

КАНДИДОЗ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 1: КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА

¹ДУ „Інститут стоматології АМН України“, м. Одеса²

ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія“ м. Полтава

³2-а міська клінічна лікарня, м. Полтава

Проблема грибкових уражень надзвичайно актуальна для нашого часу. Аналіз захворюваності на грибкові інфекції вказує на продовження зростання як поверхневих, так і глибоких форм мікозів [1]. Цьому сприяє не лише широке використання в медицині антибіотиків, імунодепресантів, цитостатиків, гормональних препаратів, які призводять до пригнічення сапрофітної мікрофлори та розвитку дисбактеріозу (дисбіозу), а й збільшення соматичної патології у хворих, зокрема цукрового діабету (ЦД) [2-3].

За даними різних авторів [4-5], від 25, 3% до 80-100% хворих на ЦД мають кандидозний стоматит, що пов'язано з метаболічними та імунологічними порушеннями, зниженням резистентності слизової оболонки порожнини рота (СОПР), гіпосалівацією, зміною мікробіоценозу порожнини рота, розвитком дисбіозу в цього контингенту хворих.

У багатьох публікаціях останнього десятиріччя відображена провідна роль біотерапії в комплексному лікуванні дисбіозів та мікотичних уражень СОПР, проте натепер залишаються практично не вивченими питання корекції мікробіоценозу порожнини рота у хворих із кандидозом на тлі ЦД [6-7].

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування та профілактики кандидозу СОПР у хворих на ЦД типу 1 шляхом розробки патогенетично обґрунтованого способу терапії з використанням

комплексу імунобіологічних медикаментозних засобів.

Матеріали та методи дослідження
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, які перебували 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.

Забір ротової рідини у хворих проводили вранці, натщесерце, до ін'єкції інсуліну для проведення подальших біохімічних досліджень [8].

Бактеріологічні дослідження використовували для виділення та кількісного підрахунку грибів роду *Candida* з використанням щільного поживного середовища Сабуро. Режим культивування проводили протягом 48 год. при температурі 28°С.

Біохімічні дослідження ротової рідини охоплювали визначення активності лізоциму бактеріолітичним методом [9] та активності уреаз [10].

Ступінь дисбіозу (СД) порожнини рота визначали ферментативним методом за А. П. Левицьким та співавт. (2006), заснованим на визначенні співвідношення відносних активностей уреаз та лізоциму [11].

У кормі в здорових осіб коефіцієнт СД дорівнював 1, 0. При порушенні мікробіоценозу порожнини рота цей показник збільшувався паралельно зі збільшенням СД.

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 [12], 23 хворим групи порівняння проводили лікування за загальноприйнятною методикою [13].

Лікування хворих основної групи з кандидозним стоматитом на тлі ЦД типу 1 проводили за такою схемою: внутрішньо призначали „Флюконазол“ по 1 капсулі дозою 100 мг 1 раз за добу впродовж 7-14 днів; „Кларитин“ по 1 таблетці 1 раз за добу протягом 10 днів; „Імунал“ по 20 крапель 3 рази за добу впродовж 14 днів; синбіотик „Бактулін“ по 3 таблетки за добу протягом 20 днів, утримуючи в порожнині рота до поєднаного розсмоктування; вітамінно-мінеральний комплекс „Алфавіт - Діабет“ по 1 таблетці 3 рази за добу впродовж місяця.

Місцеве лікування передбачало аплікації „Мірамістинової мазі“ 1-3 рази за добу протягом тижня та полоскання порожнини рота після їди 4-5 разів за добу розведеним у 5 разів лікувально-профілактичним зубним еліксиром „Лізомукоїд“, який містить лізоцим, цетавлон та овомукоїд. З метою профілактики рецидивів захворювання і закріплення

результатів лікування через 2 та 5 місяців хворим на ЦД типу 1 повторювали курси вживання „Бактуліну” та „Лізомукоїду”, на що отриманий патент на корисну модель [14].

Результати дослідження та їх обговорення

Як показали результати наших досліджень, кандидозний стоматит діагностовано в 48 (47, 5±3, 7%) хворих на ЦД типу 1.

Після ретельного обстеження гострий перебіг кандидозу СОПР зустрічався в 14 (29,1±12,1%) хворих, хронічний - у 34 (70, 9±7, 7%).

За гострого перебігу кандидозного стоматиту у хворих частіше спостерігалась атрофічна форма (18, 7±12, 1%), за хронічного - гіперпластична форма (41, 6±10, 1%). Найчастіше у хворих на ЦД типу 1 кандидоз СОПР зустрічався у вигляді глоситу (64, 5±8, 5%) та стоматиту (12, 5±12, 2%), рідше - у вигляді палатиніту (6, 3±13, 1%) та хейліту (2,1±12, 9%).

У посівах патологічного матеріалу кількість КУО грибів роду *Candida* до лікування коливалась у межах 2169, 2±143, 7 КУО на 1 тампон, а у здорових осіб без фонові патології ці показники не переви

щували 40, 2±6, 6 КУО на 1 тампон (р<0, 001).

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

Причому ослаблення стану неспецифічного захисту порожнини рота у хворих із кандидозом СОПР на тлі ЦД типу корелювало з підвищенням активності уреазі - ферменту, що відображає рівень загального мікробного обсіювання порожнини рота.

Таблиця

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

Група пацієнтів	Кількість пацієнтів	Активність уреазі		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 р<0,001	2,56±0,24 р<0,001	23±3 р<0,001	0,38±0,03 р<0,001
Через 1 місяць	13	6,90±0,27 р<0,001 р ₁ >0,05	2,44±0,20 р<0,001 р ₁ >0,05	31±5 р<0,001 р ₁ >0,05	0,51±0,04 р<0,001 р ₁ <0,05
Через 3 місяці	11	6,00 ±0,30 р<0,001 р ₁ >0,05	2,12±0,21 р<0,001 р ₁ >0,1	35±5 р<0,001 р ₁ >0,05	0,57±0,05 р<0,001 р ₁ <0,05
Через 6 місяців	10	5,32±0,12 р<0,001 р ₁ <0,05	1,88±0,15 р<0,001 р ₁ <0,05	51±6 р>0,1 р ₁ <0,05	0,84±0,06 р>0,05 р ₁ <0,001
Кандидозний стоматит, основна група					
До лікування	12	7,21±0,84 р<0,001	2,55±0,25 р<0,001	24±3 р<0,001	0,39±0,03 р<0,001
Через 1 місяць	12	4,87±0,06 р<0,001 р ₁ <0,05 р ₂ <0,01	1,72±0,15 р<0,01 р ₁ <0,05 р ₂ <0,01	32±6 р<0,05 р ₁ >0,05 р ₂ >0,05	0,52 ±0,04 р<0,001 р ₁ >0,05 р ₂ >0,05
Через 3 місяці	10	4,69 ±0,04 р<0,001 р ₁ <0,05 р ₂ <0,01	1,66±0,11 р<0,01 р ₁ <0,01 р ₂ <0,05	36±5 р<0,05 р ₁ >0,05 р ₂ >0,05	0,59±0,04 р<0,001 р ₁ <0,05 р ₂ >0,05
Через 6 місяців	10	3,15±0,04 р>0,05 р ₁ <0,001 р ₂ <0,01	1,11±0,09 р>0,1 р ₁ <0,001 р ₂ <0,01	65±4 р>0,3 р ₁ <0,001 р ₂ <0,05	1,04±0,08 р>0,5 р ₁ <0,001 р ₂ <0,05

Примітки:

1. р - вірогідність відмінностей до показників здорових осіб;
2. р₁ - вірогідність відмінностей до показників до лікування;
3. р₂ - вірогідність відмінностей до показників осіб групи порівняння.

Так, активність уреазу в ротовій рідині у хворих на кандидозний стоматит і ЦД типу 1 до лікування підвищилась у 2, 5 разу (7, $23 \pm 0,4$ мкмоль/хв. л проти 2, $83 \pm 0,1$ мкмоль/хв. л у контрольній групі; $p < 0,001$).

Ураховуючи виниклі в організмі хворих на ЦД метаболічні та імунологічні порушення, ми дослідили в них рівень СД у порожнині рота ферментативним методом, що заснований на розрахунку співвідношення відносних показників активності уреазу та лізоциму.

Так, згідно з нашими дослідженнями, у хворих із кандидозним стоматитом на тлі ЦД типу 1 до лікування СД порожнини був у 6 разів вищий, ніж у здорових осіб без фонові патології (6, $71 \pm 0,8$ проти 1,0 у 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 - в 69, $6 \pm 11,4\%$ випадків.

Крім того, комплексне лікування за запропонованою нами схемою дозволило скоротити терміни лікування у хворих у 1, 27 разу. Так, якщо в основній групі хворих лікування здійснювали 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, пекучості в порожнині рота. Під час об'єктивного огляду хворих у порожнині рота зменшувалися гіперемія, наліт, нормалізувався загальний стан організму.

Бактеріологічне дослідження порожнини рота у хворих обох груп через 2 тижні після лікування свідчило про суттєве зниження ступеня обсіювання порожнини рота грибами роду *Candida*. Проте кількість КУО грибів роду *Candida* на 1 стерильний тампон у хворих залишалася вищою 100 КУО, що могло, на нашу думку, в майбутньому викликати рецидив кандидозного стоматиту.

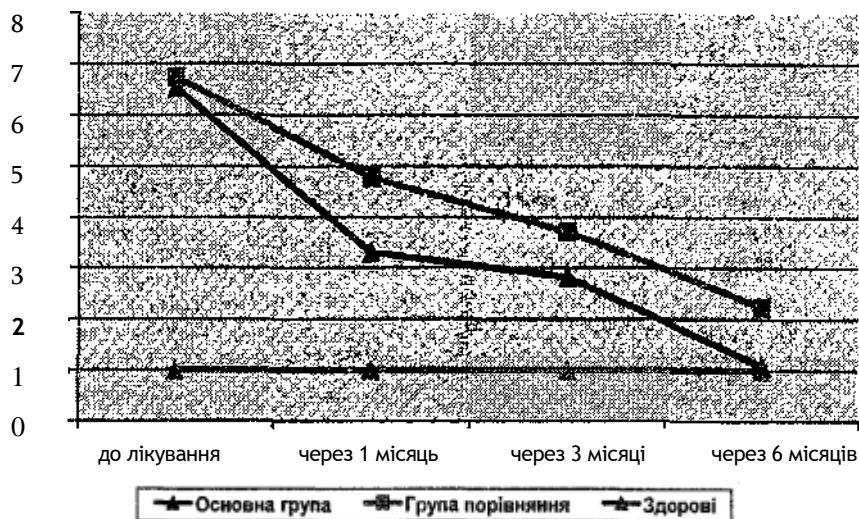


Рис. Динаміка змін ступеня дисбіозу порожнини рота у хворих на кандидозний стоматит на тлі ЦД типу 1 в основній групі та групі порівняння

Тому з метою закріплення результатів лікування та запобігання рецидивам кандидозу СОПР хворим основної групи повторно через 2 та 5 місяців призначали „Бактулін” і „Лізоמוкоїд”, а хворим групи порівняння - „Лактобактерин” та „Лісобакт”.

Через 6 місяців у хворих основної групи кількість КУО грибів роду *Candida* на 1 тампон у порожнині рота зменшилася до $74,1 \pm 3,6$ КУО проти $2140,8 \pm 133,9$ КУО до лікування ($p < 0,001$), а у хворих групи порівняння - до $206,1 \pm 14,9$ КУО проти $2196,6 \pm 156,9$ КУО до лікування ($p < 0,001$), тобто була вищою, ніж у хворих основної групи, і перевищувала 100 КУО.

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

Активність уреазу 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 ($6,90 \pm 0,27$ мкмоль/хв. л проти $7,25 \pm 0,82$ мкмоль/хв. л до лікування; $p > 0,05$).

Через 3 та 6 місяців у хворих основної групи після протирецидивного профілактичного призначення „Бактуліну” і „Лізоמוкоїду” активність уреазу в ротовій рідині знизилась до $4,69 \pm 0,04$ мкмоль/хв. л та $3,15 \pm 0,04$ мкмоль/хв. л

проти $7,21 \pm 0,84$ мкмоль/хв. л до лікування ($P_1 < 0,05$ та $p_1 < 0,001$) і наблизилася до рівня активності уреазу в ротовій рідині здорових осіб, а у хворих групи порівняння активність уреазу через 3 та 6 місяців була вищою, ніж у хворих основної групи ($P_1 > 0,05$ та $P_1 < 0,05$).

Паралельно зі зниженням активності уреазу в обох групах у хворих із кандидозним стоматитом на тлі ЦД типу 1 після застосування лікувально-профілактичного комплексу через 1 та 3 місяці виявляли підвищення активності лізоциму в ротовій рідині.

Через 6 місяців після лікування у хворих основної групи активність лізоциму в ротовій рідині підвищилася в 3 рази і наблизилася до відповідних показників здорових осіб без фонові патології (61 ± 6 од. /л), а у хворих групи порівняння активність лізоциму в ротовій рідині знизилася у 2 рази і дорівнювала 51 ± 6 од. /л проти 23 ± 3 од. /л до лікування ($p_1 < 0,05$).

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 рази, а у хворих групи порівняння - лише в 1, 5 (рис.).

Через 3 місяці після додаткового антирецидивного 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 належить 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 належить до клінічної субкомпенсованої форми дисбіозу порожнини рота.

Остаточо мікробіоценоз порожнини рота у хворих основної групи нормалізувався лише через 6 місяців. Так, 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 ($1,0$).

Через 6 місяців у хворих групи порівняння рівень СД порожнини рота знизився в 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 в порівнянні з рівнем СД порожнини рота здорових осіб.

Висновки

1. Поширеність кандидозу слизової оболонки порожнини рота у хворих на цукровий діабет типу 1 складає $47,5 \pm 3,7\%$.
2. Ступінь дисбіозу порожнини рота у хворих на кандидозний стоматит на тлі цукрового діабету типу 1 збільшується в 6 разів ($6,71$ проти $1,0$ у контрольній групі) за рахунок підвищення активності уреазу в $2,5$ рази та зниження активності лізоциму в $2,6$ рази в ротовій рідині.
3. 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 у порожнині рота.
4. Після профілактичного антирецидивного використання імунобіологічних засобів „Бактуліну” та „Лізомукоїду” у хворих через 6 місяців відновлюється мікробіоценоз порожнини рота.

Література

1. Грачёва Н. В. Клиника, диагностика и лечение хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. „Стоматология” 14. 01. 22 / Н. В. Грачёва. - Екатеринбург, 1999. - 22 с.
2. Білоклицька Г. Ф. Комплексне визначення кандидозу та кандидоносійства ротової порожнини жінок, які страждають на хронічну урогенітальну патологію грибкового походження / Г. Ф. Білоклицька, Т. Д. Центило, О. В. Решетняк // Вісник стоматології, - 2005. - №2. - С. 22-24.
3. Скиба В. Я. Комплексное лечение кандидозно-го стоматита с включением зубного эликсера „Био-дент-3” / В. Я. Скиба, В. Н. Почтарь, Л. Н. Россаханова // Вісник стоматології. - 2006. - №1. - С. 56-58.
4. Борисенко А. В. Профилактика заболеваний слизистой оболочки полости рта / А. В. Борисенко, А. В. Видерская // Стоматолог. - 2000. - №3. - С. 57-60.
5. Рединова Т. Л. Частота кандидоза слизистой оболочки полости рта и эффективность его лечения у больных сахарным диабетом / Т. Л. Рединова, О. А. Злобина // Стоматология. - 2001. - №3. - С. 20-22.
6. Грудянов А. И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Н. А. Дмитриева, Е. В. Фоменко. - М.: Мед. информ. агентство, 2006. - 111 с.
7. Левицкий А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. - Харьков, 2008. - 100 с.
8. Левицкий А. П. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Россаханова // Вісник стоматології. - 1995. - Спец. вып. - №2. - С. 7-8.
9. Гаврилова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтотропной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврилова, И. М. Сегень // Стоматология. - 1996. - Спец. вып. - С. 49-50.
10. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. - Одесса, 2005. - 53 с.
11. Пат. 2006 01643 Україна, МПК 2006 А61В 5/00. Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота / Левицкий 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.
12. Пат. 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., Левицкий А. П.;

заявник та патентовласник Вищий державний навчальний заклад України „Українська медична стоматологічна академія” та Інститут стоматології АМН України. - № у 2003 05081; заявл 21. 04. 08; опубл. 25.09.08, Бюл. №18.

13. Терапевтическая стоматология: учебник для студентов медицинских вузов ; под ред. Е. В. Боровского. - М.: Мед. информ. агентство, 2004. - 840 с.

14. Пат. 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. - № у 2008 08890; заявл 07. 07. 08; опубл. 25.11. 08, Бюл. №22.

Стаття надійшла

1.03.2010 р.

Резюме

С помощью клинических, микробиологических и биохимических методов обследования изучены клинические и патогенетические особенности кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных с сахарным диабетом типа 1, исследована степень дисбиоза полости рта ферментативным методом.

На основании клинико-лабораторных исследований доказано, что предложенный лечебно-профилактический *комплекс* у больных с кандидозным стоматитом на фоне сахарного диабета типа 1 через 12 дней улучшает клиническое состояние в полости рта, а через 6 месяцев восстанавливает микробиocenоз полости рта.

Ключевые слова: сахарный диабет, кандидоз слизистой оболочки полости рта, ротовая жидкость, синбиотики.

Summary

With the help of clinical, microbiological and biochemical methods clinical and pathogenic features of candidosis of oral mucosa at patients with diabetes mellitus of type 1 was studied oral cavity disbiosis was investigated by enzyme method.

On the base of performed clinical-laboratory investigations proved that advised treatment-prophylactic complex for patients with candidosis of oral mucosa with diabetes mellitus of type 1 improved clinical stage of oral cavity in a 12 days and in a 6 months renew the microbiocenosis of oral cavity.

Key words: diabetes mellitus, candidosis of oral mucosa, oral liquid, sinbiotics.