

КАНДИДОЗ ПОЛОСТИ РТА

САХАРУК Н.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Представлены исторические сведения о кандидозной инфекции, охарактеризованы различные представители грибов рода *Candida* семейства *Cryptococcaceae*, с учетом их видовой распространенности. Описана морфология грибов рода *Candida*, характерные биохимические свойства, частота встречаемости во внешней среде и различных средах организма человека. Освещается роль эндогенных и экзогенных причин возникновения кандидоза, а также факторы им сопутствующие. Указаны клинические классификации микозов, общепринятые диагностические критерии, этапы лабораторного исследования с учетом микроскопии патологического материала, посевов на специальные среды, идентификации чистой культуры, использование серологических реакций. Описаны основные принципы лечения орального кандидоза, предлагаются схемы наиболее рационального лечения данного заболевания с использованием средств для местной и общей терапии орального кандидоза. Приведены классификации современных антимикотических препаратов.

Ключевые слова: *Candida albicans*, кандидоз.

Abstract. Historic data about Candidiasis are performed. Different representatives of *Candida* species spreading of the *Cryptococcaceae* family are characterized. Morphology, typical biochemistic property, frequency of the appearance in external environment and in the human organism of *Candida* is described. Endogenous and exogenous causes of Candidiasis are elucidated. Clinical classification of mycosis, typical diagnostic criterions, laboratoric investigation stages (microscopy of the pathological material, serologic reaction using) are showed. Modern treatment basic principles of the oral candidiasis, schemes of the treatment by means of drugs for general and local therapy of the oral candidiasis are described. Classification of the modern antimycotic drugs are performed.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, г.Витебск, ул. П.Бровки, д.17, корп.4, кв.30

Первые сведения о кандидозе связаны с поражением слизистой оболочки полости рта. Упоминание об этом можно найти у Гиппократата. Кандидозные поражения слизистой оболочки описывались под различными названиями. Наиболее распространены из них в старой отечественной литературе – молочница, в немецкой *Soor*, во французской – *muguet*, *oidiomycosis*, в английской и американской – *thrush*, *moniliasis*, *candidosis*, *candidosis*. Современное общепринятое название дается по имени возбудителя – «кандидоз». Впервые предположение о патогенности гриба *Candida* высказал В. Langenbeck (1838), наблюдавший поражения глотки, пищевода и толстой кишки. Более определенно патогенности гриба *Candida* высказался М. Berg (1846-1848). Принадлежность возбудителя к растительному миру была установлена С. Robin (1853), им же было дано первое название возбудителю [1].

Кандидоз – это хроническая антропонозная оппортунистическая грибковая инфекция возникает, как правило, у людей со сниженным иммунитетом, отличается полиморфизмом проявлений – от бессимптомного кандидоносительства до генерализованных форм. Прогноз неблагоприятен при диссеминированных и генерализованных формах кандидоза, кандидемии, энцефалите, менингите, эндокардите, кандидозном целлюлите, простатите и кандидозе межпозвоночных дисков [2].

Возбудители – условно- патогенные дрожжеподобные грибы рода *Candida* семейства *Cryptococcaceae*.

Они относятся к несовершенным грибам дейтеромицетам, которые составляют самостоятельный род, насчитывающий около 150 видов [2]. *Candida albicans* среди всех видов грибов этого рода составляет 62-93%. В последние годы всё чаще возбудителями кандидоза становятся: *C. tropicalis* (5%), *C. krusei* (10,6%),

C. Stellatoidea, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. Rugosa* (около 3%), *C. parapsiliosis* около (3%), [3].

Иногда грибы рода *Candida* spp. вызывают заболевание в сочетании с другими видами грибов, бактериями, вирусами, простейшими [4].

По данным ВОЗ, до 20% населения мира хотя бы раз перенесли различные формы кандидоза. В США *Candida* занимает четвертое место после *S. aureus*, *S. epidermidis* и *Enterococcus* spp. среди наиболее часто выделенных из крови возбудителей и первое место по смертности от внутрибольничных септических состояний [5].

Грибы рода кандиды – это одноклеточные микроорганизмы, аэробы, относительно большой величины, округлой формы, относящиеся к условно-патогенным организмам. Способы образовывать псевдомицелий – нити из удлиненных клеток, бластоспоры или клетки – почки, сидящие на перетяжках псевдомицелий, и хламидоспоры – споры с плотной двойной оболочкой.

Характерны биохимические свойства: способность расти при температуре 30-37°C, оптимальная среда существования при pH= 5,8-6,5, но грибы длительно переносят и резкокислые среды, а хорошо растут на нейтральных и слабокислых средах, способность ферментировать и

ассимилировать углеводы; тип дыхания аэробный; тропизм к тканям, богатым гликогенам, т.е. обладает гликофилией [2,6].

Первая встреча с грибами рода *Candida* происходит нередко в первые часы и дни жизни, а по ряду данных и внутриутробно. Возможность внутриутробного инфицирования плода подтверждается обнаружением грибов в околоплодной жидкости, плаценте, оболочках пуповины. В дальнейшем заражение новорождённых осуществляется разными путями: в период прохождения через родовые пути, со слизистой оболочки рта, с кожи соска при кормлении, кожи рук при уходе. Грибы рода *Candida* могут попадать в организм человека с предметов домашнего обихода, посуды, а также с пищей.

Выявлено значительное обсеменение этими грибами сырого мяса, молочных продуктов, особенно творожных сырков, творога, сметаны, а также овощей и фруктов. Источником кандидозной инфекции, помимо носителей и больных кандидозом людей, могут быть домашние животные, особенно молодняк: телята, котята, жеребята, а также домашняя птица [7].

Патогенез

Грибы этого рода свободно сапрофитируют в организме человека. Высока частота их носительства на слизистой полости рта (46-52%), в фекалиях (80%), а также во влагалище (12,7%), особенно в последнем триместре беременности (30-86%) [2]. Решающая роль в патогенезе кандидозной инфекции принадлежит не столько возбудителю, сколько состоянию макроорганизма. К факторам патогенности у грибов рода кандиды относятся секреция протеолитических ферментов и гемолизинов, дерматонекротическая активность и адгезивность (способность прикрепляться к клеткам эпителия). Все факторы, способствующие активизации вирулентности условно- патогенных грибов рода кандиды, можно разделить на три группы:

а) факторы окружающей среды экзогенные, способствующие проникновению грибов в организм (местные факторы - химические и механические, нарушающие целостность кожных покровов и слизистой оболочки полости рта: плохо подогнанные зубные протезы, острые края зубов, зубной камень, корни, химические ожоги мышьяковистой пастой, формалином, резорцином, ожоги электрическим током при проведении электрофорезом).

б) эндогенные факторы в патогенезе кандидоза играют важную роль, к ним относятся: наличие приобретённой или врождённой иммунной недостаточности с различными её дефицитами, СПИД.

Нарушение обмена веществ (белкового, углеводного, жирового, витаминного, минерального), эндокринные заболевания (сахарный диабет, дисменорея, аменорея, гипотериозидизм, железодефицитные состояния, хронические заболевания желудочно - кишечного тракта и другие), гиповитаминозы, острые и хронические инфекционные и неинфекционные тяжёлые общие заболевания: холера, тиф, дизентерия, дифтерия, сифилис, ВИЧ инфекция и др., заболевания женских половых органов, а также длительные и не всегда рациональные применение контрацептивов; беременность, детский и старческий возраст, ожоги больших размеров, химические загрязнения, радиация, нитраты, радионуклиды [6,7].

Представляется возможным различать косвенные и прямые факторы, способствующие развитию кандидоза кожи и слизистых оболочек. Эти факторы можно выделить как среди экзогенных, так и эндогенных влияний на состояние неспецифических и специфических защитных реакций. Специфический клеточный иммунитет связан с участием в нем Т-лимфоцитов, ответственных за развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа. Основная роль в развитии кандидозной инфекции отводится не состоятельности клеточного иммунитета – нарушению функции Т-лимфоцитов, взаимодействия Т-В лимфоцитов, а также нарушению фагоцитарной активности нейтрофилов, моноцитов, и в меньшей степени эозинофилов основную роль в нарушении механизма фагоцитарной активности клеток крови по отношению к грибам *Candida* играют повреждение или дисфункция миелопероксидазной системы (невозможность полного «переваривания» клеток кандиды) и некоторые другие микроцидные системы (лизоцим, лактоферрин, катионные неферментные белки) выраженное снижение уровня миелопероксидазы в нейтрофилах и моноцитах выявлено у больных с рассеянными и гранулематозными формами кандидоза. Фагоциты таких больных могут захватывать некоторые виды грибов *Candida* но не могут убивать их, то есть имеет место не завершённый фагоцитоз. Кроме снижения миелопероксидазы, наблюдается замедление подвижности фагоцитов, их хемотаксиса по отношению к клеткам *C. albicans* определённую роль в механизмах защиты при кандидозной инфекции играют железосодержащие метаболиты в сыворотки и внешних секретах (слюна) – трансферрин, сидероферритин и др, которые как *in vivo*, так *in vitro* ингибируют рост *Candida*.

Дефект клеточной иммунологической системы (Т-супрессоров) определяется в престарелом возрасте. Другая причина, являющаяся результатом прямых воздействий на защитные функции клеточного иммунитета, - это иммуносупрессивная терапия (кортикостероиды, цитостатики) [8,9].

Клиническая классификация микозов, предложенная Н.Д. Шеклаковым 1976 году.

Поверхностный кандидоз слизистых оболочек, кожи, ногтей;

Хронический генерализованный (гранулематозный) кандидоз;

Висцеральный (системный) кандидоз различных органов;

По течению болезни различают острый и хронический кандидозы:

Острый псевдомембранозный кандидоз (молочница);

Острый атрофический кандидоз;

Хронический гиперпластический кандидоз;

Хронический атрофический кандидоз; [6].

По локализации поражения слизистой полости рта классифицируют: стоматиты, гингивиты, глосситы, хейлиты и др. С учётом возраста выделяют кандидозные поражения слизистой полости рта.

Кандидозный стоматит новорожденных и детей (молочница);

Кандидозный стоматит и глоссит у взрослых;

Кандидозный хейлит у возрастных лиц и др.

На кафедре терапевтической стоматологии МГМИ принята в 1985 году классификация Г.П. Соснина, Г.И. Бойко:

По течению: острый (катаральный, псевдомембранозный, эрозивно-язвенный), хронический (катаральный, атрофический, гиперпластический).

По локализации: хейлит (ангулярный), глоссит, гингивит, палатинит, стоматит (множественные поражения).

По степени тяжести: лёгкая, средняя, тяжёлая.

По данным ряда исследователей патогенные штаммы грибов рода кандиды чаще обнаруживаются в области языка (над дорсальной поверхностью). И классифицируются как кандидозный глоссит с различными клинико-морфологическими проявлениями (эрозивная форма, атрофическая форма, десквамативная форма, эритематозная, гипертрофическая.).

Классификация по ВОЗ:

В 37.0 Кандидозный стоматит

В 37.00 острый псевдомембранозный кандидозный стоматит

В 37.01 острый эритематозный (атрофический)

В 37.02 хронический гиперпластический.

В 37.03 острый эритематозный (атрофический) кандидозный стоматит (протезный стоматит в результате кандидозной инфекции)

В 37.04 кожно-слизистый кандидоз

В 37.06 ангулярный хейлит [10,11].

Клиника

Клинические варианты процесса соответствуют особенностям локализации. Кандидоз слизистой полости рта характеризуется белесоватым «творожистым» налётом, крошковатой или легко снимающейся плёнкой. После их удаления иногда выявляется эритема. В редких случаях при удалении налёта обнажается эрозивная поверхность. Поражение слизистой полости рта может сочетаться с поражением языка, углов рта, красной каймы губ, миндалин.

Кандидозный глоссит, нередко осложняющий складчатый язык, начинается с появления белого точечного налёта на спинке языка. Налёт легко снимается при поскабливании шпателем, после чего обнажается гладкая, слегка отёчная гиперемированная поверхность. В дальнейшем весь язык покрывается налётом, который приобретает жёлтоватый или сероватый оттенок. В отдельных, упорных протекающих случаях глоссита, налёт пропитывается фибрином, образуя грубые, желтовато-серого цвета плёнки, которые плотно спаяны с подлежащей слизистой оболочкой. Встречается и другая форма кандидозного глоссита – атрофический, при которой слизистая оболочка спинки языка становится малиново-красной, сухой, блестящей, нитевидные сосочки атрофируются. Беловато-серый налёт имеется только по периферии на боковых поверхностях языка или в складках, обычно он снимается с трудом.

Кандидоз углов рта и кандидозный хейлит нередко сочетается с поражением слизистой полости рта, кандидозным глосситом, но могут формироваться и самостоятельно. Процесс чаще возникает у детей и лиц пожилого возраста. Наличие глубокой складки в углах рта и постоянная

мацерация этих участков кожи слюной у детей и сниженном прикусе у Лий пожилого возраста, имеющие протезы, создают благоприятные условия для возникновения дрожжевой заеды. Кожа в углах рта остаётся воспаленной, мацерированной, влажной, покрыта белым, легко снимающимся налётом, после удаление которого обнажается красная, гладкая, эрозированная поверхность. Процесс чаще двусторонний. Иногда кандидоз из углов рта распространяется на красную кайму губ. В этих случаях на поверхности губ появляются участки гиперемии с чешуйками сероватого цвета и белым точечным крошковатым налётом, при снятии которого выявляется сочная, влажная и блестящая поверхность. Наиболее выражена отёчная гиперемия по линии Клейна. При движении губ больные ощущают болезненность.

Кандидоз миндалин проявляется лёгким покраснением дужек, зева и миндалин. Участки гиперемии выделяется отёчностью и наличием точечного или сплошного белого налёта, лёгко снимающегося шпателем. Болезненность при глотании отсутствует [7,10].

Диагностика

Складывается из данных опроса, состояния стоматологического статуса, результатов микологического исследования.

Клиническая оценка патологического состояния слизистой проводится по общепринятым диагностическим критериям: изменения цвета (белые, красные, сочетанные), изменения рельефа (гладкие, возвышенные), локализация участков поражения (по топографическим зонам), форма размер глубина поражения, пальпация в сопоставлении с окружающими тканями, контуры поражений, площадь поражений.

Наиболее важной критерий- цвет поражений (красные – в результате воспалительной сосудистой реакции без нарушения целостности слизистой). Характерно для эритематозной формы кандидоза. Белые – кератический тип – нарушение процесса ороговения (гиперпластическая форма); некротический тип – нарушение целостности эпителия (псевдомембранозная эрозивно-язвенная форма).

Лабораторные исследования

I этап – микроскопия патологического материала (производится с помощью бактериологической петли или желобоватого металлического зонда). Патологический материал особенно жидкий рекомендуется исследовать непосредственно после взятия, так быстрое размножение дрожжевых клеток не позволяет составить конкретное представление о напряжённости грибковой инфекции окраска производится по методу Грамма, Романовского - Гимзы, Боголепова. В тканях можно видеть окрашенные фиолетово- красные или синие цвета, хорошо контурированные бластоспоры и псевдомицелий.

Для получения культуры кандиды производят посев на среду Сабуро. При получении чистой культуры идентификацию проводят двумя наиболее простыми методами (определение ферментативной активности по сбраживанию сахаров) и теста зародышевых трубочек, который положителен у

C. albicans. Однократное выделение гриба со слизистой оболочки 300 колоний в одном мл рассматривается как кандидоносительство. Обнаружение при первичном посеве от 100 до 1000 клеток и более в одном мл смыва трактуется как признак кандидоза. Диагноз подтверждается, если при повторном посеве будет отмечено существенное увеличение количество грибов, даже при если при первичном посеве грибов было не много. Лишь количественные исследование в динамике делают культуральный метод надёжной опорой в диагностике кандидоза.

Грибы кандиды являются полноценными антигенами, в связи с этим для диагностики используются серологические реакции: (РА, РСК, РЦ, РПГА - РНГА) [5,8,12,13,14,15].

Принципы лечения.

В лечении оральных кандидозов ведущее место занимает этиотропная терапия (табл.1). Для максимально правильного и рационального лечения определяется чувствительность штаммов к антимикозным препаратам и антисептикам.

Таблица 1

Классификация противогрибковых препаратов

Группы препаратов	Международное название препарата
Полиены	Нистатин Леворин Натамицин Амфотерицин В
Азолы <i>Имидазолы</i> <i>Триазолы</i>	Кетоконазол Клотримазол Миконазол Бифоназол Флуконазол Интраконазол
Препараты разных групп	Тербинафин Гризеофульвин Нитрофугин Калия йодид

Лечение кандидоза проводится в среднем 12-15 дней до полного исчезновения симптомов заболевания. При хроническом кандидозе следует повторять курсы лечения. При распространенном процессе, висцеральном кандидозе, лечение заболевания должно проводиться в сотрудничестве с терапевтом и другими специалистами (микологами).

При ограниченном поражении полости рта назначают орошение полости рта 1% раствором соды или растворами натриевой соли нистатина, леворина (концентрация 5 мг/мл), 5% левориную мазь, 1-2% водные растворы метиленового синего и др.

При отсутствии эффекта от местного лечения назначают противогрибковые антибиотики: нистатин или леворин (по 500 000 ЕД 4-8 раз в день, до 6-8 млн ЕД в сутки в течение 10-15 дней, что отличает эту схему от традиционного назначения антибиотиков). Следует помнить о токсическом влиянии больших доз классических противомикробных антибиотиков (в особенности леворина, назначение которого детям и пожилым противопоказано ввиду несостоятельности дезинтоксикационной функции печени у последних). Современным препаратам этого ряда (микосепт, миконазол, ламизил и др.) следует отдавать предпочтение.

Более эффективно влияние при хроническом кандидозе амфоглюкамина, который назначают в дозе по 500 тыс. единиц 2 раза в день после еды. Не менее эффективен микогептин, назначаемый по 250 тыс. единиц 2 раза в день.

В последние годы были синтезированы такие высокоэффективные противогрибковые препараты, как низорал и дифлюкан. Низорал назначают по 1 таблетке по 200 мг 1 раз в сутки в течение 144 дней. Дифлюкан применяют по 1 капсуле 50 мг в сутки в течение 1-2 недель. [23] (табл.2) [16.17.18.19.20.21.22.23].

Таблица 2

Антимикотические препараты при грибковой инфекции в хирургии

Возбудитель	Флуконазол	Интраконазол	Амфотерицин В
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч
<i>C. tropicalis</i>	Ч	Ч	Ч
<i>C. parapsiliosis</i>	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata.</i>	Ч (15% Р)	Ч (около50%Р)	Ч (рост Р)
<i>C. krusei</i>	Р	Ч (30% Р)	Ч (рост Р)
<i>C. lusitaniae</i>	Ч	Ч	Ч (рост Р)

Примечание: Ч – чувствительные, Р – резистентные.

Литература

1. Кандидоз / О. К. Хмельницкий [и др.]. – Л.: Медицина, 1984. – С. 20-23.
2. Шахмейстер, И. Я. Для тех, кто лечит грибковые заболевания / И. Я. Шахмейстер, С. А. Бурова, Г. Н. Буслаева // Здоровье. – 1999. – № 6. – Прилож. – С. 16-26.
3. Бурова, С. А. Клинические разновидности и лечение кандидоза / С. А. Бурова, В. Г. Воинова // Обмен опытом . – 1997. – № 4. – С. 24-28.
4. Влияние *Leptotrichia buccalis* клиническое течение себорейного дерматита и принципы терапии / С. В. Кириллов [и др.] // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2006. – № 7. – С. 40-42.
5. Крыжановский, В. Л. Профилактика и лечение кандидозов антимикотиками: преимущество Микосиста / В. Л. Крыжановский // Медицинские новости. – 2005. – №7. – С. 23-25.
6. Лукиных, Л. М. Заболевание слизистой оболочки полости / Л. М. Лукиных. – Н.Новгород.: НГМА, 2000. – С. 142-159.

7. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрипкин, А. Л. Машкиллейсон, Г. Я. Шарапова. – М.: Медицина, 1995. – С. 121-124.
8. Кандидоз кожи и слизистых оболочек / А. А. Антоньев [и др.]. – М.: Медицина, 1985. – С. 5-42.
9. Мавлянова, Ш. З. Клинико-иммунологическая характеристика кандидозной сенсibilизации у больных хроническими дерматозами / Ш. З. Мавлянова // Обмен опытом. – 2001. – №5. – С. 44-45.
10. Стоматология / Е. В. Боровский [и др.]. – М.: Медицина, 1987. – С. 199-200.
11. Кандидоз полости рта / С. В. Латышева [и др.]. – Минск, 2005. – С. 16-18.
12. Бойко, Г. И. Критерии цитологической оценки кандидоза полости рта / Г. И. Бойко, Г. П. Соснин // Материалы III Съезда стоматологов Беларуси. – Минск, 1997. – С. 36-37.
13. Хмельницкий, О. К. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины / О. К. Хмельницкий, В. М. Котович. – 1995. – №11. – С. 506-509.
14. Этиология микозов кожи и её придатков у пациентов, длительно получающих системные глюкокортикостероиды / Ю. И. Гудков [и др.] // Успехи медицинской микологии: материалы IV всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М.: Национальная академия микологии. – 2006. – Т. 8. – С. 26-28.
15. Караулов, А. В. Коррекция дисбактериозов кишечника и ротовой полости в комплексной иммунореабилитации больных острой пневмонией / А. В. Караулов, З. В. Бецова // Успехи медицинской микологии: материалы IV всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М.: Национальная академия микологии. – 2006. – Т. 7. – С. 72-73.
16. Изучение возможности использования лактобактерий в профилактике и лечении кандидоз ЛОР органов / О. Г. Вольская [и др.] // Успехи медицинской микологии: материалы IV всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М.: Национальная академия микологии. – 2006. – Т. 7. – С. 138-140.
17. Царицынский, М. М. Терапевтическая стоматология / М. М. Царицынский. – Москва-Ростов-на-Дону, 2004. – С. 313-316.
18. Ивириели, М. В. Оральный кандидоз. Этиология, патогенез, организация лечебной помощи / М. В. Ивириели, Н. О. Абашидзе // Клиническая стоматология. – 1999. – №2. – С. 52-57.
19. Михайлов, И. Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии / И. Б. Михайлов. – СПб, 2001. – С. 119-126.
20. Клиническая фармакология антибиотиков / Л. С. Страчунский [и др.]. – Смоленск, 2004. – С. 88-98.
21. Федюкович, Н. И. Справочник по лекарственным препаратам / Н. И. Федюкевич. – Минск-Ростов-на-Дону, 2001. – Ч.1. – С. 38.
22. Адашкевич, В. П. Кожные и венерические болезни / В. П. Адашкевич. – Витебск, 1999. – С. 32.
23. Илюкевич, Г. В. Антимикробная химиотерапия в хирургии / Г. В. Илюкевич. – Минск: Беларуская навука, 2003. – С. 42-43.