

DOI: 10.26693/jmbs05.02.121

УДК 616.31-097-08

Ніколишина Е. В., Марченко А. В.,  
Іленко Н. М., Литовченко І. Ю.

## МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО КАНДИДОЗНОГО СТОМАТИТУ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна

ellanikolishyna@gmail.com

Місцеве лікування хронічних кандидозних стоматитів, переважно орієнтоване на застосування 1-2 протигрибкових препаратів. Однак, найчастіше, використання лише одного антимікотика, як правило, недостатньо для відновлення мікробного пейзажу мікрофлори порожнини рота, а швидке пристосування грибів роду *Candida* до протигрибкових препаратів не дає змоги отримати стійкий клінічний результат, що пов'язано зі складною морфологічною будовою грибів роду *Candida* та їх швидкою адаптацією до монотерапії.

Під нашим спостереженням знаходилось 27 хворих на хронічний кандидозний стоматит, атрофічної та гіперпластичної форми, віком 45-60 років. Діагноз кандидозу слизової оболонки порожнини рота встановлений за даними анамнезу, клінічного перебігу хвороби, лабораторного дослідження. Місцева терапія пацієнтів з хронічними формами кандидозного стоматиту полягала у застосуванні розробленої на кафедрі терапевтичної стоматології УМСА схеми, де призначаються декілька груп препаратів протигрибкової дії, які змінюються протягом доби та курсу лікування. Вибір антимікотиків для лікування конкретного пацієнта проводиться згідно протоколів надання стоматологічної допомоги, дотримуючись принципів індивідуальності та диференційованості з врахуванням клінічної картини захворювання, супутньої патології, результатів дослідження, віку та іншого.

Повне відновлення мікрофлори на слизовій оболонці порожнини рота після застосування місцевої антимікотичної терапії встановлено у 21 осіб (77,7%), у 6 пацієнтів (22,2%) спостерігали лише покращення стану, що свідчить про ефективність запропонованої схеми лікування.

**Ключові слова:** кандидоз, антимікотики, гриби роду *Candida*.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Публікація є фрагментом НДР кафедри терапевтичної стоматології УМСА (зав. кафедри проф. Петрушанко Т. О). «Механізми впливу хвороботворних факторів на стоматологіч-

ний статус осіб із соматичною патологією, шляхи їх корекції та блокування», № держ. реєстрації 0115U001138.

**Вступ.** Гриби роду *Candida* належать до умовно-патогенної мікрофлори порожнини рота. Під впливом зовнішніх та внутрішніх факторів відбувається порушення динамічної рівноваги мікробних асоціацій та захисних властивостей слизової оболонки порожнини рота. Хронічні кандидозні стоматити найчастіше виникають у людей похилого та старечого віку зі зниженою реактивністю, які користуються знімними пластмасовими протезами (переважно атрофічна форма кандидозного стоматиту) або у пацієнтів, які вживають антибіотики, оральні контрацептиви, цитостатики, кортикостероїдні препарати (переважно гіперпластична форма кандидозного стоматиту). Особливістю місцевого застосування зазначених препаратів, є їх властивість знижувати резистентність слизової оболонки порожнини рота, провокуючи ріст грибів роду *Candida* [1, 2, 3].

Місцеве лікування хронічних кандидозних стоматитів, переважно орієнтоване на застосування 1-2 протигрибкових препаратів. Однак, найчастіше, використання лише одного антимікотика, як правило, недостатньо для відновлення мікробного пейзажу мікрофлори порожнини рота, а швидке пристосування грибів роду *Candida* до протигрибкових препаратів не дає змоги отримати стійкий клінічний результат, що пов'язано зі складною морфологічною будовою грибів роду *Candida* та їх швидкою адаптацією до монотерапії [4, 5, 6].

За даними літератури, важливим напрямком боротьби з набутою резистентністю є поєднання декількох препаратів із різним механізмом дії. У такому разі ризик одночасного утворення мутацій, які б призвели до формування резистентності до декількох препаратів, набагато менший від ризику формування резистентності до кожного препарату окремо [7].

Тому актуальним залишається подальший пошук ефективних методів місцевої терапії хворих на хронічні форми кандидозу слизової оболонки порожнини рота (СОПР).

**Мета дослідження** полягала в розробці та клінічному дослідженні запропонованої нової схеми місцевої антимікотичної терапії для лікування хронічних кандидозних стоматитів.

**Матеріал та методи дослідження.** Під нашим спостереженням знаходилось 27 хворих на хронічний кандидозний стоматит, атрофічної та гіперпластичної форми, віком 45-60 років.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Для участі у дослідженні пацієнти підписували форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні».

Діагноз кандидозу СОПР встановлений за даними анамнезу, клінічного перебігу хвороби, лабораторного дослідження, які є критеріями верифікації діагнозу. Кожному пацієнту проведено комплексне стоматологічне обстеження, що включало загальноклінічну діагностику (опитування, огляд) і лабораторне дослідження (загальний аналіз крові, мазок-зішкряб із СОПР для мікроскопії та культуральної діагностики). Лабораторне дослідження крові проводилося на базі Полтавської обласної лікарні. Мікроскопічне дослідження проводили в лабораторії кафедри терапевтичної стоматології УМСА, бактеріологічні дослідження – в спеціалізованих лабораторіях міста Полтави. За необхідності пацієнти консультувались у відповідних лікарів-інтерністів та направлялись на мікологічне дослідження дистальних відділів кишечника в спеціалізовані лабораторії м. Полтави. Обстежувані з тяжкою супутньою патологією до групи дослідження не включались. Враховуючи загальні підходи до лікування хронічних форм кандидозу розподіл пацієнтів за клінічними групами не проводився. Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні та згоду на використання матеріалів їх історій хвороб у доповідях на клінічних конференціях та публікаціях.

Лікування пацієнтів дослідної групи вважали ефективним при досягненні позитивних результатів у клінічній картині захворювання та мікробіологічному обстеженні через місяць після закінчення загальної та комбінованої місцевої терапії.

Запропонована нами комбінована місцева терапія антимікотичними препаратами проводилась в складі комплексного лікування хронічного кандидозного стоматиту, згідно протоколів надання стоматологічної допомоги [8]. Загальне лікування включало в себе призначення дієти, усунення фо-

нової патології, застосування антимікотичної, гіпосенсибілізуючої, імунобіологічної та вітамінотерапії. Місцева терапія хворих з атрофічною та гіперпластичною формами хронічного кандидозного стоматиту полягала у застосуванні розробленої на кафедрі терапевтичної стоматології УМСА схеми, де призначаються декілька груп препаратів проти-грибкової дії, які змінюються протягом доби та курсу лікування.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Після проведення лабораторних обстежень у всіх 27 пацієнтів були виявлені клітини та псевдоміцелій грибів роду *Candida* (100%). *Candida albicans* у 11 (40,7%) обстежених, *Candida tropicalis* виявили у 10 (37%) пацієнтів та в 6 (22,3%) випадках *Candida albicans* та *Candida tropicalis* одночасно. В результаті дослідження, проведеного з дистальних відділів кишечника грибів роду *Candida* не виявлено, що дозволило оцінити поширеність патологічного процесу, включити пацієнтів в групу дослідження та віддати перевагу місцевому лікуванню.

Із групи антимікотичних мазей застосовували мірамістин, що входить до складу мазі «Мірамістин-Дарниця», який проявляє протигрибкову дію на дрожіподібні гриби роду *Candida* за рахунок прямої гідрофобної взаємодії молекули мірамістину з ліпідами мембран мікроорганізмів, що призводить до їх фрагментації і руйнування. Механізм фунгістатичної дії «Клотримазолової» мазі полягає у пригніченні синтезу ергостеролу, що призводить до руйнування та погіршення функції цитоплазматичної мембрани грибка. Анілінові барвники (метиленовий синій, брильянтовий зелений, фуксін) мають виражену антимікробну дію, реагують із мукополісахаридами і білками грампозитивних бактеріальних клітин. Фуксін у складі «Фукоцина» – забезпечує широкий спектр протимікробної дії, має фунгіцидний ефект. Препарати йоду (йодинол, розчин Люголя) мають бактеріцидну дію на дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

За даними Глазунова О.А. та співавторів, поєднання декількох препаратів із різним механізмом дії зменшує ризик одночасного утворення мутацій та формуванню резистентності до декількох препаратів. З метою профілактики рецидивів хронічних форм кандидозних уражень слизової оболонки порожнини рота автори також пропонують комбінацію препаратів, а саме: пімафуцин та біфіформ [3].

Запропонований нами спосіб лікування хронічного кандидозного стоматиту здійснюється наступним чином: після індивідуальної гігієни порожнини рота на ділянки ураження СОПР наносять апплікації препаратів протигрибкової дії на 10-15 хв., які змінюються протягом доби та курсу лікування, за наступною схемою:

1, 2, 3 день: зранку – апплікації йодинолу, ввечері – апплікації мазі «Мірамістин-Дарниця»;

4, 5, 6 день: зранку – апплікації мазі «Мірамістин-Дарниця», ввечері – апплікації розчину фукоцину;

7, 8, 9 день: зранку – апплікації розчину фукоцину, ввечері – апплікації мазі «Клотримазол» 1%;

10, 11, 12 день: зранку – апплікації мазі «Клотримазол» 1%, ввечері – апплікації метиленового синього 2% водного розчину;

13, 14, 15 день: зранку – апплікації метиленового синього 2% водного розчину, ввечері – апплікації йодинолу.

Позитивну клінічну динаміку відмітили всі пацієнти дослідної групи. Відповідно до суб'єктивної картини захворювання нормалізувався і об'єктивний стан слизової оболонки порожнини рота – зникли набряк, гіперемія, наліт. Відмічалась позитивна динаміка змін мікробного пейзажу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів дослідної групи з хронічними кандидозними стоматитами. Повне відновлення мікрофлори на слизовій оболонці порожнини рота після лікування встановлено у 21 осіб (77,7%), у 6 пацієнтів (22,2%) спостерігали лише покращення стану: в мазках-зішкрябах з СОПР залишалися епітеліоцити різного ступеня зроговіння з слабо вираженим фагоцитозом. Такий результат можливо обумовлений зміною антикан-

дидозної активності лізоциму та лактоферину слини під впливом протигрибкових препаратів, що підтверджується дослідженнями проведеними в центрі медичних наук Кувейтського університету [9].

Варто зазначити, що під час проведення терапії хронічних кандидозів за запропонованим способом, принциповою є саме схема застосування препаратів, які змінюються протягом доби та курсу лікування. Вибір антимікотиків для лікування конкретного пацієнта проводиться лікарем, згідно протоколів надання стоматологічної допомоги, дотримуючись принципів індивідуальності та диференційованості з врахуванням клінічної картини захворювання, супутньої патології, результатів дослідження, віку та іншого.

**Висновки.** Запропонований нами новий спосіб лікування хронічного кандидозного стоматиту, атрофічної та гіперпластичної форм, ефективний, усуває ускладнення попередньої антибіотико- або іншої лікарської терапії та сприяє відновленню мікробного пейзажу слизової оболонки порожнини рота.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується подальший пошук ефективних методик комплексного лікування хронічних форм кандидозного стоматиту.

## References

1. Savychuk NO. Khronichni kandydoz porozhnyny rota, hub ta yazyka [Chronic candidiasis of the mouth, lips and tongue]. *Sovremennaya stomatologiya*. 2013; 1: 58-62. [Ukrainian]
2. Ilenko NM, Prihodko ME, Nikolishyha EV. Osoblyvosti kliniky i likuvannya kandydozu SOPR [Features of the clinic and treatment of candidiasis of the oral mucosa]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2005; 5: 12-3. [Ukrainian]
3. Gizińska M, Staniszweska M, Ochal Z. Novel sulfones with antifungal properties: antifungal activities and interactions with *Candida* spp. *Mini Rev Med Chem*. 2019; 19(1): 12-21. PMID: 30246638. doi: 10.2174/1389557518666180924121209
4. Glazunov OA, Fesenko VI, Fesenko DV. Effektivnost kombinacii preparatov pimafucin i bifiform v kompleksnom lechenii kandidoznogo stomatita [The effectiveness of the combination of pimafucin and bifiform in the complex treatment of candidal stomatitis]. *Visnik stomatologiyi*. 2012; 1: 98. [Russian]
5. Zagradskaya OL. Effektivnost differencirovannoj protivorecidivnoy terapii u bolnyh hronicheskim kandidozom v zavisimosti ot stepeni kontaminacii vzbuditelya [The effectiveness of differentiated anti-relapse therapy in patients with chronic candidiasis depending on the degree of pathogen contamination]. *Tavrisheskij medikobologicheskij vestnik*. 2013; 1: 43-5. [Russian]
6. Marchenko AV, Ilenko NM, Nikolishyna EV. Kombinovana terapiia kandydozu slyzovoi obolonky porozhnyny rota [Combination therapy of candidiasis of the oral mucosa]. *Svit medytyny ta biolohii*. 2013; 2: 25-7. [Ukrainian]
7. Hlazunov OA. Suchasni aspekty likuvannya ta profilaktyky retsydyvnykh khronichnykh form kandydoznykh urazhen slyzovoi obolonky porozhnyny rota [Current aspects of treatment and prevention of relapses of chronic forms of candidiasis of oral mucosa]. *Innovatsii v stomatolohii*. 2015; 1: 69-72. [Ukrainian]
8. Patent № 135910 Ukraine, MPK (2019.01) A61K 6/00, A61K 31/00. Sposib likuvannya khronichnoho kandydoznoho stomatytu [A method of treating chronic candidiasis stomatitis] / Ilenko NM, Lytovchenko Ilu, Petrushanko TO, Nikolishyna EV, Marchenko AV, (UA); zayavnik i vlasnik patentu Ukrainka medychna stomatolohichna akademiia MOZ Ukraine (UA). u201901391; zayavl 11.02.2019; opubl 25.07.2019. Byul № 14. doi: 10.31071/promedosvity 2019.04.060
9. Ellepola ANB, Dassanayake RS, Khan Z. Impact of brief exposure to drugs with antifungal properties on the susceptibility of oral candida dubliniensis isolates to lysozyme and lactoferrin. *Med Princ Pract*. 2018; 27(6): 523-530. PMID: 30173211. PMID: PMC6422280. doi: 10.1159/000493391

УДК 616.31-097-08

**МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО КАНДИДОЗНОГО СТОМАТИТА****Николишина Э. В., Марченко А. В., Иленко Н. Н., Литовченко И. Ю.**

**Резюме.** Местное лечение хронических кандидозных стоматитов, преимущественно ориентировано на применение 1-2 противогрибковых препаратов. Однако, чаще всего, использование только одного антимикотика, как правило, недостаточно для восстановления микробного пейзажа микрофлоры полости рта, а быстрое приспособление грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам не позволяет получить стойкий клинический результат, что связано со сложной морфологическим строением грибов рода *Candida* и их быстрой адаптацией к монотерапии. Под нашим наблюдением находилось 27 пациентов в диагнозом хронический кандидозный стоматит, атрофической и гиперпластической формы в возрасте 45-60 лет. Диагноз устанавливали по данным анамнеза, клинического течения болезни, лабораторных исследований. Местная терапия пациентов с хроническими формами кандидозного стоматита заключалась в применении разработанной на кафедре терапевтической стоматологии УМСА схемы, где назначаются несколько групп препаратов противогрибкового действия, которые меняются в течение суток и курса лечения. Выбор антимикотиков для лечения конкретного пациента проводился согласно протоколам оказания стоматологической помощи, соблюдая принципы индивидуальности и дифференцированности, с учетом клинической картины заболевания, сопутствующей патологии, результатов исследования, возраста и другого. Полное восстановление микрофлоры на слизистой оболочке полости рта после применения местной антимикотической терапии установлено в 21 человек (77,7%), у 6 пациентов (22,2%) наблюдали только улучшение состояния, что свидетельствует об эффективности предложенной схемы лечения.

**Ключевые слова:** кандидоз, антимикотики, грибы *Candida*.

UDC 616.31-097-08

**Local Treatment of Chronic Candidiasis Stomatitis****Nikolishyna E., Marchenko A., Ilenko N., Lytovchenko I.**

**Abstract.** Fungus of the *Candida* genus belongs to the pathogenic microflora of the oral cavity. Chronic candidiasis often occurs in the elderly and elderly with low reactivity, who use removable plastic prostheses (mainly atrophic form of candidiasis stomatitis) or in patients who use antibiotics, oral contraceptives, cytostatic drugs, corticosteroids. Topical treatment of chronic candidiasis of stomatitis mainly focused on the use of 1-2 antifungal drugs. However, the use of only one antifungal agent is usually not sufficient to restore the microbial landscape of the oral microflora, and the rapid adaptation of *Candida* fungi to antifungal drugs does not provide a stable clinical result, due to the complex morphological structure of *Candida* fungi their rapid adaptation to monotherapy.

**Material and methods.** We observed 27 patients with chronic candidiasis stomatitis, atrophic and hyperplastic, aged 45-60 years. Each patient underwent a comprehensive dental examination, which included general clinical diagnosis (survey, examination) and laboratory examination (general blood test, scraping for microscopy and cultural diagnostics).

**Results and discussion.** Treatment of patients in the study group was considered effective in achieving positive results in the clinical picture of the disease and microbiological examination one month after the end of general and combined local therapy. The proposed by us combination of topical antifungal therapy was performed as part of a comprehensive treatment for chronic candidiasis. General treatment included dieting, elimination of background pathology, and the use of antifungal, hyposensitizing, immunobiological, and vitamin therapy. Local therapy of patients with atrophic and hyperplastic forms of chronic candidiasis stomatitis consisted in the application of the scheme developed at the Department of Therapeutic Dentistry of UMSA, where several groups of antifungal agents are prescribed, which change throughout the day and course of treatment. Positive clinical dynamics were noted by all patients in the experimental group. According to the subjective picture of the disease, the objective state of the mucous membrane of the oral cavity was normalized because edema, hyperemia, plaque disappeared.

**Conclusion.** The obtained results showed positive dynamics of changes in the microbial landscape of the mucous membrane of the oral cavity in patients of the experimental group with chronic candidiasis. Complete restoration of the microflora in the oral mucosa after the start of treatment was established in 21 (77.7%) patients, and in 6 patients (22.2%), only slight improvement was observed.

**Keywords:** candidiasis, antimycotics, *Candida* fungus.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 12.11.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування