

DOI: 10.37988/1811-153X_2022_3_104

У.Б. Бекаева,
студентка III курса стоматологического
факультета

[О.П. Галкина](#),

д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики
стоматологии

[А.В. Выдашенко](#),

аспирант кафедры пропедевтики
стоматологии

Крымский федеральный университет
им В.И. Вернадского,
295006, Симферополь, Россия

Реферат. Ротовая полость известна как потенциальный резервуар для респираторных патогенов. Грибы рода *Candida* в норме присутствуют у 40—60% людей и относятся к условно-патогенным. Известно, что однократное выделение дрожжеподобных грибов со слизистой оболочки в количестве более 1×10^3 КОЕ/мл рассматривается как кандидоз. SARS-CoV-2 проникает в организм благодаря ангиотензин-превращающему ферменту 2 (ACE2) — мембранному белку I типа, который экспрессируется на эпителиальных клетках ротовой полости, в слюнных железах, языке, буккальных и десневых эпителиальных клетках. Течение COVID-19 определяется возрастом, состоянием гигиены рта, наличием сопутствующих заболеваний (гипертонии, сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии), приемом различных медикаментов, курения. Наиболее частым проявлением дисбаланса микробной флоры в полости рта является кандидоз, который может быть ковид-ассоциированным как в период активной фазы COVID-19, так и в постковидный период. Некоторые клинические факторы, такие как длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, использование центральных венозных катетеров и прием антибиотиков широкого спектра действия, могут доминировать над иммунно-опосредованными механизмами, повышающими восприимчивость к кандидемии в условиях COVID-19. Публикации, посвященные ковид-ассоциированным кандидозам, отражают типичные и атипичные клинические жалобы пациентов: жжение, болезненность, наличие белесоватых бляшек на языке, а также красноватые бляшки на нижней губе. **Цель работы** — систематизировать данные

Оральные кандидозы, сочетанные с COVID-19 (обзор литературы)

литературы о взаимосвязи оральных кандидозов и SARS-CoV-2. **Материалы и методы.** Проведен поиск и анализ научных публикаций в электронных базах PubMed и eLibrary с 2019 по 2022 г. **Результаты.** Большинство авторов описывают клинические случаи орального кандидоза, сочетанного с COVID-19. Опубликованные данные демонстрируют нетипичность ситуаций и проявлений кандидозов рта, а также проблематику конкретного больного. В связи с этим вопрос о необходимости проведения лечебно-профилактических мероприятий у пациентов в эти периоды с целью предупреждения развития кандидоза (локального и системного) на данный момент остается открытым. **Заключение.** Оральные микотические поражения в научной литературе описываются относительно редко, носят статистический характер. Клинические случаи представляют возможность для более детального изучения данного вопроса. Проведение лечебно-профилактических мероприятий у пациентов в период острой фазы COVID-19 и в постковидном периоде с целью предупреждения развития кандидоза на данный момент остается открытым.

Ключевые слова: кандидоз, ротовая полость, COVID-19, SARS-CoV-2

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Бекаева У.Б., Галкина О.П., Выдашенко А.В. Оральные кандидозы, сочетанные с COVID-19 (обзор литературы). — *Клиническая стоматология*. — 2022; 25 (3): 104—111. DOI: 10.37988/1811-153X_2022_3_104

[U.B. Bekaeva](#),

3rd year student at the Faculty of Dentistry

[O.P. Galkina](#),

PhD in Medicine, associate professor and head
of the Propaedeutics dentistry Department

[A.V. Vydashenko](#),

postgraduate at the Propaedeutics dentistry
Department

Crimean Federal University,
295006, Simferopol, Russia

Oral candidiasis combined with COVID-19 (literature review)

Abstract. The oral cavity is known as a potential reservoir for respiratory pathogens. *Candida* fungi are normally present in 40—60% of people and are conditionally pathogenic. It is known that a single isolation of yeast-like fungi from the mucous membrane in an amount of more than 1×10^3 CFU/ml is considered as candidiasis. SARS-CoV-2 penetrates the body due to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), a type I membrane protein that is expressed on epithelial cells of the oral cavity, in salivary glands, tongue, buccal and gingival epithelial cells. The course of COVID-19 is determined by age, the state of oral hygiene, the presence of concomitant diseases and bad habits — hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular pathology, taking various medications, smoking. The most frequent manifestation of the imbalance of microbial flora in the oral cavity is candidiasis,

which can be covid-associated both during the active phase of COVID-19 and in the post-covid period. Some clinical factors, such as prolonged stay in the intensive care unit, the use of central venous catheters and the use of broad-spectrum antibiotics, may dominate immune-mediated mechanisms that increase susceptibility to candidemia in COVID-19 conditions. Publications devoted to covid-associated candidiasis reflect typical and atypical clinical complaints of patients: burning, soreness, the presence of whitish plaques on the tongue, as well as reddish plaques on the lower lip. **The aim** of the work is to systematize the literature data on the relationship of oral candidiasis and SARS-CoV-2. **Materials and methods.** The search and analysis of scientific publications in the electronic databases PubMed, eLibrary from 2019 to 2022 was carried out. **Results.** As a result of the literature analysis, most authors describe clinical cases of oral candidiasis combined with COVID-19. The published data demonstrate the atypical nature of situations and manifestations of oral candidiasis, as well as the problems of a particular patient. In this regard, the question

of the need for therapeutic and preventive measures in patients during these periods in order to prevent the development of candidiasis (both local and systemic) remains open at the moment. **Conclusion.** Mycotic lesions of the oral cavity are relatively rarely described in the scientific literature and are of a statistical nature. Clinical cases provide an opportunity for a more detailed study of this issue. At the moment, the question of carrying out therapeutic and preventive measures in patients in the acute phase of COVID-19 and in the post-covid period in order to prevent the development of candidiasis remains open.

Key words: candidiasis, oral cavity, COVID-19, SARS-CoV-2

FOR CITATION:

Bekeeva U.B., Galkina O.P., Vydashenko A.V. Oral candidiasis combined with COVID-19 (literature review). *Clinical Dentistry (Russia)*. 2022; 25 (3): 104—111 (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X_2022_3_104

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 (от англ. COronaVIrusDisease 2019) — острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. Ее клинические проявления очень разнообразны, а симптомы варьируют от легких до тяжелых проявлений [1—5]. Тяжесть инфекции можно оценить на основании результатов биохимического анализа крови, включая уровни альбумина, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, лимфоцитов и нейтрофилов. Одно из основных осложнений COVID-19 — развитие вирусной пневмонии. Кроме того, течение COVID-19 определяется возрастом, наличием сопутствующих заболеваний (гипертонии, сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии), приемом медикаментов и курения [6—8].

На текущий момент известно, что коронавирус способен поражать слизистую оболочку рта (СОР). Патогенный агент проникает в организм благодаря ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2) — мембранному белку I типа. Фермент экспрессирует не только на поверхности альвеол и легочных структур, сердце, почках, в кишечнике, но и на эпителиальных клетках ротовой полости, в слюнных железах. В этих локациях вирус начинает активно размножаться [9—12]. Основная физиологическая роль ACE2 заключается в участии созревания ангиотензина (пептидного гормона), который контролирует сужение сосудов и кровяное давление [13—15].

SARS-CoV-2 можно обнаружить в клетках, полученных при промывании горла, с помощью иммунофлуоресцентного анализа. Это позволяет предположить, что после его репликации в эпителиальных клетках вирус эффективно высвобождается и накапливается в ротоглотке и ротовой полости [16]. Данный процесс сопровождается определенными симптомами со стороны органов и тканей рта. Так, в ряде исследований среди пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 сообщалось о вкусовых и обонятельных расстройствах, сухости во рту, жжении и воспалении ротовой полости, горьком привкусе и затруднении при глотании [12, 16—17].

Интересен тот факт, что наличие очагов одонтогенной инфекции тоже может оказывать негативное влияние на развитие COVID-19 в целом. А.Н.М. Kamel и соавт. (2021) сообщают, что у пациентов с плохим состоянием рта наблюдается повышенная скорость оседания эритроцитов в течение первой недели болезни, отмечается замедленный период восстановления [18]. В ряде публикаций прослежена корреляция между периодонтитом и тяжестью заболевания коронавирусной инфекцией [19—22]. Эту зависимость авторы связывают с тем, что оральная инфекция усиливает рецепторную активность ACE2. В результате этого восприимчивость СОР к SARS-CoV-2 повышается [11, 23—25]. Таким образом, биотическое состояние ротовой полости играет определенно значимую роль в патогенетических механизмах развития COVID-19 и степени его проявления как системно, так и локально.

Несмотря на относительное постоянство микробной флоры ротовой полости, в частности стафилококков, стрептококков, лактобактерий, грибов, при определенных условиях у каждого человека она изменяется. Это вызывает патологическое состояние, определяемое как дисбактериоз. Одну из основополагающих ролей в развитии дисбиоза играют грибы рода *Candida*. Наиболее распространены дрожжи видов *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. krusei*. Они обитают на коже и слизистых оболочках в дыхательных, пищеварительных и мочевыводящих системах [25]. При развитии дисбактериоза грибы, лишаясь конкурентов, получают возможность адгезии, ускоренного роста и колонизации.

Грибы рода *Candida* в норме присутствуют у 40—60% людей и относятся к условно-патогенным. Принято считать, что однократное выделение дрожжеподобных грибов со слизистой оболочки в количестве до 1×10^3 КОЕ/мл рассматривается как кандидоносительство. Более высокие показатели свидетельствуют о наличии заболевания. Ротовая полость с ее низкой кислотностью при COVID-19 (рН 3,0—6,5) и температурой 21—37°C является благоприятной эконишей для

Candida. Не последнюю роль при этом играет гигиеническое состояние рта. Имеются данные, что при регулярном поступлении легкоусвояемых сахаридов ротовая полость представляет подходящую среду обитания для них [26, 27].

К сожалению, опубликованные данные о взаимосвязи оральной патологии (в частности, кандидозов) и COVID-19 носят больше клинический характер. Научные исследования единичны и порой разрознены. В связи с этим повышается актуальность понимания необходимости своевременной санации рта в период пандемии COVID-19. Для формирования концепции стоматологической помощи пациентам как в период течения ковида, так и в постковидном периоде необходимо проведение системного анализа информации, представленной в открытых источниках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашей работе метаанализ проводился в строгом соответствии с предпочтительными критериями для представления результатов систематических обзоров и метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) и методологии стоматологии, основанных на фактических данных. Систематический поиск литературы проводился с января 2020 г. по апрель 2022 г. в электронных базах данных РИНЦ, PubMed, Web of Science, Scopus.

Поиск в базе данных позволил получить в общей сложности 85 публикаций. После удаления дубликатов 12 исследований остались и прошли скрининг 73 потенциально подходящих статьи. Исследования считались подходящими для включения в список литературы, если они были опубликованы с 2019 по 2022 г. на русском и английском языках, сообщали четко извлекаемые данные о распространенности, типичных и атипичных проявлений кандидоза, а также о его лечении при коронавирусной инфекции. Для более детального изучения данного вопроса необходимо было рассмотреть литературу о патогенетических аспектах развития COVID-19 и кандидоза в ротовой полости.

Полнотекстовая оценка соответствия требованиям выявила 46 подходящих исследований, которые в конечном итоге были включены в этот метаанализ.



Распределение источников литературы по странам
Distribution of literature sources by country

Большинство исследований были проведены в Китае, России, Италии, Испании, США и Великобритании (см. рисунок). Анализ публикаций позволил выделить определенный блок информации по вопросу оральных кандидозов, ассоциированных с COVID-19. Для суммирования и понимания полученных данных необходимо рассмотреть как патогенез грибов рода *Candida*, так и патогенетические аспекты вируса SARS-CoV-2 со стоматологической позиции.

ПАТОГЕНЕЗ КАНДИДОЗОВ

Способность *C. albicans* заселять разнообразные ниши хозяев обуславливается широким спектром факторов их вирулентности и приспособленности. К ним относят ряд признаков, включая морфологический переход между формами дрожжей и гифов, экспрессию адгезинов и инвазию на поверхности клеток, тигмотропизм, образование биопленок, фенотипическое переключение и секрецию гидролитических ферментов.

Известно, что дрожжевые клетки прилипают к поверхностям клеток хозяина за счет экспрессии адгезинов. Контакт с клетками-хозяевами запускает переход дрожжей в гифы и направленный рост через тигмотропизм. Экспрессия инвазинов опосредует поглощение гриба клеткой-хозяином посредством индуцированного эндоцитоза. Данный процесс рассматривается как первый механизм инвазии.

Также известно, что адгезия, физические силы и секреция грибковых гидролаз облегчают второй механизм инвазии — управляемое грибами активное проникновение в клетки-хозяева путем разрушения барьеров. Прикрепление дрожжевых клеток к абиотическим (например, катетеры) или биотическим (клетки-хозяева) поверхностям могут приводить к образованию биопленок с дрожжевыми клетками в нижней части и гиф-клетками в верхней части биопленки.

На антигенность и образование биопленки *C. albicans* влияет их фенотипическая пластичность (переключение). Также патогенность грибов определяют несколько признаков их пригодности. Сюда относят надежную реакцию на стресс, опосредованную белками теплового шока (Hsps); аутоиндукцию образования гифов за счет поглощения аминокислот, выделения аммиака и сопутствующее внеклеточное ощелачивание; метаболическую гибкость и поглощение различных соединений в качестве источников углерода и азота; поглощение основных микроэлементов (железа, цинка, меди, марганца) [28, 29].

Результат вышеизложенных многочисленных взаимодействий определяет, будет ли *C. albicans* колонизировать как доброкачественный комменсал или станет инвазивным патогеном.

SARS-COV-2 И РОТОВАЯ ПОЛОСТЬ

Подобно другим коронавирусам SARS, SARS-CoV-2 нацеленно проникает в эпителиальные клетки

и пневмоциты II типа посредством связывания белка SARS spike с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). В ходе взаимодействия «хозяин—вирус» трансмембранная протеаза TMPRSS2 типа 2 расщепляет домен S1/S2 белка вирусного шипа и способствует проникновению вируса в клетки-мишени [30]. Способности вируса проникать в клетки человека определяет инфекционность SARS-CoV-2.

Основным рецептором, взаимодействующим с вирусным белком, который собственно и обеспечивает проникновение в клетку, является ACE2 [9]. Ротовая полость имеет множество этих рецепторов, в связи с этим она определяется как потенциальная точка входа в организм для SARS-CoV-2. Рецептор клеточного входа ACE2 имеется в тканях слизистой оболочки рта, на языке, в слюнных железах. ACE2 локализуется в буккальных, десневых эпителиальных клетках и железистой ткани. В исследовании L. Liu и соавт. (2011) было показано, что эпителиальные клетки слюнных желез характеризуются высокой экспрессией рецепторов ACE2 [23]. Следует отметить, что экспрессия ACE2 выше в малых слюнных железах в сравнении с легочной тканью. Это может свидетельствовать о том, что слюнные железы являются важным локусом для SARS-CoV-2. В пользу этого также свидетельствуют данные о повышении концентрации нуклеиновых кислот вируса в слюне пациентов с прогрессированием тяжести течения COVID-19 [31–34].

ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЙ КАНДИДОЗ И SARS-COV-2

В условиях проведения лечебной терапии возможно склеивание клеток *Candida* с поверхностью изделий медицинского назначения. В частности, причиной развития микотических поражений рта у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, связанной с COVID-19, может быть аппаратура, которую используют при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Данное оборудование имеет большое количество сосудистых катетеров, на которых возможна адгезия *Candida*. В результате проведения ЭКМО с использованием обсемененного оборудования возникновение орального кандидоза практически неизбежно [25, 28, 35, 36].

Важны и сообщения о *C. auris*. Данный вид грибка обнаружен в ковидных больницах на кроватях, столбах капельниц, воздуховодах кондиционеров, окнах и больничных полах [37, 38]. Эти локусы также могут быть источником орального кандидоза при ослабленной иммунной системе у больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературных данных по вопросу оральных кандидозов, сочетанных с COVID-19, показал, что исследования в основном имели узконаправленный вектор. Как правило, данные констатировали статистику или иллюстрировали отдельно взятые клинические случаи (см. таблицу).

По вопросу локализации и идентификации SARS-CoV-2 для стоматологов интересно следующее сообщение. В Китае в 2020 г. у когорты больных с тяжелым течением COVID-19 были взяты образцы слюны из протоков слюнных желез. В 13% случаев в средах обнаруживалась нуклеиновая кислота SARS-CoV-2. В исследовании участвовал 31 пациент (средний возраст — 60,6 лет, в диапазоне от 18 до 86 лет). По мере прогрессирования инфекции SARS-CoV-2 идентификация вирусных частиц в слюне возрастала. Параллельно с этим в крови и в других биологических средах отмечалось большое количество вируса. Полученные данные означали, что вирусная репликация у тяжелобольных пациентов не контролировалась иммунным ответом. Как следствие, развивались электролитные нарушения и полиорганная дисфункция. Авторы публикации отмечают, что в такой ситуации возможно глубокое вирус-обусловленное поражение слюнных желез. К сожалению, данная публикация не содержит информации о вероятном оральном кандидозе, однако имеются данные о симптомах, развивающихся в период заболевания. У высокой доли пациентов наблюдались сухость во рту, нарушения обоняния и вкуса [6]. Таким образом, это исследование подтверждает, что ACE2 экспрессируется в слюнных железах, а следовательно, слюна может быть одним из факторов распространения SARS-CoV-2.

Приведем некоторые литературные данные о возрасте больных кандидозом, частоте диагностики кандидозов и видах *Candida* у пациентов с COVID-19.

В 2020 г. иранские исследователи опубликовали сведения о том, что средний возраст лиц с диагностированным кандидозом у COVID-больных составлял 63 года. Микотические поражения: псевдомембранозные белые бляшки и эритематозные участки — были выявлены у 53 пациентов из 1059 обследованных. Это составило лишь 5% от обследованного контингента, что в данном случае является довольно низким показателем и не соответствует общепризнанным данным о распространенности оральных кандидозов в популяции — от 20 до 75%. Было определено, что сопутствующие хронические заболевания, а именно сахарный диабет и сердечная недостаточность, повышают риск развития орофарингеального кандидоза на фоне COVID-19.

Помимо этого, выделяют ряд наиболее частых факторов, предрасполагающих к активации каскада реакций в ротовой полости, что приводит к дисбалансу оральной микрофлоры. К таким факторам относят лимфоцитопению, госпитализацию в отделение интенсивной терапии, инвазивную или неинвазивную вентиляцию легких,

Характер публикаций из списка используемой литературы Nature of publications from the list of references used

Клинический случай	5
Обзор литературы	5
Клинические наблюдения	14
Теоретические исследования	22

пероральное применение кортикостероидов и антибиотиков широкого спектра действия.

Авторы при этом отмечают, что идентификацию штамма кандиды проводили с помощью 21-plex ПЦР и секвенирования внутренней транскрибируемой области спейсера (ITS1-5.8S-ITS2). Им удалось установить, что *C. albicans* — самый распространенный вид дрожжей (70,7%). Далее по частоте выделения следовала *C. glabrata* (10,7%). С минимальной частотой выделялись *C. dubliniensis* (9,2%), *C. parapsilosis sensu stricto* (4,6%) и *C. tropicalis* (3%) [39].

Не менее интересно исследование мексиканских ученых, датированное 2021 г. Ученые-аналитики отмечали, что средний возраст больных COVID-19, имеющих изменение стоматологического статуса, составлял 44,7 лет. И здесь *C. albicans* была выявлена уже в 22,7% случаев (из 197 человек обследованных) [35]. Это довольно высокий процент диагностики стоматологического заболевания, ассоциированного с коронавирусной инфекцией, он требует определенного внимания и стоматологов, и врачей-инфекционистов. Чаше кандидозов в обследуемой когорте выявлялись лишь эрозивно-язвенные поражения (в 65% случаев) с локализацией на языке, нёбе, губах, щеках, которые характерны для любых вирусных поражений СОР.

Относительно постковидного периода и данных о кандидозе СОР имеется исследование российских ученых, проведенное в Волгограде в 2021 г. Были обследованы 43 человека (30 женщин и 13 мужчин), перенесших COVID-19 и имеющих жалобы стоматологического характера (высыпания, нарушения вкусовой чувствительности, наличие белого налета на языке, боль при разговоре, приеме пищи и глотания, петехии, ксеростомия). У 61% лиц после бактериологического исследования был поставлен диагноз «кандидоз». Жалобы и клинические проявления орального кандидоза, как правило, были типичными: жжение, болезненность, изменение вкуса, появление неприятного запаха изо рта, наличие псевдомембранозного налета на языке в виде белесоватых бляшек. Наряду с этим описан случай, когда вместе с вышеперечисленными симптомами у пациента 48 лет определялась гиперемированная слизистая оболочка нёба с энантемами. После назначения противогрибковой терапии жалобы у всех пациентов уменьшились и/или исчезли [40]. К сожалению, в данной публикации не отражена длительность постковидного периода, степень тяжести перенесенного COVID-19, находился ли пациент на ЭКМО, проводилась ли антибиотикотерапия у обследуемого контингента, имеются ли в ротовой полости ортопедические или ортодонтические конструкции. Все эти факторы, несомненно, влияют на сроки проявления и течение оральных микотических поражений, а также на вероятность их рецидивов.

Отдельного внимания заслуживают сообщения, касающиеся клинических проявлений кандидоза. Так, в отдельных публикациях 2020 г. исследователей из Китая и Ирана отмечалось, что риск заражения *Candida* значительно возрастает для пациентов с тяжелой

формой COVID-19. Этот контингент имеет более длительное лечение с помощью антибактериальных препаратов широкого спектра действия либо длительную нейтропению и другие факторы нарушения иммунитета. В этом случае топография и проявления кандидоз-обусловленных проявлений могут быть как классическими, так и нетипичными — на тыльной стороне языка, деснах и нёбе в виде белых и красных пятен или бляшек [41, 42].

Нетипичные проявления орального кандидоза описаны и в нью-йоркском исследовании 2020 г. Это случай 40-летней пациентки, которая обратилась с жалобами на наличие красноватых бляшек на нижней губе, а также на белый налет на языке. В анамнезе пациентка указала, что самостоятельно принимала лекарства после обнаружения положительного результата SARS-CoV-2 за 3 недели до обращения к врачу-стоматологу. Лекарственная терапия включала ибупрофен, витамин D₂ и азитромицин. Женщина отмечала, что сначала язык был с белесоватыми участками более интенсивного цвета в задней части языка и слегка размытыми в передней части. Принимая во внимание, что *C. albicans* является частью микробиома ротовой полости, а также наличие благоприятных факторов, способствующих ее патологическому развитию, таких как уменьшение слюноотделения, проявляющееся у пациента ощущением сухости во рту, и частый прием антибиотиков в дополнение, авторы подтверждают кандидозную инфекцию. Это предположительно указывало на легкую степень проявления кандидоза до начала самолечения. После лабораторного подтверждения наличия *C. albicans* больной назначили пероральную суспензию из группы полиенов: нистатин в дозе 300 000 м.е. каждые 6 ч, а также полоскания ротовой полости 0,12%-ным раствором хлоргексидина. Через 20 дней после лечения нистатином отмечено значительное уменьшение поражений на языке [43]. В представленном случае обращает на себя внимание то, что срок лечения кандидоза составлял 20 дней и через этот промежуток времени проявления болезни не исчезли, а лишь уменьшились. Это, несомненно, довольно длительный период лечения, а эффективность, к сожалению, оставляет желать лучшего. Данный пример еще раз подчеркивает, что даже легкое течение COVID-19 может создать серьезную проблему, в том числе стоматологического характера.

В периодическом издании «Oral Diseases» исследователи из Мадрида представили несколько клинических случаев изменений в ротовой полости после перенесенной коронавирусной инфекции в виде спаечного хейлита, афтозных поражений и псевдомембранозного кандидоза. Последний случай был продиагностирован у 78-летней женщины с положительным результатом теста на SARS-CoV-2. Она сообщила об очень сильном ощущении сухости во рту, которого у нее ранее не было. Во время консультации у стоматолога были обнаружены повреждения на языке, нёбе и спайке и характерные для псевдомембранозного кандидоза и углового хейлита. Для лечения были назначены полоскания раствором

нистатина 4 раза день в течение 15 дней и гели для снижения сухости полости рта, содержащие неомицин, нистатин и триамцинолона ацетонид. Отмечается, что после лечения псевдомембранозные поражения, как и спаечные трещины, исчезли. Кроме того, улучшилось слюноотделение и уменьшились ощущения сухости во рту [10]. В данном клиническом случае сложно различить влияние COVID-19 и медицинской терапии на развитие кандидоза. При этом также трудно сказать, способствовало ли сочетание этих факторов росту и активности грибковой флоры. Тем не менее полученный положительный результат лечения кандидоза в традиционные сроки с помощью общепринятой терапии является оптимистичным и приемлемым в рутинных ситуациях.

Также определенную роль на вероятность развития изменений в ротовой полости и возможную специфичность их проявлений при COVID-19 играет соматическая патология. С. D. Soares и соавт. (2020) описали клинический случай, в котором сообщили о клинических и микроскопических красноватых поражениях и изъязвлениях в ротовой полости у пациента мужского пола при COVID-19. В анамнезе также были сахарный диабет и артериальная гипертония. Пациент жаловался на болезненное изъязвление на слизистой оболочке щеки. Осмотр ротовой полости определил наличие множественных красноватых пятен различного диаметра, которые диффузно располагались на твердом нёбе, языке и губах. Микроскопически выявлен эпителий пораженного изъязвленного участка щеки с сильно выраженной вакуолизацией, редким экзоцитозом, участками некроза, кровоизлияниями и гиперемированными сосудами [44]. К сожалению, исследование на наличие *Candida* у данного пациента не проводилось.

С позиции коморбидности состояний представляет интерес клинический случай, описанный в итальянском исследовании В. Posteraro и соавт. (2020). Мужчина 79 лет обратился в отделение неотложной помощи с кашлем, одышкой, лихорадкой (на фоне COVID-19). Больной страдал сахарным диабетом 2-го типа, ишемической болезнью сердца и заболеванием периферических артерий IV стадии (некроз, гангрена конечности). Пациент был доставлен в отделение интенсивной терапии, где ему была назначена противовирусная терапия. На 5-й день состояние больного ухудшилось, уровни креатинина, лейкоцитов увеличились, а посевы крови показали резистентность к метицилину. На 35-й день у пациента снова поднялась температура, культуры крови показали наличие дрожжевого организма, позже идентифицированного как *C. glabrata* [45]. Этот случай подчеркивает важность ранней диагностики и мониторинга сопутствующих инфекций, устойчивых к противомикробным препаратам, для уменьшения их неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19. К сожалению, стоматологический статус данного больного не отмечен. Однако вероятность транслокации *C. glabrata* в ротовую полость не исключена.

Пациенты с COVID-19, находящиеся в отделении интенсивной терапии, подвергаются высокому риску развития внутрибольничных инфекций. Медицинские процедуры и инвазивные методы рассматриваются как потенциальные пути распространения бактериальных и грибковых инфекций, которые являются распространенными осложнениями вирусной пневмонии. В исследовании Al-Hatmi у 5 пациентов был диагностирован инвазивный кандидоз с помощью положительного посева крови [46]. Были идентифицированы 3 вида *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. tropicalis*. 4 пациента получали противогрибковую терапию, 2 — только каспофунгин, еще 2 — комбинацию препаратов каспофунгин + амфотерицин В и вориконазол + каспофунгин, и 1 пациент не получал никаких противогрибковых препаратов. Несмотря на противогрибковую терапию 3 из 5 пациентов умерли. Это свидетельствует о повышенном риске развития у тяжелобольных пациентов с COVID-19 сопутствующей инфекции *Candida*, что, вероятно, приведет к увеличению смертности. Учитывая высокую смертность, необходимость раннего выявления кандидемии и соответствующей противогрибковой терапии является основным требованием для улучшения исхода пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При COVID-19 и в постковидном периоде оральные микотические поражения в научной литературе описываются относительно редко. При этом распространенность таких кандидозов составляет более 20%. Сообщения в основном носят статистический характер.

Работы клинической направленности, как правило, представлены частными случаями. Опубликованные данные в большинстве своем демонстрируют нетипичность ситуаций и проявлений кандидозов рта, а также проблематику конкретного больного.

Макроскрининги микробиоты на содержание *Candida* у больных с COVID-19 и при лонг-ковиде в основном не проводились, за исключением иранского исследования [42]. В связи с этим вопрос о необходимости проведения лечебно-профилактических мероприятий у пациентов в эти периоды с целью предупреждения развития кандидоза (как локального, так и системного) на данный момент остается открытым.

Таким образом, изучение ковид-ассоциированных кандидозов с научных позиций, несомненно, представляет интерес и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 24.06.2022 **Принята в печать:** 26.07.2022

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.
Received: 24.06.2022 **Accepted:** 26.07.2022

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П. Covid-19: респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов. — *Consilium Medicum*. — 2020; 3: 12—20 [Belotserkovskaia Yu.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. Covid-19: a respiratory infection caused by new coronavirus: new data on epidemiology, clinical course, and patients management. — *Consilium Medicum*. — 2020; 3: 12—20 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 42745698](#)
2. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бутова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. — *Архивъ внутренней медицины*. — 2020; 2 (52): 87—93 [Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Y.D., Burova S.V. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. — *The Russian Archives of Internal Medicine*. — 2020; 2 (52): 87—93 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 42620165](#)
3. Adhikari S.P., Meng S., Wu Y.J., Mao Y.P., Ye R.X., Wang Q.Z., Sun C., Sylvia S., Rozelle S., Raat H., Zhou H. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. — *Infect Dis Poverty*. — 2020; 9 (1): 29. [PMID: 32183901](#)
4. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 22. — Geneva: WHO, 2020. — Pp. 2—8. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330991>.
5. Mancía G., Rea F., Luderngani M., Apolone G., Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. — *N Engl J Med*. — 2020; 382 (25): 2431—2440. [PMID: 32356627](#)
6. Chen L., Zhao J., Peng J., Li X., Deng X., Geng Z., Shen Z., Guo F., Zhang Q., Jin Y., Wang L., Wang S. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. — *Cell Prolif*. — 2020; 53 (12): e12923. [PMID: 33073910](#)
7. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. — *Front Med*. — 2020; 14 (2): 185—192. [PMID: 32170560](#)
8. Brake S.J., Barnsley K., Lu W., McAlinden K.D., Eapen M.S., Sohal S.S. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: A potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). — *J Clin Med*. — 2020; 9 (3): E841. [PMID: 32244852](#)
9. Kusiak A., Cichońska D., Tubaja M., Skorek A., Jereczek-Fossa B.A., Corrao G., Marvaso G., Alterio D. COVID-19 manifestation in the oral cavity — a narrative literature review. — *Acta Otorhinolaryngol Ital*. — 2021; 41 (5): 395—400. [PMID: 34734574](#)
10. Díaz Rodríguez M., Jimenez Romera A., Villarreal M. Oral manifestations associated with COVID-19. — *Oral Dis*. — 2022; 28 Suppl 1: 960—962. [PMID: 32697005](#)
11. Wang W.K., Chen S.Y., Liu I.J., Chen Y.C., Chen H.L., Yang C.F., Chen P.J., Yeh S.H., Kao C.L., Huang L.M., Hsueh P.R., Wang J.T., Sheng W.H., Fang C.T., Hung C.C., Hsieh S.M., Su C.P., Chiang W.C., Yang J.Y., Lin J.H., Hsieh S.C., Hu H.P., Chiang Y.P., Wang J.T., Yang P.C., Chang S.C., SARS Research Group of the National Taiwan University/National Taiwan University Hospital. Detection of SARS-associated coronavirus in throat wash and saliva in early diagnosis. — *Emerg Infect Dis*. — 2004; 10 (7): 1213—9. [PMID: 15324540](#)
12. Martín Carreras-Presas C., Amaro Sánchez J., López-Sánchez A.F., Jané-Salas E., Somacarrera Pérez M.L. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. — *Oral Dis*. — 2021; 27 Suppl 3: 710—712. [PMID: 32369674](#)
13. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. — *Science*. — 2020; 367 (6485): 1444—1448. [PMID: 32132184](#)
14. Scialo F., Daniele A., Amato F., Pastore L., Matera M.G., Cazzola M., Castaldo G., Bianco A. ACE2: The major cell entry receptor for SARS-CoV-2. — *Lung*. — 2020; 198 (6): 867—877. [PMID: 33170317](#)
15. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. — *Nature*. — 2020; 581 (7807): 215—220. [PMID: 32225176](#)
16. Brandão T.B., Gueiros L.A., Melo T.S., Prado-Ribeiro A.C., Nesralah A.C.F.A., Prado G.V.B., Santos-Silva A.R., Migliorati C.A. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? — *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. — 2021; 131 (2): e45-e51. [PMID: 32888876](#)
17. Biadsee A., Biadsee A., Kassem F., Dagan O., Masarwa S., Ormianer Z. Olfactory and oral manifestations of COVID-19: Sex-related symptoms — A potential pathway to early diagnosis. — *Otolaryngol Head Neck Surg*. — 2020; 163 (4): 722—728. [PMID: 32539587](#)
18. Kamel A.H.M., Basuoni A., Salem Z.A., AbuBakr N. The impact of oral health status on COVID-19 severity, recovery period and C-reactive protein values. — *Br Dent J*. — 2021; 1—7 (Online ahead of print). [PMID: 33627848](#)
19. Patel J., Woolley J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. — *Oral Dis*. — 2021; 27 Suppl 3: 768—769. [PMID: 32506662](#)
20. Marouf N., Cai W., Said K.N., Daas H., Diab H., Chinta V.R., Hsain A.A., Nicolau B., Sanz M., Tamimi F. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. — *J Clin Periodontol*. — 2021; 48 (4): 483—491. [PMID: 33527378](#)
21. Basso L., Chacun D., Sy K., Grosogeat B., Gritsch K. Periodontal diseases and COVID-19: A scoping review. — *Eur J Dent*. — 2021; 15 (4): 768—775. [PMID: 34500484](#)
22. Larvin H., Wilmott S., Wu J., Kang J. The impact of periodontal disease on hospital admission and mortality during COVID-19 pandemic. — *Front Med (Lausanne)*. — 2020; 7: 604980. [PMID: 33330570](#)
23. Liu L., Wei Q., Alvarez X., Wang H., Du Y., Zhu H., Jiang H., Zhou J., Lam P., Zhang L., Lackner A., Qin C., Chen Z. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. — *J Virol*. — 2011; 85 (8): 4025—30. [PMID: 21289121](#)
24. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X., Li T., Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. — *Int J Oral Sci*. — 2020; 12 (1): 8. [PMID: 32094336](#)

25. Heard K.L., Hughes S., Mughal N., Moore L.S.P. COVID-19 and fungal superinfection. — *Lancet Microbe*. — 2020; 1 (3): e107. [PMID: 32835341](#)
26. Лавровская Я.А., Романенко И.Г., Лавровская О.М., Придатко И.С. Кандидоз слизистой оболочки рта при дисбиотических изменениях. — *Крымский терапевтический журнал*. — 2017; 3 (34): 27—30
[Lavrovskaya Ya.A., Romanenko I.G., Lavrovskaya O.M., Pridatko I.S. Candidiasis of the oral mucosa with dysbiotic changes. — *Crimean Journal of Internal Diseases*. — 2017; 3 (34): 27—30 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 30068129](#)
27. Moser D., Biere K., Han B., Hoerl M., Schelling G., Choukér A., Woehle T. COVID-19 Impairs Immune Response to *Candida albicans*. — *Front Immunol*. — 2021; 12: 640644. [PMID: 33717195](#)
28. Arastehfar A., Carvalho A., Nguyen M.H., Hedayati M.T., Netea M.G., Perlin D.S., Hoenigl M. COVID-19-associated candidiasis (CAC): An underestimated complication in the absence of immunological predispositions? — *J Fungi (Basel)*. — 2020; 6 (4): E211. [PMID: 33050019](#)
29. Mayer F.L., Wilson D., Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. — *Virulence*. — 2013; 4 (2): 119—28. [PMID: 23302789](#)
30. Glowacka I., Bertram S., Müller M.A., Allen P., Soilleux E., Pfefferle S., Steffen I., Tsegaye T.S., He Y., Gnirss K., Niemeyer D., Schneider H., Drosten C., Pöhlmann S. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. — *J Virol*. — 2011; 85 (9): 4122—34. [PMID: 21325420](#)
31. Xu J., Li Y., Gan F., Du Y., Yao Y. Salivary glands: Potential reservoirs for COVID-19 asymptomatic infection. — *J Dent Res*. — 2020; 99 (8): 989. [PMID: 32271653](#)
32. To K.K., Tsang O.T., Yip C.C., Chan K.H., Wu T.C., Chan J.M., Leung W.S., Chik T.S., Choi C.Y., Kandamby D.H., Lung D.C., Tam A.R., Poon R.W., Fung A.Y., Hung I.F., Cheng V.C., Chan J.F., Yuen K.Y. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. — *Clin Infect Dis*. — 2020; 71 (15): 841—843. [PMID: 32047895](#)
33. Marsh P.D., Do T., Beighton D., Devine D.A. Influence of saliva on the oral microbiota. — *Periodontol 2000*. — 2016; 70 (1): 80—92. [PMID: 26662484](#)
34. Lamy E., Capela-Silva F., Tvarijonavičiute A. Research on saliva secretion and composition. — *Biomed Res Int*. — 2018; 2018: 7406312. [PMID: 30046604](#)
35. Cuevas-Gonzalez M.V., Espinosa-Cristóbal L.F., Donohue-Cornejo A., Tovar-Carrillo K.L., Saucedo-Acuña R.A., García-Calderón A.G., Guzmán-Gastelum D.A., Cuevas-Gonzalez J.C. COVID-19 and its manifestations in the oral cavity: A systematic review. — *Medicine (Baltimore)*. — 2021; 100 (51): e28327. [PMID: 34941133](#)
36. Chowdhary A., Sharma A. The lurking scourge of multidrug resistant *Candida auris* in times of COVID-19 pandemic. — *J Glob Antimicrob Resist*. — 2020; 22: 175—176. [PMID: 32535077](#)
37. Chowdhary A., Tarai B., Singh A., Sharma A. Multidrug-resistant *Candida auris* Infections in critically ill coronavirus disease patients, India, April–July 2020. — *Emerg Infect Dis*. — 2020; 26 (11): 2694—2696. [PMID: 32852265](#)
38. Kumar J., Eilertson B., Cadnum J.L., Whitlow C.S., Jencson A.L., Safdar N., Krein S.L., Tanner W.D., Mayer J., Samore M.H., Donkey C.J. Environmental contamination with *Candida* species in multiple hospitals including a tertiary care hospital with a *Candida auris* outbreak. — *Pathog Immun*. — 2019; 4 (2): 260—270. [PMID: 31768483](#)
39. Salehi M., Ahmadikia K., Mahmoudi S., Kalantari S., Jamalimoghadamsiahkali S., Izadi A., Kord M., Dehghan Manshadi S.A., Seifi A., Ghiasvand F., Khajavirad N., Ebrahimi S., Koohfar A., Boekhout T., Khodavaisy S. Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. — *Mycoses*. — 2020; 63 (8): 771—778. [PMID: 32609906](#)
40. Македонова Ю.А., Поройский С.В., Гаврикова Л.М., Афанасьева О.Ю., Дьяченко С.В., Александрина Е.С. Сравнительный анализ эффективности лечения травматических поражений слизистой полости рта у пациентов с сопутствующей патологией. — *Пародонтология*. — 2021; 3: 229—233
[Makedonova Yu.A., Poroykiy S.V., Gavrikova L.M., Afanaseva O.Yu., Dyachenko S.V., Aleksandrina E.S. Comparative analysis of the effectiveness of the oral mucosa traumatic lesion treatment in patients with a comorbidity. — *Parodontologiya*. — 2021; 3: 229—233 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 47130471](#)
41. Song G., Liang G., Liu W. Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: A clinical and diagnostic perspective from China. — *Mycopathologia*. — 2020; 185 (4): 599—606. [PMID: 32737747](#)
42. Iranmanesh B., Khalili M., Amiri R., Zartab H., Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. — *Dermatol Ther*. — 2021; 34 (1): e14578. [PMID: 33236823](#)
43. Corchuelo J., Ulloa F.C. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. — *Int J Infect Dis*. — 2020; 100: 154—157. [PMID: 32882435](#)
44. Soares C.D., Carvalho R.A., Carvalho K.A., Carvalho M.G., Almeida O.P. Letter to editor: Oral lesions in a patient with Covid-19. — *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. — 2020; 25 (4): e563–e564. [PMID: 32520921](#)
45. Posteraro B., Torelli R., Vella A., Leone P.M., De Angelis G., De Carolis E., Ventura G., Sanguinetti M., Fantoni M. Pan-echinocandin-resistant *Candida glabrata* bloodstream infection complicating COVID-19: A fatal case report. — *J Fungi (Basel)*. — 2020; 6 (3): E163. [PMID: 32899996](#)
46. Al-Hatmi A.M.S., Mohsin J., Al-Huraizi A., Khamis F. COVID-19 associated invasive candidiasis. — *J Infect*. — 2021; 82 (2): e45–e46. [PMID: 32771402](#)