

© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.31-002.828-08

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ КАНДИДОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Г.С. Межевкина, С.И. Морозова, Н.А. Савельева, С.А. Безмен

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

Статья посвящена обзору литературных данных, касающихся современных лекарственных средств, используемых для лечения кандидоза слизистой оболочки рта. В статье приводится классификация, краткое описание, возможные побочные эффекты современных препаратов для лечения кандидоза слизистой оболочки рта.

Ключевые слова: кандидоз, слизистая оболочка рта, лечение, лекарственные средства.

Согласно последним исследованиям, кандидоз слизистой оболочки рта относится к наиболее распространенным заболеваниям, что подтверждается увеличением его распространенности среди других заболеваний слизистой оболочки рта до 63 % [21].

Согласно современным литературным источникам лечение кандидоза должно быть комплексным, с повторными курсами и индивидуальным подходом. При проведении лечебных мероприятий учитывают этиологию, характер и продолжительность заболевания [9,10].

Терапия кандидоза включает в себя воздействие на возбудителя, повышение резистентности организма, уменьшение аллергических и аутоаллергических реакций, восстановление обмена веществ и адекватного микробиоценоза на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, лечение сопутствующих заболеваний, проведение общеукрепляющей терапии [19, 24].

В большинстве исследований этиотропное лечение является важной составляющей комплексного лечения больных с кандидозом рта. Этиотропная терапия может быть системной и местной [23].

По мнению Шумского А.В. (2009) системная терапия кандидоза слизистой оболочки рта назначается при определенных показаниях: хронический гиперпластический кандидоз, эрозивно-язвенная форма

кандидоза, кандидоз рта на фоне сахарного диабета, иммунодефицитного состояния, при неэффективной местной терапии [24].

В схему местного лечения входит комплекс мероприятий, включающих профессиональную гигиену рта, санацию рта, ортопедическое лечение, коррекцию протезов и др. [7].

По данным современных литературных источников используемые в лечении кандидоза противогрибковые средства подразделяются на полиеновые антибиотики, азольные соединения, аллиламиновые средства, смешанные вещества [25].

К антибиотикам полиенового ряда, применяемым при лечении кандидоза относятся: натамицин, нистатин, леворин, амфотерицин В и др. Полиены, в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие. Однако, препараты данной группы практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте, а также при местном применении [1, 6, 12, 22].

По литературным данным наиболее известным полиеновым антибиотиком является нистатин, который назначают внутрь от 1500000 до 12000000 ЕД в день в течение 10-14 дней. Так, по данным Бажковой Т.А. (1997), грибы *Candida* чувствительны к нистатину в 80,6-95,4% случаев, однако по данным Шумского А.В.

(1999) эффективность нистатина составляет не более 60%. Нестабильность активного вещества и раздражающее действие на слизистые оболочки (тошнота, рвота, диарея) ограничивают применение этого препарата [24].

По данным современных источников к группе неароматических полиенов относят микогеπτин, который по своим свойствам близок к амфотерицину В. Научными исследованиями доказано, что устойчивость грибов к микогеπτину развивается медленно, выявлена высокая токсичность данного препарата [5].

В практическом здравоохранении антибиотики полиенового ряда используются в местном лечении. К таким препаратам относят нистатин, натамицин, леворин, амфотерицин В и др. [17].

Нистатин и натамицин применяют в виде таблеток для разжевывания в дозах от 1 до 4 млн ЕД в сутки курсом 2-4 недели [18].

Нистатин применяют с тизолом в виде мази (50000 ЕД на 1 г тиозоля) в течение 10-14 дней в виде аппликаций. Леворин используют в виде таблеток для рассасывания по 1 таблетке 3-4 раза в день, а также левориновой мази. Курс лечения 7-10 дней [23].

Выявлена частая резистентность дрожжеподобных грибов к леворину и нистатину [1].

Амфотерицин В применяют чаще в виде мази в связи с высокой токсичностью (1 г мази содержит 30000 ЕД препарата) [3].

Считается, что азольные соединения обладают преимущественно фунгистатическим действием [4].

Представителями данной группы являются кетоконазол и низорал. По данным литературы они обладают фунгицидным эффектом, но имеют существенные недостатки, ведущим из которых является их токсичность [8].

Низорал следует применять по 0,25 г 2 раза в день в течение 10 дней [23].

В последнее время, как в нашей стране, так и за рубежом используется флуконазол. К положительным свойствам флуконазола относят низкую токсичность, высокую проникающая способность во все

органы и ткани, которые позволяют применять его в дерматовенерологии, стоматологии, гинекологии и других областях медицины. Период полувыведения препарата из крови 25-35 часов, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. При кандидозе рта препарат обычно назначают по 50-100 мг в течение 7-14 дней [4, 15, 25].

Согласно современным данным в стоматологии и педиатрии широко используют дифлюкан, который обладает фунгицидным действием и низкой токсичностью. Дифлюкан применяют по 150 мг 1 раз в неделю [2].

Форкан является соединением азолового ряда, обладающим фунгистатическим действием. Форкан назначают по 50 мг в сутки в течение 14 дней [14].

Для местного применения из группы азолов используют препарат клотримазол, который входит в состав лекарственных препаратов: кандид и канестен. Кандид производится в виде крема и мази, его наносят в виде аппликации на слизистую оболочку рта 2-3 раза в день в течение 4 недель. Канестен назначают внутрь в виде 1% крема или мази [23].

В практическом здравоохранении используют антимикотические препараты из группы аллиламинов: нафтифин и ламизил. Ламизил обладает широким спектром противогрибкового действия, его назначают по 250 мг 1 раз в сутки 10-14 дней [20].

По данным литературных источников при микроскопическом исследовании в 96% случаев кроме грибов рода *Candida* обнаруживают сопутствующую микрофлору. В связи с этим, в местном лечении используют антисептики, которые входят в группу смешанных веществ, не только с фунгицидным, но и с противомикробным действием. Антисептики с противогрибковым действием обычно назначают в различных формах в виде растворов, гелей, мазей, аэрозолей, антисептики на органических носителях, таких как желатин, полимеры [25].

Другими представителями группы смешанных веществ являются щелочные полоскания и анилиновые красители, которые используют при лечении кандидоза рта. Чаще всего применяются растворы

гидрокарбоната натрия, тетрабората натрия, борной кислоты [23].

Анилиновые красители (раствор метиленового синего, водный раствор бриллиантового зеленого, раствор фуксина и др.) используют в виде туширования слизистой оболочки рта 1-2 раза в день, нанося их на предварительно высушенную поверхность слизистой. Чаще в виде 1-2% растворов. Вышеперечисленные препараты распространены и доступны, однако по эффективности уступают антимикотикам, к ним быстро развивается устойчивость, а непрерывное использование ведет к раздражению слизистой рта [17].

По данным научных исследований при изучении микроскопической картины обнаружено, что длительное применение красителей угнетает фагоцитоз. Поэтому данную группу антисептиков желательно назначать не более 4-5 дней [24].

Выраженным противомикробным и антифунгальным действием обладают препараты йода: 1% раствор йодиола, 0,1% раствор йода, йокс, раствор Люголя. Их применяют в виде туширования слизистой оболочки рта. Полоскания раствором йодной воды (5-10 капель йодной настойки на стакан воды) назначают обычно для профилактики рецидивов после проведенного системного и местного лечения или одновременно с назначением системных препаратов. Полоскания рекомендуется проводить после каждого приема пищи [11].

Из группы формальдегидов и фенолов обращает на себя внимание 3-4% раствор уротропина, обладающий щелочной реакцией [24].

Антисептиком широкого спектра действия из группы четвертичных аммониевых соединений является мирамистин, который активен в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, спорообразующих и аспорогенных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций. У мирамистина широкий спектр антимикробных свойств, низкая токсичность, отсутствие аллергизирующего и раздражающего действия. Мирамистин стимулирует местные защитные иммунные реакции за счет уси-

ления активности фагоцитов, ускоряет регенеративные процессы и репаративную активность, а также усиливает действие антибиотиков, снижая устойчивость к ним бактерий и грибов. Обладает выраженным противовоспалительным действием, нормализует процессы перекисного окисления липидов. В стоматологии чаще применяют 0,01% водный раствор [13].

Хлоргексидин является представителем группы бигуанидов. Препарат выпускают в виде биглюконата, оказывает бактерицидное и антисептическое действие. Для полоскания рта обычно используется 0,5% раствор хлоргексидина биглюконата. Полоскания рекомендуется проводить 2-3 раза в день. В настоящее время на фармакологическом рынке имеется большое количество комбинированных препаратов, в состав которых входит хлоргексидин, например, Дрилл, Пародиум, Себедин, Элюдрил [8].

С учетом появления резистентных штаммов микробов появилась необходимость применения высоких концентраций антисептиков, в частности хлоргексидина. Но достаточно трудно устранить раздражающее действие хлорсодержащих препаратов [24].

Известна лекарственная форма «Себидин», в которой хлоргексидин сочетается с витамином С. Помимо реализации биологических функций: регулирования сосудистой проницаемости, иммуномодуляции, антиоксидации, аскорбиновая кислота потенцирует антибактериальные свойства хлоргексидина, что делает его использование в клинике терапевтической стоматологии перспективным [16].

Таким образом, арсенал противогрибковых средств, используемых при лечении кандидоза слизистой оболочки рта велик, однако многие из них вызывают побочные эффекты. В связи с этим существует потребность в изучении и использовании противогрибковых препаратов, которые воздействуют на организм человека физиологичнее и не приводят к возникновению нежелательных осложнений.

Исходя из несостоятельности иммунной системы при кандидозе рекомендуются лекарственные средства, способ-

ствующие повышению резистентности организма. В современных литературных источниках представлена информация об использовании кандидозной вакцины (моновалентной, поливалентной, аутовакцины), пиримидиновых производных (пентоксила, метилурацила, курс лечения 3-4 недели). Данные лекарственные препараты стимулируют выработку антител, фагоцитарную активность, активизируют лейкопоз, повышают содержание гаммаглобулина в сыворотке крови и регенеративную способность тканей [10].

Оригинальным отечественным препаратом с иммуномодулирующими свойствами является полиоксидоний. Он активизирует функции макрофагов и лимфоцитов посредством повышения проницаемости плазматической мембраны для ионов кальция. Его детоксицирующее действие проявляется в способности сорбировать различные токсические вещества, находящиеся в кровяном русле и тканях организма [24].

Гаммаглобулин, гистоглобулин, гистоглобин следует применять по 1-2 мл 2 раза в неделю на курс 1-3-5 инъекций. Через 2-3 месяца курс лечения повторяется. Т-активин назначают подкожно или внутримышечно в течение 7-10 дней, кемамантан – 10-14 дней, диуцифон – 6 дней. Проводят 2-3 курса с интервалом 1-3 дня, под контролем биохимических и иммунологических показателей крови. Левамизол (Декарис) 1 раз в день в течение 3 дней, проводят 2 таких курса с интервалом 3-6 дней, спустя 2-3 месяца курс лечения повторяют [9, 10].

Ликопид является искусственно синтезированным иммуномодулятором. Препарат активизирует макрофаги, стимулирует все формы противоинфекционной защиты. Действие данного препарата в наибольшей степени приближено к естественной иммунорегуляции [23, 25].

Деринат представляет собой натриевую соль нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты, растворенную в 0,1% растворе поваренной соли. Иммуномодулирующий эффект Дерината обусловлен способностью препарата вызывать стимуляцию В-звена лимфоцитов, активацию Т-хелперов и др. Препарат также оптимизирует процессы регенерации и эпителизации, устраняет ги-

поксию тканей рта, уменьшает отек языка. Укрепляя мембрану клетки, Деринат блокирует адгезию грибов рода *Candida* к эпителиоцитам [24].

Широкое применение в стоматологии по данным литературы находит препарат Имудон, который вызывает образование антител и Т-лимфоцитов против иммунизирующих агентов, а также воздействует на неспецифический иммунитет. Иммуномодулирующий эффект проявляется в повышении фагоцитарной активности макрофагов, полиморфноядерных нейтрофилов, уровня секреторного IgA и лизоцима. Имудон рекомендуют применять по 6-8 таблеток до полного рассасывания в полости рта в течение 20-25 дней [7, 21, 22].

По данным многочисленных исследований грибы рода *Candida* могут вызывать аллергическую реакцию, как немедленного, так и замедленного типа. Но даже при отсутствии клинических проявлений обнаруживаются факты, подтверждающие напряженное состояние организма в аллергологическом плане. В связи с этим является актуальным проведение десенсибилизирующей терапии в процессе лечения кандидоза рта: тиосульфат натрия 10% внутривенно, антигистаминные препараты, не вызывающие сухость рта (диазолин, фенкарол, зиртек, кларитин). Препараты кальция (глюконат кальция, глицерофосфат кальция, лактат кальция) как общеукрепляющие и гипосенсибилизирующие принимают по 0,5 г 3 раза в день в течение 1 месяца [24].

Кандидоз рта, как правило, сопровождается дисбактериозом не только рта, но и кишечника. Соответственно лечение должно проводиться с целью восстановления биоценоза на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Важным этапом в лечении дисбактериоза является включение в схему лечения сорбентов, в результате применения которых происходит очищение организма, снижается выраженность воспалительных и аллергических реакций, реализуется иммунокорректирующий эффект. По различной структуре и составу различают: угольные энтеросорбенты (активированный уголь, карболонг, микросорб, ваулен); энтеросор-

бенты на основе окиси кремния (Полисорб); энтеросорбенты из растительного и минерального сырья (Полифепан, Смекта, Каопектат, Альгисорб и др.). При кандидозе рекомендуют разжевывать сорбенты с максимальным удержанием их в полости рта до 3-5 минут с целью элиминации микрофлоры, токсинов, дериватов пищевых продуктов [10, 23, 24].

Перспективным является метод лечения дисбактериозов кишечника и воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта микробными биопрепаратами из живых культур разных видов лактобацилл, бифидобактерий и продуктов их жизнедеятельности (Линекс, Биоспорин, Бифиформ и др.) [25].

При кандидозе рта часто отмечается потребность в нормализации поступления в организм таких витаминов как А, Е, С, В₆. Это обусловлено нарушением биохимических процессов, в которых роль перечисленных витаминов наиболее выражена. Для оптимизации обмена веществ, кроме витаминов, важную роль играют микроэлементы (селен, железо, хром, цинк и др.). Некоторые авторы рекомендуют применять Фенюльс по 1 капсуле 10 дней [9, 12].

С целью восстановления витаминно-минерального состава в организме применяют поливитамины: Комплевит, Глутамевит, Ундевит, Квадевит и др. Их назначают по 2-3 драже в день в течение 1 месяца. [8, 9, 10, 19, 24].

Таким образом, арсенал средств, используемых в лечении кандидоза слизистой оболочки рта, велик и требует индивидуального подхода с использованием комплекса средств с целью улучшения качества лечения.

Литература

1. Байрамова Г.Р. Кандидозная инфекция. Полиеновые антибиотики в лечении вагинального кандидоза / Г.Р. Байрамова // Гинекология. – 2001. – №6. – С. 212-214.
2. Буслаева Г.Н. Кандидоз новорожденных и детей раннего возраста / Г.Н. Буслаева, Г.А. Самсыгина, М.А. Корнюшин // Педиатрия. – 2006. – Прил. – С. 17-25.
3. Веселов А.В. Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA / А.В. Веселов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6, №2. – С. 168-185.
4. Гиббс Д. Флуконазол в лечении системного кандидоза: открытое исследование без контроля, проведенное в нескольких странах / Д. Гиббс // Кандидозная инфекция: факторы риска, лечение, профилактика: сб. ст. – 2000. – С. 67-72.
5. Гомберг М.А. Экалин при лечении кандидоза / М.А. Гомберг, А.Л. Машкиллейсон // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – №4. – С. 63-64.
6. Грачева Н.В. Клиника, диагностика и лечение хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Н.В. Грачева. – Екатеринбург, 1999. – 38 с.
7. Ивериели М.В. Оральный кандидоз / М.В. Ивериели, Н.О. Абашидзе // Клиническая стоматология. – 1999. – №2. – С. 52-56.
8. Злобина О.А. Диагностика, лечение и профилактика кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом: автореф. дис. ...канд. мед. наук / О.А. Злобина. – Казань, 2001. – 22 с.
9. Лукиных Л.М. Заболевания СОПР / Л.М. Лукиных. – Н. Новгород: НГМА, 2000. – 367 с.
10. Лукиных Л.М. Кандидоз / Л.М. Лукиных // Обозрение. – 2011. – №1(72). – С. 10-13.
11. Митрохин С.Д. Дисбактериоз: современный взгляд на проблему / С.Д. Митрохин // Инфекция и антимикробная терапия. – 2003. – №2. – С.
12. Недосеко В.Б. Заболевания слизистой оболочки полости рта, сопровождающиеся изменением биоптата ротовой полости. Диагностика. Применение новых технологий лечения / В.Б. Недосеко, И.В. Анисимова // Институт стоматологии. – 2002. – №4. – С. 40-47.
13. Ньюман М. Антимикробные препараты в стоматологической практике / М. Ньюман, А.Д. Винкельхоф. – М.: Азбука, 2004. – 304 с.

14. Перламутров Ю.Н. Форкан в лечении кандидоза слизистой полости рта / Ю.Н. Перламутров, А.О. Ляпон // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – №1. – С. 57-58.
15. Применение препарата Мексидол в стоматологической практике: учебно-методическое пособие для врачей / Ю.А. Петрович [и др.]. – М., 2004. – 65 с.
16. Савичук Н.О. Эффективность препарата себидин в составе комплексной терапии детей с хроническим кандидозом полости рта / Н.О. Савичук, Г.Ф. Белоклицкая // Современная стоматология. – 2002. – №2. – С. 77-80.
17. Сергеев А.Ю. Грибковые инфекции: руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – М.: ООО «Бином-пресс», 2004. – 440 с.
18. Степанова Ж.В. Лечение различных форм кандидоза пимафуцином / Ж.В. Степанова // Врач. – 1997. – №7. – С. 23.
19. Столярова Л.Г. Кандидозы / Л.Г. Столярова, Ю.Е. Ершикова // Антибиотики и химиотерапия. – 1995. – Т. 40, №1. – С. 54-59.
20. Хамаганова И.В. Опыт применения ламизила в терапии кандидоза / И.В. Хамаганова // Российский журнал кожно-венерических болезней. – 1998. – №4. – С. 47-48.
21. Чепуркова О.А. Выбор антимикотических препаратов, используемых в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита, осложненного дрожжеподобными грибами рода *Candida* spp. / О.А. Чепуркова, М.Г. Чеснокова, В.Б. Недосеко // Клиническая стоматология. – 2008. – №1(45). – С. 32-35.
22. Чувиров Г.Н. Флуконазол в терапии кандидоза / Г.Н. Чувиров, Т.П. Маркова // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, №15. – С. 644-645.
23. Шумский А.В. Выбор фунгицидных препаратов для лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта и губ / А.В. Шумский // Стоматология. – 1999. – Т. 78. – №3. – С. 19-21.
24. Шумский А.В. Кандидоз полости рта: монография / А.В. Шумский, В.А. Железняк. – Самара, 2008. – 199 с.
25. Шумский А.В. Коррекция свободнорадикального окисления при лечении кандидоза полости рта / А.В. Шумский, В.А. Железняк // Клиническая стоматология. – 2009. – №3(51). – С. 26-29.

MODERN TECHNOLOGIES OF TREATMENT OF CANDIDIASIS OF ORAL MUCOSA

G.S. Mezhevikina, S.I. Morozova, N.A. Savelyeva, S.A. Bezmen

The article is devoted to the review of the modern literary data regarding modern medicines used for treatment of candidiasis of oral mucosa. Classification, summary, harmful effects of modern medicines are described separately.

Key words: *candidiasis, oral mucosa, treatment, medicine.*

Межевикина Галина Сергеевна – ассист. кафедры терапевтической и детской стоматологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Морозова Светлана Ивановна – к.м.н., доц., зав. кафедрой терапевтической и детской стоматологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Савельева Наталья Александровна – к.м.н., доц. кафедры терапевтической и детской стоматологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Безмен Светлана Александровна – к.м.н., ассист. кафедры терапевтической и детской стоматологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.