

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ”
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
“УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ”**

“РЕКОМЕНДОВАНО”

Республіканською Проблемною
комісією МОЗУ і НАМНУ
по стоматології
(Протокол №39 від 1.07.2011 р.)

**БІОТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ
КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

Методичні рекомендації

Полтава – 2011

616.311-002

Установи-розробники:

Державна установа “Інститут стоматології НАМН України”;

Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія”.

Укладачі:

А.К. Ніколішин – д.мед.н., професор кафедри терапевтичної стоматології ВДНЗУ “УМСА”;

А.П. Левицький – д.біол.н., професор, член-кор. НААН, заступник директора Державної установи “Інститут стоматології НАМН України” з наукової роботи;

Т.П. Скрипнікова – к.мед.н., професор кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів ВДНЗУ “УМСА”, заслужений лікар України;

О.П. Ступак – к.мед.н., доцент кафедри терапевтичної стоматології ВДНЗУ “УМСА”.

Рецензенти:

Є.В. Ковальов – д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики терапевтичної стоматології ВДНЗУ “УМСА”, заслужений діяч науки і техніки України, академік Української академії наук;

В.Я. Скиба – д.мед.н., професор, завідувач відділом терапевтичної стоматології Державної установи “Інститут стоматології НАМН України”.

ЗМІСТ

Вступ.....	5
1. Сучасний погляд на етіологію та патогенез кандидозу слизової оболонки порожнини рота.....	6
2. Бактеріальні препарати та їх застосування в стоматологічній практиці.....	10
3. Використання синбіотика “Бактулін” та лікувально-профілактичного зубного еліксиру “Лізомукоїд” у комплексному лікуванні і профілактиці кандидозних стоматитів у хворих на цукровий діабет типу 1.....	12
Висновки.....	19
Література.....	20

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- КУО – колоніє утворюючі одиниці
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
СД – ступінь дисбактеріозу
СОПР – слизова оболонка порожнини рота
ЦД – цукровий діабет
IgA – імуноглобулін А
IgG – імуноглобулін G
IgM – імуноглобулін M
SIgA – секреторний імуноглобулін А

ВСТУП

Проблема грибкових уражень надзвичайно актуальна для нашого часу. Аналіз захворюваності грибковими інфекціями вказує на продовження зростання як поверхневих, так і глибоких форм мікозів (Н.В. Грачєва, 1999; Г.Ф. Білоклицька, 2005; В.Я. Скиба, 2006). Цьому сприяє не лише широке використання в медицині антибіотиків, імунодепресантів, цитостатиків, гормональних препаратів, які призводять до пригнічення сапрофітної мікрофлори та розвитку дисбактеріозу (дисбіозу), але й збільшення соматичної патології, зокрема ендокринної (О.А. Злобина, 2001; А.І. Бойко, 2003; В.Н. Кульгіна и соавт., 2004; А.П. Левицький, 2005; N.J. Vaughan, 2001).

Так, згідно даних експертів ВООЗ, якщо сьогодні загальна чисельність хворих на цукровий діабет (ЦД) складає 177 млн. чоловік, то при збереженні загальної тенденції до збільшення захворюваності, у 2025 вона вже буде сягати 300 млн. На Україні поширеність ЦД також висока і сягає 1 мільйона, а враховуючи те, що на кожний зареєстрований випадок приходиться два-три випадки не діагностованого захворювання, то вже зараз можна говорити про більше ніж 1,5-2 мільйонах людей з даним захворюванням (А.С. Єфімов, 2003).

За даними різних авторів (А.В. Борисенко и соавт., 2000; Т.Л. Рединова и соавт. 2001; О.І. Васильченко, 2002; Р.Ю. Хоружа та співавт., 2003), у хворих на ЦД кандидозний стоматит зустрічається від 25,3% до 80-100%. Це пов'язано з метаболічними та імунологічними порушеннями, зниженням резистентності слизової оболонки порожнини рота (СОПР), гіпосалівацією, зміною мікробіоценозу порожнини рота, розвитком дисбіозу у даного контингенту хворих (О.О. Бабіна, 2000; Н.О. Савичук, 2001; Є.В. Ковальов та співавт., 2006; К.Н. Косенко и соавт., 2006; О.В. Скиба, 2006).

У багатьох публікаціях останнього десятиріччя відображена провідна роль біотерапії в комплексному лікуванні дисбіозів та мікотичних уражень СОПР, проте на сьогоднішній день залишаються практично не вивченими питання корекції мікробіоценозу порожнини рота у хворих з кандидозом СОПР на тлі ЦД, немає

чітких рекомендацій стосовно проведення терапії у хворих в реабілітаційний період для запобігання повторного рецидиву кандидозного стоматиту.

Таким чином, вивчення цього аспекту даного питання визначає актуальність наших досліджень, спрямованих на оптимізацію методів лікування та профілактики кандидозу СОПР у хворих на тлі ЦД типу 1.

Запропонована у методичних рекомендаціях схема лікування та профілактики кандидозу СОПР може з успіхом використовуватись лікарями-стоматологами не лише у хворих на ЦД, але й у хворих без соматичної патології, наприклад після нераціональної антибіотикотерапії тощо.

1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Кандидоз СОПР – це захворювання, яке викликають дріжджеподібні гриби роду *Candida*, що відносяться до умовно-патогенної мікрофлори порожнини рота і, за даними різних авторів, в неактивній формі в невеликій кількості присутні у 50% населення. Патогенність грибів роду *Candida* може проявлятися лише за наявності сприятливих для їх розвитку умов, а саме: в першу чергу, при ослабленні імунної системи макроорганізму [1, 5, 11].

На сьогоднішній день однією з найбільш частих причин виникнення кандидозного стоматиту є неконтрольоване використання антибіотиків та кортикостероїдів. Довготривале лікування антибіотиками призводить до виникнення дисбактеріозу (дисбіозу), який сприяє посиленому розвитку грибів роду *Candida*, а терапія гормональними препаратами і цитостатиками різко знижує реактивність організму хворого, часто порушуючи вуглеводний обмін, баланс вітамінів, створюючи сприятливі умови для розвитку грибів [6].

Одним з чинників, що обтяжують перебіг грибкових стоматитів та ускладнюють ефективність лікування є порушення мікробіоценозу порожнини рота, а саме розвиток дисбіозу у хворих різних ступенів тяжкості.

За своїм впливом всі мікроорганізми, які знаходяться в організмі людини, можна поділити на три групи:

1. Пробиотичні мікроорганізми (біфідо-, лакто-, пропіонбактерії та ряд стрептококів), які різнопланово позитивно впливають на захисні, адаптаційні та обмінно-трофічні механізми в макроорганізмі.

2. Умовно-патогенні мікроорганізми, що здатні за певних умов викликати патологічний стан в організмі людини.

3. Патогенні мікроорганізми, які виробляють токсини та практично завжди являються причиною виникнення інфекційних захворювань.

Одне з провідних місць в системі антимікробного захисту організму людини належить пробиотичній мікрофлорі СОПР. Від її стану та здібності протидіяти зовнішнім чинникам багато в чому залежить колонізація патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами. Нормальний сталий мікробний склад порожнини рота підтримується антагонізмом пробиотичних мікроорганізмів по відношенню до умовно-патогенних та патогенних.

Антагоністична активність біфідо- та лактобактерій проявляється до широкого кола грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів та грибів роду *Candida*. Це відбувається завдяки продукції пробиотичною мікрофлорою бактеріоцинів, молочної кислоти, перекису водню, ендогенних антибіотиків, а саме: *Lactobacillus acidophilus* виробляє ацидофілін та лактоцидин, *Lactobacillus plantarum* – лактолін, *Lactobacillus brevis* – бревин.

Завдяки нормальній аутофлорі відбувається ендогенний синтез вітамінів групи В, РР, К, С та всмоктування вітамінів В та Е, фолієвої та нікотинової кислот, які потрапляють в організм з їжею.

Однією з найважливіших функцій пробиотичної мікрофлори є підтримка нормального функціонування специфічних та неспецифічних, гуморальних та клітинних механізмів імунітету. Біфідобактерії стимулюють лімфоїдний апарат, активують синтез імуноглобулінів та лізоциму, збільшують рівень пропердину та компліменту тощо.

Але, якщо у здоровому організмі людини пробиотичні мікроорганізми складають майже 98-99%, умовно-патогенні менше 2%, а патогенні майже взагалі відсутні, то при розвитку дисбіозу, який обтяжує перебіг грибкових стоматитів,

кількість пробіотичних видів стрімко знижується, а їх місце займають умовно-патогенні (в тому числі і гриби роду *Candida*) або навіть патогенні мікроорганізми.

Під терміном дисбактеріоз або дисбіоз розуміють патологічний стан організму, який характеризується порушенням якісного і кількісного складу нормальної мікрофлори того чи іншого відділу організму, збільшенням кількості умовно-патогенної мікрофлори на тлі різкого зменшення пробіотичної мікрофлори та нерідкого виникнення патогенної мікрофлори.

Досить часто дисбактеріоз називають синдромом збиткового бактеріального росту [24] або, в останній час, дисбіозом [23]. Останній термін, на думку багатьох авторів [9], дозволяє найбільш чітко відобразити порушення систем взаємодії мікрота макроорганізму, тоді як термін “дисбактеріоз” дозволяє лише розглянути кількісні зміни складу мікрофлори, а термін “синдром збиткового бактеріального росту” – якісні.

Незважаючи на великий вибір методів діагностики дисбактеріозів порожнини рота всі вони в тій, або іншій мірі викликають труднощі. Так наприклад мікробіологічні (культуральні) методи, які передбачають вирощування бактерій на поживних середовищах (рідких або щільних) з наступним підрахунком колоній, дуже громіздкі і не завжди точні, молекулярно-біологічні, основані на полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР), не дозволяють кількісно визначити рівень мікроорганізмів, імунологічні, основані на імуноферментних тестах, дуже дорогі, і не дозволяють ідентифікувати широке коло бактерій.

Сьогодні альтернативу цим методам може скласти ферментативний метод визначення дисбіозу порожнини рота, запропонований професором А.П. Левицьким та співавт. у 2006 році [23]. Його методика заснована на визначенні співвідношення відносної активності уреазы та лізоциму ротової рідини. В нормі у здорових осіб цей коефіцієнт СД повинен дорівнювати 1,0. При порушенні мікробіоценозу порожнини рота у хворих цей показник зростає паралельно збільшенню СД. А саме: показник від 1,5 до 3,0 відповідає субклінічній компенсованій формі дисбіозу порожнини рота, від 3,0 до 8,0 – клінічній субкомпенсованій формі та від 8,0 до 20,0 – клінічній декомпенсованій формі СД порожнини рота.

Досить часто кандидозні стоматити виникають на тлі ендогенної інфекції, яка обумовлена посиленням патогенних властивостей дріжджеподібних грибів, що знаходяться в сапрофітному стані на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишково-тракту або статевих органів у жінок.

Особливе місце серед провокуючих факторів, які спричиняють появу грибкових стоматитів у хворих займає ЦД. На сьогоднішній день встановлено, що метаболічні та імунологічні порушення, властиві цьому захворюванню, призводять до гальмування фагоцитозу грибів, а підвищення вмісту глюкози (гіперглікемія) у тканинах і секретах створює сприятливий фон для їх активного росту [13].

Крім того, порушення обміну речовин, гіпосалівація, зниження лужних резервів організму, резистентності слизової оболонки призводять до зміни мікробіоценозу порожнини рота, а саме частоти виявлення і кількості окремих видів бактерій, порушення співвідношення аеробних і анаеробних мікроорганізмів, виникнення кандидозних стоматитів, зумовлених асоціацією патогенних грибів роду *Candida* з різними бактеріями.

Основна роль в патогенезі кандидозної інфекції відводиться і порушенню функціонування клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих, а саме: зниженню кількості Т-лімфоцитів, порушенню взаємодії Т- та В-лімфоцитів, наростанню титру аутоантитіл, збільшенню продукції специфічних IgA, IgM, IgG тощо.

До факторів місцевого захисту СОПР порожнини рота від кандидозу, в першу чергу, відносяться SIgA, комплемент та безперечно лізоцим, який приймає участь в лізисі бактерій та відображає стан місцевого неспецифічного захисту СОПР [14].

З місцевих чинників, які нерідко провокують або ускладнюють перебіг грибкового стоматиту у хворих, слід виділити травматичні ураження СОПР, особливо при користуванні знімними ортопедичними протезами.

Так, І.А. Паненко [16] встановила, що питома вага грибкових стоматитів від загальної чисельності зафіксованих уражень СОПР у пацієнтів із знімними протезами становить 29%. Причому найбільша частота кандидозних стоматитів спостерігається при використанні повних знімних протезів (42%), а найменша – в осіб з бюгельними протезами (29%). Наявність у таких хворих зубних протезів

ініціює ріст і розмноження грибкової флори (в 2,6 рази), але не є причиною розвитку кандидозу порожнини рота. Кандидозний стоматит у осіб із знімними протезами протікає на тлі зниження рівня слиновиділення і зниження активності природних захисних механізмів ротової порожнини (при рівні активності обсіменіння СОПР грибами роду *Candida* понад 3000 КУО, зниженні активності лізоциму ротової рідини на 25% та SIgA – на 29%).

Ряд авторів [12] відмічають, що червоний плескатий лишай, лейкоплакія, афтозний та герпетичний стоматити, складчастий та ромбоподібний глосити, захворювання пародонту можуть супроводжуватись грибковими ураженнями СОПР, що неодмінно враховувати при діагностиці та лікуванні цих захворювань.

Крім вищезазначених провокуючих факторів, безперечно значення в розвитку кандидозного стоматиту у хворих має рівень гігієни порожнини рота, рН та в'язкість слини, одонтопатологія, особливо карієс зубів.

Таким чином, виникнення кандидозу СОПР у хворих може бути спричинене дією різноманітних провокуючих екзогенних та ендогенних чинників, що необхідно враховувати лікарем-стоматологом під час складання відповідного повного плану обстеження та лікування хворих.

2. БАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Останнім часом широкого розповсюдження набула біотерапія в комплексному лікуванні дисбактеріозів та мікотичних уражень. Теоретично це поняття існує вже давно і вперше було описане І.І. Мечніковим, який виявив позитивний ефект молочнокислих бактерій на організм людини. Біотерапія в основному включає поняття використання бактерійних препаратів: “пробіотиків”, “пребіотиків”, “симбіотиків”, “синбіотиків” тощо [9].

Термін „пробіотики” (в перекладі – “для життя”) був запропонований R. Parker у 1974 році для позначення препаратів, що містять живі мікробні культури. Найчастіше це – молочнокислі бактерії (біфідо-, лактобактерії).

Термін “пробиотики”, запроваджений G.R. Gibson і M.V. Robefroid, позначає речовини, що стимулюють ріст і біологічну активність мікроорганізмів, наприклад, інулін, декстран, пектини та ін.

“Симбіотики” – препарати, що складаються з декількох пробіотичних мікроорганізмів (наприклад, і біфідо-, і лактобактерії).

“Синбіотики” – термін, який позначає комплексні препарати, що поєднують пробіотики з пребіотиками, тобто живі організми поєднуються із субстратом, який стимулює їх ріст.

Найчастіше в країнах СНД поряд з терміном бактерійні препарати вживається термін “еубіотики” – фармакопейні бактеріальні препарати, які в своєму складі мають живі мікроорганізми для корекції порушення нормального мікробіоценозу хворого. Проте, еубіотики, згідно сучасних уявлень, необхідно розглядати як різновид бактерійних препаратів. У зарубіжній літературі в якості синоніма терміну “бактерійні препарати” досить часто використовують термін “пробиотики”.

У сучасній стоматологічній практиці сфера застосування бактерійних препаратів дуже широка [3].

Згідно проведених досліджень К.В. Скидан [9], використання “Лактобактерину” та “Біфідумбактерину” на завершальному етапі комплексної терапії генералізованого пародонтиту у хворих дозволяє відновити мікробіоценоз пародонтальних кишень та забезпечити тривалу стабілізацію стану тканин пародонту.

З метою нормалізування дисбіозу порожнини рота і скорочення термінів лікування, Л.О. Димніч [4] призначала хворим з хронічним кандидозним стоматитом бактерійний препарат “Хілак-форте”.

На підставі проведених мікробіологічних досліджень Т.Д. Павлюк [15], у хворих при комплексному лікуванні пародонтиту, ускладненого кандидозом, доречно застосовувати “Біоспорин”.

І.А. Паненко [16] при лікуванні хронічних кандидозних стоматитів у протезоносіїв використовувала “Лактогель”, у склад якого входять лактобактерин, хлоргексидин і тетраборат натрію.

Тому, на наш погляд, доцільно дослідити і проаналізувати клініко-лабораторну ефективність синбіотика “Бактулін” НПА “Одеська біотехнологія” та лікувально-профілактичний зубний еліксир “Лізомукоїд” в комплексному лікуванні і профілактиці кандидозу СОПР у хворих з ЦД типу I [8].

У синбіотика “Бактулін” оптимально підібрані концентрації важливих для організму культур бактерій (біфідумбактерії, лактобацили, стрептококи) та субстрат для їх росту (інулін). Використання “Бактуліну” дозволяє нормалізувати “корисну” мікрофлору, яка стимулює імунну систему організму, продукує ендогенні антибіотики, сприятливо діє на вуглеводний обмін, знижує рівень холестерину, має антиоксидантну дію, за рахунок інуліну знижує рівень глюкози в крові, що необхідно враховувати при лікуванні хворих на ЦД.

Лікувально-профілактичний зубний еліксир “Лізомукоїд”, містить лізоцим, детергент цетавлон та інгібітор протеаз овомукоїд, який запобігає дії протеолітичних ферментів патогенних мікроорганізмів, забезпечуючи таким чином більш ефективну антимікробну дію лізоциму в комплексному лікуванні і профілактиці кандидозу СОПР у хворих.

Таким чином, на сьогоднішній день продовжується пошук нових перспективних методів та засобів лікування і профілактики кандидозу СОПР у хворих на ЦД з використанням живих мікроорганізмів для мінімізації ризику побічних ефектів та корекції мікробіоценозу порожнини рота і шлуново-кишкового тракту оскільки існуючі лікувально-профілактичні комплекси часто не дають довготривалого вираженого позитивного результату лікування хворих і призводять до появи рецидиву захворювання.

3. ВИКОРИСТАННЯ СИНБІОТИКА “БАКТУЛІН” ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗУБНОГО ЕЛІКСИРУ “ЛІЗОМУКОЇД” У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ КАНДИДОЗНИХ СТОМАТИТІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 1

Лікування кандидозних стоматитів у хворих, як правило, викликає у практичних лікарів-стоматологів значні труднощі. Це пов'язано із схильністю даної

стоматологічної патології до частих рецидивів внаслідок метаболічних та імунологічних порушень організму при ЦД, толерантністю мікозів у даного контингенту хворих до традиційної терапії, відсутністю ефективних схем профілактики та лікування кандидозу СОПР у хворих на ЦД.

У зв'язку з цим, метою нашого дослідження було покращення ефективності лікування та профілактики кандидоза СОПР у хворих на ЦД типу 1 шляхом розробки патогенетично обґрунтованого способу терапії з використанням комплексу медикаментозних засобів.

Для вирішення поставлених завдань нами були проведені клінічні, мікробіологічні та біохімічні дослідження.

У клінічних дослідженнях взяли участь 101 хворий на ЦД типу 1 віком від 18 до 40 років, що знаходились на диспансерному обліку та стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні 2-ї міської клінічної лікарні м. Полтави, та 37 практично здорових людей аналогічного віку, які склали контрольну групу.

Бактеріологічні дослідження використовували для виділення та кількісного підрахунку грибів роду *Candida* з використанням щільного поживного середовища Сабуро. Режим культивування проводили протягом 48 годин при температурі 28⁰С.

Культуральні дані оцінювали згідно кількості КУО грибів роду *Candida* у хворих на 1 стерильний тампон а саме: негативний результат вважали з висівом до 100 КУО, від 100 до 1000 КУО – кандидоносійство або латентний кандидоз, більше 1000 КУО – кандидоз або істинний кандидоз. Визначення чутливості грибів роду *Candida* проводили за методом дисків [7].

У стерильні чашки Петрі, які розташовувались на горизонтальній поверхні, додавали поживне середовище Сабуро. Бактеріальну суміш розподіляли по поверхні. На поверхні середовища розміщували пінцетом по 5-6 дисків на відстані 25 мм від центру. Про антигрибкову дію (ступінь чутливості) судили по розміру росту тест-культури грибів роду *Candida* навколо дисків. Зона до 15 мм свідчить про малу чутливість, 16-25 – про виражену чутливість, більше 25 мм – про високу чутливість до препарату.

Забір ротової рідини у хворих проводили вранці, натщесерце, до ін'єкції інсуліну для проведення подальших біохімічних досліджень [10]. Біохімічні

дослідження ротової рідини включали визначення активності лізоциму [8] та уреазу [2], а також СД порожнини рота ферментативним методом за професором А.П. Левицьким та співавторами [17].

Залежно від складу лікувально-профілактичного комплексу хворі з кандидозом СОПР на тлі ЦД типу 1 були розподілені на дві групи: 25 хворих основної групи отримували лікування кандидозного стоматиту за запропонованою нами схемою, на яку одержано патент на корисну модель [18], 23 хворим групи порівняння проводили лікування за загальноприйнятою методикою [22].

Лікування хворих основної групи з кандидозним стоматитом на тлі ЦД типу 1 проводилось за наступною схемою: внутрішньо призначали “Флюконазол” по 1 капсулі в дозі 100 мг 1 раз на добу впродовж 7-14 днів; “Кларитин” по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 10 днів; “Імунал” по 20 крапель 3 рази на добу впродовж 14 днів; синбіотик “Бактулін” по 3 таблетки на добу протягом 20 днів, утримуючи в порожнині рота до повного розсмоктування; вітаміно-мінеральний комплекс “Алфавіт – Діабет” по 1 таблетці 3 рази на добу впродовж місяця. Місцеве лікування включало в себе аплікації “Мірамістинової мазі” 1-3 рази на добу протягом тижня та полоскання порожнини рота після прийому їжі 4-5 разів на добу розведеним в 5 разів лікувально-профілактичним зубним еліксиром “Лізоमुкоїдом”, який містить лізоцим, цетавлон та овомукоїд.

З метою профілактики рецидивів захворювання та закріплення результатів лікування через 2 та 5 місяців хворим на ЦД типу 1 повторювали курси прийому “Бактуліну” та “Лізомукоїду”, на що отриманий патент на корисну модель [19].

Ефективність запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу у хворих з кандидозом СОПР на фоні СД типу 1 оцінювали через 2 тижні за клінічним станом СОПР та ступеня обсіменіння СОПР грибами роду *Candida*, через 1 і 3 місяці згідно даних клінічних та біохімічних показників, через 6 місяців – згідно результатів повного комплексу клініко-лабораторних досліджень.

Як показали результати наших досліджень, кандидозний стоматит діагностовано у 48 (47,5±3,7%) хворих на ЦД типу 1. Після ретельного обстеження гострий перебіг кандидозу СОПР зустрічався у 14 (29,1±12,1%) хворих, хронічний – у 34 (70,9±7,7%). При гострому перебігу кандидозного стоматиту у хворих частіше

спостерігалась атрофічна форма ($18,7 \pm 12,1\%$), при хронічному – гіперпластична форма ($41,6 \pm 10,1\%$). Найбільш часто у хворих на ЦД типу 1 кандидоз СОПР зустрічався у вигляді глоситу ($64,5 \pm 8,5\%$) та стоматиту ($12,5 \pm 12,2\%$), рідше у вигляді палатиніту ($6,3 \pm 13,1\%$) та хейліту ($2,1 \pm 12,9\%$).

У посівах патологічного матеріалу кількість КУО грибів роду *Candida* до лікування коливалась в межах $2169,2 \pm 143,7$ КУО на 1 тампон, а у здорових осіб без фонові патології ці показники не перевищували $40,2 \pm 6,6$ КУО на 1 тампон ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таблиця 1

**Ступінь обсіменіння ротової порожнини грибами роду *Candida*
у хворих з кандидозним стоматитом на тлі ЦД типу 1
та практично здорових осіб**

Група пацієнтів	Статистичні показники	КУО
Контрольна група (n=12)	M±m	$40,2 \pm 6,6$
Дослідна група (n=48)	M±m p	$2169,2 \pm 143,7$ $p < 0,001$

Примітки:

1. p – вірогідність відмінностей до показників осіб контрольної групи;
2. n – кількість спостережень.

Результати проведених досліджень показали, що активність лізоциму в ротовій рідині у хворих на кандидозний стоматит на тлі ЦД типу 1 до лікування знижувалась у 2,6 рази (23 ± 3 од./л проти 61 ± 6 од./л в контрольній групі; $p < 0,001$).

Причому, ослаблення стану неспецифічного захисту порожнини рота у хворих з кандидозом СОПР на тлі ЦД типу корелювала зі збільшенням активності уреазі – ферменту, що відображає рівень загального мікробного обсіменіння порожнини рота. Так, активність уреазі в ротовій рідині у хворих на кандидозний стоматит та

ЦД типу 1 до лікування збільшилась в 2,5 рази ($7,23 \pm 0,4$ мкмоль/хв.·л проти $2,83 \pm 0,1$ мкмоль/хв.·л в контрольній групі; $p < 0,001$).

Враховуючи виникаючі в організмі у хворих на ЦД метаболічні та імунологічні порушення, ми дослідили у них рівень СД в порожнині рота ферментативним методом, що заснований на розрахунку співвідношення відносних показників активності уреазы та лізоциму. Так, згідно наших досліджень, у хворих з кандидозним стоматитом на тлі ЦД типу 1 до лікування СД порожнини рота був у 6 разів вищий, ніж у здорових осіб без фонової патології ($6,71 \pm 0,8$ проти 1,0 в контрольній групі; $p < 0,001$), що відноситься до клінічної субкомпенсованої форми дисбіозу.

Безпосередній, позитивний результат лікування у хворих основної групи отриманий у $92 \pm 2,9\%$ випадків, а у хворих груп порівняння – у $69,6 \pm 11,4\%$ випадків.

Крім того, комплексне лікування за запропонованою нами схемою дозволило скоротити терміни лікування у хворих в 1,27 разів. Так, якщо в основній групі хворих лікування здійснювалось протягом $12,56 \pm 0,2$ днів, то в групі порівняння – $15,95 \pm 0,2$ днів.

Комплексне лікування позитивно впливало на клінічний стан хворих. Так, у хворих зникали неприємні суб'єктивні відчуття сухості, печії в порожнині рота. Під час об'єктивного огляду хворих в порожнині рота зменшувалась гіперемія, наліт, нормалізувався загальний стан організму.

Бактеріологічне дослідження порожнини рота у хворих обох груп через 2 тижні після лікування свідчило про суттєве зменшення ступеня обсіменіння порожнини рота грибами роду *Candida*. Проте, кількість КУО грибів роду *Candida* на 1 стерильний тампон у хворих залишалась вищою 100 КУО, що могло, на нашу думку, в майбутньому викликати рецидив кандидозного стоматиту. Через 6 місяців у хворих основної групи кількість КУО грибів роду *Candida* на 1 тампон в порожнині рота зменшилась до $74,1 \pm 3,6$ КУО проти $2140,8 \pm 133,9$ КУО до лікування ($p_1 < 0,001$), а у хворих групи порівняння – до $206,1 \pm 14,9$ КУО проти $2196,6 \pm 156,9$ КУО до лікування ($p_1 < 0,001$), тобто була вищою, ніж у хворих основної групи і перевищувала 100 КУО.

Динаміка змін біохімічних показників ротової рідини основної групи та групи порівняння наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив лікувально-профілактичного комплексу на активність уреаз та лізоциму в ротовій рідині хворих з кандидозним стоматитом на тлі ЦД типу 1

Група пацієнтів	Кількість пацієнтів	Активність уреаз		Активність лізоциму	
		мкмоль/хв.·л	відносна активність	од./л	відносна активність
Здорові	22	2,83±0,15	1	61±6	1
Кандидозний стоматит, група порівняння					
До лікування	13	7,25±0,82 p<0,001	2,56±0,24 p<0,001	23±3 p<0,001	0,38±0,03 p<0,001
Через 1 місяць	13	6,90±0,27 p<0,001 p ₁ >0,05	2,44±0,20 p<0,001 p ₁ >0,05	31±5 p<0,001 p ₁ >0,05	0,51±0,04 p<0,001 p ₁ <0,05
Через 3 місяці	11	6,00±0,30 p<0,001 p ₁ >0,05	2,12±0,21 p<0,001 p ₁ >0,1	35±5 p<0,001 p ₁ >0,05	0,57±0,05 p<0,001 p ₁ <0,05
Через 6 місяців	10	5,32±0,12 p<0,001 p ₁ <0,05	1,88±0,15 p<0,001 p ₁ <0,05	51±6 p>0,1 p ₁ <0,05	0,84±0,06 p>0,05 p ₁ <0,001
Кандидозний стоматит, основна група					
До лікування	12	7,21±0,84 p<0,001	2,55±0,25 p<0,001	24±3 p<0,001	0,39±0,03 p<0,001
Через 1 місяць	12	4,87±0,06 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	1,72±0,15 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	32±6 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,52±0,04 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Через 3 місяці	10	4,69±0,04 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	1,66±0,11 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	36±5 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,59±0,04 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Через 6 місяців	10	3,15±0,04 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	1,11±0,09 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	65±4 p>0,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	1,04±0,08 p>0,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05

Примітки:

1. p – вірогідність відмінностей до показників здорових осіб;
2. p₁ – вірогідність відмінностей до показників до лікування;
3. p₂ – вірогідність відмінностей до показників осіб групи порівняння.

Активність уреазі в ротовій рідині після лікування через 1 місяць у хворих основної групи знизилась у 1,5 рази, а у хворих групи порівняння мала лише позитивну тенденцію до зниження.

Через 3 та 6 місяців у хворих основної групи після протирецидивного профілактичного призначення „Бактуліну” та „Лізомукоїду” активність уреазі в ротовій рідині знизилась наблизилась до рівня активності уреазі в ротовій рідині здорових осіб, а у хворих групи порівняння активність уреазі через 3 та 6 місяців була вищою, ніж у хворих основної групи.

Паралельно зі зменшенням активності уреазі в обох групах у хворих з кандидозним стоматитом на тлі ЦД типу 1 після застосування лікувально-профілактичного комплексу через 1 та 3 місяці відмічалось збільшення активності лізоциму в ротовій рідині.

Через 6 місяців після лікування у хворих основної групи активність лізоциму в ротовій рідині збільшилася в 3 рази і наблизилася до відповідних показників здорових осіб без фонової патології (61 ± 6 од./л).

Відновлення нормального мікробіоценозу порожнини рота є обов'язковою умовою позитивного результату лікування кандидозного стоматиту. Використання у хворих основної групи запропонованого нами способу лікування кандидозу СОПР у хворих на тлі ЦД типу 1 дозволило через 1 місяць знизити рівень СД порожнини рота в 2, а у хворих групи порівняння – лише в 1,5 (рис.).

Через 3 місяці після додаткового антиретендивного призначення „Бактуліну” та „Лізомукоїду” рівень СД порожнини рота знизився до $2,81 \pm 0,31$ проти $6,53 \pm 0,62$ до лікування ($p_1 < 0,01$), що відноситься до субклінічної компенсованої форми дисбіозу порожнини рота, а у хворих групи порівняння – до $3,71 \pm 0,38$ проти $6,73 \pm 0,65$ до лікування ($p_1 < 0,01$), що відноситься до клінічної субкомпенсованої форми дисбіозу порожнини рота.

Остаточного мікробіоценозу порожнини рота у хворих основної групи нормалізувався лише через 6 місяців.

Зокрема, рівень СД у хворих на кандидоз СОПР на тлі ЦД типу 1 знизився в 6 разів ($1,08 \pm 0,10$ проти $6,53 \pm 0,62$ до лікування; $p_1 < 0,01$) і повернувся до рівня СД порожнини рота здорових осіб (1,0).

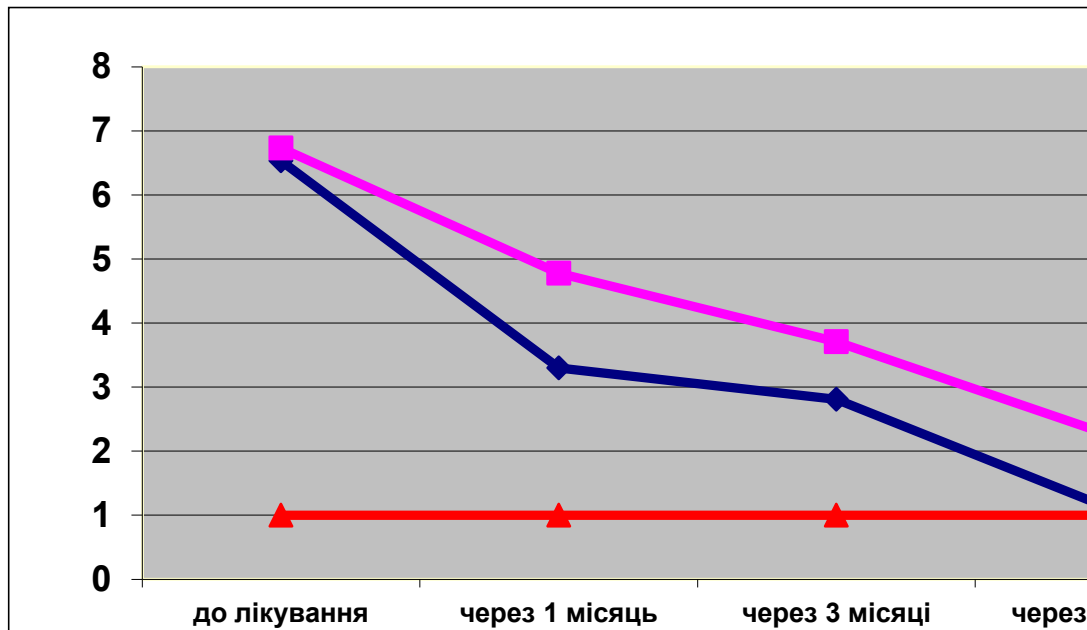


Рис. Динаміка змін ступеня дисбіозу порожнини рота у хворих на кандидозний стоматит на тлі ЦД типу 1 в основній групі та групі порівняння.

Через 6 місяців у хворих групи порівняння рівень СД порожнини рота знизився у 3 рази ($2,23 \pm 0,20$ проти $6,73 \pm 0,65$ до лікування; $p < 0,01$) і залишався збільшеним майже в 2 рази у порівнянні з рівнем СД порожнини рота здорових осіб. Тобто, у цих хворих під впливом різних провокуючих факторів можливо повторне виникнення (рецидив) кандидозного стоматиту.

Таким чином, після лікування кандидоза СОПР у хворих необхідно досягти не лише зникнення клінічних ознак грибкового стоматиту, але й остаточно відновити мікробіоценоз порожнини рота.

ВИСНОВКИ

1. З метою покращення якості діагностики кандидоза слизової оболонки порожнини рота у хворих на цукровий діабет типу 1 рекомендується включати в комплекс методів обстеження визначення ступеня дисбіозу порожнини рота ферментативним методом шляхом визначення співвідношення відносних показників активності уреазу та лізоциму в ротовій рідині.

2. Ступінь дисбіозу порожнини рота у хворих на кандидозний стоматит на тлі цукрового діабету типу 1 збільшується в 6 разів завдяки збільшенню активності уреазы в 2,5 рази та зменшення активності лізоциму в 2,6 рази в ротовій рідині.

3. Розроблений лікувально-профілактичний комплекс для хворих на кандидозний стоматит на тлі цукрового діабету типу 1 включає: “Флюконазол”, “Кларитин”, “Іммунал”, “Бактулін”, “Алфавіт Діабет”, “Мірамістинова мазь”, “Лізомукоїд”.

4. На основі проведених клініко-лабораторних досліджень доведено, що запропонований лікувально-профілактичний комплекс для хворих на кандидоз слизової оболонки порожнини рота на тлі цукрового діабету типу 1 через $12,56 \pm 0,2$ днів покращує клінічний стан в порожнині рота, а через 6 місяців відновлює мікробіоценоз порожнини рота.

5. Для профілактики рецидивів захворювання та закріплення результатів лікування в реабілітаційний період у хворих на кандидозний стоматит на тлі цукрового діабету типу 1 рекомендовано через 2 і 5 місяців повторювати курси прийому імунобіологічних засобів “Бактуліну” та “Лізомукоїду”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борисенко А.В. Профілактика захворювань слизової оболонки порожнини рота / А.В. Борисенко, А.В. Видерская // Стоматолог. – 2000. – № 3. – С. 57-60.

2. Гаврилова Л.М. Уреазная активність ротової рідини у хворих з гострою одонтогенною інфекцією щелепно-лицьової області / Л.М. Гаврилова, И.М. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спец. випуск. – С. 49-50.

3. Грудянов А.И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е.В. Фоменко – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 111 с.

4. Димніч Л.О. Ефективність комплексного лікування хворих кандидозом слизової оболонки порожнини рота за даними клінічних і лабораторних досліджень / Л.О. Димніч // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2002. – № 6 (2). – С. 270-272.

5. Кандидоз слизової оболонки порожнини рота у хворих на цукровий діабет типу 1: клініка, діагностика, лікування, профілактика / А.П. Левицький, А.К. Ніколішин, О.П. Ступак, П.П. Ступак // Український стоматологічний альманах. – 2010. – №2, Т.2. – С. 22-27.
6. Кочеткова М.Г. Латентний кандидоз органів порожнини рота у робочих виробництва антибіотиків / М.Г. Кочеткова, В.Е. Ярославський // Стоматологія. – 1981. – Т.60, №4. – С. 20-21.
7. Кривошеїн Ю.С. Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии и лабораторной диагностике инфекционных болезней / Ю.С. Кривошеїн – Киев: Вища школа, 1986. – С. 251-259.
8. Левицький А.П. Лизоцим вместо антибиотиков/ А.П. Левицький – Одесса, 2005. – 53 с.
9. Левицький А.П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А.П. Левицький, Ю.Л. Волянський, К.В. Скидан – Харьков, 2008. – 100 с.
10. Левицький А.П. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных / А.П. Левицький, О.А. Макаренко, Л.Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 1995. – Спецвипуск. – №2. – С. 7-8.
11. Лобань Г.А. Нормальна мікрофлора порожнини рота / Г.А. Лобань, В.І. Федорченко // Український стоматологічний альманах. – 2003. – С. 31-35.
12. Орехова Л.Ю. Особенности клинических проявлений патологии слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом / Л.Ю. Орехова // Пародонтология. – № 4. – 2003. – С. 14-18.
13. Особенности клинического проявления заболеваний слизистой оболочки полости рта у больных, страдающих сахарным диабетом / А.В. Видерская, Н.А. Зелинская, Т.А. Мельничук [и др.] // Вестник стоматологии. – 1995. – №2. – С. 100-103.
14. Особливості мікробіоценозу ротової порожнини пацієнтів із стоматологічними захворюваннями з порушенням в системі місцевого імунітету / У.Р. Никифорчин, Н.О. Гевкалюк, М.М. Рожко [та ін.] // Мікробіологічний журнал. – 2004. – №1. – С. 57-61.

15. Павлюк Т.Д. Використання препарату біоспорин у комплексному лікуванні пародонтиту, ускладненого кандидозом / Т.Д. Павлюк //Новини стоматології. – 1995. – №3. – С. 59-60.

16. Паненко І.А. Частота розповсюдження грибкових уражень слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів зі знімними зубними протезами / І.А. Паненко, Ю.Г. Романова // Одеський медичний журнал. – 2005. – №3. – С. 84-86.

17. Пат. 2006 01643 Україна, МПК 2006 А61В 5/00. Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота / Левицький А.П., Макаренко О.А., Селіванська І.О. [та ін.]; заявник та патентовласник Інститут стоматології АМН України. – №16048; заявл. 17.02.06; опубл. 17.07.06, Бюл. №7.

18. Патент на корисну модель № 35558 Україна МПК (2006) А61С 5/02. Спосіб лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у хворих на цукровий діабет / Ступак О.П., Ніколішин А.К., Левицький А.П.; заявник та патентовласник Вищий державний навчальний заклад України „Українська медична стоматологічна академія та Інститут стоматології АМН України – № u 2008 05081; заявл 21.04.2008; опубл. 25.09.2008, Бюл. №18.

19. Патент на корисну модель № 37472 Україна МПК (2006) А61К 31/00. Спосіб профілактики кандидозу слизової оболонки порожнини рота у хворих на цукровий діабет / Ступак О.П., Ніколішин А.К., Левицький А.П.; заявник та патентовласник Вищий державний навчальний заклад України „Українська медична стоматологічна академія та Інститут стоматології АМН України – № u 2008 08890; заявл 07.07.2008; опубл. 25.11.2008, Бюл. №22.

20. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: патогенез, клиническое значение и тактика терапии / Е.А. Лыкова, В.М. Бондаренко, А.И. Парфенов, Т.В. Мацулевич // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – №6. – С. 51-57.

21. Справочник по микробиологии и вирусологическим методам исследования / Под редакцией М.О. Биргера. – М.: Медицина, 1998. – 736 с.

22. Терапевтическая стоматология: учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. редакцией Е.В. Боровского – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 840 с.

23. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: методические рекомендации / [А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская и др.]. – Киев: МЗ Украины, ГФЦ, 2007. – 26 с.

24. Циммерман Я.С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и\или „синдром избыточного бактериального роста” / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2005. – №4. – С. 14-22.