основании полученных данных разработан алгоритм системной антимикотической терапии при кандидозах полости рта.

**Ключевые слова:** кандидоз полости рта, кандидозно-ассоциированный пародонтит, антимикотическая терапия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Systemic antimycotic therapy of patients with mycosis of the oral mucosa and periodontal *Candida* etiology

R. V. Ushakov<sup>1</sup>, V. N. Tsarev<sup>2</sup>, T. V. Ushakova<sup>1</sup>, T. V. Tsareva<sup>2</sup>, A. R. Ushakov<sup>2</sup>, R. V. Zavadsky<sup>2</sup>, D. N. Eliseeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of General and Surgical Dentistry. Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup> Laboratory of Molecular Biological Research of NIMSI, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A. I. Evdokimov» Moscow, Russia

## Abstract

**Candidiasis is the most common mycosis.** Oral candidiasis occurs in the form of stomatitis, including the so-called prosthetic stomatitis. Somewhat less often, fungi of the genus *Candida* are detected with gingivitis and periodontitis, manifestations of red lichen planus on the oral mucosa.

**The purpose of the work:** to analyze the results of mycological studies and determine the sensitivity of fungi isolated from the oral cavity in various oral pathologies to the main antimycotics, as well as the formation on this basis of an algorithm for antimycotic therapy of candidal lesions of the oral mucosa and periodontium.

**Material and methods.** The paper uses the results of studies of patients with candidiasis of the oral mucosa (127 patients), prosthetic stomatitis (136 patients), candida-associated periodontitis (168 patients). Primary inoculation was performed quantitatively on Sabouraud's medium and duplicated on M1297 chromogenic medium (Himedia Labs, India). To study the biofilm formed on the oral mucosa, fixed preparations of gold-coated scrapings were prepared for scanning electron microscopy, which was performed using a Quanta 200 3D bi-beam microscope (USA). Sensitivity to antimycotics was assessed using the traditional method of disks.

**The results of the study.** When studying the species composition of yeast-like fungi isolated from the material, it was found that the species *C. albicans* was isolated in 80% of patients, in association with other species: *C. Krusei*, *C. guilliermondii* and *C. glabrata*. The second place was taken by the species *C. Krusei*, which was detected in 13.3% of patients. Representatives of this genus of yeast fungi are characterized by the formation of a biofilm with a pronounced mantle, which protects the microorganism from aggressive factors, including antimycotics and antiseptics. All the studied preparations showed fungicidal activity against these strains of yeast-like fungi. When registering the results, it was found that the most pronounced sensitivity of yeast-like fungi of this species was to drugs from the group of azole derivatives. The most pronounced antifungal activity was noted by us in voriconazole.

**Conclusion.** Based on the obtained data, an algorithm of systemic antimycotic therapy for oral candidiasis has been developed.

**Keywords:** dental caries, contact surfaces of teeth, composites, class II carious cavities, class II restoration.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Ротовая полость содержит сложное и очень разнообразное микробное сообщество. Перекрестные взаимодействия между грибами и бактериями полости рта имеют важное значение для их сосуществования, что также может повлиять на течение и тяжесть бактериальных заболеваний, опосредованных биопленкой. *S. albicans* был обнаружен в полимикробных биопленках, связанных со стоматитом зубных протезов, мукозитом полости рта, кариесом зубов, заболеваниями пародонта, периимплантитом и инфекцией корневых каналов [1]. При этом смешанные биопленки *S. albicans* и *S. glabrata* могут играть важную роль в патогенезе тяжелого воспаления у пациентов со съёмными протезами зубов [2].

Изменения в размере или составе эндогенной бактериальной популяции, а также изменения в окружающей среде хозяина могут трансформировать грибковые комменсалы в условно-патогенные микроорганизмы в верхних и нижних отделах желудочно-кишечного тракта. Пионерские исследования исследователей показали, что вездесущий оральный комменсал группы *Streptococcus mitis* – *S. oralis* имеет мутуалистические отношения с *S. albicans*, причем *S. albicans* способствует росту биопленок стрептококков на участках слизистой оболочки, а *S. oralis* способствует инвазии *S. albicans* в слизистую оболочку полости рта и пищевода [3].

Наличие местных факторов, таких как орофациальные расщелины, зубные протезы, ксеростомия и атрофия слизистой оболочки полости рта, приводит к значительному увеличению кандидозной колонизации [4].

Колонизация кандидой присутствовала в образцах пациентов без хронического пародонтита, но более высокая частота колонизации *Candida*, особенно *S. albicans*, наблюдалась при пародонтите [5].

В многофакторном анализе концентрация *Candida* коррелировала с возрастом, количеством необработанных разрушенных зубов, количеством протезов, рН слюны и количеством эритроцитов. Количество *Candida* было выше у пациентов старше 80 лет, с большим количеством необработанных или протезированных зубов, с более низким рН слюны и сниженным количеством эритроцитов. Количество *Candida* было несколько выше у пациентов с повышенным уровнем гликированного гемоглобина [6].

Кандидоз является наиболее часто встречающимся микозом, а кандидоз полости рта может рассматриваться как локальная оппортунистическая болезнь. Кандидоз полости рта клинически делится на три типа: острые формы, хронические формы и кандидоз-ассоциированные поражения. Адгезия и размножение грибов в значительной степени регулируются местными и системными факторами хозяина. Местные факторы включают нарушение целостности слизистой оболочки полости рта, которая обычно нарушается гипосаливацией, противоопухолевыми препаратами/облучением при раке головы и шеи, ношением зубных протезов, снижением бактериальной популяции полости рта и плохой гигиеной полости рта [7].

Наиболее часто кандидоз ротовой полости протекает в форме стоматита, включая так называемые протезные стоматиты. Несколько реже грибы рода *Candida* выявляются при гингивитах и пародонтите, проявлениях красного плоского лишая на слизистой оболочке полости рта.

Практически всегда грибы рода *Candida* выделяются при патологическом состоянии, которое неправильно трактуется клиницистами как лептотрихоз.

Кандида-ассоциированный стоматит значительно чаще встречается среди диабетиков, чем у не диабетиков. Носители зубных протезов среди пациентов с сахарным диабетом более восприимчивы к кандидоз-ассоциированному стоматитом по сравнению с не диабетиками [8].

Кандидозная инфекция наблюдалась у 47% пациентов с лейкоплакией полости рта. Наиболее распространенным видом *Candida*, безусловно, является *S. albicans* (94,7%), за которым следует *S. tropicalis* (5,3%) [9]. Большинство кандидоз-инфицированных поражений наблюдалось в области слизистой оболочки щеки. При изучении 11 161 выделенного штамма *Candida* наиболее распространенным видом, по данным Ну L, оставался *S. albicans* (75,37%), за ним следовали *S. tropicalis* (6,06%), *S. Krusei* (2,79%) и *S. glabrata* (2,02%). В последние годы среди видов, выделяемых в полости рта, существенное место занимают также *S. Krusei* и *S. glabrata* [10].

При нормальном иммунном статусе и отсутствии признаков иммунодефицита имеет место синергизм микрофлоры в ротовой полости, высланной слизистой оболочкой, с участием *Candida*, что можно расценивать как транзитное кандидоносительство. В условиях нерезко выраженных проявлений иммунодефицита, проявляющегося предболезнью, может развиваться просветочный прединвазивный кандидоз слизистых оболочек, в том числе в зоне десневой борозды. При выраженном иммунодефицитном синдроме неизбежно прогрессирование процесса с развитием инвазивного кандидоза слизистой оболочки и тканей пародонта. В связи с этим следует подчеркнуть, что в настоящее время отмечена тенденция к увеличению частоты заболеваний пародонта, ассоциированных с грибами рода *Candida* у детей в возрасте от 10 до 19 лет, особенно в пубертатном периоде [11].

Несмотря на то что возникает устойчивость грибов к современным антимикотикам, активность препаратов группы азолов остается на достаточно высоком уровне. Вориконазол и итраконазол были более активны, чем флуконазол, при исследованиях *Candida spp. in vitro*. MIC<sub>90</sub> (MIC для 90% изолятов) флуконазола, итраконазола и вориконазола для всех изолятов *Candida spp.* составляли 4 мг/л, 1 мг/л и 0,25 мг/л соответственно [12]. *Candida glabrata* обладала наибольшей устойчивостью (8,3%) к флуконазолу, 6,7% изолятов имели не MAC-фенотип к итраконазолу и вориконазолу, все изоляты имели MAC-фенотип к амфотерицину В [13].

Таким образом, при кандидозах слизистой оболочки рта наблюдается выделение различных представителей рода дрожжеподобных грибов *Candida*. Наиболее часто выявляют вид *Candida albicans*. Вместе с тем встречаются и другие типичные виды: *S. Krusei*, *S. glabrata*, *S. guilliermondi*, *S. tropicalis*, *S. pseudotropicalis*, *S. parapsilosis*, *S. brumptii*. Однако данные по частоте выделения существенно варьируют. Вместе с тем поражение слизистой оболочки полости рта может протекать в виде гипертрофического или атрофического стоматита, однако считается, что характер процесса не зависит от вида возбудителя.

В последние годы появились сообщения о новом виде дрожжевых грибов, представляющем эпидемическую опасность как агент тяжелых внутрибольничных вспышек, – *C. auris*, первые очаги которых в России зарегистрированы в Санкт-Петербурге в 2017 г. Особенностью данного вида является полирезистентность к фунгицидным препаратам, а диагностика затруднена ввиду сходства традиционных биохимических свойств с *C. albicans*. Как свидетельствуют данные госпитальной статистики, летальность от септицемии данным грибом в условиях пандемии коронавирусной инфекции резко увеличилась и может достигать 80–90%.

### Цель работы

Проведение анализа результатов микологических исследований и определения чувствительности грибов, выделенных из полости рта при различной патологии рта, к основным антимикотикам, а также формирование на этой базе алгоритма антимикотической терапии кандидозных поражений слизистой оболочки рта и пародонта.

### Материал и методы

В работе использованы результаты исследований 331 образца материала, проведенных на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии и в лабораториях НИМСИ МГМСУ за период с 2014 по 2021 год. Материал был получен от пациентов с кандидозом слизистой оболочки рта (127 пациентов), протезным стоматитом (136 пациентов), кандидозно-ассоциированным пародонтитом (168 пациентов). Возраст больных – от 20 до 79 лет. Исследуемый материал (соскоб биопленки пародонтального кармана или слизистой оболочки рта в области поражения) забирали в транспортную среду Стюарта (или Эймса) и доставляли в лабораторию, где сохраняли до посева в течение 6–24 часов. Первичный посев проводили в количественном варианте по Мельникову – Цареву на среду Сабуро и дублировали на хромогенную среду M1297 (Himedia Labs, Индия), что позволяло дифференцировать основные виды в первич-

ном посеве (рис. 1). Полученные чистые культуры далее идентифицировали по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам. Для контроля использовали коллекцию референтных штаммов *C. albicans* NCTC 885-653, *C. stellatoidea* ATCC 10264, *C. Krusei* Harvard ATCC 6259.

Для изучения биопленки, формируемой на слизистой оболочке рта, в том числе с участием дрожжевых грибов, готовили фиксированные препараты соскобов с золотым напылением для сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), которую проводили с использованием двухлучевого микроскопа Quanta 200 3D (США) [14].

Оценку чувствительности к антимикотикам проводили традиционным способом дисков. Для сравнительной оценки результатов использовали методы параметрической статистики с определением вероятности различий  $p$ .

### Результаты и их обсуждение

При исследовании видового состава дрожжеподобных грибов, выделенных из материала, было установлено, что у 80% больных выделяли вид *C. albicans*, причем в ассоциации с другими видами: *C. Krusei*, *C. guilliermondii* и *C. glabrata* (табл. 1).

Таблица 1  
Видовой состав штаммов дрожжеподобных грибов рода *Candida*, выявленных у больных кандидозом слизистой оболочки рта и кандида-ассоциированным пародонтитом

Вид грибов	Частота у больных (%)	Частота по штаммам (%)
<i>C. albicans</i>	80,0	70,6
В том числе в ассоциации с:		
<i>C. Krusei</i>	6,7	5,9
<i>C. guilliermondii</i>	3,3	2,9
<i>C. glabrata</i>	3,3	2,9
<i>C. Krusei</i>	13,3	11,8
В том числе в ассоциации с:		
<i>C. albicans</i>	6,7	5,9
<i>C. stellatoidea</i>	3,3	2,9
<i>C. tropicalis</i>	3,3	2,9



Рисунок 1. Рост колоний *C. albicans* на хромогенной среде M1297 в первичном посеве (слева), дифференциация по цвету культур *C. albicans* и *C. Krusei*

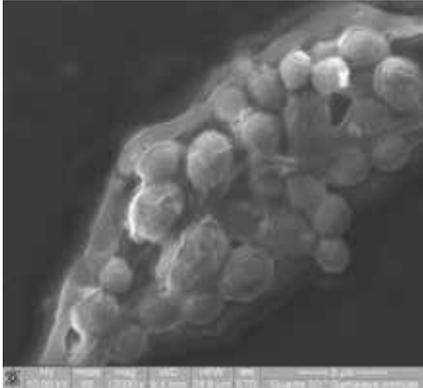


Рисунок 2. Блaстоспoры дpoжжевых грибов *C. albicans*, покpытые мyкополисахapидной мaнтией, СЭМ ×12 000

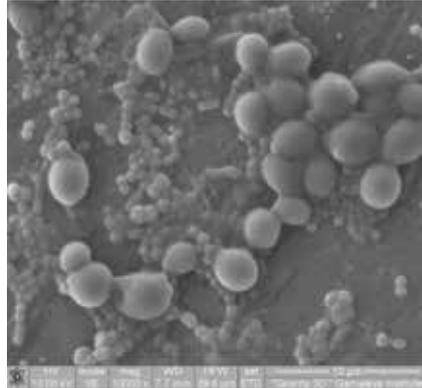


Рисунок 3. Дpoжжевые фoрмы (блaстоспoры) дpoжжевых грибов *C. albicans* в ассоциaции co стрептoкoкковой микрoбиотой, СЭМ ×10 000

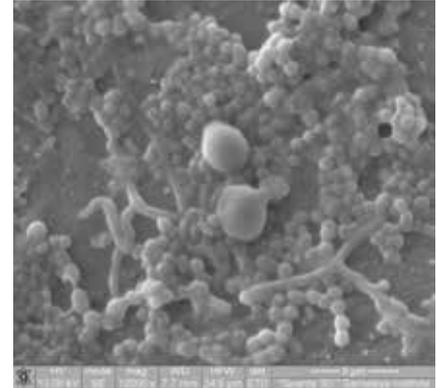


Рисунок 4. Псевдомицелий дpoжжевых грибов *C. albicans* на фoне фoрмирующейcя биoпленки, СЭМ ×12 000

На втором месте оказался вид *C. Krusei*, который выявлен у 13,3% пациентов, в том числе в ассоциации с *C. albicans*.

К единичным находкам можно отнести виды *C. stellatoidea* и *C. tropicalis*, а также *C. guilliermondii* и *C. glabrata*, выявленные только в ассоциациях с *C. albicans*.

Таким образом, вид *C. albicans* находился на первом месте по частоте выделения у больных хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения.

Тем не менее, как свидетельствуют данные, представленные в таблице 1, видовой пейзаж дрожжеподобных грибов рода *Candida* при кандидозе слизистой оболочки рта и кандидо-ассоциированном пародонтите весьма разнообразен и включает как минимум 6 видов грибов данного рода. На долю вида *C. albicans* приходится 70,6%, *C. Krusei* – 11,8%, прочих видов – 17,6% всех выделенных штаммов.

Полученные данные подтверждают результаты исследований в других странах, что и доля, и количество изолятов *C. Krusei* и *C. glabrata* увеличиваются в последние годы [15].

Учитывая, что дрожжеподобные грибы рода *Candida* при хроническом генерализованном пародонтите (у 168 пациентов) были выявлены нами непосредственно в содержимом пародонтального кармана, а у значительной части больных хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения (10,9%) в виде псевдомицелия, прорастающего в десневой эпителий, представлялось весьма важным установить, насколько часто наблюдалось сочетание грибов с представителями основных пародонтопатогенных анаэробных видов из группы пигментообразующих бактероидов – *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, а также другими, менее значимыми с точки зрения развития пародонтита. Оказалось, что среди больных с кандидо-ассоциированным пародонтитом представители пигментообразующих бактероидов выявлены всего у 16,7% пациентов, в то время как при отсутствии выделения грибов – у 33,3%.

Сочетание дрожжеподобных грибов с актиномицетами (*A. Israelii*, *A. naeslundii*) и анаэробными стрептококками (*P. micros*, *S. intermedius*) выявлено у 53,3% больных кандидо-ассоциированным пародонтитом, в то время как при отсутствии выделения грибов – у 96%.

Таким образом, частота выявления основных пародонтопатогенных видов бактерий, а также актиномицетов и анаэробных стрептококков была примерно в 2 раза ниже у больных с кандидо-ассоциированным пародонтитом по сравнению с типичным хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения.

У 30% пациентов дрожжеподобные грибы рода *Candida* выделены в чистой культуре. Учитывая приведенные выше факты, было сделано предположение о том, что дрожжеподобные грибы являются единственным причинным фактором заболевания пародонта у данных пациентов. Данные изучения иммунного ответа, полученные с помощью иммуноферментного анализа крови пациентов (с целью определения уровня антител к грибам), подтвердили это предположение [10].

Для представителей этого рода дрожжевых грибов характерно формирование биопленки с выраженной мантией, которая защищает микроорганизм от агрессивных факторов, включая антимикотики и антисептики (рис. 2).

Следует учитывать, что обретение *Candida* вирулентных свойств в полостях, выстланных слизистыми оболочками, связано не только с угнетением их защитных свойств, но и с явлениями паразитоценоза. При проведении сканирующей электронной микроскопии можно наблюдать различные фазы формирования микробной биопленки в ассоциациях с бактериальной флорой полости рта, в частности, отдельно расположенные скопления бластоспор (рис. 3) и ростовые трубки – начальные элементы формирующегося псевдомицелия (рис. 4).

Для оценки чувствительности к антимикотикам проводили исследование методом дисков к основным фунгицидным препаратам. Результаты этих исследований представлены в таблице 2.

У всех исследуемых препаратов выявлена фунгицидная активность в отношении данных штаммов дрожжеподобных грибов. Однако степень чувствительности культур к разным препаратам существенно отличалась. При регистрации результатов установлено, что наиболее выраженная чувствительность дрожжеподобных грибов данного вида была к препаратам из группы производных азолов – зоны торможения роста составляли от 24,4±0,2 мм (для итраконазола) до 33,6±0,4 мм (для флуконазола) и 36,3±0,4 (для вориконазола). Во всех случаях диаметр

Таблица 2  
Чувствительность к антимикотикам штаммов дрожжеподобных грибов рода *Candida*, выявленных у больных кандидо-ассоциированным пародонтитом

Препарат, концентрация в диске (мкг)	Диаметр задержки роста культуры в мм	p
Нистатин 30 мкг	14,2±0,3	–
Флуконазол 30 мкг	33,6±0,4	<0,05**
Итраконазол 30 мкг	24,4±0,2	<0,05**
Вориконазол 15 мкг	36,3±0,4	<0,05**
Клотримазол 30 мкг	27,7±0,2	<0,05**
Сангвиритрин 50 мкг	12,5±0,2	>0,05
Сангвиритрин 20 мкг	10,8±0,2	<0,05*
Сангвиритрин 10 мкг	8,5±0,2	<0,05*

Примечание: \* значения  $p < 0,05$  достоверно ниже, чем у нистатина; \*\* значения  $p < 0,05$  достоверно выше, чем у нистатина.

зон торможения роста был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у нистатина (14,2±0,3 мм). Наиболее выраженная противогрибковая активность отмечена нами у вориконазола.

Экспериментальные диски с сангвиритрином давали зоны торможения роста значительно меньшие, чем другие противогрибковые препараты, включая нистатин. Диски с максимальной концентрацией (50 мкг) давали зону торможения роста 12,5±0,2 мм, а с более низкими – несколько меньше, что достоверно отличалось от результатов, полученных с нистатином.

Все исследованные препараты можно было расположить по степени убывания чувствительности (или диаметру зон торможения роста) в следующем порядке: флуконазол, клотримазол, итраконазол, нистатин, сангвиритрин, причем максимальная концентрация сангвиритрина статистически достоверно не отличалась по активности от нистатина. Полученные в этом плане результаты о высокой активности фитопрепарата сангвиритрина согласуются с клиническими данными, полученными Т.Н. Модиной с соавт. (2019), в отношении эффективности некоторых других препаратов растительного происхождения [11].

Местная обработка слизистой оболочки полости рта при лечении грибковых поражений является дополнением общего лечения кандидоза. Применяются растворы для полоскания полости рта, обладающие фунгицидной активностью, мази, гели. Как правило, при местном применении противогрибковых средств не наблюдается резорбтивного действия.

Выбор препарата зависит от формы поражения (псевдомембранозная, атрофическая, гиперкератическая), локализации (поражения пародонта). Из фунгицидных препаратов наиболее эффективными являются производные кетоконазола: флуконазол, итраконазол, вориконазол, поэтому они отнесены к препаратам первого выбора (табл. 3). Менее эффективны тербинафин и нистатин. Возможно также применение растительного антибиотика с фунгицидной активностью – сангвиритрина, применение которого возможно при непереносимости азолов, что и определило предлагаемый нами алгоритм клинического применения антимикотиков.

В качестве препаратов второго выбора целесообразно применять вориконазол, тербинафин, амфотерицин В. Использовать данные препараты целесообразно при угрозе генерализации инфекции при выраженных иммунодефицитах или безуспешном лечении с применением препаратов первого выбора.

Следует отметить, что вориконазол имеет ряд побочных действий, в частности, применение вориконазола связано с нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинением интервала QT на ЭКГ, что сопровождается редкими случаями мерцания/трепетания желудочков у пациентов, получающих терапию вориконазолом (у тяжелобольных пациентов с множественными факторами риска, такими как кардиотоксическая химиотерапия, кардиомиопатия, гипокалиемия и сопутствующая терапия, которые могли способствовать развитию данного осложнения). Пациентам с данными потенциально проаритмическими состояниями вориконазол должен назначаться с осторожностью. Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны постоянно пользоваться эффективными методами контрацепции. Амфотерицин В является гепатотоксичным препаратом, хотя использование липосомальной формы позволило расширить показания для применения этого антимикотика в случае системных и генерализованных микозов.

В таблице 3 представлен алгоритм антимикотической системной терапии при кандидозе полости рта и пародонта, который может быть полезен для врачей-стоматологов.

## Выводы

1. Проведение сканирующей электронной микроскопии образцов биопленки пародонта позволяет контролировать фазы развития патологии и оценить ее патогенный потенциал, связанный с формированием псевдомицелия и мантии зрелой биопленки.
2. Полученные нами данные о состоянии микробиоценоза слизистой оболочки полости рта больных хроническим пародонтитом подтверждают концепцию паразитоценоза как основы проявления патогенного действия грибов рода *Candida* и развития кандидоза слизистых оболочек. Подобный паразитоценоз, особенно при развитии кандидо-ассоциированного пародонтита, можно определить как микст-процесс, когда наблюдается синергизм патогенного действия условно-патогенных грибов и бактерий полости рта.
3. Представленные материалы свидетельствуют о низкой эффективности традиционных методов лечения процессов кандидозной природы, что побудило нас к поиску новых подходов к химиотерапии с использованием растительного препарата сангвиритрина, что наряду с результатами анализа чувствительности выделенных штаммов к противогрибковым препаратам послужило основанием для применения предложенного алгоритма лечения.

Таблица 3

## Алгоритм антимикотической химиотерапии при кандидозе полости рта и пародонта

Цель антимикотической химиотерапии	Лечебные и диагностические манипуляции, клинические ситуации	Факторы риска	Режим фунгицидной химиотерапии	Препарат/доза
Острый кандидоз полости рта	Параллельно с местным противогрибковым лечением	Без факторов риска В сочетании с органическими поражениями грибами кандиды (желудочно-кишечный, респираторный, урогенитальный и т. п.) и в группе риска*	Внутрь до 7 суток Внутрь до 10–14 суток	<b>ПЕРВЫЙ ЭМПИРИЧЕСКИЙ ВЫБОР**:</b> Флюконазол 200 мг в первые сутки, далее по 100 мг Итраконазол 200 мг в первые сутки, далее 100 мг 7 дней Кетоконазол 200 мг первые сутки, далее по 100 мг При непереносимости азолов: Сангвиритрин таблетки, 100 мг после еды, не разжевывая, 3–4 раза в сутки Нистатин 0,5 г 4 р/с <b>ВТОРОЙ ЭМПИРИЧЕСКИЙ ВЫБОР:</b> Тербинафин 250 мг 1 р/с Вориконазол 400 мг 1 р/с, далее по 200 мг 1 р/с
Хронический кандидоз, включая кандидо-ассоциированный пародонтит	Параллельно с местным противогрибковым лечением	Независимо от факторов риска. В тяжелых случаях и в сочетании с органическими поражениями, возможно применение препаратов второго эмпирического выбора с 1 суток	Внутрь. До 14 суток	<b>ПЕРВЫЙ ЭМПИРИЧЕСКИЙ ВЫБОР**:</b> Флюконазол 200 мг в первые сутки, далее по 100 мг Итраконазол 200 мг в первые сутки, далее по 100 мг 7 дней Кетоконазол 200 мг первые сутки, далее по 100 мг Позаконазол (суспензия) 100 мг 2 раза в первые сутки, далее по 100 мг в сутки При непереносимости азолов: Сангвиритрин таблетки, 100 мг после еды, не разжевывая, 3–4 раза в сутки Нистатин 0,5 г 4 р/с <b>ВТОРОЙ ЭМПИРИЧЕСКИЙ ВЫБОР:</b> Тербинафин 250 мг 1 р/с Вориконазол 400 мг внутрь, в тяжелых случаях в/в в первые сутки, далее по 200 мг 1 р/с (возможна ступенчатая терапия)

\* Наличие эндопротезов (имплантатов), сахарный диабет (тяжелое, среднетяжелое течение), заболевания крови, кроветворной системы, коагулопатии (гемофилия, тромбоцитопения и пр.), заболевания иммунной системы и др. факторы, влияющие на резистентность организма. Лечение кортикостероидами, иммуносупрессантами. Лечение онкологических заболеваний. Пациенты, находящиеся на диализе.

\*\* При отсутствии эффекта производится замена через 3–4 суток на препарат второго эмпирического выбора.

## Список литературы / References

- Negrini TC, Koo H, Arthur RA. Candida-Bacterial Biofilms and Host-Microbe Interactions in Oral Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1197:119–141. doi: 10.1007/978-3-030-28524-1\_10. PMID: 31732939.
- Coco BJ, Bagg J, Cross LJ, Jose A, Cross J, Ramage G. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2008 Oct; 23(5):377–83. doi: 10.1111/j.1399-302X.2008.00439.x. PMID: 18793360.
- Bertolini M, Dongari-Bagtzoglou A. The Relationship of *Candida albicans* with the Oral Bacterial Microbiome in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1197:69–78. doi: 10.1007/978-3-030-28524-1\_6. PMID: 31732935.
- Khan I, Ahmad T, Manzoor N, Rizvi MA, Raza U, Premchandani S. Evaluating the role of local host factors in the candidal colonization of oral cavity: A review update. *Natl J Maxillofac Surg.* 2020 Jul-Dec; 11(2):169–175. doi: 10.4103/njms.NJMS\_161\_20. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33897176; PMCID: PMC8051668.
- De-La-Torre J, Quindós G, Marcos-Arias C, Marichalar-Mendia X, Gainza ML, Eraso E, Acha-Sagredo A, Aguirre-Urizar JM. Oral *Candida* colonization in patients with chronic periodontitis. Is there any relationship? *Rev Iberoam Micol.* 2018 Jul-Sep; 35(3):134–139. doi: 10.1016/j.riam.2018.03.005. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30082174.
- Nishimaki F, Yamada SI, Kawamoto M, Sakurai A, Hayashi K, Kurita H. Relationship Between the Quantity of Oral *Candida* and Systemic Condition/Diseases of the Host: Oral *Candida* Increases with Advancing Age and Anemia. *Mycopathologia.* 2019 Apr; 184(2):251–260. doi: 10.1007/s11046-019-00326-x. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30825055
- Yamamoto T. [Oral candidiasis: clinical features and control]. *Rinsho Byori.* 2010 Oct; 58(10):1027–34. Japanese. PMID: 21077293
- Javed F, Al-Kheraif AA, Kellestarian SV, Vohra F, Romanos GE. Oral *Candida* carriage and species prevalence in denture stomatitis patients with and without diabetes. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017 Apr-Jun; 31(2):343–346. PMID: 28685534.
- Dilhari A, Weerasekera MM, Siriwardhana A, Maheshika O, Gunasekara C, Karunathilaka S, Nagahawatte A, Fernando N. Candida infection in oral leukoplakia: an unperceived public health problem. *Acta Odontol Scand.* 2016 Oct; 74(7):565–569. doi: 10.1080/00016357.2016.1220018. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27538681.
- Ушаков Р.В., Царев В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии. Принципы и алгоритмы. М.: Практическая медицина, 2019. 240 с. Ushakov R.V., Tsarev V.N. Antimicrobial therapy in dentists. Principles and algorithms. M.: Practical medicine, 2019. 240 p.
- Модина Т.Н., Мамаева Е.В., Абдрахманов А.К., Гильфанов Б.Р., Ильинская О.Н. Идентификация грибов рода *Candida* при воспалительных заболеваниях пародонта. *Клиническая стоматология.* 2019;1(69):20–23. Modina T.N., Mamaeva E.V., Abdrahmanov A.K., Gilfanov B.R., Il'inskaya O.N. Identifying *Candida albicans* of inflammatory periodontal diseases. *Clinical dentistry.* 2019;1(69):20–23.
- Lei J, Xu J, Wang T. In vitro susceptibility of *Candida* spp. to fluconazole, itraconazole and voriconazole and the correlation between triazoles susceptibility: Results from a five-year study. *J Mycol Med.* 2018 Jun; 28(2):310–313. doi: 10.1016/j.mycmed.2018.03.005. PMID: 29685520.
- He C, Song Y, Chang XK. [Pathogenicity and drug-resistance analysis of *Candida glabrata* in patients with oral candidiasis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020 Jun 16;100(23):1778–1782. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200302-00555. PMID: 32536122
- Ипполитов Е.В., Диденко Л.В., Царев В.Н. Особенности морфологии биопленки пародонта при воспалительных заболеваниях десен (хронический катаральный гингивит, хронический пародонтит, кандида-ассоциированный пародонтит) по данным электронной микроскопии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2015;12(60):59–64. Ippolitov E.V., Didenko L.V., Tsarev V.N. Features of the morphology of the periodontal biofilm in inflammatory gum diseases (chronic catarrhal gingivitis, chronic periodontitis, candida-associated periodontitis) according to electron microscopy. *Clinical laboratory diagnostics.* 2015;12(60):59–64.
- Hu L, He C, Zhao C, Chen X, Hua H, Yan Z. Characterization of oral candidiasis and the *Candida* species profile in patients with oral mucosal diseases. *Microb Pathog.* 2019 Sep; 134:103575. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103575. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31175972.

Статья поступила / Received 09.09.21  
Получена после рецензирования / Revised 12.09.21  
Принята в печать / Accepted 12.09.21

#### Информация об авторах

**Р. В. Ушаков**<sup>1</sup>, д. м. н., проф., зав. кафедрой общей и хирургической стоматологии  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4821-1758>  
SPIN-код: 3053-3900, AuthorID: 701309

**В. Н. Царев**<sup>2</sup>, д. м. н., проф., заслуженный работник высшей школы РФ, директор  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>  
SPIN-код: 638394, AuthorID: 638394

**Т. В. Ушакова**<sup>1</sup>, к. м. н., доцент кафедры общей и хирургической стоматологии  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4957-6831>  
SPIN-код: 5565-1581, AuthorID: 742704

**Т. В. Царева**<sup>2</sup>, к. м. н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9571-0520>  
SPIN-код: 2028-8404, AuthorID: 1041352

**Ф. Р. Ушаков**<sup>2</sup>, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4957-6831>  
SPIN-код: 1500-3971, AuthorID: 1064999

**Р. В. Завадский**<sup>2</sup>, к. м. н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-4120>  
SPIN-код: 2566-7205, AuthorID: 838397

**Н. Б. Елисева**<sup>1</sup>, к. м. н., доцент  
ORCID: <https://orcid.org/0000-000317494361>

<sup>1</sup> Кафедра общей и хирургической стоматологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

<sup>2</sup> Лаборатория молекулярно-биологических исследований НИМСИ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

#### Контактная информация:

Ушаков Рафаэль Васильевич, E-mail: [rafaelu@mail.ru](mailto:rafaelu@mail.ru)

#### Author information

**Ushakov Rafael V.**<sup>1</sup>, DSc, Professor, Chief of the department of common and surgical  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4821-1758>  
SPIN: 3053-3900, AuthorID: 701309

**Tsarev Viktor N.**<sup>2</sup>, DSc, Professor, Director Of Scientific Research Medical-Dental Institute  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>  
SPIN: 8180-4941, AuthorID: 638394

**Ushakova Tatyana V.**<sup>1</sup>, PhD, associate professor, Department of common and surgical dentistry  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4957-6831>  
SPIN: 5565-1581, AuthorID: 742704

**Tsareva Tatyana V.**<sup>2</sup>, PhD, associate professor of of the department of microbiology, virology, immunology  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9571-0520>  
SPIN-код: 2028-8404, AuthorID: 1041352

**Ushakov Aleksey R.**<sup>2</sup>, PhD, senior researcher, Laboratory of molecular biological research NIMSI  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4957-6831>  
SPIN: 1500-3971, AuthorID: 1064999

**Zavadsky Roman V.**<sup>2</sup>, PhD, associate professor of of the department of microbiology, virology, immunology  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-4120>  
SPIN: 2566-7205, AuthorID: 838397

**Eliseeva Nanalia B.**<sup>1</sup>, PhD, associate professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-000317494361>

<sup>1</sup> Department of General and Surgical Dentistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup> Laboratory of Molecular Biological Research of NIMSI, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov» Moscow, Russia

#### Contact information

Ushakov Rafael V. E-mail: [rafaelu@mail.ru](mailto:rafaelu@mail.ru)

**Для цитирования:** Ушаков Р. В., Царев В. Н., Ушакова Т. В., Царева Т. В., Ушаков А. Р., Завадский Р. В., Елисева Н. Б. Системная противогрибковая терапия пациентов с микозами слизистой оболочки рта и пародонта кандидозной этиологии. Медицинский алфавит. 2021; (24):70-76. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-24-70-76>

**For citation:** Ushakov R. V., Tsarev V. N., Ushakova T. V., Tsareva T. V., Ushakov A. R., Zavadsky R. V., Eliseeva D. N. Systemic antifungal therapy of patients with mycosis of the oral mucosa and periodontal candida etiology. Medical alphabet. 2021; (24):70-76. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-24-70-76>



14–16 октября 2021



# CADEX 2021

## V МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА

Профессиональное событие в сфере стоматологии Казахстана и Центральной Азии.

Организаторы: DENTAL FORUM (Республика Казахстан), ВК «DENTALEXPO» (Россия).

#### Время работы выставки:

14 октября, 10:00 - 18:00

15 октября, 10:00 - 18:00

16 октября, 10:00 - 15:00

#### Заезд экспонентов:

13 октября 2021

#### Место проведения:

ВЦ «Атакент», 11-й павильон,

г. Алматы, ул. Тимирязева 42