

Лечение грибковых стоматитов у пациентов, использующих съемные зубные протезы

Р. В. Ушаков, д.м.н. проф., зав. кафедрой стоматологии¹

В. Н. Царев, д.м.н., проф., директор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии²

А. М. Рассадин, к.м.н., доцент кафедры стоматологии¹

Т. В. Ушакова, к.м.н. доцент кафедры стоматологии¹

Н. И. Пакшин, к.м.н. врач-стоматолог¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

²Научно исследовательский медико-стоматологический институт ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Treatment of fungal stomatitis in patients using removable teeth prosthesis

R. V. Ushakov, V. N. Tsaryov, A. M. Rassadin, T. V. Ushakova, N. I. Pakshin

Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education; Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov; Moscow, Russia

Резюме

Частота развития протезного кандидозного стоматита остается на высоком уровне. В статье освещены основные микроорганизмы протезного ложа и поверхности акрилового съемного протеза, показана роль грибов рода *Candida* в развитии протезного стоматита. Приводится алгоритм комплексного лечения кандидозного стоматита у пациентов, использующих съемные зубные протезы, и обосновывается его эффективность.

Ключевые слова: кандидозный стоматит, съемный зубной протез, лечение грибкового стоматита.

Summary

The frequency of development of prosthetic candidiasis stomatitis remains at a high level. The article highlights the main microorganisms of the prosthetic bed and the surface of an acrylic removable prosthesis, the role of *Candida* fungi in the development of prosthetic stomatitis is shown. The algorithm of complex treatment of candidal stomatitis in patients using removable dentures is described and its effectiveness is justified.

Key words: candidiasis stomatitis, removable denture, treatment of fungal stomatitis.

Распространенность кандидоза в мире колеблется от 7 до 69 % взрослого населения [9]. Возрастные особенности и зачастую отсутствие навыков удаления зубного налета с поверхности протеза и естественных зубов приводят к условиям, когда слизистая оболочка рта становится более восприимчивой к оппортунистической инфекции: как бактериальной, так и грибковой [4]. Рост частоты кандидозов в последние десятилетия связан, помимо увеличения числа возрастных людей, с ростом числа пациентов с ослабленным иммунитетом, например, онкологических больных, получающих химиотерапию, имеющие вирусные инфекции, включая вирус иммунодефицита человека [6]. Возникновению и распространению кандидоза способствуют также различные сопутствующие заболевания.

Поверхность съемного протеза, особенно базис съемного протеза, имеет пункты ретенции питательных веществ

и является своеобразным инкубатором для таких видов, как *Candida albicans* [3, 5]. Если у молодых людей *Candida albicans* встречается во рту в более 45 % случаев [8], то при пользовании съемным протезом носителями грибов — в 60–100 % [11, 13]. Характеристики поверхности базиса протеза, например, гидрофобность, обычно признаются одним из факторов, способствующих адгезии микроорганизмов, и является решающим моментом в развитии биопленки [12]. *Candida albicans* — биопленки часто связаны с возникновением «протезного» стоматита [12], реже стоматит вызывают грибы *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis* [16].

Candida присутствует во рту в двух различных формах: как в виде планктонных клеток (*blastopores*, *blastoconidia*), так и организованной биопленке. Плохая гигиена рта, отказ снимать протезы во время сна и плохая чистка протеза позволяют

накапливаться биопленкам [6, 7, 17]. Было признано, что, в отличие от стоматологических биопленок, биопленки, которые образуются на протезных материалах, содержат гораздо больше дрожжей [14]. Кроме того, *Candida* встречается в форме смешанных биопленок в сочетании со стафилококком и стрептококком во время протезной и катетерной инфекций [4]. Многие факторы влияют на адгезию биопленки при формировании кандидоза на акриловой поверхности. К ним относятся: качество внутренней поверхности протеза, слизистая пленка, гидрофобные и электростатические взаимодействия, рецепторы лиганд и пр. [13, 15] Кроме этого, важнейшим шагом в развитии грибковой инфекции является приверженность *Candida albicans* эпителиальным клеткам хозяина [15, 16]. Это важно для колонизации и последующей индукции других заболеваний слизистой оболочки. Кроме

Таблица 1
**Частота выделения основных таксонов микробиоты со слизистой оболочки протезного
ложа при первичном обследовании пациентов**

Таксоны микроорганизмов	1 группа n = 58	2 группа n = 17	3 группа n = 45
<i>Actinomyces</i> spp.	23 (39,6%)	5 (29,4%)	12 (26,7%)
<i>Aspergillus</i> spp.	6 (10,3%)	2 (11,7%)	0
<i>Candida</i> spp.	56 (94,9%)	9 (52,9%)	5 (11,1%)
<i>Corynebacterium</i> spp.	17 (29,3%)	5 (29,4%)	21 (46,7%)
<i>Lactobacillus</i> spp.	12 (20,7%)	3 (17,6%)	8 (17,8%)
<i>Enterococcus</i> spp.	14 (24,2%)	4 (23,5%)	7 (15,5%)
<i>Streptococcus</i> spp.	48 (82,8%)	16 (94,1%)	43 (95,5%)
<i>Staphylococcus</i> spp.	17 (29,3%)	9 (52,9%)	14 (31,1%)
<i>Bacillus</i> spp.	14 (24,2%)	5 (29,4%)	0
<i>Bacteroidaceae</i>	14 (31,1%)	10 (58,8%)	16 (35,6%)
<i>Fusobacteriaceae</i>	21 (36,2%)	9 (52,9%)	14 (31,1%)
<i>Peptostreptococcaceae</i>	9 (15,5%)	4 (23,5%)	14 (31,1%)
<i>Clostridium</i> spp.	3 (5,1%)	4 (23,5%)	0
<i>Enterobacteriaceae</i>	9 (32,8%)	11 (64,7%)	5 (11,1%)

того, сообщалось, что старение акриловых материалов может привести к значительному увеличению адгезии *Candida albicans* [10]. Распространенность «протезного» стоматита в зависимости от вида и давности протеза колеблется от 6,5 до 71,2% [1].

Целью работы явилась разработка алгоритма лечения кандидоза протезного ложа у пациентов, пользующихся съемными зубными протезами.

Материал и методы

В клиничко-лабораторную часть исследования были включены 120 человек, обратившихся по поводу полного отсутствия зубов на одной или обеих челюстях, в возрасте от 41 до 76 лет.

Все обследованные пациенты были разделены на три группы:

- первая группа — пациенты, имеющие клинические признаки кандидоза слизистой оболочки рта, подтвержденного микробиологически — 58 человек;
- вторая группа — пациенты, имеющие острые и хронические повреждения слизистой оболочки протезного ложа, без признаков кандидоза — 17 человек;
- третья группа (контрольная) — пациенты, не имеющие изменений слизистой оболочки протезного ложа — 45 человек.

Эффективность проведенного лечения оценивали по следующим параметрам: 1) наличие клинических признаков кандидоза до и после лечения;

2) результаты микробиологического исследования слизистой оболочки в области протеза на наличие грибов рода *Candida*; 3) субъективные ощущения пациента при использовании предложенных схем лечения.

При проведении исследований грибов использовали количественный способ выявления обсемененности грибами по алгоритму, разработанному на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии МГМСУ. В соответствии с данным алгоритмом стандартный ватный тампон после забора материала со слизистой оболочки полости рта пациента, протезного ложа или поверхности протеза, прилегающей к слизистой оболочке, вносили в 1 мл среды АС (фирмы Oxoid). Секторальный посев осуществляли на селективную питательную среду — агар Сабуро с 1-процентным дрожжевым гидролизатом и антибиотиком ампиоксом в концентрации 2500 мг/л для подавления возможной сопутствующей бактериальной микрофлоры. Далее культуральное исследование выделенных культур проводили по схемам, принятым в медицинской микологии. Полученные результаты обсемененности выражали через десятичный логарифм колониеобразующих единиц (lg КОЕ) в 1 мл.

После предварительной идентификации выделенных изолированных колоний и их подсчета в секторах на поверхности среды Сабуро выделяли чистые культуры дрожжевых грибов. Культивирование грибов осуществлялось в аэробных условиях в термостате в течение 24 часов при темпера-

туре 37 °С, после чего от 1 до 5 суток в условиях комнатной температуры.

Биохимическую идентификацию выделенных культур дрожжевых грибов проводили стандартным методом с применением среды Гисса с набором углеводов в присутствии индикатора бромтимолового синего.

Результаты исследования

При микробиологическом исследовании протезного ложа в диагностически значимом количестве выделены представители 14 таксонов микроорганизмов в первой и второй группах и несколько меньше, 11 таксонов — в третьей группе пациентов.

В группе 1 доминирующим патогеном, без сомнения, были дрожжевые грибы, которые выделены у 95% пациентов, что явилось основанием для подтверждения диагноза кандидозного стоматита (табл. 1). Кроме того, в этой группе у 10% пациентов выделяли представителей мицелиальных грибов рода *Aspergillus* и почти у 40% — актиномицетов. В группе 2 дрожжевые грибы выделены у половины пациентов, а аспергилл — у 10%, что достоверно отличалось от группы 3. В группе 3 выделение актиномицетов отмечали у четверти пациентов, а *Candida* — у 10%, что можно считать вариантом нормы для пациентов с зубными протезами. Кроме того, у 1/5 пациентов группы 1 была увеличена частота выделения энтерококков и бацилл, у 1/3 — энтеробактерий. Выявленные признаки дисбиоза сопровождались снижением частоты выделения ряда важных стабилизирующих видов в группе 1, в частности, *Corynebacterium* spp. (до 29%), альфа-зеленящих стрептококков (до 82%), пептострептококков (до 13%).

В группе 2 наблюдался дисбиотический сдвиг, более выраженный в сторону факультативно- и облигатно-анаэробной бактериальной флоры. Отмечена высокая частота выделения стафилококков (53%), бактероидов (59%), фузобактерий (53%), клостридий (23%) и энтеробактерий (64%).

В группе 3 не выявлено каких-либо дисбиотических сдвигов. Представители основных стабилизирующих видов определялись у большинства пациентов; аспергиллы, бациллы, клостридии не выявлялись, а наход-

ки грибов *Candida*, энтеробактерий можно расценивать как единичные случаи (не более 11 %).

При микробиологическом исследовании поверхности акрилового протеза, прилегающей непосредственно к слизистой оболочке полости рта, в диагностически значимом количестве также были выделены представители 14 таксонов микроорганизмов в первой и второй группах и несколько меньше: –11 таксонов в третьей группе пациентов. Принципиальных отличий частоты выделения по сравнению с данными микробиологического исследования протезного ложа, представленными в предыдущем разделе, мы не отметили.

В группе 1 доминирующим патогенным также были дрожжевые грибы, которые выделены со 100 % протезов, главным образом представители вида *C. albicans*.

Кроме того, в этой группе у 10 % пациентов выделяли представителей мицелиальных грибов рода *Aspergillus* и почти у 32 % — актиномицетов (табл. 2). В группе 2 дрожжевые грибы выделены у половины пациентов, а *Aspergillus* — у 5 %, что достоверно отличалось от группы 3. В группе 3 выделение актиномицетов отмечали у четверти пациентов, а *Candida* — у 13 %, что можно считать вариантом нормы для пациентов с зубными протезами.

Таким образом, полученные результаты общности микробного состава на слизистой оболочке протезного ложа и поверхности протеза, прилегающей к ней, позволяют заключить, что под протезом на слизистой оболочке формируется полимикробная биопленка, которая колонизируется приоритетными патогенами. В группе 1 — это грибы рода *Candida*, частично — *Aspergillus*. В группе 2 — это смешанная факультативно-и облигатно-анаэробная бактериальная флора. В группе 3 — преимущественно представители нормальной микрофлоры слизистой оболочки полости рта.

Для определения влияния возраста протеза на развитие кандидоза мы провели количественную оценку микробной обсемененности грибковой и бактериальной флорой у пациентов с разными сроками эксплуатации акриловых протезов (табл. 2).

Для оценки контаминации дрожжевыми грибами съемных протезов пациентов первой группы проведена

Таблица 2
Количественная характеристика микрофлоры в динамике клиничко-лабораторных исследований протезов у пациентов

Количественные параметры (исходные)	1 группа n = 58	2 группа n = 17	3 группа n = 45
Дрожжевая микрофлора	5,1 ± 0,4	3,5 ± 0,3	Не учитывается
Бактериальная микрофлора	5,4 ± 0,5	6,2 ± 0,5	5,1 ± 0,5
Количественные параметры (через 6 месяцев)	1 группа n = 17	2 группа n = 17	3 группа n = 21
Дрожжевая микрофлора	5,9 ± 0,3**	5,1 ± 0,4**	3,3 ± 0,5**
Бактериальная микрофлора	5,7 ± 0,5	7,4 ± 0,5**	5,8 ± 0,5
Количественные параметры (через 12 месяцев)	1 группа n = 15	2 группа n = 12	3 группа n = 15
Дрожжевая микрофлора	6,7 ± 0,5**	5,4 ± 0,4	5,2 ± 0,5**
Бактериальная микрофлора	6,8 ± 0,5**	7,8 ± 0,5	7,0 ± 0,5**

их оценка на поверхности конструкций, которые эксплуатировались не менее полугод, год, два и более лет. На поверхности протеза, прилегающей к слизистой оболочки рта, со сроком использования шесть месяцев наблюдали статистически достоверное высокое количество дрожжевой флоры до 5,9 (10⁶ КОЕ), в то время как бактериальная флора соответствовала указанной выше. По истечении года отмечалось максимальное количество дрожжевых грибов — 6,7 (приближалось к 10⁷ КОЕ). Статистически достоверно увеличивалась также и бактериальная обсемененность — 6,8 (почти 10⁷ КОЕ). Эта тенденция сохранялась и далее.

Исходя из целей нашей работы, дальнейшее наблюдение и комплексное лечение проводилось пациентам, входящим в первую группу. Остальные пациенты также получали ортопедическое лечение в полном объеме. Комплексное лечение пациентов с клинически и микробиологически подтвержденным *Candida*-ассоциированным смешанным протезным стоматитом включало в себя проведение противогрибкового и антибактериального лечения, которое заключалось в назначении флюконазола (как препарата, рекомендованного в лечении кандидозного стоматита) по схеме 14 суток по 100 мг (назначался пациентам всех подгрупп). Пациенты были произвольно разделены на три подгруппы. Пациентам первой подгруппы назначались полоскания раствором хлоргексидина 0,05 %. Пациентам второй подгруппы (20 человек) назначали гель, содержащий хлоргексидин 0,6 % местно на пораженную область протезного ложа. Для этого гель дважды в день наносили на поверхность протезного ложа и смазывали им внутреннюю поверхность

зубного протеза. Пациенты третьей подгруппы (21 человек) использовали адгезивную двухслойную стоматологическую пленку «Диплен-дента Х», которая два раза в сутки наклеивалась на зону поражения утром под протез. Учитывая данные, полученные при микробиологическом исследовании материала с поверхности и соскоба съемного протеза, в частности, высокую степень обсемененности грибами, а также его недостаточную фиксацию у большинства пациентов и др. у всех пациентов с подтвержденным кандидозом, произведено ортопедическое лечение, которое состояло в замене зубных протезов.

Вместе с тем подавляющее число пациентов (54 из 58–93,1 %) не могли не пользоваться протезом (главным образом беспокоила эстетическая сторона вопроса). В связи с этим старый съемный протез подвергался обработке, которая включала в себя (после механической чистки щеткой) обработку в ультразвуковой ванне «Ультра ЭСТ-ФСМ» («Геософт», Россия) с использованием раствора «Авансепт» (ЗАО «ТПК Техноэкспорт», Россия) в течение 10 минут с последующим тщательным ополаскиванием водой. Как показали наши исследования, количество грибковой и бактериальной микрофлоры на поверхности обработанного протеза начинало увеличиваться только спустя четыре недели. Этого времени было вполне достаточно для изготовления нового протеза.

Припасовка (коррекция) вновь изготовленного протеза осуществлялась после стихания воспалительного процесса, как правило, через 10–14 суток после начала специфического медикаментозного лечения. Ортопедическое лечение проводилось одновременно с медикаментозным лечением.

Таблица 3
Степень обсемененности дрожжевыми грибами у пациентов с кандидозным стоматитом в зависимости от вида лечения (подгруппы 1, 2, 3)

Степень обсемененности дрожжевыми грибами	До лечения, абс. (%)	После лечения (сохранение выделения 10 ² -3)		
		1-я подгруппа n = 17	2-я подгруппа n = 20	3-я подгруппа n = 21
Минимальная — 10 ² -3	12 (20,7)	2 (3,4)	1 (1,7)	0
Умеренная — 10 ⁴ -5	31 (53,4)	3 (5,2)	1 (1,7)	0
Высокая — более 10 ⁵	15 (25,9)	4 (6,9)	2 (3,4)	1 (1,7)
Всего	58 (100,0)	9 (15,5)	4 (6,9)	1 (1,7)

Установлено, что жалобы, связанные с кандидозом полости рта, подверглись существенному регрессу. Так, в подгруппах пациентов, которые помимо флюконазола использовали гель и пленку «Диплен-дента Х» с хлоргексидином, уже на третья сутки отсутствовали жалобы на болезненные ощущения слизистой оболочки под протезом, жжение, зуд слизистых оболочек под съемными протезами как до, так и после еды. Были отмечены отдельные побочные эффекты применения флюконазола, в частности, такие симптомы, как боль в животе, диарея, тошнота, метеоризм, сыпь на коже, которые прекращались после завершения приема флюконазола — у трех пациентов (5,6%).

Отчетливая динамика прослеживается при анализе жалоб на болезненные ощущения слизистой оболочки под протезом. В результате осмотров пациентов, которые проводили до и после комплексного лечения, улучшение местной клинической картины было у всех пациентов, и уменьшение и исчезновение симптоматики кандидоза полости рта отмечалось при всех вариантах лечения, однако наибольший эффект был выявлен при комплексном лечении, включавшем противогрибковую терапию флюконазолом и местное применение пленки «Диплен-дента Х». Вместе с тем незначительная доля пациентов (от 4,8 до 10,0%) отмечали сохранение болезненных ощущений, зуда, жжения в языке, что, вероятно, связано не столько с кандидозным поражением слизистой оболочки рта, сколько с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и нервной системы, при которых возможно развитие глоссалгии. Данные симптомы практически исчезали через 3–6 месяцев после лечения.

Важным, на наш взгляд, является и возможность пользования протезом во время лечения. При использова-

нии пленки пользовались протезом 20 из 21 пациента (95,2%), в то время как в первой подгруппе — 52,9%, а во второй — 60,0%.

Важным показателем является, на наш взгляд, различие степени колонизации или количественной обсемененности. Используя рекомендации А. С. Носика, впервые предложенные при *Candida*-ассоциированном пародонтите [2], мы разделили все находки дрожжевых грибов на три категории по степени обсемененности: минимальную 10²⁻³, умеренную — 10⁴⁻⁵, высокую — более 10⁵ КОЕ. Полученные данные, в том числе в связи с результатами лечения пациентов в подгруппах, представлены в табл. 3.

Минимальная степень обсемененности, которая формально является основанием для постановки диагноза кандидоза (10²⁻³ КОЕ), выявлена у 1/5 части всех пациентов. После реализации схем лечения, установленных для первой и второй подгрупп, только у двух и одного пациента (то есть в 3,4 и 1,7%) соответственно сохранялось выделение дрожжевых грибов в диагностически значимом количестве. В тоже время в подгруппе 3, где при лечении использовали весь предложенный комплекс (флюконазол перорально и «Диплен-дента Х» с хлоргексидином местно), дрожжевые грибы не обнаружены.

Таким образом, предложенный алгоритм комплексного лечения, включающий применение противогрибкового препарата флюконазол в сочетании с местным применением пленки «Диплен-дента Х», обеззараживание старого съемного протеза на период изготовления нового и изготовление нового протеза, позволяет получить положительный клинический эффект в лечении кандидозного протезного стоматита.

Список литературы

- Ножницкая Я. М. Комплексная диагностика и лечение кандидоза полости рта, обусловленного зубными протезами, на фоне дисбактериоза: Дисс. ... канд. мед. наук / Я. М. Ножницкая. — М., 2007. — 165 с.
- Носик А. С. Разработка методов лабораторной диагностики и лечения кандидоза ассоциированного пародонтита: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук / А. С. Носик. — М., 2004. — 25 с.
- Ростока Д. Адаптация *Candida albicans* к пластмассовой поверхности при коррекции съемных протезов / Д. Ростока, Ю. Кройха, В. Кузнецова, А. Рейнис, Р. Трейман, Т. Юковская, А. Банка // Стоматология. — 2004. — Т. 83. — № 5. — С. 14–16.
- Сударикова С. В. Совершенствование методов лабораторной диагностики и обоснование терапии кандидоза слизистой оболочки полости рта: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук / С. В. Сударикова. — М., 2013. — 25 с.
- Acosta-Torres L. S. Biocompatible metal-oxide nanoparticles: nanotechnology improvement of conventional prosthetic acrylic resins / L. S. Acosta-Torres, L. M. Lopez-Marín, R. E. Nunez-Anita, et al // J Nanomaterials. — 2011. — ID 941561.
- Bhat V. Prevalence of *Candida* associated denture stomatitis (CADS) and speciation of *Candida* among complete denture wearers of south west coastal region of Karnataka / V. Bhat, S. M. Sharma, V. Sheffy, et al // NUJHS. — 2013. — N3. — P. 59–63.
- Cruz P. C. The effectiveness of chemical denture cleansers and ultrasonic device in biofilm removal from complete dentures / P. C. Cruz, I. M. Andrade, A. Peracini, et al // J Appl Oral Sci. — 2011. — N19. — P. 668–673.
- Farah C. S. Oral fungal infections: an update for the general practitioner / C. S. Farah, N. Lynch, M. J. McCullough // Aust Dent J. — 2010. — N55. — P. 48–54.
- Felton D. Evidence-based guidelines for the care and maintenance of complete dentures: A publication of the American College of Prosthodontists / D. Felton, L. Cooper, I. Duquay, et al // J Am Dent Assoc. — 2011. — N142. — P. 1–20.
- Hahnel S. *Candida albicans* biofilm formation on soft denture liners and efficacy of cleaning protocols / S. Hahnel, M. Rosentritt, R. Burgers, et al // Gerodontology. — 2012. — N29. — P. 383–391.
- Kanaguchi N. Effects of salivary protein flow and indigenous microorganisms on initial colonization of *Candida albicans* in an in vivo model / N. Kanaguchi, N. Narisawa, T. Ito, et al // BMC Oral Health. — 2012. — N12. — P. 36.
- Lazarin A. A. *Candida albicans* adherence to an acrylic resin modified by experimental photopolymerised coatings: an in vitro study / A. A. Lazarin, C. A. Zamperini, C. E. Vergani, et al // Gerodontology. — 2014. N31. — P. 25–33.
- Loster B. W. Mycological analysis of the oral cavity of patients using acrylic removable dentures / B. W. Loster, J. Loster, A. Wieczorek, et al // Gastroenterol Res Pract. — 2012. — ID 951572.
- Offenbacher S. Impact of tooth loss on oral and systemic health / S. Offenbacher, S. Barros, Altarawneh, J. D. Beck, et al // J Gen Dent. — 2012. — N6. P. 494–500.
- Petrovic M. Therapeutic alternatives of natural compounds in treatment of *Candida*-associated denture stomatitis / M. Petrovic, M. Kostic, M. Kostic, et al // Acta Med Medianae. — 2014. — N53. — P. 73–79.
- Silva M. M. Comparison of denture microwave disinfection and conventional antifungal therapy in the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical study / M. M. Silva, E. G. O. Mima, A. L. Colombo, et al // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. — 2012. — N114. — P. 469–479.
- Williams D. W. *Candida* biofilms and oral candidosis: treatment and prevention / D. W. Williams, T. Kuriyama, S. Silva, et al // Periodontology 2000. — 2011. — N55. — P. 250–265.

