

Т.П. Скрипникова, Г.А. Лобань, Е.П. Ступак, О.В. Ганчо

## Применение Тантум Верде® в комплексной терапии грибковых поражений слизистой оболочки полости рта

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Среди заболеваний слизистой оболочки полости рта грибковым стоматитом принадлежит 16–20 % (Н.В. Гречева, 1999; А.В. Борисенко, 2000; Г.Ф. Белоклицкая, 2005; В.Я. Скиба, 2006).

Многие научные исследования указывают на неуклонный рост этой патологии, что обусловлено широким применением в медицине антибиотиков, иммунодепрессантов, цитостатиков, гормональных препаратов, отсутствием профилактики возможных осложнений, самолечением. Вместе с тем увеличивается соматическая патология, особенно эндокринная, заболевания желудочно-кишечного тракта и др. (О.А. Злобина, 2001; А.И. Бойко, 2003; В.Н. Кулыгина, 2004; А.П. Левицкий, 2005). В связи с этим в этиологии грибковых стоматитов выделяются общие и местные факторы, способствующие его развитию.

К общим факторам относятся заболевания сахарным диабетом, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, онкологическая патология, острые и хронические инфекционные заболевания, ВИЧ-инфекции, осложнения во время беременности и др.

Местными факторами являются низкая гигиена полости рта, множественные кариозные полости при неосложненном и осложненном кариесе, заболевания тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта, слюнных желез, ксеростомия, съемные и несъемные ортопедические конструкции протезов, изменения рН в сторону повышения кислотности и др. факторы.

Основным возбудителем грибковых стоматитов являются дрожжеподобные грибы. Свойства этого микроорганизма позволяют ему при благоприятных условиях макро и микроорганизма быть условно-патогенной флорой, но он может приобретать патогенность, способствующую развитию патологического процесса за счет образования псевдомицелия, бластоспор, хламидоспор.

Дрожжеподобные грибы проходят следующий цикл внедрения в клетки эпителия и их размножения: 1-я фаза – приклеивание (адгезия) с последующей колонизацией, за счет волокнисто-зернистого слоя стенки гриба; 2-я фаза – проникновение (инвазия) грибов рода *Candida* в эпителий за счет большого количества протеолитических ферментов, особенно фосфолипазы, которая повреждает мембрану клетки; 3-я фаза – внутриклеточное размножение клеток гриба, оно проявляется повышенной пролиферацией клеток базального слоя и явлениями паракератоза.

Патогенез обуславливает особенности клиники, затруднений при лечении.

Согласно данным схемы патогенеза (рис 1), выделяются два основных его звена. Первое – это несостоятельность клеточного иммунитета, обусловленного нарушением функции Т-лимфоцитов и нарушением их взаимодействия с В-лимфоцитами, нарастание титра аутоантител, создание незавершенного фагоцитоза,

дефицита миелопероксидазы. Второе звено связано с нарушением иммунитета слизистой оболочки полости рта, который выражается дисбиозом, усилением ферментативной саморегуляции организма (СРО), нарушением активности лизоцима, *SlgA*.

В течении заболевания и его эффективным лечением значительная роль принадлежит дисбиозу полости рта, его степени, фазе и стадии. Так для первой степени характерна субклиническая фаза и компенсаторная стадия, для второй – клиническая и компенсаторная, а для третьей – клиническая, декомпенсаторная.

В соответствии с международной классификационной характеристикой (МКХ-10) грибковые стоматиты в перечне стоматологических заболеваний обозначены шифром МКХ-В.37.0. Они разделяются по клиническому течению на острые и хронические. К острым относятся псевдомембранозный и атрофический грибковый стоматит, к хроническим – гиперпластический, атрофический.

При диагностике грибковых стоматитов наряду с субъективными и объективными методами исследования применяются дополнительные лабораторные методы.

Жалобы пациентов многообразны: изменение вида языка за счет налета разного количества или его отсутствия, дискомфорт в полости рта, неприятный запах, жжение, болезненность при приеме пищи, потеря вкусовых ощущений, гиперемия, сухость и др.

Во многих случаях больные указывают на совпадение клинических проявлений в полости рта и лечением у врачей, обострением основного заболевания и приемом лекарственных препаратов. При опросе выявлено, что в 24 % случаев было самолечение.



Рис. 1. Схема патогенеза грибкового стоматита.

При объективном обследовании определяется сухость слизистой, красной каймы губ, пенная слюна, налет или участки гиперемии, десквамации на языке, слизистой оболочки полости рта.

К дополнительным методам исследования относятся: клинический анализ крови и мочи, кровь на сахар, аллергологические пробы, серологические исследования, бактериоскопический и бактериологический анализ. Два последних метода исследования являются патогномоничными и имеют достоинства и недостатки.

Метод соскоба обладает следующими достоинствами: это экспрес-метод, лаборатория дает заключение о наличии почкующихся клеток и нитей мицелия гриба или его отсутствии.

К недостаткам этого метода следует отнести отсутствие количественной оценки гриба и его чувствительности к препаратам противогрибкового действия.

Посев на питательную среду позволяет определить количество колоний в объеме материала, а также выявить чувствительность к препаратам. Этот вид исследования имеет большое диагностическое значение. Его недостатком является необходимость нескольких дней для получения результата.

Учитывая этиологию, патогенез грибковых стоматитов, лечение проводится комплексное. Его компонентами является иммунокорректирующая терапия, этиопатогенетическое лечение, деконтаминация.

К наиболее широко применяемым иммунокорректирующим препаратам относятся: тимоген-0,01 % раствор, капли в нос; деринат – 0,25 % раствор, капли в нос; вилозен – 20 мг в 2 мл, капли в нос; ИРС-19-спрей назальный; имудон – 5–8 таблеток в день, сублингвально и др. В этой позиции перечень препаратов можно расширить за счет применения лизоцима, лизомукоида и др.

При этиопатогенетическом лечении применяются следующие лекарственные средства: антигистаминные препараты; седативные препараты; поливитамины; диета; лечение у интерниста; санация полости рта.

К группе препаратов, обладающих этиологическим действием, принадлежат флюконазол, низорал, ламизил и др.

Для местного применения используются фунгицидные мази (2–3 раза в день в виде аппликаций): клотримазоловая, мирамистинная, левориновая, нистатиновая, низораловая, раствор кандиды и др.

При выполнении лечебных мероприятий также рекомендуются растворы лекарственных препаратов обладающих фунгицидным действием – хлоргексидин 0,02 %, декасан 0,2 %, стоматидин, гивалекс, отвары трав – шалфея, фенхеля, ромашки, листьев и незрелых плодов грецкого ореха и др.

С учетом клинических симптомов, течения заболевания, сложности лечения есть необходимость выбора препаратов, которые обладали бы более широким спектром действия. К таким препаратам относится (бензидамин гидрохлорид) Тантум Верде®, который разработан в лаборатории «Angelini Research institute».

Согласно фармакологическим и клиническим исследованиям бензидамина, гидрохлорид является местным нестероидным противовоспалительным средством. Он также обладает анальгезирующим и антимикробным свойствами. Исследования последних лет показали, что бензидамин угнетает выработку и действие противовоспалительных цитокинов, в частности TNF-α. Эти свойства составляют основу противовоспалительного действия.

Тантум Верде® широко применяется в отоларингологии при лечении воспалительных процессов, в онкологии и гематологии при воспалении слизистой оболочки

Таблица 1

Сравнительная характеристика антимикробного, бактериостатического действия растворов

Жидкая питательная среда, мл	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Препарат, мл	1→	1→	1→	1→	1→	1→	1→	1→	1↓	Дист. вода
Разведения	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	-
Суспензия бактерий, мл	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
<b>0,15 % раствор бензидамина</b>										
<i>S. aureus</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i>	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
<b>Контрольный 1 % раствор фенола</b>										
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Контрольный 0,02 % раствор хлоргексидина</b>										
<i>S. aureus</i>	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: + антимикробное действие; - отсутствие антимикробного действия.

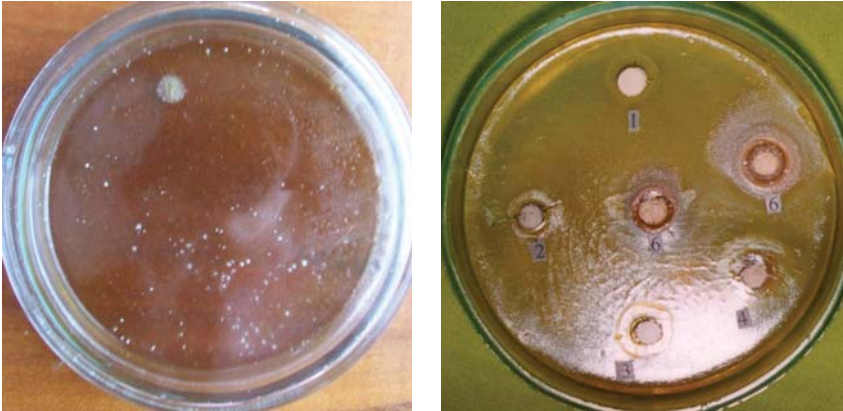


Рис. 2, 3. Определение чувствительности грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам.

полости рта, как осложнение химиотерапии и радиотерапии, в стоматологии при острых воспалительных заболеваниях, травматических повреждениях тканей, обострении хронических заболеваний слизистой оболочки полости рта, пародонтите, на этапе реабилитации больных после оперативных вмешательств и т.д.

Многие заболевания в стоматологической практике имеют выраженный болевой компонент. В ряде случаев им сопутствуют неприятные сенсорные и эмоциональные ощущения. Большинство стоматологических вмешательств сопровождается болевыми ощущениями разной интенсивности. Полость рта имеет высокую бактериальную обсемененность. Большой процент населения сенситивизирован к различным препаратам.

Все это побуждает необходимость применять альтернативные препараты для лечения, обладающих обезболивающим, противовоспалительным, ускоряющим эпителизацию и не вызывающих аллергию.

В литературе имеются сведения о спектре антибактериальной и грибковой активности бензидамина (Гольдштейн Е.В., 2014; Тимофеев А.А., 2014).

Учитывая свойства этого препарата мы поставили цель исследования: повысить эффективность лечения грибковых стоматитов с применением в комплексной терапии раствора бензидамина (Тантум Верде®).

Задачами исследования явились:

- Оценить антимикробные свойства препарата «Тантум Верде®».
- Применить его в комплексной терапии грибковых стоматитов.

Для определения антимикробных свойств препарата «Тантум Верде®» использовали стандартные штаммы микроорганизмов *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *C. albicans* ATCC 10231, которые были получены в Киевском НИИ эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского. Чувствительность стандартных штаммов микроорганизмов к препарату изучали количественным методом серийных разведений по стандартной методике, в соответствии с приказом МЗ Украины № 167 от 5.4.2007 г. «Об утверждении методических указаний» «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».

В пробирки вносили 1 мл питательного бульона или среду Сабуро, 1 мл исследуемого вещества и 0,1 мл суспензии тест-культур (1000 клеток в 1 мл), изготовленной по стандартам мутности. Контролем были питательные среды, в которые вносили 1 мл дистиллированной воды вместо исследуемых комбинаций дисперсных систем или препараты сравнения – водные растворы

1 % фенола и 0,02 % хлоргексидина. Посевы инкубировали при 37°C в течение 48 часов, в среде Сабуро при 20–25°C в течение 72-х часов. Учет результатов проводили при наличии и характере роста типичных культур на питательных средах (табл. 1).

В результате исследований установлено, что наиболее чувствительной культурой микроорганизмов к исследуемому препарату оказался музейный штамм *C. albicans* ATCC 10231. Музейная культура дрожжеподобных грибов была высокочувствительной к Тантум Верде® в титре 1:4. Музейный штамм *E. coli* ATCC 25922 определил среднюю чувствительность к 0,15 % раствора бензидамина. Препарат оказывал умеренное бактериоскопическое дей-

ствие на стандартный штамм золотистого стафилококка. Все музейные штаммы (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922) были высокочувствительными к препарату сравнения – 0,02 % хлоргексидина и имели среднюю чувствительность к *C. albicans* ATCC 10231.

Таким образом, установлено, что фунгицидная активность препарата «Тантум Верде®» превышала противогрибковое действие контрольного раствора хлоргексидина. Это послужило обоснованием к его применению в комплексной терапии кандидоза слизистой оболочки полости рта.

Наряду с клиническими методами исследования проводились дополнительные, в том числе соскоб на наличие грибов, бактериологические исследования для выделения и того подсчета грибов рода *Candida*.

Культуральные данные оценивали по количеству колоний грибов рода *Candida* у пациентов на один стерильный тампон. Негативный результат считали с числом колоний до 100, от 100 до 1000 колоний-кандидозосительство или латентный кандидоз, более 1000 колоний – кандидоз или истинный кандидоз.

Определение чувствительности грибов рода *Candida* проводили по методу дисков (А.П. Левицкий, 2005). В стерильные чашки Петри добавляли питательную среду Сабуро. Бактериальную смесь распределяли по поверхности, на которой размещали по 5–6 дисков на расстоянии 25 мм от центра. Об антигрибковом действии (степени чувствительности) судили по размеру роста тест-культуры грибов рода *Candida* вокруг дисков. Зона до 15 мм свидетельствует о малой чувствительности, до 25 мм – о выраженной, более 25 мм – о высокой чувствительности к препарату (рис. 2, 3).

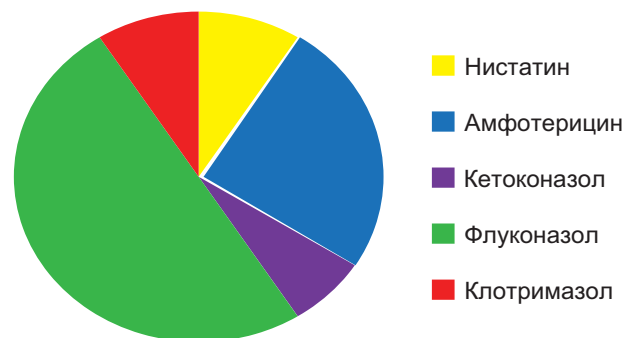


Рис. 4. Чувствительность гриба рода *Candida albicans* к противогрибковым препаратам.

Контрольную группу составили 12 пациентов, основную – 13. Возраст пациентов был от 25 до 72-х лет. Как показали результаты клинического исследования кандидозный стоматит был преимущественно хронического обострившегося течения, гиперпластической и десквамативной формы. Острое течение отмечалось у 3-х пациентов (12 %), она проявлялось в атрофической форме.

У всех пациентов культуральные данные подтвердили наличие кандидоза. При определении чувствительности грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам выявлено, что 50 % больных чувствительны к флюконазолу, 25 % – к амфотерицину, 9 % – к нистатину, 9 % – к клотримазолу, 7 % – к кетоконазолу (рис. 4).

Это позволяет индивидуально определить выбор препарата для лечения.

Пациентам как контрольной, так и основной группы планировалось лечение по показаниям у врачей интернистов. Согласно результатам по определению чувствительности *Candida albicans* к препаратам назначали внутрь – флюконазол, амфотерицин, кетоконазол, клотримазол. Учитывая сенсibiliзирующее действие грибов применяли гипосенсибилизирующие препараты, как улучшающие обменные процессы – поливитамины, пробиотики – для регулирования дисбиоза. Местно пациентам контрольной группы рекомендовано ванночки 0,2 % р-ром хлоргексидина 3–4 раза в день, или отвара трав фунгицидного действия (фенхель, аир, листья грецкого ореха и т. д.), а пациентам основной группы назначали ванночки Тантум Верде® 3–4 раза в день. В качестве противогрибковой мази использовали мирамистинтовую мазь 2–3 раза в день по 20 мин.

Таким образом, примером альтернативной схемой лечения может быть:

- Флюконазол – 100 мг один раз в день, 10–14 дней;
- Цетрин – по 1 таб. на ночь, 7–10 дней;
- Иммунал – по 20 капель три раза в день, 10–14 дней;
- Линекс – по 1 таб. три раза в день, 20 дней;
- Поливитамины – 21 день;
- Ванночки – Тантум-Верде® 4-5 раз в день;
- Аппликация – мази мирамистинтовой 2–3 раза в день по 20 мин.

Эффективность предложенного нами метода с применением препарата «Тантум Верде®» оценивали через 14–15 дней по следующим показателям: клиническое состояние пациентов, степень обсеменения грибами рода *Candida*.

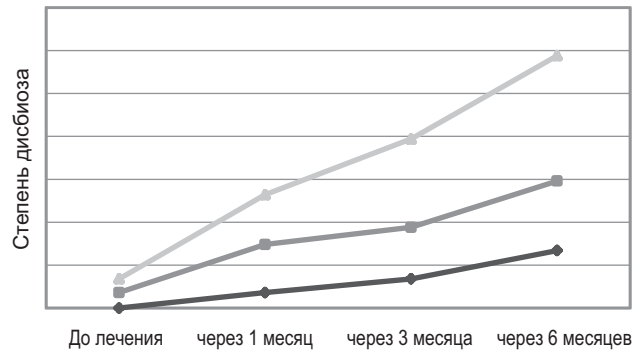


Рис. 5. Динамика изменений степени дисбиоза полости рта у пациентов с кандидозным стоматитом в основной и контрольной группах.

В ближайшие сроки положительный результат у пациентов основной группы получен в 89±2,7 % случаев, у пациентов контрольной группы он был 75±10,2 %.

Комплексное лечение грибкового стоматита с включением в схему Тантум Верде® сократило сроки лечения в 1,2 раза. Оно положительно влияло на клиническое состояние больных: исчезали дискомфорт, чувство сухости, жжения, нормализовалось состояние слизистой оболочки полости рта: ее вид, цвет, уменьшение количества налета на языке.

Бактериологическое исследование слизистой оболочки полости рта у всех пациентов через две недели после начала лечения свидетельствовало о значительном уменьшении степени обсеменения полости рта грибами рода *Candida*. Отсутствие полного излечения требовало поддерживающей терапии: гигиена полости рта, сосание растительного масла, ванночки из лекарственных препаратов, диспансерного наблюдения через 1, 3, 6 месяцев.

В динамике диспансерного наблюдения рецидивы отмечались у 4 больных (16 %) контрольной группы и у 2-х основной группы (8 %).

Восстановление нормального микробиоценоза полости рта является обязательным условием положительного результата лечения кандидозного стоматита. Использование у пациентов основной группы предложенный метод лечения кандидоза СОПР позволило через один месяц снизить уровень степени дисбиоза полости рта в два раза, а у пациентов контрольной группы – в 1,5 (рис. 5).

Таким образом, применение бензидамина (Тантум Верде®) в комплексной терапии грибковых стоматитов является эффективным средством.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисенко А. В. Профилактика заболеваний слизистой оболочки полости рта / А.В. Борисенко, А.В. Видерская // *Стоматолог.* – 2000. – № 3. – С. 57–60.  
 2. 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.  
 3. 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.  
 4. Лобань Г.А. Нормальна мікрофлора порожнини рота / Г.А. Лобань, В.І. Федорченко // *Український медичний альманах.* – 2003. – С. 31–35.  
 5. Особливості микробиоценозу ротової порожнини пацієнтів зі стоматологічними захворюваннями з порушенням в системі місцевого імунітету / У.Р. Никифорович,

Н.О. Гевкалюк, М.М. Рожко та ін. // *Мікробіологічний журнал.* – 2004. – № 1. – С. 57–61.  
 6. Патент на корисну модель №37472 України МПК (2006) А61К 31/00. Спосіб профілактики кандидозу слизової оболонки порожнини рота у хворих 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. 7.7.2008; опубл. 25.11.2008, бюл. № 22.  
 7. Біотерапія в комплексному лікуванні та профілактиці кандидозу слизової оболонки порожнини рота у хворих на цукровий діабет: методичні рекомендації / А.К. Ніколішин, А.П. Левицький, Т.П. Скрипнікова, О.П. Ступак. – Полтава: Вищий державний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», 2011. – 22 с.  
 8. Тимофеев А.А., Современная стоматология, №4, 2014. – С.17–18.  
 9. Е.В. Гольденштейн / *Профессиональное стоматологическое издание «ДЕНТА клуб».* – № 1 (34) январь 20214. – С. 3–4.