

Т. В. ПОПРУЖЕНКО

**ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
С ПРОЯВЛЕНИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА
У ДЕТЕЙ**

Минск БГМУ 2018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА СТОМАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Т. В. ПОПРУЖЕНКО

ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2018

УДК 616.31-002:616.9-053.2(075.8)

ББК 56.6я73

П57

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 18.04.2018 г., протокол № 8

Р е ц е н з е н т ы: канд. мед. наук, доц. В. А. Андреева; 1-я каф. терапевтической стоматологии Белорусского государственного медицинского университета

Попруженко, Т. В.

П57 Грибковые заболевания с проявлениями в полости рта у детей : учебно-методическое пособие / Т. В. Попруженко. – Минск : БГМУ, 2018. – 36 с.

ISBN 978-985-21-0035-9.

Изложены на современном уровне основные вопросы оказания помощи детям с грибковыми заболеваниями в полости рта: описаны клинически значимые биологические характеристики условно-патогенных грибов, условия их перехода в патогенную форму, особенности клинических проявлений и дифференциальной диагностики орального кандидоза у детей, факторы риска диссеминации инфекции. Представлены современные рекомендации по выбору и тактике применения лекарственных средств для лечения и профилактики грибковых заболеваний у детей.

Предназначено для студентов 4–5-го курсов стоматологического факультета и медицинского факультета иностранных учащихся.

УДК 616.31-002:616.9-053.2(075.8)

ББК 56.6я73

ISBN 978-985-21-0035-9

© Попруженко Т. В., 2018

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2018

В современном мире растет внимание к условно-патогенной грибковой микрофлоре, которая является членом нормального микробиома иммунокомпетентных детей, но развивает свой патогенный потенциал при нарушении иммунной защиты и становится причиной поражения различных тканей и органов — поверхностной и системной инфекции. Основные грибковые патогены человека относятся к роду *Candida*. Для того чтобы эффективно лечить детей с грибковой инфекцией, важно знать основные аспекты биологии грибов, механизмы их взаимодействия с хозяином и перехода в патогенный статус, клинические проявления грибковой инфекции в полости рта и при ее диссеминации, современные возможности диагностики, лечения и профилактики грибковых заболеваний.

БИОЛОГИЯ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA*

В современных классификациях живого мира грибы, подобно растениям и животным, составляют отдельное царство, объединяющее гетеротрофных эукариот с осмотрофным типом питания. С клинической точки зрения это означает следующее:

– грибы, будучи микроорганизмами, в отличие от вирусов и бактерий имеют полноценное клеточное строение, что делает их биологию относительно более близкой к таковой человека и затрудняет поиск низкотоксичных противогрибковых лекарственных средств, однако в силу филогенетического наследия клетки грибов имеют элементы, характерные для растений (жесткие оболочки) и для животных (хитин в структуре клеточной стенки), которые становятся мишенями новых противогрибковых лекарственных веществ;

– грибы не имеют хлорофилла и поэтому нуждаются во внешних источниках готовых энергоемких органических соединений и в микроэлементах, что делает их сапрофитами или паразитами с внешним ферментативным перевариванием, которое, в частности, реализуется при комменсальном или патогенном сожительстве с человеком;

– не имея специальных органов для приема пищи, грибы принимают питательные растворы всей поверхностью клетки, что диктует особенности морфологии грибов:

а) в благоприятных условиях жизни в форме планктона в питательной среде грибы принимают вторичную одноклеточную форму (дрожжи);

б) в других условиях грибы формируют радиальную объемную сеть, состоящую из цепочек клеток, сообщающихся между собой (гифы) для транспортировки добытых на периферии питательных веществ в центр.

В царстве грибов описано 36 классов, 560 семейств, 8283 рода и 97 861 вид организмов (2008 г.). Род *Candida* насчитывает около 160 видов, но только восьмая часть из них способна к колонизации человека; наибольший патогенный потенциал имеют виды *C. albicans*, *C. tropicalis*,

C. glabrata, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. kefir*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*.

При изучении ультраструктуры клетки *C. albicans* выявлены гликопротеиновые фимбрии, которые покрывают 5–8-слойную клеточную стенку, состоящую в основном из углеводов (β -глюканов, хитина и маннанов) (рис. 1); нижележащая цитоплазматическая мембрана содержит высокий процент эргостерола и систему ферментов, обеспечивающих его биосинтез; в цитоплазме присутствуют рибосомы, митохондрии, включения в виде гликогена, крупное ядро, ограниченное ядерной мембраной, аппарат Гольджи, эндоплазматическая сеть и другие компоненты клетки.

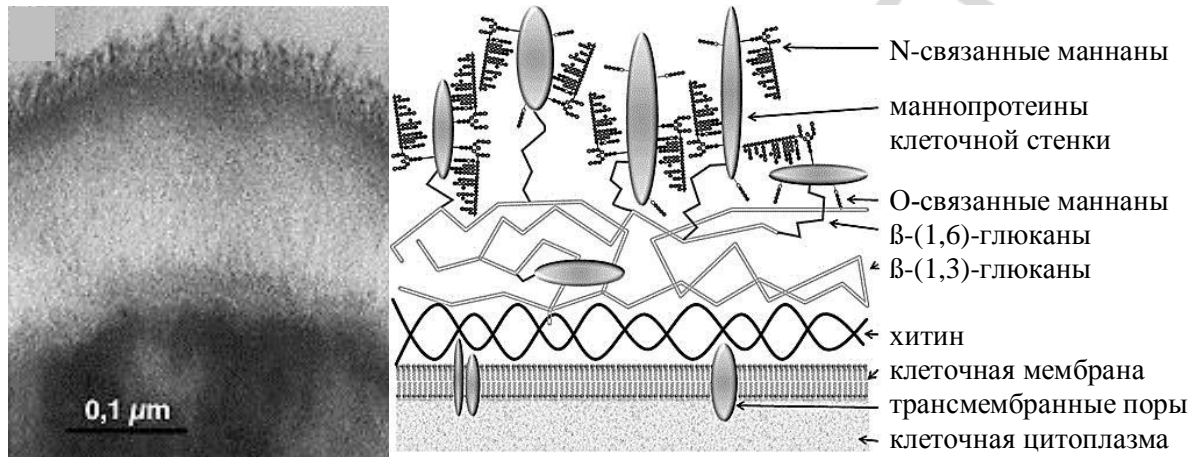


Рис. 1. Строение клеточной стенки грибов рода *Candida*

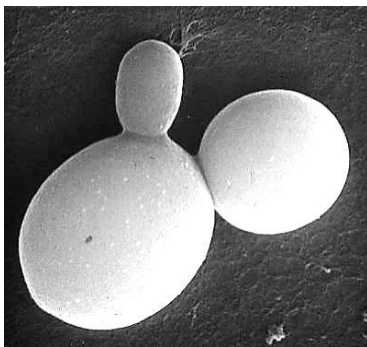


Рис. 2. Почкование грибов рода *Candida*

Грибы рода *Candida* относят к аскомицетам, размножающимся бесполом путем методом почкования по голобластическому типу, когда клеточная стенка материнской клетки размягчается, выгибается наружу и даёт начало клеточной стенке дочерней клетки; почкование может начаться в любом участке клеточной стенки; одна клетка может дать три-четыре десятка дочерних (рис. 2).

Часто клетки после почкования не расходятся и образуют псевдомицелий (псевдогифы) из цепочек овальных клеток с отчетливыми перетяжками в области смежных стенок. Характерной для *Candida albicans* формой являются истинные гифы: дрожжевая клетка формирует ростовую трубку, дающую начало цепочке цилиндрических клеток, сообщающихся между собой (рис. 3).

Нередко в местах перетяжек между клетками начинается их почкование, там же могут формироваться споры с плотной двойной стенкой, способной сохранить жизнь *Candida* в неблагоприятных условиях.

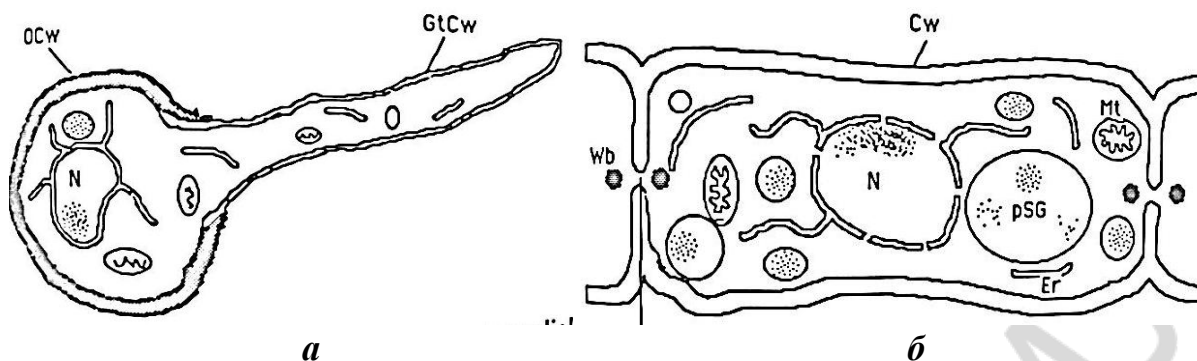


Рис. 3. Ростовая трубка (а) и элемент мицелия (гиф) (б) *C. albicans*

Таким образом, *Candida* могут быть представлены в различных формах (рис. 4): в виде овальной или округлой дрожжевой клетки диаметром 5–25 мк, псевдомицелия из отдельных овальных клеток или истинного мицелия (гифов) с цилиндрическими клетками диаметром от 2 до 5 мк, длиной 5–50 мк и спор.



Рис. 4. Псевдомицелий и почкующиеся клетки *C. albicans* на фоне оральных эпителиоцитов

Способность к полиморфизму оценивается как важная адаптивная особенность *Candida*, обеспечивающая ее экологическую успешность: дрожжевая форма признана транспортной (для человека — комменсальной), гифальная форма ассоциируется с освоением новых зон питания (т. е. с инвазией тканей человека и патологическими процессами в них).

Обладая значительной гибкостью, *Candida*, использующие человека в качестве хозяина, хорошо себя чувствуют при температуре от 22 °С до 36 °С (некоторые до 43 °С), предпочитают аэробные условия (но могут переключать обменные процессы на анаэробные), влажную кислую среду (предпочтительно с рН = 5,8–6,5, но выживают и при более высокой кислотности) с высоким содержанием углеводов (предпочтительно сахарозы), белков, липидов и микроэлементов (Fe, Cu, Mn, Mg, Zn).

При том, что *Candida* широко распространены в окружающей среде, условно-патогенные виды этого рода выживают только в теплокровных

хозяевах. Первая встреча ребенка с *C. albicans* может произойти еще в родовых путях, затем при контакте с персоналом родовспомогательных учреждений (при использовании одноразовых перчаток это происходит редко), членами семьи и домашними животными. Вероятность контаминации высока, так как носителями *Candida* являются, по разным оценкам, от 30 до 90 % детей и взрослых. Возможности колонизации и характер дальнейшего сосуществования *Candida* и ребенка определяется балансом между потенциальной агрессивностью первого и защитными возможностями второго.

ВРОЖДЕННЫЙ И АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ ЧЕЛОВЕКА К ГРИБАМ РОДА CANDIDA

Средства и методы контроля активности *Candida* в полости рта и организме человека условно относят к врожденному или адаптивному иммунитету; в применении к полости рта обсуждают мукозальный противогрибковый иммунитет (рис. 5).

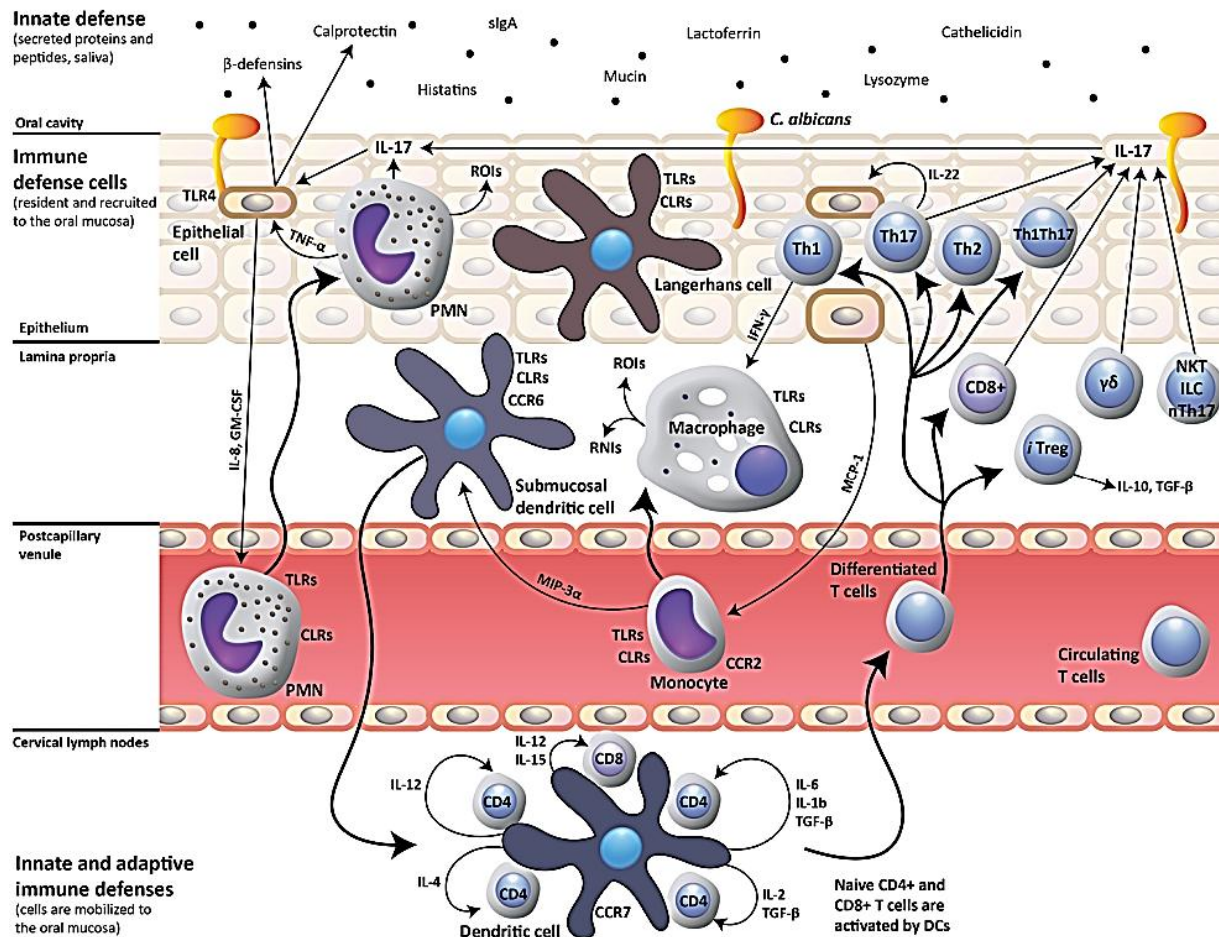


Рис. 5. Схема противогрибкового мукозального иммунитета

ВРОЖДЕННЫЙ МУКОЗАЛЬНЫЙ ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ ИММУНИТЕТ ПОЛОСТИ РТА

Факторы ротовой жидкости. Первым препятствием для колонизации полости рта ребенка дрожжевыми клетками *Candida* является ротовая жидкость, при проглатывании которой еще не закрепленные на оральных поверхностях (планктонные) частицы механически выводятся из рта. Клиренсу способствует клейкий муцин слюны, а также продукт слюнных желез SIg A, иммунные функции которого реализуются через агрегацию грибковых клеток.

Основным противогрибковым компонентом слюны является гистатин 5 (пептид, производимый большими слюнными железами): внедряясь в клетку *Candida* при помощи активного транспорта, вызывает формирование микропор в ее мембранах и летальный отток K^+ , АТФ и нуклетотидов во внешнюю среду.

В слюне находятся другие белки и пептиды с противомикробными, в том числе противогрибковыми эффектами:

– лизоцим (продукт оральных нейтрофилов) как протеолитический фермент повреждает пептидогликаны стенки;

– лактоферрин (продукт слюнных желез) сохраняет железо вне доступности для микробов и работает как протеолитический фермент;

– кальпротектин (продукт эпителиоцитов и многих иммунных клеток) проявляет синергизм с лактоферрином, связывая ионы кальция и цинка, а также способствует миграции нейтрофилов к месту внедрения микробов;

– LL-37 (продукт эпителиоцитов и многих иммунных клеток) способствует хемотаксису нейтрофилов и моноцитов, ингибирует адгезию клеток *S. albicans* к субстрату и убивает их, создавая утечку мелких нуклеотидов и протеинов через дефекты в мембране;

– β -дефезин (продукт эпителиальных клеток) имеет противомикробную, в том числе противогрибковую активность.

Микрофлора полости рта. Бактериальная микрофлора может как способствовать грибковой колонизации тканей человека, так и препятствовать ей при помощи различных механизмов: специальными соединениями и продуктами жизнедеятельности подавляя рост грибов и экспрессию генов вирулентности, модулируя иммунный противогрибковый ответ. Есть сведения о том, что применение антибиотиков широкого спектра способствует развитию орального кандидоза. Прямых сведений о противоборстве бактерий и грибов в полости рта нет; известно, однако, что *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus acidophilus*, синтезируя активные соединения, способны подавлять рост, препятствовать формированию гифов и даже убивать разные формы *S. albicans*, а также стимулиро-

вать выработку биохимических факторов, поддерживающих целостность эпителиального слоя, и таким образом препятствовать инвазии *C. albicans*.

Эпителиоциты, макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки. Эпителиоциты не только составляют механический барьер, препятствующий грибковой колонизации полости рта, но и являются важным регулятором клеточного иммунного ответа (см. рис. 5). Эпителиоциты способны при прямом контакте с клеткой *Candida* распознать консервативные структуры на ее клеточной поверхности как не принадлежащие человеку (рецепторы распознавания образов TLR-2 определяют β -глюкан, TLR-4 — маннаны) и запустить процесс синтеза хемокинов и антимикробных пептидов (β -дефензина, кальпротектина), которые выводятся в ротовую жидкость и контролируют там планктонические формы *Candida*. В то же время эпителиоциты синтезируют десятки различных цитокинов и хемокинов, которые привлекают клетки врожденного иммунного ответа (циркулирующие макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, патрулирующие слизистую оболочку вблизи ее поверхности), способные к распознаванию, повреждению и фагоцитозу чужеродных клеток, к месту вторжения *Candida* и активируют их.

Ключевую роль во врожденном клеточном ответе хозяина против *C. albicans* играют нейтрофилы: они атакуют грибковые клетки антимикробными пептидами и соединениями со свободными радикалами кислорода, фагоцитируют дрожжевые клетки и строят внеклеточные ловушки для гифов. Моноциты и макрофаги, способные к фагоцитозу и киллингу *C. albicans*, секретируют ряд провоспалительных цитокинов, организующих последующий противогрибковый ответ; кроме того, эти клетки проявляют эффект «тренированного иммунитета»: встреча с грибковой инфекцией сопровождается эпигенетическими и метаболическими перенастройками, повышающими их эффективность в следующем эпизоде инфекции.

Дендритные клетки являются посредником между врожденным и адаптивным иммунным ответом: они поглощают *Candida*, разрушают и затем выводят фрагменты ее клеточной стенки на свою поверхность, презентуя их в качестве антигенов Т-клеткам памяти, находящимся поблизости, а затем мигрируют в региональные лимфоузлы для презентации антигенов наивным Т-клеткам.

Сбалансированный врожденный иммунитет защищает ребенка как от грибковой инфекции полости рта, так и от ее диссеминации.

АДАПТИВНЫЙ ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Клеточный ответ. Презентация антигенов иммунным клеткам активирует дифференциацию Т-киллеров (CD8+), а также Т-хелперов (CD4+), признанных главными клетками адаптивного ответа на вторжение *Candida* в ткани слизистой оболочки полости рта (СОПР). Различают четыре пула

T-хелперов (Th1, Th2, Th17, Th reg)¹; активность каждого определяется обстоятельствами презентации антигенов *Candida* наивным T-лимфоцитам (микросредой, цитокинами и т. д.), и доминировать может только один. Клетки Th1 способствуют активности фагоцитов через секрецию интерферонов. Пул Th17, секретирующий интерлейкины IL-22 (повышает защитные функции эпителиального барьера, угнетает рост *Candida*) и IL-17 (привлекает и активирует эффекторные клетки, в т. ч. нейтрофилы), в настоящее время оценивается как наиболее важный для защиты СОПР и кожи от поверхностного кандидоза и от его прогрессирования в инвазивный; предполагают, что формирование долгосрочной специфической иммунологической памяти тоже можно отнести к функциям Th17-клеток. Клетки Th22 продуцируют IL-22 и фактор некроза опухоли TNF, поддерживая целостность эпителиального слоя. Регуляторные клетки Th reg локализуют воспалительные реакции, минимизируя ущерб для хозяина, а также предотвращают развитие аллергических реакций на *Candida*.

Гуморальный ответ. Основной мишенью для антител являются маннаны поверхности клетки *Candida*; связывание антител с поверхностью клетки могут препятствовать ее адгезии к поверхностям хозяина, образованию ростовых трубок, формированию гифов, усвоению железа и препятствовать диссеминации инфекции, однако значение специфических антител в контроле активности *Candida* принято считать относительно небольшим.

Скоординированный адаптивный иммунитет играет важную роль в контроле кандидозной инфекции кожи и слизистых оболочек и (несколько менее значимую) диссеминированных грибковых заболеваний.

CANDIDA SPP. КАК КОММЕНСАЛЫ И ПАТОГЕНЫ ЧЕЛОВЕКА

Дрожжевые формы *Candida* довольно часто попадают в полость рта, но, как правило, довольно быстро элиминируются; заселение становится возможным, если скорость поступления *Candida* равна или выше скорости их клиренса. Если грибам удастся задержаться на оральных поверхностях и организовать *адгезию* к ним, здесь может сформироваться грибковая популяция (этап *колонизации*), которая может оставаться безвредной (комменсальной) для хозяина. Однако при неблагоприятных для хозяина обстоятельствах *Candida* может реализовать свои патогенные возможности (рис. 6): за колонизацией может последовать вторжение *Candida* в клетки и межклеточные пространства тканей хозяина (*инвазия* в результате активной пенетрации тканей или эндоцитоза) с *пролиферацией* в них и сопутствующими повреждениями (*грибковое заболевание, инфекция*).

¹ Недавно были обнаружены т. н. натуральные клетки nTh17, которые функционируют как врожденные «часовые» СОПР и могут секретировать IL-17 при встрече с *Candida*.

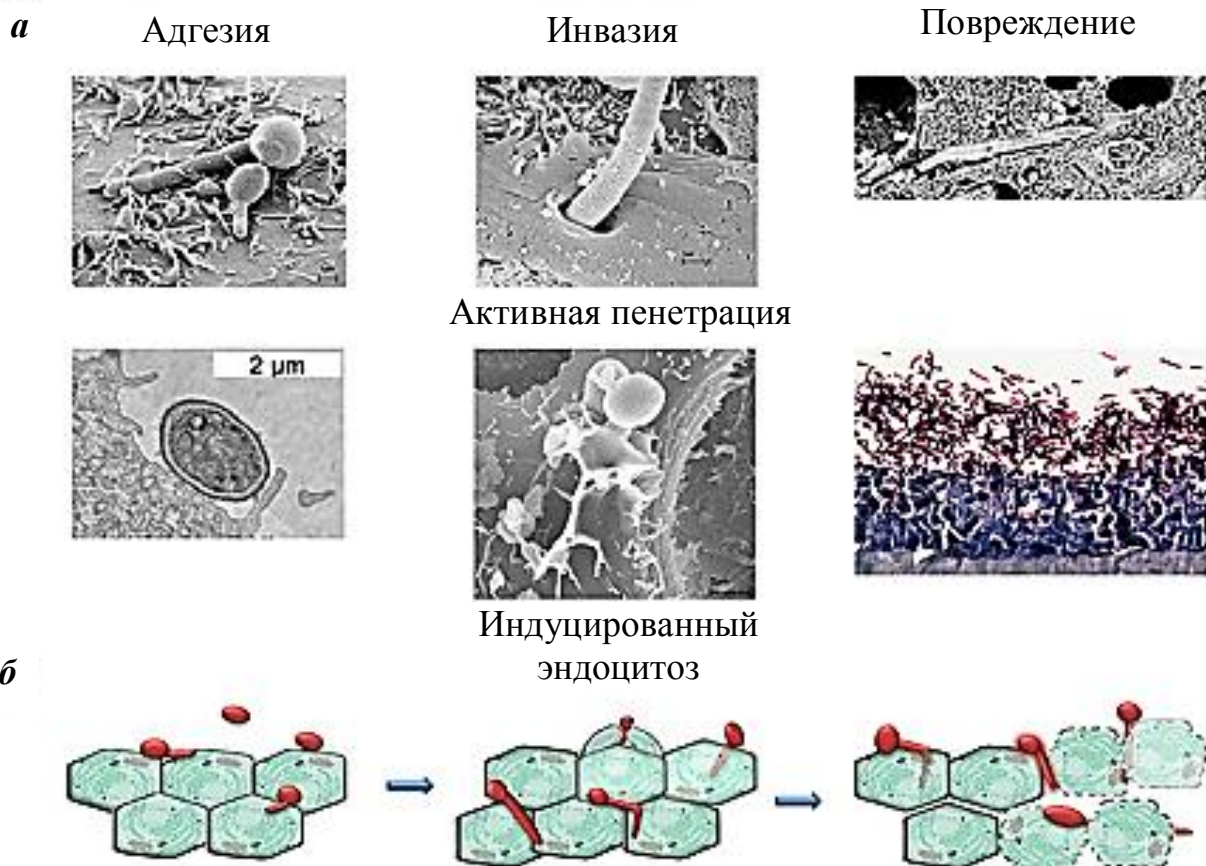


Рис. 6. Стадии оральной колонизации и инфекции СОПР дрожжевыми и гифальными формами *C. albicans* в препаратах (а) и в схематическом представлении (б)

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ CANDIDA

Способность грибов к адгезии на тканях хозяина. Адгезия *Candida* к эпителиоцитам, муцинам, статеринам и богатым пролином белкам слюны, фиксированным в составе зубной и мукозальной пелликулы, зубной бляшки, протезов и т. д. может осуществляться благодаря особенностям строения поверхности клеточной стенки *Candida*: ее гидрофобности и электрическому заряду (эти факторы обеспечивают неспецифическую адгезию), а также наличию адгезинов, представленных фимбриями и различными белковыми компонентами (чаще маннопротеинами), способными к специфическому контакту с рецепторами/лигандами субстрата для специфической адгезии.

Способности к адгезии видов *Candida* различны (известно, что способность грибковых клеток фиксироваться на поверхности кератиноцитов убывает в ряду *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*).

Эффективность адгезии возрастает при повышении пищевого ресурса (добавление сахарозы в среду резко повышает эффективность адгезии), а также в связи с синергической активностью членов микробиома хозяина (*Actinomyces* spp., *S. mutans*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. gordonii* могут участво-

вать в коадгезии, а последний даже способствовать гифальному росту *C. albicans*); отмечено, что адгезия зависит от гормонального фона хозяина (возрастает на фоне применения кортикостероидных средств).

Продукция протеолитических ферментов. Для внешнего переваривания субстрата клетки *Candida* секретируют многочисленные гидролитические ферменты (фосфолипазу, липазу, фосфомоноэстеразу, гексозаминидазу, гиалуронидазу, аспартилпротеазы), которые способствуют адгезии и прокладывают путь гифам на этапах их пенетрации эпителия и последующей инвазии; кроме того, *Candida* вырабатывают гемолитические ферменты, облегчающие доступ к железу. Набор экзоферментов и активность их синтеза зависит от штамма *Candida*, морфологии клеток и средовых факторов.

Морфологическая трансформация. Дрожжевые формы *Candida* не способны пенетрировать ткани, однако накопление высокой концентрации гидролитических ферментов в апикальной части ростовой трубки в период гифального роста обеспечивают этот патогенный процесс. Поверхность клеток в гифе трансформируется: приобретает расширенный спектр фибрилярных адгезинов для различных клеток СОПР, но при этом утрачивает маннанные адгезины для контакта с макрофагами и становится менее уязвимой для фагоцитоза. Гифы обеспечивают инвазию грибов в подлежащие ткани (недавно был идентифицирован токсичный пептид гифальных клеток — кандидализин, признанный истинным фактором вирулентности *C. albicans*, способным разрушить стенку клетки хозяина); в дальнейшем, после почкования клеток в гифе, дочерние дрожжевые клетки могут отделяться от материнских и заселять внутреннюю среду. Переход *C. albicans* из дрожжевой в гифальную форму признают основным условием их перехода из комменсалов в патогены.

К факторам, определяющих морфологическую трансформацию, относят содержание в среде питательных веществ, кислорода, ее pH и температуру (гифальный рост начинается в диапазоне от 37 до 40 °C).

Фенотипические переключения. Для большинства штаммов *C. albicans* характерны адаптивные изменения в активности тех или иных генов при изменении условий существования (перемены регистрируются, в частности, и по внешнему виду колоний грибов при их выращивании на плотных средах, что определило название этого фактора адаптации).

Способность к формированию биопленки. Как и большинство микробов, *Candida* способны формировать биопленки — многоклеточные полиморфные сообщества, фиксированные на плотных и мягких субстратах (в полости рта описаны грибковые биопленки на протезах и СОПР) или образующие конгломераты в жидких средах. Формирование биопленки начинается с адгезии к субстрату дрожжевых клеток, которые затем выпускают ростовые трубки в питательную среду и дают рост псевдогифам

и гифам (рис. 7). Гифы, удлиняясь и поддерживая связи друг с другом, образуют устойчивую объемную каркасную структуру; одновременно клетки биопленки синтезируют внеклеточную полимерную (по большей части белковую и полисахаридную) матрицу, которая заполняет пространства между гифами и покрывает биопленку. В зрелой (суточного возраста и старше) биопленке от гиф отделяются дрожжевые клетки с повышенными способностями к дисперсии, адгезии и филаментации, то есть к дальнейшему освоению тканей хозяина. В составе биопленки выделяют еще один вид грибковых клеток — персистеры, которые отличаются минимальным уровнем метаболизма и высокой выживаемостью в неблагоприятных условиях.

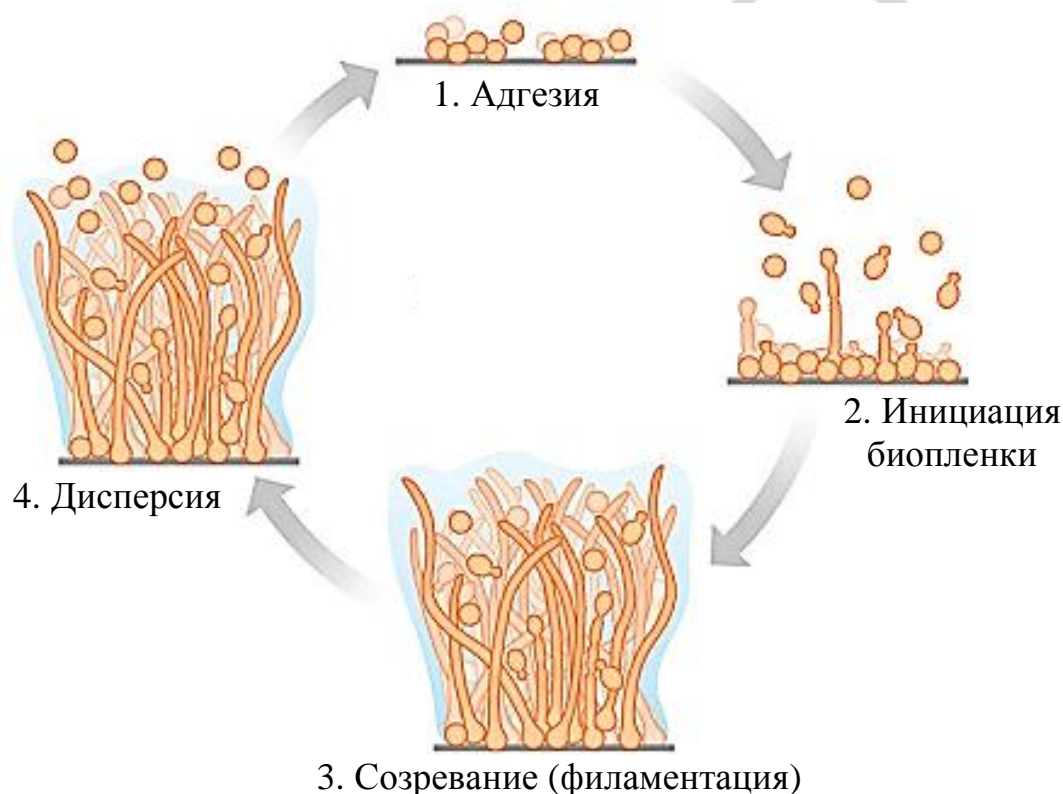


Рис. 7. Формирование биопленки *C. albicans*

Способность *C. albicans* к формированию биопленки считают относительно недавним эволюционным приобретением, обеспечившим этому виду высокую выживаемость в организме хозяина и широкие экологические преимущества перед другими видами. Биопленки *C. albicans* рассматривают как наиболее значимый фактор патогенности этих микроорганизмов, в том числе и в связи с высокой резистентностью клеток, живущих в составе биопленки, к противогрибковым лекарственным средствам (см. далее)².

² Биопленки на поверхности имплантируемых медицинских устройств (катетерах, протезах суставов, кардиостимуляторах) являются частой причиной летальной кандидемии.

Антииммунные возможности Candida. Известны несколько механизмов противодействия Candida иммунной защите хозяина:

- протеолитические экзоферменты разрушают иммуноглобулины;
- маннаны клеточной стенки могут оказывать супрессивное воздействие на Т-систему;
- структурное сходство ряда адгезинов Candida с таковыми клеток хозяина снижает вероятность иммунного ответа;
- мимикрия некоторых рецепторов поверхности Candida под таковые фагоцитов человека, предназначенные для связи с молекулами системы комплемента, позволяет грибам конкурентным образом снижать эффективность системы комплемента и, соответственно, фагоцитоза; те же рецепторы делают возможным незавершенный фагоцитоз Candida, в результате которого дрожжевые клетки используют фагоциты как эконизишу.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ПОЛОСТИ РТА ДЕТЕЙ

Риск перехода Candida из комменсальной формы в патогенную возникает при нарушении баланса между активностью микроорганизма и сдерживающими силами хозяина.

Повышение активности Candida связывают с улучшениями условий для их проживания (со снижением рН в полости рта, подавлением конкурирующей микрофлоры в дентальной или мукозальной биопленке, повышением влажности красной каймы губ и кожи периоральной области) и другими факторами, предопределяющими возможность перехода в гифальную форму. Защита хозяина может оказаться недостаточной для контроля активности Candida в силу ее несовершенства (в раннем возрасте, при врожденных дефектах иммунной системы) или повреждения (при снижении активности слюнного клиренса и количества противогрибковых соединений в ротовой жидкости, нарушении целостности эпителиального барьера, при транзиторных или устойчивых нарушениях в системах врожденного и адаптивного иммунитета).

К факторам риска грибковой инфекции относят следующие характеристики, выявляемые в ходе расспроса и стоматологического обследования детей и подростков:

- недоношенность,
- низкий вес новорожденного;
- ранний детский возраст;
- иммунные заболевания;
- СПИД;
- онкологические заболевания;
- сахарный диабет;

- лечение цитостатическими, кортикостероидными, ксерогенными средствами, антибиотиками;
- потребление наркотиков;
- курение табака;
- гипосаливация;
- ротовое дыхание;
- высокое содержание углеводов в рационе;
- обильные зубные отложения;
- разрушенные зубы;
- неполное смыкание губ;
- нарушение соотношения челюстей.

ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПОЛОСТИ РТА ДЕТЕЙ

Варианты клинических проявлений грибковой инфекции определяются локализацией грибковых патогенов и их активностью, а также, в соответствии с современной концепцией патогенеза инфекционной патологии человека, направленностью и выраженностью иммунного и воспалительного ответа хозяина.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Условно-патогенные грибы рода *Candida* могут быть причиной многих заболеваний, что отражено в классификации МКБ-10 в рубрике *B 37. Кандидоз* (Класс А 00-99. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни. В35-49. Микозы), включающей заболевания полости рта, легких, кожи и ногтей, урогенитальной области, кандидоз других локализаций, а также эндокардит, менингит и септицемию.

С клинической точки зрения все кандидозные заболевания разделяют на две большие группы:

- 1) кандидоз поверхностей (кожи, слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, гениталий, дыхательных путей);
- 2) инвазивный кандидоз (инфекция глубоких тканей, кандидемия, диссеминированная инфекция).

Классификация грибковых заболеваний в полости рта. Кандидозные заболевания в полости рта ребенка относят к поверхностным заболеваниям, однако важно помнить о высокой вероятности перехода поверхностной грибковой инфекции в опасную для жизни инвазивную инфекцию и возможности сосуществования той и другой.

Для классифицирования грибковых заболеваний в полости рта предложено несколько вариантов.

В МКБ-10 в рубрике *B 37 Кандидозный стоматит* перечислены острый эритематозный (атрофический) стоматит, хронический гиперпласти-

ческий стоматит (кандидозная лейкоплакия; множественный тип хронического гиперпластического кандидозного стоматита), хронический эритематозный (атрофический) кандидозный стоматит (стоматит под съемным зубным протезом, вызванный кандидозной инфекцией); кожно-слизистый кандидоз; кандидозная гранулема полости рта и ангулярный хейлит; кроме того, в классификации есть рубрика *В 20.4. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза.*

Для практического использования в практике стоматологии детского возраста наиболее рациональной представляется клиническая классификация, разделяющая актуальные формы оральной и периоральной грибковой патологии на три группы:

- 1) «белые» формы кандидоза СОПР (псевдомембранозный кандидоз, гиперпластический кандидоз);
- 2) «красная» форма кандидоза (эритематозный);
- 3) ассоциированная грибково-бактериальная инфекция (протезный стоматит, ангулярный хейлит, ромбовидный глоссит) (С. S. Farah, 2010).

Предложенное разделение отражает клиническое значение различных форм кандидоза: «белые» характерны для высокой патогенности *Candida* в условиях иммунодефицита и требуют активного (системного) лечения в связи с высоким риском развития инвазивной инфекции, тогда как «красная» и «ассоциированные с бактериями» формы кандидозной инфекции отражают низкоинтенсивный воспалительный процесс в тканях иммунокомпетентного хозяина и могут успешно контролироваться местными профилактическими и лечебными мерами.

В детской практике, как правило, встречаются псевдомембранозный кандидоз и ангулярный хейлит; у носителей протезов и пластиночных ортодонтических аппаратов возможен протезный кандидозный стоматит.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ

Псевдомембранозный кандидозный стоматит

Клинические проявления. Первые признаки кандидозного стоматита появляются на неороговевающей СОПР, реже на ороговевающей СОПР ребенка: в зоне внедрения *Candida* (чаще всего *C. albicans*) в эпителий на фоне умеренной гиперемии появляются белые инееподобные бляшки³ или выпуклые тонкие замкнутые контуры, соответствующие фронту инвазии грибов. Без эффективного лечения объем белого налета с неровной, похожей на ферментированное молоко поверхностью прирастает по площади

³ Термины «бляшка» и «налет» применяются как обозначения элементов поражения СОПР; будучи продуктом грибковой инвазии, налет не просто лежит на поверхности, но формируется как прорастающая в эпителий грибная биопленка (см. рис. 6).

(и покрывает зону поражения сплошь) и по высоте (налет больше выступает над поверхностью СОПР, одновременно продвигаясь в нижележащие слои эпителия). В кандидозном налете находят все клеточные формы *Candida*, а также продукты разрушения тканей хозяина и фибринозный экссудат.

В зависимости от баланса активности *Candida* и защитных сил ребенка, а также от длительности течения эпизода псевдомембранозного стоматита до начала эффективной противогрибковой терапии его клиническое развитие может быть остановлено на ранних этапах (тогда диагностируют легкую форму кандидозного стоматита) или прогрессировать вплоть до тяжелой формы.

При легком течении очаги поражения СОПР единичны, площадь и толщина налета минимальны, гиперемия СОПР выражена незначительно. Поведение ребенка не изменяется; при прекращении патогенной активности грибов СОПР «очищается» без заметных глазу следов (рис. 8, *а* и 8, *б*).

При среднетяжелом течении изменения СОПР расширяются на смежные участки, налет образует рыхлые белые поля на гиперемизированном фоне (рис. 8, *в* и 8, *г*); возможно увеличение регионарных лимфоузлов. При нормальной или субфебрильной температуре тела ребенок становится менее активным, выражает признаки беспокойства в связи с элементами в полости рта, хуже ест. В конце эпизода налет уменьшается в объеме и исчезает, оставляя гиперемизированное поле.

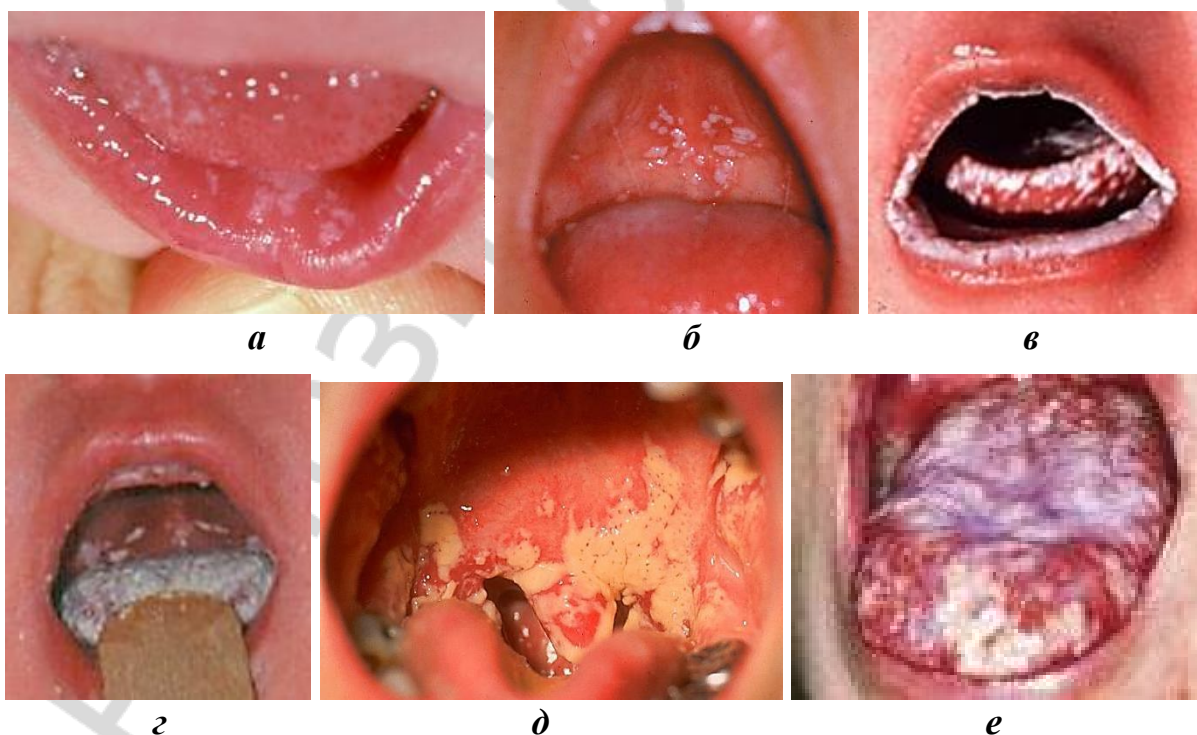


Рис. 8. Псевдомембранозный кандидозный стоматит у детей:
а, б — в легкой форме; *в, г* — в среднетяжелой форме; *д, е* — в тяжелой форме

При тяжелом длительном течении псевдомембранозного кандидоза поверхность обширного длительно существующего налета окрашивается пищей лекарственными средствами или кровью, прилежащая СОПР гиперемирована и отечна (рис. 8, *д* и 8, *е*); развивается подчелюстной лимфаденит. Температура тела, как правило, повышается, поведение ребенка указывает на интоксикацию (вялый, ест неохотно или отказывается от приема пищи). На этапе разрешения эпизода участки пораженной СОПР восстанавливаются медленно, часто с рубцом.

Клиническая дифференциальная диагностика. Псевдомембранозный стоматит у детей диагностируется преимущественно по клиническим признакам, поэтому важно отличать его от других белых и язвенных изменений СОПР, более или менее вероятных в различных обстоятельствах жизни детей.

Фрикционный гиперкератоз грудного вскармливания встречается у детей первых месяцев жизни: вследствие повторяющегося механического воздействия на ткани во время сосания груди временно повышается уровень их ороговения, что проявляется помутнением неповрежденных покровных тканей на слизистой оболочке и красной кайме губ (рис. 9, *а*) и ярко-белым цветом нитевидных сосочков языка.

Linea alba на слизистой оболочке щек — обычно симметрично расположенные по линии смыкания зубов белые полосы буккального эпителия с целой поверхностью, ороговевшего вследствие повторяющейся низкоинтенсивной механической нагрузки (рис. 9, *б*).



а



б

Рис. 9. Фрикционный гиперкератоз грудного вскармливания (*а*) и *linea alba* (*б*)

Аутофагия СОПР — поверхностное повторяющееся прикусывание СОПР как седативная парафункция нередко встречается у беспокойных детей; белые зоны щеках или губах (рис. 10, *а*) формируются явно поврежденным эпителием и фибрином; наблюдение за поведением ребенка помогает диагностике.

Аутоанестезиофагия СОПР — поверхностное повторяющееся («исследовательское») прикусывание СОПР в период аппликационной (в том

числе домашней) или инъекционной анестезии; в последнем случае поврежденный участок СОПР обычно покрыт обильным фибринозным экссудатом, выражен отек прилежащей области (рис. 10, б).



а

б

*Рис. 10. Изменения СОПР:
а — при аутофагии; б — при аутоанестезиофагии*

Географический язык (десквамативный глоссит) — изменения эпителия спинки языка при нарушениях в нижележащих отделах желудочно-кишечного тракта; ассоциации с псевдомембранозным стоматитом вызывают ярко-белые узоры, состоящие из хорошо различимых ороговевших нитевидных сосочков (рис. 11, а) и нередко увеличенными грибовидными сосочками на красных полях (рис. 11, б).



а

б

*Рис. 11. Географический язык (десквамативный глоссит):
а — выраженный гиперкератоз нитевидных сосочков; б — увеличенные грибовидные сосочки*

Герпетический стоматит. При тяжелом течении герпетического стоматита зоны некроза СОПР могут иметь вид не эрозий и афт, но полей некроза и язв, покрытых белым налетом (рис. 12, а и 12, б). В отличие от тяжелого псевдомембранозного стоматита герпетический имеет яркое начало с повышением температуры тела, протекает с тяжелой интоксикацией и острой болью при приеме пищи.

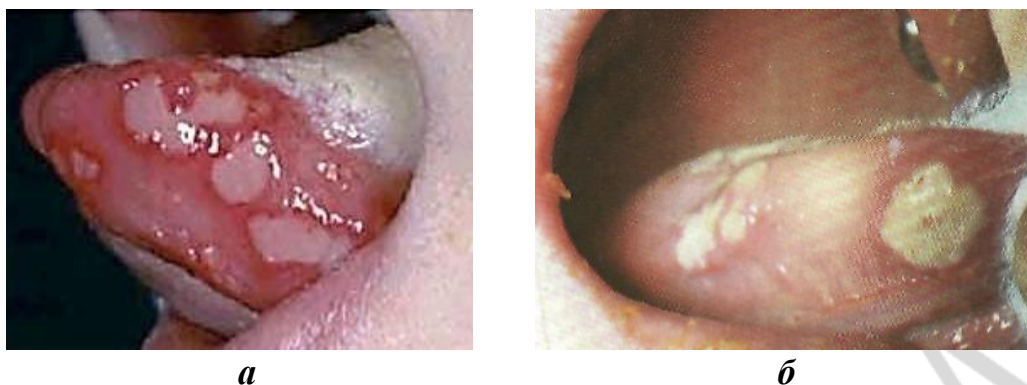


Рис. 12. Герпетический стоматит у детей при иммунодепрессии:
а — обширные зоны поверхностного некроза; *б* — герпетическая язва

Химиотерапевтический и лучевой оральный мукозит — ятрогенное воспаление СОПР, сопровождающее введение высоких доз цитостатических средств и/или облучение тела; высоко вероятен у детей с онкогематологическими и гематологическими заболеваниями при лечении методами химиотерапии и трансплантации аллогенных гемостатических стволовых клеток (алло-ТГСК). В начале эпизодов мукозита белые элементы с гладкой поверхностью (фибриновые пленки) лежат на ярком гиперемированном фоне (рис. 13, *а*); сильно выражена боль при попытке открыть рот; при тяжелом течении мукозита с образованием язв прием пищи и питье не возможны.

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) развивается в течение трех лет после алло-ТГСК. Белые изменения СОПР у детей при оральной РТПХ являются следствием гиперкератоза и проявляются лихеноидными сетками, лейкоплакией⁴. СОПР белых участков имеет целостную гладкую поверхность (рис. 13, *б*); возможен дискомфорт при приеме газированных напитков, пряной пищи.



Рис. 13. Химиотерапевтический мукозит (*а*) и хроническая РТПХ (*б*)

⁴ Красный плоский лишай и лейкоплакия, как и описанный ниже плоскоклеточный рак СОПР, не характерны для детского возраста и актуальны для дифференциальной диагностики с кандидозным стоматитом только при отягощенном анамнезе.

Плоскоклеточный рак СОПР вероятен у детей, переживших облучение головы и шеи, аллоТГСК с последующей РТПХ. Опухоль может выглядеть как лейкоплакия в сочетании с экзофитными и некротическими изменениями; для дифференциальной диагностики важны результаты биопсии (рис. 14, *а* и 14, *б*).



Рис. 14. Плоскоклеточный рак полости рта у детей, переживших ТГСК:
а — с локализацией в периодонте; *б* — в слизистой оболочке щеки

Ангулярный хейлит. Ангулярным хейлитом или кандидозной заедой называют грибковое поражение тканей, формирующих углы рта, — красной каймы губ и прилежащей кожи, реже — слизистой части губ (рис. 15).



Рис. 15. Ангулярный кандидозный хейлит у ребенка

В патогенезе заболевания важную роль отводят увлажнению кожной части губ и кожи ротовой жидкостью вследствие неполного смыкания губ из-за ротового дыхания, нарушения тонуса круговой мышца рта, нарушенного соотношения челюстей: мацерация поверхности приводит к разрушению физического барьера, наличие влаги создает благоприятные условия для перехода *Candida* (чаще *C. glabrata*) в инфекционную форму. В месте инвазии развивается гиперемия и отек, формируется кожная складка (реже трещина) с характерным белым налетом. При ангулярном хейлите ребенок страдает от ограничений в открывании рта, болезненности при приеме пищи; общее состояние, как правило, не страдает.

Клиническая диагностика ангулярного кандидозного хейлита обычно не вызывает затруднений; при ярко выраженной экссудации и образовании желтых корок нужно думать о высокой активности бактериальной микрофлоры в очаге.

Протезный стоматит. У детей, использующих пластиночные ортодонтические аппараты и съемные протезы для верхней челюсти, вероятно развитие протезного стоматита, для которого характерна гиперемия слизистой оболочки неба в зоне контакта с протезом (рис. 16), сопровождающаяся дискомфортом при питье и приеме пищи.



Рис. 16. Протезный стоматит у ортодонтического пациента

Это заболевание рассматривают как воспалительную реакцию СОПР иммунокомпетентного хозяина при плотном контакте с продуктами жизнедеятельности биопленки *Candida* (вероятно, с преобладанием *C. glabrata*), покрывающей палатинальную поверхность протеза. Риск инфицирования эпителия появляется при его хронической механической травме протезом. Выполняя дифференциальную диагностику протезного стоматита, следует отличить его от контактной аллергической реакции ребенка на материал протеза, для чего выполнить соответствующие пробы.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОЛОСТИ РТА ДЕТЕЙ

Планируя использовать дополнительные лабораторные методы диагностики грибковой инфекции полости рта у детей, важно помнить о следующих особенностях:

- 1) шансы найти гифальные, инвазивные формы *Candida* при микроскопии мазка высоки только при изучении материала, взятого из основания очага;
- 2) рост колоний грибов *Candida* при посеве материала, взятого из полости рта, не подтверждает их причинной роли в изменениях СОПР;
- 3) технология забора материала для стандартного количественного культурологического анализа *Candida* для детей недоступна.

Полезным критерием для уточнения диагноза является динамика клинической картины при назначении антифунгальных средств. Микробиологическое исследование организуют, как правило, в связи с необходимостью верификации клинического диагноза и/или при неэффективности противогрибкового лечения.

Микроскопическое исследование материала. Материал исследования, забранный натошак из зоны поражения шпателем, распределяют по предметному стеклу и высушивают на воздухе. В нативном препарате, обработанном 10 % NaOH или 10 % KOH для растворения эпителиоцитов, в световом или фазово-контрастном микроскопе (ок 10×; об X8, затем X40) ведут поиск почкующихся клеток и гифов. Для простого окрашивания тонкого мазка материал фиксируют на предметном стекле метиловым спиртом смесью Никифорова (10 мин), промывают, покрывают монокрашителем (метиленовым синим на 1–3 мин или генциановым фиолетовым на 2–3 мин, или фуксином Пфейфера на 1–2 мин), сушат фильтровальной бумагой и изучают в микроскопе, отмечая наличие гифов, почкующихся клеток и их связь с эпителиоцитами. При сложном окрашивании по Граму *Candida* приобретают темно-фиолетовый цвет, по Цилю–Нильсену — синий с розово-желтоватыми включениями липидов, по Романовскому–Гимзе — розово-желтый с фиолетовыми включениями волютина; после окрашивания изотиоцианатом флуоресцеина клетки грибов дают яркое золотисто-зеленое свечение.

Выделение *Candida* из материала пациента и оценка вирулентности культурологическими методами. Материал обычно забирают стандартным методом смыва, позволяющим затем провести количественное исследование, однако у детей младшего возраста и/или при тяжелом состоянии ограничиваются тем, что выполняют мазок-соскоб стерильным ватным тампоном с пораженной поверхности СОПР (вскоре после пробуждения до туалета полости рта и приема пищи); материал должен быть передан в лабораторию в течение трех часов.

После инкубирования материала на среде Сабуро с добавлением антибиотиков из материала, содержащего *Candida*, вырастают круглые беловато-кремовые, блестящие, гладкие, с ровными краями, напоминающие капли майонеза колонии. Для выявления способности выращенных клеток к формированию гифов и псевдогифов их пересевают в жидкую питательную среду, спустя 3–5 дней выполняют микроскопию надавленных капель.

Идентификация видов *Candida*. Знание о том, какой вид *Candida* является причиной заболевания ребенка, может быть полезно для выбора противогрибковых лекарственных средств при резистентности к стандартной терапии. Идентификацию *C. albicans* выполняют, опираясь на характерный набор вариантов клеточных форм и характер почкования в жидкой культуре (см. выше). При помощи т. н. раннего теста на филаментацию

можно отделить от остальных видов *C. albicans* и *C. dubliniensis*: за короткое время (2–4 ч) культивирования в сыворотке или яичном белке при 37 °С дрожжевые клетки этих видов успевают сформировать ростовые трубки и хламидоконидии. Используя видовые различия в ферментативной активности и способности к ассимиляции питательных веществ, образцы материала выращивают на различных по биохимическому составу субстратах или на среде с эффектами дифференцированного хромогенного гидролиза (рис. 17), позволяющими различить *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. glabrata* даже в смешанных культурах.

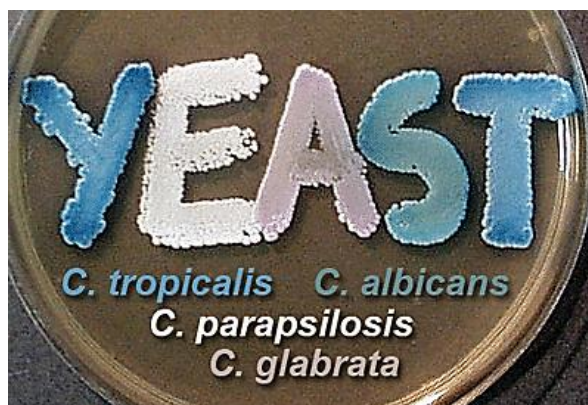


Рис. 17. Идентификация видов *Candida* в культуре хромогенным методом

Наиболее точные результаты идентификации видов *Candida* получают методами иммунологического и генетического прямого исследования материала, полученного от пациента. Достоинствами этих методов являются относительно низкая требовательность к количеству и качеству материала (пригодны малые образцы, в том числе полученные в период противогрибкового лечения), точность и скорость получения ответа, однако высокая стоимость делает большинство этих методов доступными, как правило, только для крупных больниц и исследовательских центров. Перспективы идентификации видов *Candida* связывают с развитием метода мультиплексной полимеразной цепной реакции.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ГРИБКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА

Стратегия оказания помощи ребенку с кандидозной инфекцией определяется анатомической локализацией грибов, их активностью и состоянием защиты ребенка. Целью современного лечения является не столько эрадикация грибов *Candida* из организма, сколько восстановление баланса и, по завершении эпизода, их комменсального статуса.

При наличии возможностей следует стремиться к минимизации управляемых факторов риска кандидозной инфекции: нормализовать

питание, наладить гигиенический уход за зубами и/или съемным аппаратом, санировать полость рта, создать условия для полного смыкания губ, мотивировать подростка к прекращению табакокурения, предложить меры помощи при гипосаливации и т. п. Снижению особых рисков развития кандидозного поражения тканей полости рта может помочь настойчивый совет стоматолога семье ребенка с сахарным диабетом принять меры для полного контроля над заболеванием, ВИЧ-инфицированному — строго следовать схеме антиретровирусной терапии, ребенку с бронхиальной астмой — полоскать рот после применения ингаляции кортикостероидов и т. д.

АНТИМИКОТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Основное, этиотропное лечение детей с кандидозной инфекцией следует выполнять противогрибковыми лекарственными средствами.

Ниже представлена общая классификация средств с антимикотической активностью; подчеркнуты названия тех из них, которые упоминаются в литературе разных лет в связи с кандидозной патологией стоматологической локализации или системным кандидозом у детей (курсивом отмечены средства, предназначенные только для наружного применения).

Классификация антимикотиков

Противогрибковые антибиотики

Полиеновые антибиотики

Тетраены:

– натамицин.

Гептаены:

– амфотерицин В, нистатин,
леворин, микогептин, трихомицин.

Неполиеновые антибиотики

Гризаны:

– гризеофульвин.

Азолы

Имидазолы

– I поколение:

клотримазол, миконазол,
изоконазол, бифоназол, амиказол;

– II поколение:

эконазол, тиоконазол, бутоконазол,
фентиконазол;

– III поколение:

кетоназол, оксиконазол (>6 лет),
сульконазол.

Аллиламины

– нафтифин, тербинафин, бутенафин.

Пиримидины

– флуцитозин, циклопирокс.

Препараты йода

– йод, калия йодид, повидон-йод.

Анилиновые красители

– бриллиантовый зеленый, генциановый
фиолетовый, метиленовый синий,
фукорцин.

Морфолины

– аморолфин.

Арены

Галогенизированные фенолы:

– галапрогин, нитрофенол.

Тиокарбонаты:

– толнафтат, толциклат.

Бис-четвертичные аммониевые соли

– декамин.

Триазолы
– итраконазол, флуконазол,
вориконазол (> 2 лет), терконазол,
фторконазол.

Ингибиторы синтеза глюкогена

(эхинокандины)

– каспофунгин (> 3 мес.), микафунгин
(> 1 года), анидулафунгин.

Производные ундециленовой кислоты

– ундециленовая кислота, ундецилинат
меди, ундецилинат цинка.

Производные борной кислоты

– борная кислота, тетраборат натрия.

Препараты растительного происхождения

– анмарин.

Антисептики (в т. ч. водные растворы красителей), йодид калия, борные соединения, а также питьевая сода составляли эмпирический арсенал единственно доступной помощи детям с молочницей до середины 1960-х гг., однако их эффективность не получила подтверждения методами доказательной медицины. В современном мире детей с кандидозной инфекцией лечат с применением средств из групп полиенов, азолов, антиметаболитов и эхинокандинов. В конкретной клинической ситуации выбор средства делают с учетом механизма и спектра его действия (учитывают вероятность первичной и вторичной резистентности различных видов *Candida* к различным средствам, о чем см. ниже), а также предназначения (важно следить за возрастными ограничениями, предписанными производителем средства); формы выпуска (мази для наружного применения недопустимо применять в полости рта; формы для орального и парентерального применения требуют различных организационных условий для лечения ребенка).

Полиеновые антибиотики природного происхождения, синтезируемые актиномицетами *Streptomyces* spp., введены в практику в 1960-е годы. Полиены могут вызывать фунгистатический и фунгицидный эффект: молекула антибиотика прочно связывается с эргостеролом цитоплазматической мембраны клетки гриба⁵ (рис. 18), что (при низкой нагрузке) ускоряет выведение ионов клетки через каналы мембраны или (при высокой) формирует в ней поры и приводит клетку к лизису.

Все полиены практически не всасываются в кровь с поверхности СОПР и из желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь; при парентеральном введении блокируют молекулы эргостерола хозяина, что определяет тяжелую токсичность. Имеют самый широкий спектр противогрибкового действия *in vitro* среди антимикотиков; при местном применении действуют преимущественно на *Candida* spp.; при системном применении активны в отношении большинства дрожжеподобных, мицелиальных и диморфных грибов. К концу 1990-х гг. пероральные полиены стали менее эффективными в силу роста резистентности штаммов *Candida* к ним; в настоящее время интерес к группе возвращается.

⁵ В клетке человека эргостерол замещен холестерином.

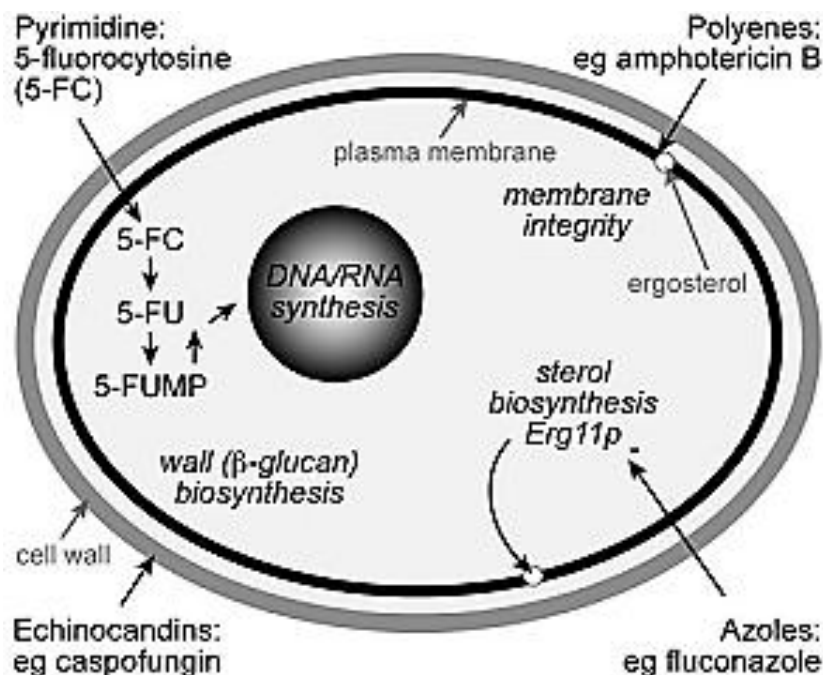


Рис. 18. Мишени актуальных противогрибковых средств в клетке *Candida*

Нистатин используется в форме мазей для кожи, суспензии для обработки СОПР, таблеток для контроля поверхностного кандидоза — кандидоза полости рта и нижележащих отделов ЖКТ (но не системного кандидоза).

Амфотерицин В в стоматологии используют в форме мази для кожи; для лечения детей с тяжелым течением грибковой инфекции амфотерицин В вводят внутривенно. Средство долгое время оставалось «золотым стандартом» антифунгальной эффективности, однако его системное применение ограничивалось высокой токсичностью. В 1980-е гг. были разработаны липид-ассоциированные формы амфотерицина В (липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В, коллоидная дисперсия амфотерицина В); токсичность новых лекарственных препаратов значительно ниже исходного, что позволяет вводить их без выполнения предварительного теста на переносимость.

Производные азола впервые синтезированы в 1970–80-е гг., группа активно пополняется и в настоящее время. При системном назначении азолы производят фунгистатический эффект, снижая активность синтеза эргостерола, необходимого для целостности цитоплазматической мембраны клетки гриба (см. рис. 18): ингибируют цитохром Р450-зависимые ферменты, в т. ч. 14-альфа-деметилазу, катализирующую реакцию превращения ланостерола в эргостерол. Этот путь биосинтеза стеролов характерен только для грибов, что обуславливает относительно низкую токсичность азолов для человека (однако ингибирование окислительных ферментов си-

стемы цитохрома P450 может изменять синтез стеролов человека, а также изменять метаболизм лекарственных средств в печени). Все азолы высокоэффективны против *C. albicans*; чувствительность других видов к соединениям этой группы варьирует. В фунгицидных концентрациях (при местном применении) азолы взаимодействуют с митохондриальными и пероксидазными ферментами делящейся грибковой клетки, увеличивая концентрацию перекиси водорода в ней до токсического (летального) уровня.

Производные имидазола I и II поколения применяются в основном для местной обработки тканей, в том числе СОПР (*клотримазол* в форме 1 % раствора); *миконазол* может применяться как местно, так и внутрь в форме геля (рекомендуют задержать во рту до проглатывания), а также внутривенно. Среди имидазолов III поколения выделяется *кетоконазол*: при назначении внутрь эффективно подавляет активность основных возбудителей орального и системного кандидоза *C. albicans*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* (но не *C. krusei* и *C. glabrata*); однако поскольку при длительном применении оказывает негативное влияние на гормональный фон и функцию печени, в последние годы уступает место менее токсичным производным триазола⁶.

Производные триазола, имеющие не два, как имидазолы, а три атома азота в азольном кольце, медленнее метаболизируются и меньше влияют на синтез стеролов у человека. *Флуконазол* активен против *C. guilliermondii*, *C. pseudotropicalis*, *C. torulopsis*, *C. kefir*, *C. stellatoidea*; *C. crusei* имеет природную устойчивость к флуконазолу; большинство штаммов *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* также резистентны к препарату. Широкий спектр действия, низкая токсичность, высокая биодоступность (эффективность флуконазола при парентеральном введении близка к таковой при приеме таблеток), а также особенности фармакокинетики (концентрация в слюне равная таковой в крови) вывели его в первую линию средств для профилактики и подавления активности *Candida* при оральных и системных кандидозах у детей. *Вориконазол* эффективен в контроле тех же видов, что и флуконазол (в том числе в контроле штаммов, устойчивых к полиенам и другим азолам, за счет большего числа связей с аминокислотами субстрата), но также и *C. krusei* и *C. glabrata*, рекомендован для лечения при поверхностном и глубоком кандидозе, доступен в формах для орального и парентерального назначения; разрешен для лечения детей старше двух лет. Разработаны новые триазолы с более высокой, чем у флуконазола противогрибковой активностью (*позаконазол*, *равуконазол*), однако рекомендаций по их применению в детской практике в настоящее время нет.

⁶ В 2013 г. кетоконазол выведен с европейского рынка; в том же году FDA (США) перевел кетоконазол с первой линии противогрибковой терапии в группу резерва.

Ингибиторы синтеза глюкана (эхинокандины) — полусинтетические антибиотики (липопептиды, полученные в результате скрининга продуктов ферментации почвенных грибов), имеющие в клетке гриба ту же мишень, что и пенициллины в оболочке микробной клетки — фермент 1,3-β-глюкан-синтазу (см. рис. 18); фунгистатический и фунгицидный эффекты связаны с неконкурентным ингибированием этого фермента и, соответственно, блокадой синтеза 1,3-β-D-глюкана клеточной стенки грибов. Отсутствие глюкана у человека определяет очень низкую токсичность этой группы антимикотиков для человека; влияние на метаболизм других лекарственных средств минимально; перекрестной резистентности штаммов *Candida* с полиенами и азолами нет. Эхинокандины активны против большинства видов *Candida* (включая *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*), в том числе в составе кандидозной биоплёнки.

Несмотря на то, что вследствие большого размера молекулы эхинокандины не выводятся в полость рта со слюной, они эффективны в лечении детей с оральным кандидозом (в настоящее время в связи с высокой стоимостью средств этой группы они используются преимущественно для контроля системных кандидозных инфекций у иммунокомпромированных пациентов с резистентностью к другим антимикотическим средствам, однако высокая клиническая эффективность эхинокандинов делает их применение экономически целесообразным в общей популяции).

Эхинокандины *капсафунгин*, *микофунгин* и *анидалофунгин* не могут всасываться в кровь при приеме внутрь, поэтому требуют внутривенного введения.

Производное пиримидина флуцитозин — фторированный пиримидин урацил, антиметаболит. Молекула флуцитозина дезаминируется ферментами грибковой клетки до 5-фторурацила, ингибирует тимидилатсинтазу, участвующую в синтезе тимидина, и замещает собой урацил при сборке РНК, что приводит к нарушению синтеза ДНК и белков в клетке гриба (см. рис. 18).

Биохимические свойства флуцитозина (вещество синтезировали как потенциальное противоопухолевое средство) обуславливают дозозависимые негативные эффекты для функции костного мозга и печени. Флуцитозин активен в отношении большинства видов *Candida* (за исключением *C. krusei*), поэтому его используют при тяжелой кандидозной инфекции, резистентной к азолам, обычно в комбинации с амфотерицином В (при монотерапии быстро развивается резистентность грибов). Назначается внутрь, при нарушении функции ЖКТ — внутривенно.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРИОБРЕТЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ CANDIDA SPP. К АНТИМИКОТИЧЕСКИМ СРЕДСТВАМ

Одной из важных проблем фармакологической терапии детей с кандидозными заболеваниями является феномен приобретенной резистентности, когда отдельные штаммы вида грибов приобретают способность выживать при концентрациях антимикотиков, подавляющих основную часть популяции. Резистентность приобретается многими способами, в том числе:

1) сокращением поступления лекарственного вещества к грибковой клетке посредством формирования биопленки, предоставляющей механическую и химическую защиту;

2) снижением концентрации лекарственного вещества в грибковой клетке посредством активирования ее откачивающих насосов и эффлюкса средства из клетки;

3) устранением дефицита грибковых соединений, складывающегося в результате лекарственного воздействия, посредством повышения продукции дефицитных соединений или заимствования их у хозяина;

4) изменениями в структуре ферментов-мишеней, сопровождающимися снижением его связывания с лекарственным веществом;

5) заменой соединений-мишеней на аналоги, не связывающиеся с веществом;

6) переключением грибковой клетки на неуязвимые для лекарственного вещества пути синтеза.

Такие изменения происходят вследствие включения защитных механизмов или случайных мутаций, которые благодаря особенностям способа размножения *Candida* легко закрепляются в следующих поколениях, быстро формируя резистентную популяцию.

Феномен приобретенной резистентности создает угрозу для здоровья и жизни детей, удлиняет сроки лечения, вынуждает искать дорогостоящие средства резервного ряда и т. д. Практические следствия из понимания вероятности формирования резистентности грибов к антифунгальным лекарственным средствам следующие:

– назначение антифунгальных средств должно быть обоснованным, так как резистентность нарастает с опытом ребенка в такой терапии;

– при неэффективности применения эмпирически назначенного средства следует помнить о приобретенной резистентности *Candida* как об одной из вероятных причин неудачи;

– в оптимальном случае выбор лекарственного средства должен основываться на положительном результате тестирования грибкового материала пациента на чувствительность к этому средству.

ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Достижения в изучении биологии *Candida* открывают перспективы создания новых низкотоксичных лекарственных средств, мишенями которых станут специфические грибковые соединения (хитин) и механизмы, определяющие патогенизацию грибов и отсутствующие у человека:

- адгезия к поверхности клеток хозяина;
- инициация гифального роста;
- тигмотропизм;
- инвазия в ткани хозяина;
- биохимические переключения при изменениях условий среды;
- способность к формированию биопленки и, по мере накопления знаний о природе кандидозной инфекции, другие.

Перспективы поддержки защиты хозяина от инфекции *Candida spp.* Следуя идее восстановления/поддержания баланса между активностью *Candida* как главной задаче менеджмента ребенка с кандидозными заболеваниями, исследователи изучают возможности:

- усиления бактериального контроля грибов с использованием пробиотических культур (лактобактерий, бифидумбактерий) для заселения полости рта;
- укрепления слабых звеньев врожденного и адаптивного клеточного и гуморального ответов человека на попытки грибковой колонизации и инвазии лекарственными средствами (агонистами Toll-подобных рецепторов, γ -интерфероном, колониестимулирующими факторами, интерлейкинами (большое внимание уделяют интерлейкину-17) и вакцинами.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ ТАКТИКИ АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С КАНДИДОЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА

Тактика фармакологической помощи детям с кандидозными заболеваниями в полости рта строится, прежде всего, на понимании оппортунистической природы *Candida* и, соответственно, риска перехода поверхностной инфекции при неблагоприятных, не всегда очевидных обстоятельствах в глубокую, при которой прогноз для жизни ребенка ухудшается с каждым днем отсрочки начала системной терапии. С другой стороны, риск формирования вторичной резистентности *Candida* к противогрибковым средствам удерживает от их тотального применения и вынуждает врача к поиску достаточного минимума фармакотерапии ребенка в каждой конкретной ситуации.

Антимикотическая терапия и профилактика для детей с псевдомембранозным стоматитом.

*Помощь детям общей популяции.*⁷ Авторитетные современные руководства для стоматологов, оказывающим помощь детям, изданные в разных странах, рекомендуют начинать фармакотерапию детей общей популяции с признаками нетяжелого псевдомембранозного стоматита средствами с преимущественно местным действием: суспензией нистатина (для детей старше одного месяца) или гелем миконазола (для детей старше 4 месяцев)⁸; альтернативный выбор — раствор клотримазола, пастилки нистатина или клотримазола (для детей старше 3 лет), буккальные таблетки миконазола (для пациентов старше 16 лет).

Если положительный результат не достигнут в течение одной (двух) недель, следует назначить пероральные антимикотические средства системного действия (детям в возрасте старше 14 дней рекомендуют флюконазол в оральной суспензии или в таблетках, в относительно высокой дозе 12 мг/кг в сутки или по 9 мг/кг дважды в день, но не более 350 мг, в течение 14 дней; подросткам — 200 мг в первые сутки, затем по 100 мг/сут в течение 14 дней), параллельно организуя необходимые диагностические мероприятия.

При тяжелом течении стоматита рекомендовано начинать лечение с назначения орального флюконазола в дозах, приведенных выше. При неэффективности флюконазола в течение одной-двух недель (и уверенности в диагнозе) следует признать резистентность штаммов *Candida* ребенка к флюконазолу и (обычно в госпитальных условиях) и назначить вориконазол и оральный липидный амфотерицин на период до четырех недель; в самых тяжелых рефрактерных случаях ротоглоточного кандидозного поражения прибегают к внутривенному введению капсафунгина, микафунгина, анидулафунгина или дезоксихолата амфотерицина.

При частых рецидивах кандидозной инфекции в полости рта ребенку может быть назначена хроническая антимикотическая супрессивная терапия (флюконазол по 100 мг/сут трижды в неделю)

⁷ В Клиническом протоколе диагностики и лечения пациентов детей до 18 лет на терапевтическом стоматологическом приеме при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения (Приложение 2 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 26.12.2011 № 1245, далее — Клинический протокол) грибковые заболевания представлены ангулярным хейлитом.

⁸ Известны специальные рекомендации по уходу за ребенком раннего возраста с кандидозом полости рта: а) ухаживающим за ребенком помнить о риске асфиксии ребенка гелем — осторожно наносить его на кончике пальца на все участки СОПР, но не в дальней части полости рта; в период лечения тщательно очищать соски и посуду ребенка; 2) кормящим матерям помнить о риске кандидозного поражения соска и ареолы груди; при их инфекции продолжать грудное вскармливание ребенка, в интервалах между кормлениями апплицировать на сосок местные антимикотические средства (мазь миконазола) или принимать противогрибковые таблетки.

Помощь недоношенным новорожденным. Поскольку недоношенные новорожденные с массой тела < 1500 г при наличии псевдомембранозного стоматита имеют высокий риск кандидемии (вследствие малой прочности СОПР как механического барьера и множества медицинских манипуляций с риском ее травмирования, быстрого продвижения грибов по ЖКТ и легкого проникновения в кровь через брыжеечные капилляры, быстрого истощения малочисленного пула нейтрофилов в костном мозге и незрелости других иммунных сил), которая в 20–50 % случаев заканчивается летальным исходом, в большинстве стран принята профилактическая стратегия, предполагающая превентивное назначение таким детям флюконазола (суточная доза 3 мг/кг, внутривенно дважды в неделю в течение шести недель). При появлении признаков псевдомембранозного стоматита рекомендуют повысить интенсивность введения флюконазола (до 12 мг/кг ежедневно), однако, поскольку стоматиты, развившиеся на фоне превентивного флюконазола, обычно связаны с активностью *C. glabrata* и *C. tropicalis*, реже с *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* или *C. dubliniensis*, возникает необходимость назначения ребенку липидных форм амфотерицина (иногда в сочетании с флуцитозином) на срок не менее 14 дней.

Помощь детям в период противоопухолевого лечения, трансплантации органов и тканей. В результате применения противоопухолевых лекарственных средств с их цитостатическими и иммунодепрессивными эффектами, облучения области головы и шеи, назначения антибиотиков широкого спектра действия происходят негативные количественные и качественные изменения в системе врожденного и адаптивного противогрибкового иммунитета детей-пациентов, что обуславливает высокий риск патогенизации *Candida* в полости рта и генерализации инфекции, в том числе через дефекты СОПР в эпизодах ятрогенного мукозита (рис. 19).

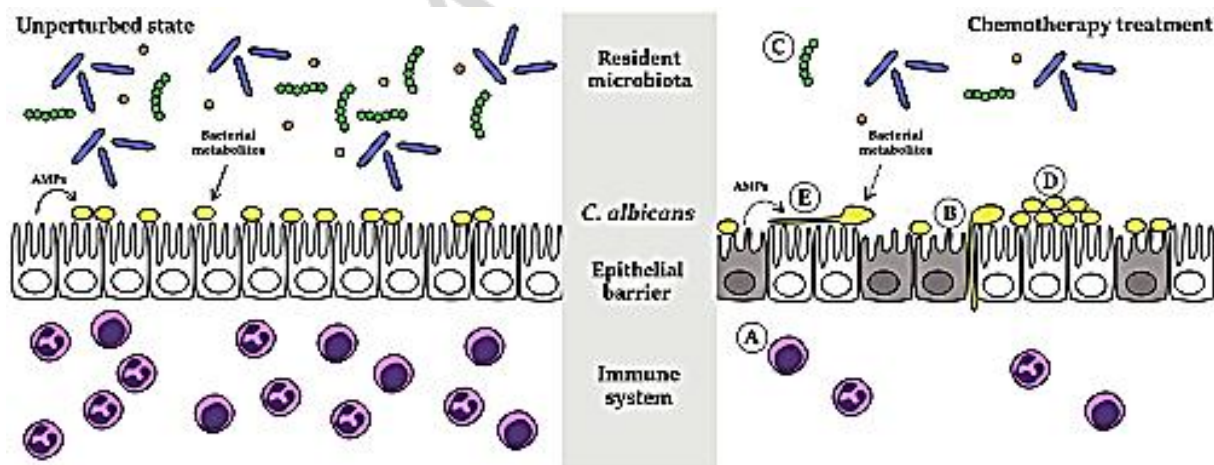


Рис. 19. Факторы риска кандидоза СОПР и инвазивной инфекции у детей в период противоопухолевого лечения

В настоящее время принята упреждающая стратегия: детям, получающим высокодозную химиотерапию, а также реципиентам алло-трансплантатов стволовых клеток назначают флюконазол (или микафунгин, капсофунгин) за сутки до предполагаемого наступления нейтропении и на весь период времени (недели, месяцы) до полного ее разрешения; для реципиентов аллогенных стволовых клеток супрессивная противогрибковая терапия флюконазолом (100 мг/сут трижды в неделю) продолжают в течение полугода после трансплантации. Если на фоне профилактики появляются признаки псевдомембранозного стоматита, рекомендовано назначение высоких доз флюконазола или вориконазола; при рефрактерном течении инфекции назначают эхинокандины или липидные формы амфотерицина.

Фармакотерапия детей с ангулярным хейлитом. В соответствии с Клиническим протоколом Республики Беларусь, для лечения детей с ангулярным хейлитом следует применять аппликации на кожу приротовой области полиеновых антибиотиков (нистатина, леворина, натамицина) или имидазолов (кетокконазола, миконазола) в форме мазей и кремов для наружного применения. Учитывая вероятное патогенетическое участие бактерий, лечение дополняют назначением мази метронидазола.

Фармакотерапия детей с протезным стоматитом. Для лечения детей с протезным стоматитом рекомендована местная антимикотическая терапия (раствором или гелем нистатина, раствором клотримазола) в сочетании с дезинфекцией протеза/аппарата. Антисептическая обработка протеза/аппарата, а также дополнительное противомикробное воздействие на СОПР (в том числе методом фотодинамической терапии с применением метиленового синего, толуидина голубого или порфирина) представляются важными компонентами лечения с учетом того, что *C. glabrata*, ассоциируемая с протезным стоматитом, отличается выраженной склонностью к формированию разноплановой вторичной резистентности к противогрибковым средствам.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Иванова, Л. В.* Резистентность грибов-патогенов к антимикотикам (обзор) / Л. В. Иванова, Е. П. Баранцевич, Е. В. Шляхто // Проблемы медицинской микологии. 2011. Т. 13, № 1. С. 14–17.
2. *Сидоренко, С. В.* Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом / С. В. Сидоренко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2001. Т. 3, № 4. С. 301–315.
3. *Behzadi, P.* Pediatric oral thrush / P. Behzadi, E. Behzadi, R. Ranjbar // Anul. X. 2014. Vol. 2, N 34. P. 36–39.
4. *Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis : 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America / P. G. Pappas [et al.] // CID. 2016. Vol. 62. P. 1–50.*
5. *Coronado-Castellote, L.* Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis / L. Coronado-Castellote, Y. Jiménez-Soriano // J. Clin. Exp. Dent. 2013. Vol. 5, N 5. P. 279–286.
6. *Fluconazole prophylaxis in preterm infants : a systematic review / J. F. da Silva Rio [et al] // Braz. J. Infect. Dis. 2017. Vol. 2, N 1. P. 333–338.*
7. *Innate immunity and saliva in Candida albicans — mediated oral diseases / O. Salvatori [et al.] // J. Dent. Res. 2016. Vol. 95, N 4. P. 365–371.*
8. *Nobile, C. J.* Candida albicans biofilms and human disease / C. J. Nobile, A. D. Johnson // Annu. Rev. Microbiol. 2015. Vol. 69. P. 71–92.
9. *Richardson, J. P.* Adaptive immune responses to Candida albicans infection / J. P. Richardson, D. L. Moyes // Virulence. 2015. Vol. 6, N 4. P. 327–337.
10. *Sellam, A.* Recent advances on Candida albicans biology and virulence / A. Sellam, M. Whiteway // F 1000 Research. 2016. Vol. 5. P. 258–272.
11. *Teoh, F.* How chemotherapy increases the risk of systemic candidiasis in cancer patients : current paradigm and future directions / F Teoh, N. Pavelka // Pathogens. 2016. Vol. 5, N 6. P. 336–348.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Биология грибов рода <i>Candida</i>	3
Врожденный и адаптивный иммунитет человека к грибам рода <i>Candida</i>	6
<i>Candida</i> spp. как комменсалы и патогены человека.....	9
Грибковые заболевания в полости рта детей.....	14
Лечение детей с грибковыми заболеваниями в полости рта.....	23
Список использованной литературы.....	34

Репозиторий БГМУ

Учебное издание

Попруженко Татьяна Вадимовна

**ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
С ПРОЯВЛЕНИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА
У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. Н. Терехова
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 05.06.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,94. Тираж 50 экз. Заказ 363.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0035-9



9 789852 100359

Копилка позитивной БГМУ