



JOURNAL OF ORAL MEDICINE AND CRANIOFACIAL RESEARCH

ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

БЕКЖАНОВА Ольга Есеновна
Каюмова Висола Рахимовна
Ризаев Элер Алимджанович
Ташкентский государственный
стоматологический институт

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ COVID-19



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0966-2021-3-5>

АННОТАЦИЯ

До сих пор факторы риска развития кандидоза полости рта у пациентов с COVID - 19 не исследовались. Представленные результаты могут способствовать принятию решения о более эффективных стратегиях противомикозной терапии и разработке соответствующей программы профилактики для таких пациентов.

Бактериальная/грибковая коинфекция – в настоящее время рассматривается как важнейшее осложнение COVID-19 в полости рта. Считается, что главную роль в этих проявлениях имеет чрезмерное назначение антибиотиков широкого спектра действия, особенно в случае длительного течения заболевания. Развитие ротоглоточного кандидоза чревато опасной для жизни кандидемией, что определяет необходимость участия стоматолога в группах первичного звена и его роль в предотвращении этих осложнений.

Крайне важным является вопрос иммунного реагирования при кандидозе ассоциированном COVID-19. Инфекция SARS-CoV2 инициирует иммунный ответ, запуская воспалительный каскад повышенной активности клеток врожденного иммунитета. Однако, современный уровень знаний о типе реагирования иммунной системы на SARS-CoV-2, не даёт представления о иммуно-опосредованных путях патогенеза COVID-19-ассоциированного кандидоза (CAC).

Ключевые слова: COVID-19, ACE2, Candida, белые бляшки, эритематозные пятна, мукозит.

Olga Esenovna BEKJANOVA
Visola Raimovna KAYUMOVA
Elyor Alimdjaniyev RIZAYEV
Toshkent davlat stomatologiya instituti

COVID-19 KASALLIGIDA OG'IZ BO'SHLIG'IDA KANDIDOZ INFEKTSIYASINING RIVOJLANISHI

ANNOTATSIYA

Hozirgi kungacha COVID-19 bilan og'riqan bemorlarda og'iz bo'shlig'ida kandidozning rivojlanishi uchun mavjud xavf omillari o'rganilmagan. Taqdim etilgan natijalar antimikotik terapiya uchun yanada samarali strategiyalarni tanlashga va ushbu bemorlar uchun tegishli profilaktika dasturini ishlab chiqishga yordam beradi.

Bakterial / zamburug'li koinfektsiya - hozirgi vaqtda COVID-19 ning og'iz bo'shlig'idagi asosiy asoratlaridan biri hisoblanadi. Ushbu holatlarga, keng spektrli ta'sirga ega bo'lgan antibiotiklarni qabul qilish, ayniqsa kasallikning uzoq davom etish holatlarida haddan tashqari qo'llash katta ro'l o'ynaydi, deb xisoblanadi. Orofaringeal kandidozning rivojlanishi hayot uchun xavfli kandidemiya bilan bog'liq bo'lib, bu stomatologning birlamchi tibbiy yordam guruhlarida ishtirok etish zarurligini va uning ushbu asoratlarni oldini olishdagi ro'lini belgilaydi.

COVID-19 bilan bog'liq bo'lgan kandidozda immun reaksiya masalasi juda muhimdir. SARS-CoV2 infektsiyasi tug'ma immunitet hujayralari faolligini oshiradigan yallig'lanish kaskadini qo'zg'atadigan immun javobni kuchaytiradi. Biroq, immun tizimining SARS-CoV-2 ga javob turi haqidagi hozirgi bilim darajasi COVID-19 bilan bog'liq kandidozning (CAC) immun vositachilik patogenezi haqida etarli tasavvurga ega emas.

Kalit so'zlar: COVID-19, ACE2, Candida, oq blyashka, eritematoz dog'lar, mukozit.

Olga E. BEKJANOVA
Visola R. KAYUMOVA
Elyor A. RIZAEV
Tashkent state dental institute

ANNOTATION

Until now, the risk factors for developing oral candida in patients with COVID-19 have not been investigated. The presented results can help to decide on more effective strategies for antimycotic therapy and to develop an appropriate prophylaxis program for these patients.

Bacterial/Fungal Coinfection - currently considered a major oral complication of COVID-19. Excessive broad-spectrum antibiotics are thought to play a major role in these manifestations, especially in the case of a prolonged course of the disease. The development of oropharyngeal candida is fraught with life-threatening candidemia, which determines the need for the dentist to participate in primary care groups and his role in preventing these complications.

The issue of immune response in candida associated with COVID-19 is extremely important. SARS-CoV2 infection initiates an immune response that triggers an inflammatory cascade of increased activity of innate immune cells. However, the current level of knowledge about the type of response of the immune system to SARS-CoV-2 does not give an idea of the immune-mediated pathogenesis of COVID-19-associated candida (CAC)

Key words: COVID-19, ACE2, Candida, white plaques, erythematous spots, mucositis.

В декабре 2019 года в Ухане, провинция Хубэй, Китай, возникла беспрецедентная вспышка вирусной пневмонии, вызванной первоначально неизвестным вирусным патогеном [39,52]. Возбудитель болезни вскоре был идентифицирован как новый коронавирус (SARS-CoV-2), а болезнь была названа коронавирусной болезнью-19 (COVID-19) [78]. Несмотря на попытки глобального сдерживания и карантина, заболеваемость продолжала расти, распространилась на многие другие страны и вызвала пандемию с большим количеством смертей [8]. Уровень смертности значительно варьирует от страны к стране [30].

Глобальная пандемия COVID-19 привела к беспрецедентному росту смертей во всем мире [11]. У значительной части пациентов с COVID-19 в критическом состоянии развивается острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), требующий приема в отделение интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких, что, в свою очередь, предрасполагает к бактериальным и грибковым внутрибольничным инфекциям [10]. Понимание вероятности возникновения вторичных инфекций у пациентов с COVID-19 и установление их этиологических агентов имеет первостепенное значение для терапии пациентов с COVID-19. Эти знания помогут определить эмпирическую терапию антимикробными препаратами для пациентов с COVID-19. Действительно, широкое использование антибиотиков, кортикостероидов, наряду с повреждением, вызванным SARS CoV-2 среди пациентов с ОРДС, может позволить комменсалу Candida проявлять факторы патогенности [14,20,59,6,9,22]. Среди различных факторов, приводящих к заболеваемости и смертности пациентов с COVID-19, в настоящее время выделяют бактериальные и грибковые сочетанные инфекции, в том числе и у пациентов, страдающих острым респираторным дистресс-синдром (ОРДС).

Подобно другим коронавирусам SARS, патофизиология SARS-CoV-2 заключается в нацеливании и вторжении в эпителиальные клетки и пневмоциты типа II посредством связывания белка шипа SARS с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [1,44]. В ходе взаимодействия хозяин-вирус трансмембранная протеиназа 2 типа TMPRSS2 расщепляет домен S1/S2 вирусного шипового белка и способствует проникновению вируса в клетки-мишени. ACE2 необходим для защиты от тяжелого острого повреждения легких при ОРДС и вирусно-

опосредованное манипулирование этим рецептором считается одним из основных механизмов, способствующих тяжелому повреждению легких у отдельных пациентов с COVID-19. Степень изменчивости тяжести заболевания также подтверждается, по крайней мере частично, существованием генетических вариантов, которые влияют на активность ACE2 и лежат в основе повышенной восприимчивости к ОРДС и худшего прогноза. Помимо влияния ACE2 на патогенез COVID-19, недавние исследования также показали, что нарушение ренин-ангиотензиновой системы и/или калликреин-кининовой системы может способствовать пагубному воспалительному фенотипу, наблюдаемому у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [53,73].

Крайне важным является вопрос иммунного реагирования при кандидозе ассоциированном COVID-19. Инфекция SARS-CoV2 инициирует иммунный ответ, запускающий воспалительный каскад повышенной активности клеток врожденного иммунитета. Однако, современный уровень знаний о типе реагирования иммунной системы на SARS-CoV-2, не даёт представления о иммуно-опосредованных путях патогенеза COVID-19-ассоциированного кандидоза (CAC). Известно, что клетки, важные для защиты хозяина от Candida, такие как нейтрофилы и моноциты/макрофаги, не подвержены воздействию SARS-CoV-2, что позволяет предположить, что они не несут ответственности за CAC. Подтверждением этого является обилие макрофагов, происходящих из моноцитов в бронхоальвеолярных лаважах пациентов с COVID-19 [49]. У пациентов с неблагоприятным прогнозом регистрируется повышенное соотношение периферических нейтрофилов и лимфоцитов [76]. Хотя повышенное количество (и профили активации) этих клеток могут способствовать повреждению тканей и тяжести заболевания, они являются маловероятным фактором риска кандидоза [2,36]. С другой стороны, явным иммунным дефектом у пациентов с COVID-19 является лимфопения; однако изолированное снижение числа лимфоцитов, которое также наблюдается у пациентов с ВИЧ, не связано с повышением восприимчивости к системным инфекциям Candida. Взятые вместе, эти данные подтверждают концепцию, что классические факторы инвазивного кандидоза, а не явная иммунная дисфункция, являются основными факторами восприимчивости к CAC.

Виды дрожжей, принадлежащих к роду *Candida*, включая *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* и *Candida krusei*, являются наиболее распространёнными и встречаются на различных поверхностях и тканях организма: слизистых оболочках, коже, дыхательных, пищеварительных и мочевыводящих путях [35,64]. Хотя виды *Candida* являются комменсалами организма человека, им присущи факторы вирулентности, что позволяет при ослаблении иммунной системы вызывать различные инфекции [64]. У человека обнаруживаются такие клинические проявления кандидоза как кожные заболевания; инфекции слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки и вульвовагинит, а также инвазивный кандидоз [69,17].

Предполагается, что росту грибковых инфекций у пациентов, страдающих COVID-19 и госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) способствует использование антибиотиков и кортикостероидов широкого спектра действия, интубация и фоновая соматическая патология, на этом фоне у пациентов обнаруживаются лимфоцитопения, цитокиновые штормы, которые приводят к ослаблению иммунитета [31,34,38,4].

Riad A., и соавт 2020 описан случай нетяжелого COVID - 19 с кандидозом полости рта, клинически проявившийся болезненными белыми пятнами на дорсальной поверхности языка и на небе [62]. Расширение антимикробной терапии антибиотиками азитромицин (Зитромакс), линезолид (Аверозолид) и цефтриаксон (Ксораксон) привело к ухудшению оральных проявлений. Через несколько дней появилось жжение и легкая боль в языке, вызванные едой и разговором. При внутриротовом осмотре - множественные псевдомембранозные структуры среднего размера с белыми бляшками, разбросанными по дорсальной поверхности языка, вызываемыми глоссит. Белые бляшки легко стирались марлей, оставляя после себя эритематозную поверхность. Этот пример дает представление отчет о возможном появлении потенциально опасной для жизни оппортунистической инфекции полости рта, вызванной назначением антибиотиков широкого спектра действия даже при легком течении COVID-19. Проявления кандидоза полости рта могут иметь также вид белого налета на спинке языка, связанного с несколькими небольшими круговыми желтоватыми язвами, напоминающими позднюю стадию рецидивирующих герпетических поражений полости рта, а также с атрофические области, окруженными возвышенным желто-белым ореолом, классифицируемые в соответствии с системой оценки индекса тяжести как географический язык, а также трещины языка. В отделении интенсивной терапии при интубации и приёме системных антибиотиков помимо белого налета стоматологом обнаруживаются множественные точечные желтоватые язвы на спинке языка, напоминающие позднюю стадию рецидивирующих герпетических поражений полости рта [2,7].

Кандидоз полости рта у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии может сочетаться с рецидивирующим простым герпесом и географическим языком [7].

Эти данные обосновывают необходимость участия стоматологов в междисциплинарных бригадах, работающих с тяжелобольными пациентами с COVID - 19 в отделениях интенсивной терапии [28].

Таким образом, при интенсивной, а зачастую и чрезмерной терапии COVID-19, бесконтрольного использования антибиотиков, интубации, приёма кортикостероидов наблюдается усугубление тяжести клинического течения патологических процессов полости рта. В зоне особого риска находятся пациенты с ослабленным иммунитетом и/или находящиеся на продолжительном лечении [28]. В этих условиях риск развития кандидоза слизистых оболочек очень высок. Опыт Иранского центра лечения COVID-19 показывает, что у пациентов с тяжёлой формой заболевания развивается ротоглоточный кандидоз с первичной локализацией на слизистой оболочке полости рта. Пациенты могут испытывать местный дискомфорт, изменение вкусовых ощущений, жжение во рту, глоссодиния, дисфагию и затрудненное дыхание [47].

Как правило оппортунистическая дрожжевая инфекция имеет эндогенное происхождение и развивается на фоне снижения местной защиты хозяина [56,25].

Бактериальная/грибковая коинфекция – в настоящее время рассматривается как важнейшее осложнение COVID-19 в полости рта. Считается, что главную роль в этих проявлениях имеет чрезмерное назначение антибиотиков широкого спектра действия, особенно в случае длительного течения заболевания. Развитие ротоглоточного кандидоза чревато опасной для жизни кандидемией, что определяет необходимость участия стоматолога в группах первичного звена и его роль в предотвращении этих осложнений [64,67]. Подчеркивается необходимость строгой отчётности о наличии грибковых осложнений в полости рта у пациентов с COVID-19 [68,61].

При отсутствии лечения или неэффективном лечении ОРС, вызванного устойчивыми к флуконазолу видами *Candida*, а также у пациентов с ослабленным иммунитетом, инфекция может диссеминировать в пищевод или верхние отделы желудочно-кишечного тракта, а при миграции в системный кровоток вызывать кандидемию, приводящую к резкому ухудшению состояния и/или смерти [46]. Следовательно, своевременное обнаружение ОРС и точная идентификация этиологических агентов кандидоза у пациентов, страдающих COVID – 19 важны для оптимизации терапии и улучшения её результата. Так, при обследовании 53 пациентов больных COVID-19 с клинически верифицированным ОРС в отделении интенсивной терапии (Иран) было выделено 65 изолятов *Candida*, вызывающих ОРС. *C. albicans* (70,7%) был наиболее распространенным, за ним следовали *C. glabrata* (10,7%), *C. dubliniensis* (9,2%), *C. parapsilosis sensu stricto* (4,6%), *C. tropicalis* (3%) и *Pichia kudriavzevii* (= *C. krusei*, 1,5%). Большинство изолятов *Candida* были чувствительны ко всем трем классам противогрибковых препаратов. Необходимо отметить высокую распространённость у этого контингента пациентов сердечно-сосудистых заболеваний (52,83%) и диабета (37,7%) и лимфопении (71%) [68].

Распространение коронавируса привело к пандемии с опасными последствиями для жизни [38,29,19]. По-видимому, вирус имеет высокую способность к распространению и нарушению регуляции иммунных механизмов [20].

В нескольких исследованиях изучалась вероятность возникновения грибковых заболеваний, в том числе инвазивного легочного аспергиллеза у пациентов с COVID-19 [31,42,5,45,53]. Пациенты с COVID-19 уязвимы к другим

инфекциям, например, вызванным новыми видами, *C. auris* [23].

После госпитализации признаки кандидозного поражения в виде псевдомембранозных белых бляшек и эритематозных пятен обнаруживаются на слизистой оболочке полости рта у 5% госпитализированных пациентов с COVID-19 в течение 8 дней после начала COVID-19. ОРС чаще встречается у пожилых пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетическим статусом на фоне снижения иммунного реагирования. Это согласуется с данными о более тяжелом течении заболевания у пациентов с такими хроническими заболеваниями как цереброваскулярная патология и диабет, эти же патологии связывают с неблагоприятным прогнозом COVID-19 [34,24]. Отмечено, что у пациентов старше 60 лет риск ОРС достоверно выше. Эти же данные получены Сурьяна и соавторы доказавших, что старший возраст ($P = 0,03$) является значимым фактором риска ОРС у пациентов с ВИЧ [71]. Во многом это объясняется снижением активности врожденных защитных механизмов слюнной железы с увеличением возраста [32].

Очевидно, что у пациентов с COVID-19 в критических состояниях неизбежно имеется по крайней мере один из следующих факторов риска развития ОРС: лимфоцитопению, госпитализацию в отделение интенсивной терапии, инвазивную или неинвазивную вентиляцию легких, приём кортикостероидов. Использование антибиотиков и/или наличие иммунодефицитных состояний также повышают риск развития оппортунистических грибковых инфекций [31,34,47,21,71]. Несмотря на достаточно большое число таких исследований, для точного установления факторов риска ОРС у пациентов с COVID-19, эти результаты должны быть подтверждены в сравнительных исследованиях типа случай-контроль. По данным Salehi M., 2020 использование антибиотиков широкого спектра действия было наиболее высоким фактором риска развития ОРС у пациентов с COVID-19, поскольку это наблюдалось почти у 92,5% пациентов [65,66]. Дисбактериоз, вызванный подавлением резидентной микрофлоры из-за использования антибиотиков широкого спектра действия, может изменить местную флору полости рта, создавая благоприятную среду для размножения *Candida*. В исследовании, проведенном в китайских больницах, выявлена частота использования антибиотиков и противогрибковых препаратов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 составляла 100% и 39%, соответственно [27]. Отмечено снижение содержания лимфоцитов у 63-85% пациентов с COVID-19, что указывает на лимфоцитопению [34,38,20]. Возможная причина высокой частоты ОРС у лимфоцитопенических пациентов может быть связана со снижением общего числа лимфоцитов и Т-лимфоцитов, приводящих к ослаблению иммунитета, по аналогии с инфекциями, вызванными ВИЧ [28,20,55].

Анализ результатов лечения пациентов с COVID-19 показал, что 16% пациентов с были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, а 8,3% получили инвазивную вентиляцию легких [34]. При этом из числа госпитализированных в отделения интенсивной терапии в Китае у 39% была обнаружена суперинфекция полости рта [27].

Для лечения пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19 используются противовоспалительные средства,

зачастую с недоказанной эффективностью [38,28]. Пероральное применение местных или системных кортикостероидов резко снижает местные защитные процессы полости рта и также увеличивает риск медикаментозного кандидоза [4,47,43].

С этими данными согласуются исследования Salehi M., 2020, показавших, что 47,2% пациентов с COVID-19 с ОРС в анамнезе принимали кортикостероиды [33,38].

Кандида является одним из наиболее часто выявляемых патогенов в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), поражая от 6% до 10% пациентов, отмечена тенденция к увеличению кандидемии [51]. Установлен рост частоты видов не-*albicans Candida* (NAC) с высокой устойчивостью к противогрибковым препаратам и/или склонностью к быстрому приобретению противогрибковой устойчивости [46]. Тревожит появление видов *Candida* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), в том числе таких видов как *C. glabrata* и *C. auris* [57,41,21,13], а также тенденция к росту устойчивых к флуконазолу *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* и появление устойчивых *C. krusei*, которые, как известно, влияют на эффективность противогрибкового лечения [57,29].

Наиболее частым этиологическим агентом ОРС у пациентов с COVID-19 является *Candida albicans*, обнаруживаемый в >80% случаев [4]. В то же время инициировать кандидозное поражение могут и виды, не относящиеся к *albicans*, такие как *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*) и *C. dubliniensis* [4]. Эти результаты согласуются с данными других авторов, показавших, что около 70,0% штаммов изолированных у пациентов с COVID-19 с ОРС относятся к *C. albicans* (70%) и около 30,0% к нон-альбиканс [25,77,36]. Изоляты нон-альбиканс также проявляют патогенную активность способны вызывать ОРС, что определяет выбор средств лечения [76,26]. В отдельных исследованиях установлена высокая распространённость *C. dubliniensis*, аналогичные результаты наблюдаются и при кандидозной инфекции полости рта [25,55].

В целом, выделенные штаммы были высоко восприимчивы ко всем протестированным противогрибковым препаратам. Широкое использование флуконазола для лечения способствует развитию резистентности к азолам и изменению спектра видов *Candida* [60] в сторону менее чувствительных видов, таких как *P. kudriavzevii*, *C. dubliniensis* и *C. glabrata*, а также развитию резистентности у ранее восприимчивых штаммов *Candida* [55].

Факторы риска COVID-19-ассоциированного кандидоза (САС) можно разделить на две группы.

В первую группу входят общие факторы риска, предрасполагающие пациентов с COVID-19 к кандидозу. К ним относятся сахарный диабет, почечная недостаточность, требующая гемодиализа, абдоминальная хирургия, катетеры, парентеральное питание, прием нескольких антибиотиков, продолжительность пребывания в ОИТ >7 дней и перенесенные абдоминальные инфекции. Важным фактором риска развития САС могут быть катетеры и интубационные трубки широко используемые в отделениях интенсивной терапии, известные как входные ворота при заражении внутрибольничным кандидозом [58,21,29,22,71].

Этиологическим агентом САС в 82% случаев является *C. Albicans*, однако и другие виды кандиды способны инициировать инфекции, связанные с САС. В отличие от

эндогенно приобретенных видов *Candida*, таких как *C. glabrata*, которым для развития лекарственной устойчивости необходимо воздействие противогубальных препаратов, лекарственно-устойчивые *C. auris* и *C. parapsilosis* способны сохраняться на больничном оборудовании и руках мед. персонала и стать этиологическим агентом лекарственно-устойчивого кандидоза даже у пациентов, ранее не получавших противогубальные препараты [21,29,22,71,12,13]. Отмечено также, что САС способны вызывать виды *Candida* с минимально ингибирующей концентрацией или с резистентностью к флуконазолу [15,50]. Также следует отметить, что в некоторых исследованиях была обнаружена связь между применением антибиотиков и возникновением кандидемии. Кроме того, развитию кандидоза способствует наличие инфекции *Candida* кожи и слизистых оболочек. Важно, что колонизация дыхательных путей *Candida* наблюдалась у 20% пациентов после 48 часов нахождения на ИВЛ, при этом уровень колонизации был обусловлен продолжительностью ИВЛ. Различные группы противомикробных препаратов получают до 94% пациентов с COVID-19, что является важным фактором риска САС [65,16]. Необходимо отметить, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в отделении интенсивной терапии, может развиться повышенная проницаемость кишечника, которая способствует перемещению *Candida* из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток [48,40,37].

Вторая группа факторов риска более тесно ассоциирована с COVID-19. Во-первых, пациентам с тяжелой дыхательной недостаточностью, связанной с

COVID-19, может потребоваться экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [18]. При ЭКМО используется большее количество сосудистых катетеров (катетеры легочных и периферических артерий и канюли как дополнение к центральным венозным катетерам). У пациентов, получающих ЭКМО наблюдается склонностью к повышенному свертыванию, способствующего адгезии микробных патогенов (бактерий и грибов) на катетеры, а также лейкопения, которая возникает в результате секвестрации лейкоцитов в капиллярах легких и периферических тканях, а также адгезии и лизиса лейкоцитов под действием ЭКМО. В следствии этих причин канюли ЭКМО часто заселяются кожными микроорганизмами, такими как *Candida* и коагулазонегативный стафилококк. В совокупности эти факторы риска предрасполагают к системной инфекции. Во-вторых, среди госпитализированных пациентов с COVID-19 все чаще используются кортикостероиды [10]. Кортикостероиды оказывают иммуносупрессивное действие на нейтрофилы, моноциты и макрофаги и предрасполагают кандидозу. Наконец, возможно, что серьезное повреждение эпителия СОПР вызванное SARS CoV-2, способствует адгезии *Candida*, инициируя кандидоз.

До сих пор факторы риска развития кандидоза полости рта у пациентов с COVID - 19 не исследовались. Представленные результаты могут способствовать принятию решения о более эффективных стратегиях противомикробной терапии и разработке соответствующей программы профилактики для таких пациентов.

Литература:

1. Бекжанова О.Е., Каюмова В.Р. Влияние короновиральной инфекции на развитие стоматологической патологии // Журнал биомедицины и практики. - 2021. Том 6, №2. С.12-16
2. Бекжанова О.Е., Каюмова В.Р. Клинические проявления COVID-19 в полости рта // Научно-практический журнал STOMATOLOGIYA - 2021. №1 (82). С.60-64
3. Бекжанова О.Е., Каюмова В.Р., Алимова С.Х. Клинико-патогенетические аспекты нарушений обоняния и вкуса при COVID-19 // Вестник Ташкентской медицинской академии – 2021. №3. С.8-10
4. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J.* 2002; 78(922): 455- 459.
5. Alanio A, Dellièrè S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. High prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill COVID-19 patients. *Lancet Resp Med.* 2020; 8(6): e48– e49.
6. Al-Hatmi, A.M.; Mohsin, J.; Al-Huraizi, A.; Khamis, F. COVID-19 associated invasive candidiasis. *J. Infect.* 2020.
7. Amorim dos Santos J, Normando A.G.C., Carvalho da Silva R.L.Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review // First Published September 11, 2020
8. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet.* 2020; 395(10228): 931- 934.
9. Antinori, S.; Bonazzetti, C.; Gubertini, G.; Capetti, A.; Pagani, C.; Morena, V.; Rimoldi, S.; Galimberti, L.; Sarzi-Puttini, P.; Ridolfo, A.L. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: An increased risk for candidemia? *Autoimmun. Rev.* 2020, 19, 102564.
10. Arastehfar, A.; Carvalho, A.; Van De Veerdonk, F.L.; Jenks, J.D.; Köhler, P.; Krause, R.; Cornely, O.A.; Perlín, D.S.; Lass-Flörl, C.; Hoenigl, M. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)—From Immunology to Treatment. *J. Fungi* 2020, 6, 91.
11. Arastehfar A, Daneshnia F, Kord M, et al. Comparison of 21-Plex PCR and API 20C AUX, MALDI-TOF MS, and rDNA sequencing for a wide range of clinically isolated yeast species: Improved identification by combining 21-Plex PCR and API 20C AUX as an alternative strategy for developing countries. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9: 21.
12. Arastehfar, A.; Daneshnia, F.; Hilmioglu-Polat, S.; Ilkit, M.; Yasar, M.; Polat, F.; Metin, D.Y.; Dokumcu, Ü.Z.; Pan, W.; Hagen, F.; et al. Genetically-related micafungin-resistant *C. parapsilosis* blood isolates harboring a novel mutation R658G in hotspot1-Fks1p: A new challenge? *J. Antimicrob. Chemother.* 2020, submitted.
13. Arastehfar, A.; Daneshnia, F.; Najafzadeh, M.J.; Hagen, F.; Mahmoudi, S.; Salehi, M.; Zarrinfar, H.; Namvar, Z.; Zareshahrbadi, Z.; Khodavaisy, S.; et al. Evaluation of Molecular Epidemiology, Clinical Characteristics, Antifungal Susceptibility Profiles, and Molecular Mechanisms of Antifungal Resistance of Iranian *Candida parapsilosis* Species Complex Blood Isolates. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020, 10, 206.

14. Arastehfar A, Fang W, Pan W, et al. YEAST PANEL multiplex PCR for identification of clinically important yeast species: stepwise diagnostic strategy, useful for developing countries. *Diagn Micr Infec Dis*. 2019; 93(2): 112- 119.
15. Ben-Ami, R.; Olshtain-Pops, K.; Krieger, M.; Oren, I.; Bishara, J.; Dan, M.; Wiener-Well, Y.; Weinberger, M.; Zimhony, O.; Chowers, M.; et al. Antibiotic Exposure as a Risk Factor for Fluconazole-Resistant Candida Bloodstream Infection. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012, 56, 2518–2523.
16. Bertolini, M.; Ranjan, A.; Thompson, A.; Diaz, P.I.; Sobue, T.; Maas, K.; Dongari-Bagtzoglou, A. Candida albicans induces mucosal bacterial dysbiosis that promotes invasive infection. *PLoS Pathog*. 2019, 15, e1007717.
17. Brown, G.D.; Denning, D.W.; Gow, N.A.R.; Levitz, S.M.; Netea, M.G.; White, T.C. Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Sci. Transl. Med*. 2012, 4, 165rv13.
18. Cavayas, Y.A.; Yusuff, H.; Porter, R. Fungal infections in adult patients on extracorporeal life support. *Crit. Care* 2018, 22, 98.
19. Chan J.W, Yuan S, Kok K.H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395(10223): 514- 523.
20. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507- 513.
21. Chow, N.; Gade, L.; Tsay, S.V.; Forsberg, K.; A Greenko, J.; Southwick, K.L.; Barrett, P.M.; Kerins, J.L.; Lockhart, S.R.; Chiller, T.M.; et al. Multiple introductions and subsequent transmission of multidrug-resistant Candida auris in the USA: A molecular epidemiological survey. *Lancet Infect. Dis*. 2018, 18, 1377–1384.
22. 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.
23. 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.
24. CLSI. Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing, 2nd ed. CLSI supplement M59. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
25. Coronado-Castellote L, Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J Clin Exp Dent*. 2013; 5(5): e279- e286.
26. Davies A, Brailsford S, Broadley K, Beighton D. Oral yeast carriage in patients with advanced cancer. *Oral Microbiol Immunol*. 2002; 17(2): 79- 84.
27. Du R.H, Liu L-M, Yin W, et al. Hospitalization and critical care of 109 decedents with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Ann Am Thorac Soc*. 2020; 17(7): 839– 846.
28. Dziejdz A, Wojtyczka R. The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. *Oral Dis*. 2020.
29. Eyre, D.W.; Sheppard, A.E.; Madder, H.; Moir, I.; Moroney, R.; Quan, T.P.; Griffiths, D.; George, S.; Butcher, L.; Morgan, M.; et al. A Candida auris Outbreak and Its Control in an Intensive Care Setting. *New Engl. J. Med*. 2018, 379, 1322–1331.
30. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013
31. Gangneux J-P, Bougnoux M-E, Dannaoui E, Cornet M, Ralph ZJ. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *J Mycol Med*. 2020; 30(2)
32. Gasparoto TH, de Oliveira CE, Vieira NA, et al. The pattern recognition receptors expressed on neutrophils and the associated cytokine profile from different aged patients with Candida-related denture stomatitis. *Exp Gerontol*. 2012; 47(9): 741- 748.
33. Giamarellos-Bourboulis, E.J.; Netea, M.G.; Rovina, N.; Akinosoglou, K.; Antoniadou, A.; Antonakos, N.; Damoraki, G.; Gkavogianni, T.; Adami, M.-E.; Katsaounou, P.; et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe* 2020, 27, 992–1000.
34. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu YU, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1708- 1720
35. Hallen-Adams, H.E.; Suhr, M.J. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence* 2017, 8, 352–358.
36. Hamzehee S, Kalantar-Neyestanaki D, Mohammadi MA, Nasibi S, Mousavi SAA. Identification of Candida spp. isolated from oral mucosa in patients with leukemias and lymphomas in Iran. *Iran. J Microbiol*. 2019; 11(2): 114- 119.
37. Hoenigl, M. Fungal Translocation: A driving force behind the Occurrence of non-AIDS Events? *Clin. Infect. Dis*. 2019, 70, 242–244.
38. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497- 506.
39. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020; 9: 264- 266
40. Issara-Amphorn, J.; Surawut, S.; Worasilchai, N.; Thim-Uam, A.; Finkelman, M.; Chindamporn, A.; Palaga, T.; Hirankarn, N.; Pisitkun, P.; Leelahavanichkul, A. The Synergy of Endotoxin and (1→3)-β-D-Glucan, from Gut Translocation, Worsens Sepsis Severity in a Lupus Model of Fc Gamma Receptor IIb-Deficient Mice. *J. Innat. Immun*. 2018, 10, 189–201
41. Kelley, R.; Healey, D.S.P. Fungal Resistance to Echinocandins and the MDR Phenomenon in Candida glabrata. *J. Fungi* 2018, 4, 105.
42. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020; 63(6): 528- 534.
43. Kragelund C, Reibel J, Pedersen AML. Oral candidiasis and the medically compromised patient. In: AML Pedersen, editor. *Oral Infections and General Health: From Molecule to Chairside*. Switzerland: Springer; 2016: 65- 77.
44. Kuba, K.; Imai, Y.; Rao, S.; Gao, H.; Guo, F.; Guan, B.; Huan, Y.; Yang, P.; Zhang, Y.; Deng, W.; et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med*. 2020, 11, 875–879.

45. Lahmer T, Rasch S, Spinner C, Geisler F, Schmid RM, Huber W. Invasive pulmonary aspergillosis in severe COVID-19 pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2020
46. Lamoth, F.; Lockhart, S.R.; Berkow, E.L.; Calandra, T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018, 73, i4–i13.
47. Laudenbach JM, Epstein JB. Treatment strategies for oropharyngeal candidiasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10(9): 1413- 1421.
48. Leelahavanichkul, A.; Panpetch, W.; Worasilchai, N.; Somporn, P.; Chanchaoenthana, W.; Nilgate, S.; Finkelman, M.; Chindamporn, A.; Tumwasorn, S. Evaluation of gastrointestinal leakage using serum (1->3)-beta-D-glucan in a *Clostridium difficile* murine model. *FEMS Microbiol. Lett.* 2016, 363, ffw204.
49. Liao, M.; Liu, Y.; Yuan, J.; Wen, Y.; Xu, G.; Zhao, J.; Cheng, L.; Li, J.; Wang, X.; Wang, F.; et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020, 26, 842–844.
50. Lin, M.Y.; Carmeli, Y.; Zumsteg, J.; Flores, E.L.; Tolentino, J.; Sreeramoju, P.; Weber, S.G. Prior Antimicrobial Therapy and Risk for Hospital-Acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* Fungemia: A Case-Case-Control Study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 4555–4560. 48. Lortholary, O.; The French Mycosis Study Group; Renaudat, C.; Sitbon, K.; Madec, Y.; Denoeud-Ndam, L.; Wolff, M.; Fontanet, A.; Bretagne, S.; Dromer, F. Worrying trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensiv. Care Med.* 2014, 40, 1303–1312.
51. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 401- 402.
52. Meijer EF, Dofferhoff AS, Hoiting O, Buil JB, Meis JF. Azole-resistant COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in an immunocompetent host: a case report. *J Fungi.* 2020; 6(2)
53. Nadagir SD, Chunchanur SK, Halesh L, Yasmeen K, Chandrasekhar M, Patil B. Significance of isolation and drug susceptibility testing of non-*Candida albicans* species causing oropharyngeal candidiasis in HIV patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2008; 39(3): 492- 495.
54. Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal). *BMJ Clin Evid.* 2012; 2013
55. Pfaller, M.; Diekema, D.J.; Turnidge, J.D.; Castanheira, M.; Jones, R.N. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* Species from 1997–2016. *Open Forum Infect. Dis.* 2019, 6, S79–S94.
56. Pittiruti, M.; Pinelli, F. Recommendations for the use of vascular access in the COVID-19 patients: An Italian perspective. *Crit. Care* 2020, 24, 1–3.
57. 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* 2020, 6, 163
58. Powderly WG, Mayer KH, Perfect JR. Diagnosis and treatment of oropharyngeal candidiasis in patients infected with HIV: a critical reassessment. *Aids Res Hum Retrov.* 1999; 15(16): 1405- 1412.
59. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020
60. Riad A., Gad A., Hockova B., Barbora M. Oral candidiasis in non severe COVID-19 patients: call for antibiotic stewardship // First published: 21 September 2020
61. Riad A, Klugar M, Krsek M. COVID-19 related oral manifestations, early disease features? *Oral Dis* 2020
62. Rolling, T.; Hohl, T.M.; Zhai, B. Minority report: The intestinal mycobiota in systemic infections. *Curr. Opin. Microbiol.* 2020, 56, 1–6.
63. Romo, J.A.; Kumamoto, C.A. On Commensalism of *Candida*. *J. Fungi* 2020, 6, 16.
64. Rutsaert L, Steinfort N, Van Hunsel T, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Intensive Care.* 2020; 10(1)
65. Salehi M., Ahmadikia K., Mahmoudi S., Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID -19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern // *Mycoses.* -№63. – T.8. -I авг 2020). – P.771-778
66. Salehi M, Ahmadikia K, Mahmoudi S, Kalantari S, Jamalimoghdamshahkhal S, Izadi A et al. Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses* 2020; 63: 771– 8
67. Schnabel, R.M.; Linssen, C.F.; Guion, N.; Van Mook, W.N.; Bergmans, D.C. *Candida* Pneumonia in Intensive Care Unit? *Open Forum Infect. Dis.* 2014
68. Sun H, Chen Y, Zou X, et al. Occurrence of oral *Candida* colonization and its risk factors among patients with malignancies in China. *Clin Oral Investig.* 2016; 20(3): 459- 467
69. Suryana K, Suharsono H, Antara IGPI. Factors associated with oral candidiasis in people living with HIV/AIDS: a case control study. *HIV AIDS (Auckl).* 2020; 12: 33- 39.
70. Tóth, R.; Nosek, J.; Mora-Montes, H.M.; Gabaldon, T.; Bliss, J.M.; Nosanchuk, J.D.; Turner, S.A.; Butler, G.; Vágvölgyi, C.; Gácsér, A. *Candida parapsilosis*: From Genes to the Bedside. *Clin. Microbiol. Rev.* 2019, 32.
71. Van De Veerdonk, F.L.; Netea, M.G.; Van Deuren, M.; Van Der Meer, J.W.; De Mast, Q.; Brüggemann, R.J.; Van Der Hoeven, H. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *eLife* 2020, 9.
72. Ventoulis, I.; Sarmourli, T.; Amoiridou, P.; Mantzana, P.; Exindari, M.; Gioula, G.; Vyzantiadis, T.-A. Bloodstream Infection by *Saccharomyces cerevisiae* in Two COVID-19 Patients after Receiving Supplementation of *Saccharomyces* in the ICU. *J. Fungi* 2020, 6, 98.

73. Verweij PE, Gangneux J-P, Bassetti M, et al. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe*. 2020; 1(2): e53- e55.
74. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral candidiasis: a disease of opportunity. *J Fungi*. 2020; 6(1)
75. White, P.L.; Dhillon, R.; Cordey, A.; Hughes, H.; Faggian, F.; Soni, S.; Pandey, M.; Whitaker, H.; May, A.; Morgan, M.; et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin. Infect. Dis*. 2020.
76. World Health Organization. Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance, 2020. [Accessed on 17 January 2020].
77. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 2020. WHO Reference number: WHO/2019-nCoV/clinical, 2020.
78. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): 475- 481.