

## Проблема резистентності до антимікотиків при лікуванні кандидозу порожнини рота

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** У статті наведено огляд літератури з проблеми резистентності грибів до протигрибкових препаратів, розглянуті основні групи антимікотиків, які використовують у терапії кандидозу порожнини рота, й механізми формування стійкості грибів, причини появи резистентності при кандидозі слизової порожнини рота і тканин пародонту, а також можливі варіанти вирішення цієї проблеми.

**Ключові слова:** резистентність до антимікотиків, кандидоз порожнини рота, гриби роду *Candida*, антимікотики, слизова оболонка порожнини рота, тканини пародонту.

Лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота та захворювань пародонту, ускладнених кандидамікотичною флорою, залишається надзвичайно актуальною проблемою сучасної стоматології. Як відомо, однією з головних ланок протигрибкової терапії є елімінація збудника. Із цією метою широко застосовуються протигрибкові препарати. Сучасна класифікація антимікотиків залежно від хімічної структури включає наступні групи: полієни, азоли, аліаміни, ехінокандини, а також препарати різних хімічних груп (табл. 1).

У стоматологічній практиці найбільш часто використовуються ністатин і флюконазол [20, 38, 48]. Протигрибкові засоби, такі як амфотерицин В, 5-фторцитозин, вориконазол і тербінафін, як правило, не використовуються при лікуванні кандидозу порожнини рота. Однак вони також заслуговують на увагу. Хоча ці протигрибкові препарати доступні тільки для системного застосування, їх рекомендують для лікування поширених інфекцій з визначенням мінімальної інгібуючої концентрації по відношенню до ізолятів з порожнини рота у хворих з імуносупресією [23, 30].

Для лікування кандидозу порожнини рота як, правило, використовують препарати для місцевого застосування. Оскільки кандидоз порожнини рота є поверхневим мікром, який обмежується слизовою оболонкою порожнини рота та ніколи не трансформується у глибокі форми [14]. Вибір антимікотика для лікування кандидозу порожнини рота обмежується можливістю всмоктування препарату та загальною резрбтивною дією, токсичністю, появою резистентних штамів [5].

Антимікотики групи полієнів використовуються для лікування кандидозу із 50-х років минулого століття. За цей час накопичився багатий досвід їх використання. На жаль, останнім часом про розвиток полієнорезистентних штамів указують дослідження багатьох авторів [17, 39, 11]. Тому здатність гібів роду *Candida* до формування лікарської стійкості до протигрибкових препаратів заслуговує на пильну увагу.

Недоліком полієнових антибіотиків також є те, що в умовах організму вони мають, як правило, тільки фунгістатичну дію, токсичні, неактивні до бактерій, які зустрічаються часто в асоціаціях з грибами роду *Candida* [7, 15]. Дані лабораторних досліджень, проведених *in vitro*, не співпадають із клінічною ефективністю. Часто використання ністатину та леворину у хворих кан-

дидозом слизової оболонки порожнини рота та пародонту неефективне, у кращому випадку спостерігається нетривале покращення, після чого виникає рецидив захворювання. Можна вважати, що відсутність ефекту обумовлена зв'язуванням полієнів з білками, поганою розчинністю, виведенням в майже незміненому вигляді з організму, великою гетерогенністю мікробної популяції за чутливістю до даних антибіотиків. Полієнові антибіотики, впливаючи на цитоплазматичну мембрану більшості патогенних грибів, дають фунгіцидний ефект у пробірочних дослідженнях, але завдяки високій токсичності та поганій біодоступності не завжди бувають достатньо ефективними в дослідженнях на тваринах, а також при лікуванні хворих [12].

При аналізі чутливості до антибіотиків штамів грибів, виділених від хворих до та після лікування, виявилось, що середня МПК (мінімальна пригнічуюча концентрація) ністатину, леворину та амфоглокамину значно підвищилися після лікування. Таким чином, у результаті лікування середня МПК кожного антибіотика по відношенню до *C. albicans* у хворих підвищилася у два рази, а в деяких хворих вона виросла навіть у 4–16 разів. Підвищення стійкості штамів спостерігали не тільки до амфоглокамину, який отримували хворі, а й до ністатину та леворину, що свідчить про розвиток перехресної стійкості *C. albicans* до полієнових антибіотиків. Тобто у процесі лікування стійкість *C. albicans* до полієнових антибіотиків підвищується й розвивається перехресна стійкість, що потребує контролю чутливості грибів у динаміці лікування [3].

Ністатинорезистентність у дріжджів пов'язана зі зміною стеринного складу клітини і, у результаті, блокування в синтезі ергостерину на стадії перетворення зимостерину на ергостерин. Виявилось, що поява стійкості до одного з антибіотиків супроводжується в ряді випадків змінами рівня стійкості до інших. Так, ністатинорезистентні штами частіше проявляють стійкість до амфотерицину В та рідше – до леворину. Леворинорезистентні мутанти дріжджів практично всі стійкі до амфотерицину В та в ряді випадків – до ністатину. Майже всі полієнорезистентні мутанти відрізняються за своїм стеринним складом і замість ергостерину містять холестеро-похідні, що дозволяє припустити порушення в даних мутантів реакції метилювання за 24 атомом С у боковому ланцюжку стеринової молекули [8].

Таблиця 1

Класифікація протигрибкових препаратів

Полієни	Азоли	Аліаміни	Ехінокандини	Препарати різних хімічних груп
Ністатин. Леворин. Натаміцин. Амфотерицин В. Амфотерицин В ліпосомальний.	<i>Для системного використання</i>			
	Кетоконазол. Флюконазол. Ітраконазол. Вориконазол.	Тербінафін.	Каспофунгін.	Гризеофульвін. Йодид калію. Флуцитозин.
	<i>Для місцевого використання</i>			
	Клотримазол. Міконазол. Біфоназол. Еконазол. Ізоконазол. Оксиконазол.	Нафтифін.		Аморолфін. Циклопірокс.

Оскільки настає швидке звикання мікрофлори до одного препарату, лікування протигрибковими препаратами потребує їх комбінації з медикаментами, неодноразової заміни та частого проведення лікувальних процедур протягом доби [9].

Утворення перехресної стійкості штамів до поліенів потребує пошуку інших способів лікування, особливо використання комбінацій полієнових антибіотиків з іншими біологічно активними речовинами, що мають синергідну дію. Це забезпечить більш високий хіміотерапевтичний ефект і дозволить попередити розвиток стійкості [4].

Так, з метою посилення протигрибкової дії поліенів їх використовують у сполученні з іншими біологічно активними речовинами – препарати групи тетрацикліну, рифампіцин і поліміксин В посилюють протигрибкову дію полієнових антибіотиків. Поєднання поліенів з аміноглікозидами, канестеном на йодидом калію виявилось індивідуальним до *C. albicans* [12].

Ряд авторів [6, 11] виявили синергідну дію препарату декаметоксину та натрієвої солі леворину. Одночасне введення в ін'єкціях натрієвої солі леворину та місцеве застосування розчину декаметоксину виявили перевагу поєданого застосування двох препаратів.

Оскільки полієнові антибіотики в терапевтичних дозах мають лише фунгістатичну дію, для досягнення фунгіцидного ефекту можливе застосування синергідних поєдань навіть у субтерапевтичних дозах. Результати комбінованого лікування амфоглюкаміном і поліміксином В показали, що сприятливий результат був у 97 %, таким чином «бінарна» терапія кандидозу слизової оболонки порожнини рота поєднанням амфоглюкаміну з поліміксином В забезпечує виражений терапевтичний ефект без перевищення доз. Це пов'язано як з потенційованою дією застосованих препаратів, так і з впливом поліміксину В на змішану інфекцію [3].

Висока ефективність лікування експериментального кандидозу слизової оболонки порожнини рота виявлена також і при поєданому застосуванні амфоглюкаміну з леворином на полівініліпірамідоні в порівнянні з леворином, а амфоглюкамін з метацикліном і поліміксином забезпечує повну санацію тварин [3].

Ще одним недоліком поліенів є висока токсичність, оскільки їх механізм дії обумовлений утворенням незворотних комплексів з ергостерином мембран клітин грибів. Подібне сполучення може відбуватись і з холестерином організму людини, оскільки структурні формули даних речовин суттєво не відрізняються одна від одної [1]. Це може спричинити серйозні порушення в обміні стеринів і роботі печінки.

Незважаючи на такий потужний перелік недоліків, полієни й досі широко застосовують у стоматологічній практиці завдяки їх дешевизні та доступності для всіх верств населення. Але низка ефективність лікування та подальше наростання лікарської стійкості до поліенів вимагають застосування більш сучасних антимікотиків.

На початку 1980-х років минулого століття з'явилися пероральні біодоступні антифунгальні азолі, такі, як ітраконазол і флуконазол. Успереч впровадженню у клінічну практику нових та ефективних антимікотиків – азолів, ризик появи резистентності до клінічних штамів грибів значно збільшився.

Це можна пояснити через механізм дії азолів. Мішенню для дії азолів є фермент С14а-деметілазу ланостерола, що бере участь у синтезі ергостеролу – основного компонента клітинної мембрани у грибів. Також існують адаптаційні механізми, при яких кількість ферментів-мішеней зростає до такого ступеня, що не вистачає препарату для зв'язку з ними. У даний час описана можливість множинної стійкості *Candida* до різних азолів, перехресна стійкість і придбана стійкість. Описано гени стійкості до азолів – CDR і PDR, ген мультирезистентності й до флуконазолу – MDR, гени специфічні для флуконазолу – FCY1, FCY2, FLU1 і FLR1. Більшість з них кодує так звані переносники – клітинні насоси (efflux pumps), що виводять препарат за межі грибової клітини. Відомо, що ферментні системи клітинної стінки гриба надзвичайно лабільні, це призводить до частих спонтанних або індукованих мутацій. Отже, імовірність розвитку резистентності до даних препаратів реальна [14].

У таблиці 2 наведені дані про резистентність грибів роду *Candida albicans* та *non-albicans*, надані різними авторами. Так, з даних таблиці видно, що найбільшу резистентність гриби проявляють до амфотерицину В, яка становить більше 70 %, як для *albicans*, так і для *non-albicans* штамів. Щодо антимікотиків групи азолів, то для *Candida albicans* середній показник резистентності становить 3,7 %, що майже у 20 разів менше, ніж резистентність до амфотерицину В. Для штамів *non-albicans* резистентність до азолів коливається від 6,25 до 42,8 %, що за найбільшим показником майже удвічі менше порівняно з резистентністю до амфотерицину В. Тобто резистентність до азолів є менш вираженою в порівнянні з полієнами.

Цікавим є той факт, що штами *Candida*, що були виділені з піхви при хронічному генітальному кандидозі, мають також найбільшу резистентність до поліенів: до ністатину (76 %) та амфотерицину-В (88 %) виявлено d *C. pseudotropicalis*. Високу резистентність до всіх трьох антифунгальних препаратів (ністатин, амфотерицин В та клотримазол) показала субкультура *C. parapsilosis* – 67 %. Вид *C. krusei* виявився чутливим як до клотримазолу, так і до амфотерицину-В (75 %) [2, 13].

Таким чином, можна зробити висновок, що при кандидозі слизових оболонок (порожнини рота, піхва) реальну проблему становить висока резистентність до антимікотиків субкультур *C. non-albicans*. Тобто в даному випадку резистентність є загальною рисою грибів роду *Candida*, що, очевидно, пов'язано з механізмом дії антимікотика та мінливістю грибів.

Але слизова оболонка порожнини рота, а також тканини пародонтального комплексу мають особливості, які також сприяють появі резистентності. Уважається, що *C. albicans* на слизовій порожнини рота та в піддесневих дільницях присутня у вигляді біоплівки, яка може пояснити стійкість до протигрибкової терапії. Складна структура біоплівки мікроорганізмів дозволяє забезпечити захист проти антимікробних механізмів слини і дії протимікробних агентів [36]. Уважається, що більшість проявів кандидозу пов'язана з утворенням біоплівки, і вивчення особливостей біоплівки може допомогти в розробці терапевтичних стратегій для цих інфекцій [45]. Ці біоплівки складаються із суміші дріжджів і нитчастих клітин, запроваджених у матрицю екзополімерів, яка служить в якості резервуара для потрапляння інфекційних

Таблиця 2

Резистентність штамів *Candida spp.*, виділених з пародонтальних кишень

Виделені штами	Резистентність до азолів, %	Резистентність до амфотерицину, %	Літературне джерело
<i>C. albicans</i>	4,2	0	Waltimo et al. [50]
<i>Non-C. albicans</i>	6,25	6,25	Ito et al. [30]
<i>C. albicans</i>	3,3	0	Ito et al. [30]
<i>Non-C. albicans</i>	17	Не вивчалось	Jewtuchowicz et al. [33]
<i>C. albicans</i>	0	Не вивчалось	Jewtuchowicz et al. [33]
<i>Non-C. albicans</i>	42,8	71,4	Furletti et al. [26]
<i>C. albicans</i>	3,6	72,9	Furletti et al. [26]

організмів в порожнину рота. Це може пояснити виживання дріжджів в їх екологічних нішах підчас лікування та профілактики захворювання [45]. Таким чином, біоплівки, що містять в основному *C. Albicans*, можуть спричиняти не тільки кандидоз слизової оболонки порожнини рота, а також карієс [47] і захворювання пародонту [29, 31].

Помічено, що чим більше ступінь зрілості біоплівки, тим більше резистентність *C. albicans* до протигрибкових і протимікробних засобів таких, як амфотерицин В, ністатин, хлоргексидин і флуконазол [44, 35].

Причому профілактичне застосування флуконазолу в низьких дозах, яке було рекомендовано для профілактики грибкових інфекцій у пацієнтів з ослабленим імунітетом, призвело до появи стійких non-albicans штамів (*C. glabrata* та *C. krusei*) до цього протигрибкового агента, й, на додаток до того, чутливі *C. albicans* під впливом такого лікування стали резистентними до флуконазолу [25, 41]. Виявлено, що біоплівки, утворені грибами роду *Candida*, більш стійкі до основних протигрибкових засобів, які використовуються у клініці, таких як амфотерицин В, флуконазол, ітраконазол, кетоконазол [40], а також до нових азолів – вориконазолу і равуконазолу [18, 34, 37]. Однак терапевтичні рівні ехінокандінов можуть перешкоджати метаболічній діяльності *C. parapsilosis* у біоплівці [21, 27].

Гриби роду *Candida* мають багато факторів вірулентності в патогенезі захворювань пародонту, такі як здатність прилипати до епітелію та вторгнення у сполучну тканину ясен, здатність пригнічувати функцію поліморфноядерних нейтрофілів, виробляти ферменти, такі як колагенази та протеїнази, які руйнують імуноглобуліни [19, 31, 46]. Мікроорганізми, які здатні розкладати IgA, набувають селективну перевагу в колонізації поверхні порожнини рота. Протеоліз імуноглобулінів полегшує проникнення й розповсюдження потенційно токсичних речовин або антигенів підясенної мікробіоти [28]. При пародонтиті *C. albicans* у вигляді проростаючих гіфів може глибоко проникати у тканини пародонту, причому рідина з ясенної борозни й пародонтальні кишені формують сприятливі умови для проростання цих морфологічних структур [31]. Уважають, що гриби *C. albicans* можуть грати провідну роль в інфраструктурі підясенної біоплівки, оскільки вони більш стійкі до імунних механізмів, ніж більшість мікроорганізмів, присутніх на цьому місці [49].

Крім того, *C. albicans* може за допомогою молекул полісахаридів, які є рецепторами визнання на поверхні бактеріальної клітини, приєднуватись до кількох видів стрептококів (*S. oralis*, *S. sanguinis*, *S. Gordonii* і *Fusobacterium*). Таке сполучення є важли-

вою стратегією для виживання мікробів та поширення в середовищі порожнини рота [32, 42].

Використання антибіотиків широкого спектра дії (тетрациклін або метронідазол) у лікуванні генералізованого пародонтиту також є фактором розвитку суперінфекції резистентними бактеріями і грибами роду *Candida* тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота [24, 43]. Безумовно, використання антимікотиків потрібне, але присутність у пародонтальних кишенях резистентних до існуючих ліків *Candida SPP* вимагає пошуку природних альтернатив [26, 30, 33, 38, 50].

Наприклад, препарат рослинного походження – сангвіритин вигідно відрізняється від інших протигрибкових засобів тим, що має широкий спектр дії до як грамположитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів та може застосовуватися для лікування кандидозу ротової порожнини, спричиненого асоціаціями грибів з патогенними бактеріями [16]. Є позитивний досвід поєднання сучасних антимікотичних препаратів – нізорал, дакторин, ламізил з препаратами ехінацеї [10].

Також для подолання стійкості дріжджоподібних грибів препарати групи азолу поєднували з різними антисептиками: ітраконазол з розчином циклодекстрину [22], імідазол з декаметоксисном, причому порівняльне вивчення чвертинних амонієвих сполук показало перевагу останнього над декаміном та етонієм [6].

Останнім часом досліджено ефективність гексетидину по відношенню до грибів роду *Candida*. Підтверджено високу фунгіцидну активність препарату проти 65-ти ліній грибів цього роду. У ході рандомізованого подвійного сліпого перехресного дослідження клінічної ефективності гексетидину було виявлено, що при додаванні цього препарату у слину вже до кінця 2-ї хвилини досвіду зменшувалась кількість аеробних мікроорганізмів на 86 %, анаеробних – на 92 %. Кількість грибів роду *Candida albicans* зменшувалась на 91 % на 30-й хвилині досвіду [51].

## Висновки

Ураховуючи, що визначення чутливості грибів у стоматологічній практиці в теперешній час все ж таки не є виправданим, для подолання лікарської резистентності до антимікотиків слід використовувати бінарну терапію, антисептики з широким спектром дії, до яких не розвивається резистентність, а також рослинні препарати з фунгіцидною дією.

Безумовно, така складна ситуація з резистентністю до антимікотиків вимагає пошуку нових протигрибкових засобів, які були би спроможні діяти за умов біоплівки, які б були ефективними щодо резистентних штамів, і які не мали токсичного впливу на організм людини.\*

## Проблема резистентности к антимикотикам при лечении кандидоза полости рта

М.Б. Медведева

**Резюме.** В статье приведен обзор литературы о проблеме резистентности грибов к противогрибковым препаратам, рассмотрены основные группы антимикотиков, используемых в терапии кандидоза полости рта и механизмы формирования устойчивости грибов, причины появления резистентности при кандидозе слизистой полости рта и тканей пародонта, а также возможные варианты решения этой проблемы.

**Ключевые слова:** резистентность к антимикотикам, кандидоз полости рта, грибы рода *Candida*, антимикотики, слизистая оболочка полости рта, ткани пародонта.

## The problem of resistance to antimycotics in treatment of oral candidiasis

M. Miedvedieva

**Summary.** The article provides an overview of the literature on fungal resistance to antifungal drugs, the basic group of antifungals used in treatment of oral candidiasis and formation mechanisms of fungi resistance, causes of resistance appearance in candidiasis of the oral mucosa and periodontal tissues, as well as possible solutions of this problem are reviewed.

**Key words:** resistance to antimycotics, oral candidiasis, fungi of the genus *Candida*, antimycotics, oral mucosa, periodontal tissues.

Медведева Марина Борисівна – канд. мед. наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця.  
Адреса робоча: вул. Зоологічна, 1, м. Київ, Україна, 03057. Тел.: +38050-352-91-17. Е-mail: maryna.medvedeva@gmail.com.

\*Список літератури знаходиться в редакції.