

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
імені П.Л. Шупика

**Решетняк Ольга Вікторівна**

УДК 616.31-002-08:615.835:618.1-002.992.28

**ЛІКУВАННЯ Candida-АСОЦІЙОВАНОГО СТОМАТИТУ  
У ЖІНОК З УРОГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГРИБКОВОГО  
ПОХОДЖЕННЯ**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України.

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор

**Білоклицька Галина Федорівна,**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Інститут стоматології, кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

**Офіційні опоненти:**

кандидат медичних наук, доцент **Завєрна Алла Михайлівна,**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Інститут стоматології, кафедра стоматології, доцент;

доктор медичних наук, професор **Бараннік Неоніла Гаврилівна,**

Запорізька медична академія післядипломної освіти, кафедра хірургічної і терапевтичної стоматології, завідувач.

Захист відбудеться “30” травня 2008 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К26.613.09 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04050, м. Київ, вул. Пімоненка, 10-А.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий “24” квітня 2008 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
д.мед.н., професор

І.П. Мазур

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Серед захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР) кандидозне ураження займає одну з провідних позицій (Каспіна А.І., Дрожжина В.А., 2004; Липова О.В., Сюч Н.І., 2004). Клінічна картина кандидозу порожнини рота (ПР) достатньо різноманітна та пов'язана не тільки зі ступенем ураження грибами, але і низкою факторів ризику, що ініціюють виникнення орального кандидозу у дорослих. Найчастіше збудниками кандидозу є представники грибів роду *Candida*, які достатньо широко розповсюджені в природі. Відомо більше 180 різновидів дріжджоподібних грибів, проте кандидозні ураження викликають лише деякі з них (Сергєєв А.Ю., 2003; Ушаков Р.В., 1998). Найбільш виражені патогенні властивості у грибів роду *Candida albicans*, які відносяться до видів, що не утворюють спори, за способом дихання – до аеробів. В нормі вони є сапрофітами та в неактивній формі зустрічаються в ПР в невеликій кількості у 50 % населення (Шевяков М.А., 2002). Достатньо часто дріжджоподібні гриби в ПР асоціюються з мікрофлорою, що представлена як аеробами так і анаеробами (Белянин В.Л., 1998; Леонтьєв В.К., 2001). В останній час особливо значну поширеність набули тяжкі вісцеральні та генералізовані форми кандидозних уражень (Малий В.П., 2002). Серед загальних факторів ризику розвитку орального кандидозу суттєвого значення набуває хронічна урогенітальна патологія (ХУГП), де серед первинних чинників також превалюють гриби роду *Candida* (Алекешева Л.Ж., 2004), тому можлива одночасна колонізація СОПР (Мірзабалаєв А.К., 2004), що ускладнює лікування поєданого ураження.

Питання особливостей клінічного перебігу та лікування кандидозного стоматиту у жінок із ХУГП кандидозної етіології до теперішнього часу не вивчені.

Відомо, що розвиток кандидозу СОПР в багато чому залежить від імунного статусу організму (Воеводін Д.А., 2005; Димніч Л.О., 2006), що є підставою для обов'язкового призначення при лікуванні препаратів-імунокоректорів.

Відсутність диференційованого підходу до лікування кандидозного стоматиту із супутньою ХУГП призводить до низької терапевтичної ефективності, постійного виникнення рецидивів ХУГП, розвитку резистентності збудників до протигрибкових препаратів у зв'язку з їх емпіричним та нераціональним використанням (Сергєєв Ю.В., 2003).

У зв'язку з цим набуває актуальності пошук нових препаратів з антигрибковим механізмом дії, серед яких препарат «Гівалекс», який має протизапальну, протимікробну та протибольову активність. Також значну зацікавленість представляють пробіотики, що мають подвійну дію: відновлюють природний бактеріоциноз людини та стимулюють захисні імунні механізми.

Враховуючи наведене, актуальність обраного наукового напрямку зумовлена комплексним підходом до визначення клінічних, мікробіологічних та

імунологічних особливостей, притаманних різним формам кандидозного стоматиту у жінок з ХУГП кандидозної етіології на підставі чого будуть розроблені диференційовані патогенетично обґрунтовані підходи до їх лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом НДР кафедри терапевтичної стоматології ІС НМАПО імені П.Л.Шупика: «Патогенетичне обґрунтування нових підходів до лікування генералізованих захворювань тканин пародонта, кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота та карієсу і його ускладнень» (№ ДР 0106U000403). Здобувач є співавтором окремого фрагменту вищевказаної теми.

**Мета дослідження** – підвищення ефективності лікування кандидозного стоматиту у жінок із ХУГП грибкового походження, шляхом застосування диференційованої комплексної терапії, що базується на особливостях мікробіологічних та імунологічних змін, притаманних різним формам кандидозного ураження СОПР.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати частоту виникнення та особливості клінічних проявів кандидозного стоматиту у жінок із ХУГП грибкового походження.

2. Провести бактеріологічне та мікроскопічне дослідження слизової оболонки (СО) порожнини рота у жінок із ХУГП грибкового походження для визначення стану кандидозу чи кандидоносійства у порожнині рота.

3. Виявити особливості мікробіоценозу різних біотопів організму жінок (порожнина рота, піхва, кишечник) хворих на кандидоз із супутньою ХУГП грибкового походження.

4. Визначити стан імунної системи у жінок хворих на кандидоз СОПР із ХУГП грибкового походження.

5. Вивчити механізм дії препарату «Гівалекс» та розробити схему його застосування при місцевому лікуванні кандидозу СОПР.

6. Обґрунтувати і розробити диференційовані підходи до лікування жінок, хворих на кандидоз СОПР із ХУГП грибкового походження залежно від форми орального кандидозу та визначити їх ефективність.

*Об'єкт дослідження* – слизова оболонка порожнини рота хворих із ХУГП грибкового походження, посіви та мазки-відбитки з ділянок уражень на СОПР, ротова рідина, венозна кров.

*Предмет дослідження* – особливості клінічних проявів та патогенезу кандидозного ураження СОПР у хворих із ХУГП, оцінка ефективності диференційованого підходу до їх лікування.

*Методи дослідження:* клінічні – для вивчення частоти та особливостей клінічних проявів кандидозу на СО в порожнині рота у жінок з ХУГП; лабораторні (мікробіологічні, імунологічні) – для об'єктивного підтвердження діагнозу кандидозу СО, визначення індивідуальної чутливості грибів до антимікотичних препаратів, визначення індивідуальної чутливості до

імунокоректорів, та оцінки ефективності лікування при використанні розроблених методів терапії; статистичні – для визначення статистичної достовірності отриманих результатів в клінічних і в лабораторних дослідженнях.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На підставі єдиного методологічного підходу проведено комплексне клінічне, мікробіологічне та імунологічне обстеження хворих із ХУГП, що дозволило встановити у них частоту виникнення, клінічні форми та особливості перебігу кандидозного ураження СОПР. Визначено значення стоматологічного статусу жінок у розвитку рецидивів ХУГП.

Показано, що для верифікації діагнозу кандидоз СОПР необхідно не тільки визначити кількість колоній грибів роду *Candida albicans* ( $> 3 \lg$  КУО/мл), але й провести бактеріоскопію мазків-відбитків з глибоких шарів СОПР з метою виявлення ознак інвазії *Candida albicans* на СОПР.

Вперше визначена сукупна роль у розвитку кандидозного ураження СОПР у жінок із ХУГП особливостей мікробіоценозу різних біотопів ПР (щока, язик), імунологічних порушень клітинного та гуморального імунітету, а також супресії місцевого імунітету.

Вперше проведено вивчення вмісту S IgA, IgA, IgG та фагоцитарного індексу (ФІ) і фагоцитарного числа (ФЧ) у ротовій рідині жінок з кандидозом СОПР із ХУГП засвідчило, що вірогідно знижена концентрація S IgA при підвищеному рівні IgA та IgG, на фоні зниженого фагоцитозу свідчить про наявність бактеріального інфікування СО.

Вперше доведено, що серед різних біотопів (ПР, піхва, кишечник) організму жінок саме кишечник є джерелом високовірулентних штамів грибів з наявністю R-варіантів, що має провідне значення у генералізації кандидозної інфекції.

Вперше встановлено, що антимікотичний та імунокорегуючий механізми дії препарату «Гівалекс» залежать від його розведення та часу використання (Пат. 24038, Пат. 24039, опубліковано 11.06.2007, бюл. № 8).

Розроблено нові патогенетично спрямовані методи лікування кандидозного ураження СОПР у жінок із ХУГП, що передбачають диференційоване системне та місцеве використання етіотропної антимікробної терапії («5-НОК», «Ністатин», «Гівалекс»), імуномодельюючих препаратів («Імунофан», «Ербісол», «Траумель-С») у комбінації з пробіотичними засобами («Симбітер-2», «Симбітер концентрований»).

На підставі проведених клінічних, мікробіологічних та імунологічних досліджень вивчена і встановлена доцільність і ефективність нового методичного підходу та оптимальної лікарської тактики у хворих на кандидоз СОПР із супутньою ХУГП.

Доведено високу клінічну ефективність застосування підтримувальної терапії на етапах реабілітації хворих на кандидоз СОПР із супутньою ХУГП.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані дані про

особливості патогенезу та клінічного перебігу різних форм кандидозного стоматиту СОПР. Визначені фактори ризику виникнення кандидозного стоматиту у жінок з ХУГП кандидозної етіології слугують основою для прогнозування та планування лікування кандидозного стоматиту СОПР. Рекомендовані лабораторні (мікробіологічні та імунологічні) методики для комплексної оцінки стану хворих. Вивчення клінічної ефективності розроблених схем лікування та підтримуючої терапії із паралельним дослідженням мікрофлори різних біотопів організму (ПР, піхва, кишечник), із показниками системного клітинного та гуморального імунітету у комплексі з місцевим імунітетом вказують на їх патогенетичну обґрунтованість та дозволяють рекомендувати для впровадження у стоматологічну практику.

Результати дисертаційних досліджень наведені у методичних рекомендаціях та у інформаційному листі і впроваджені в навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології, кафедри стоматології ІС НМАПО імені П.Л. Шупика, в лікувальну роботу стоматологічної поліклініки НМУ імені О.О. Богомольця, Вишгородської районної стоматологічної поліклініки, стоматологічної поліклініки ІС НМАПО імені П.Л. Шупика, стоматологічного відділення Державного закладу «Клінічна поліклініка № 1» ДУС, Київської міської центральної басейнової поліклініки.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистим завершеним дослідженням. Автор самостійно здійснив літературний пошук, систематизував та проаналізував наукову літературу за обраною темою, провів клінічні, мікробіологічні та імунологічні дослідження. Самостійно зібрав клінічний матеріал, проаналізував та узагальнив отримані результати. Під керівництвом наукового керівника сформульовані мета та завдання дисертаційного дослідження, а також основні положення дисертації, висновки та практичні рекомендації. Наукові публікації, текст дисертації та автореферат написані автором особисто.

Лабораторні дослідження проведені у Науково-дослідному інституті педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (спільно з к.біол.н. Лісяною Т.О.), та в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського АМН України (спільно з д.мед.н., проф. Поліщук О.І.). Імунологічні дослідження проведені в лабораторії імунології Інституту проблем патології НМУ імені О.О. Богомольця (спільно з головним науковим співробітником, д.біол.н., Бичковою Н.Г.)\*.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації обговорено на науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика (2005), конференції «Український міжнародний стоматологічний салон Осінь, 2005», міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій

---

\* Автор щиро вдячна співробітникам вищезгаданих закладів за допомогу в проведенні досліджень.

пам'яті М.А. Кодоли (2004, 2006), на XI ювілейному міжнародному конгресі студентів і молодих вчених, присвяченому 50-річчю заснування Тернопільського ДМУ (2007), міжнародній науково-практичній конференції «Стоматологія – вчора, сьогодні, завтра», присвяченій 40-річчю кафедри стоматології, терапевтичної та дитячої стоматології ХМАПО, пам'яті проф. В.А. Нікітіна (2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з яких 6 статей у виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 публікацій у наукових збірниках, матеріалах та тезах конференцій і з'їздів, 2 патенти на корисну модель, 1 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист.

**Обсяг і структура дисертаційної роботи.** Дисертація викладена на 150 сторінках комп'ютерного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, що містить 220 джерел (126 написаних кирилицею та 94 – латиницею). Робота ілюстрована 41 таблицею, 6 рисунками, 2 виписками із історій хвороби.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Об'єкт та методи дослідження.** Відповідно до задач дослідження було обстежено 127 жінок віком від 21 до 60 років. Із загальної кількості обстежених 103 жінки (81,1 %) звернулися за терапевтичною допомогою на кафедру терапевтичної стоматології ІС НМАПО імені П.Л. Шупика, а 24 (18,8 %) знаходились на стаціонарному лікуванні у НДІ ПАГ АМН України.

Клінічне обстеження пацієнтів складалося зі збору анамнезу життя та розвитку захворювання, ретельного огляду СОПР, після чого пацієнти були розподілені на чотири групи в залежності від клінічних проявів кандидозу: I – жінки з хронічним кандидозом СОПР без ХУГП (29 чол.): підгрупа (п/гр) 1.1. – хронічна гіперпластична форма (10 чол.); п/гр 1.2. – хронічна атрофічна форма (19 чол.); II – жінки з ХУГП грибкового походження без клінічних проявів кандидозного стоматиту (24 чол.); III – жінки із кандидозним ураженням СОПР і супутньою ХУГП (54 чол.): п/гр 3.1. – хронічна гіперпластична форма (25 чол.); п/гр 3.2. – хронічна атрофічна форма (29 чол.); IV (контрольна група) – жінки які звернулися з метою санації порожнини рота (20 чол.).

Верифікація діагнозу базувалася на результатах мікроскопічного та культурального дослідження біотопів ПР (щока, язик), піхви, кишечника з послідуною видовою ідентифікацією та визначенням ступеня кількісного засіменіння матеріалу (Турьянова М.Х., Каппа М., 1995). Ідентифікацію виділених культур бактерій визначали за морфологічними, тинкторіальними, біохімічними властивостями (Хоулт Дж., Криг Н., 1997; Веант Р., Мосс У., 1999); ідентифікацію штамів грибів – згідно з рекомендаціями Саттон Д., Фотергилл А., 2001. Проводили визначення протеолітичної активності штамів грибів (Додатко Т.А.,

Киприанова Е.А., 1989), адгезивної активності (Бриліс, 1983), чутливості штамів до антимікотичних препаратів (Поліщук О.І., Колтукова Н.В., 1999).

Імунологічне обстеження хворих включало: загальний аналіз крові; кількісну оцінку Т- та В- ланок імунітету за допомогою непрямого імунофлюорисцентного методу з використанням моноклональних антитіл (виробництва ЗАТ «Сорбент» Росія) проти антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD16, CD22; визначення функціональної активності Т-лімфоцитів за допомогою реакції бластотрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) («Wellcome Burroughs») морфологічним методом (Копелян І.І., Григорьева М.П., 1972); визначення функціональної активності В-лімфоцитів – за продукцією сироваткових IgG, IgA, та IgM (Mancini G., Carbonare A., 1965); дослідження субпопуляції активованих Т-лімфоцитів та CD2<sup>+</sup>клітин (Horowitz S., Groshong T., 1975); визначення концентрації циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) в сироватці крові – з використанням поліетіленгліколю (ПЕГ-6000) на мікроспектрофотометрі «Specol-21» (Німеччина) при довжині хвилі 450 Н (Haskova V., Kastik J., 1977); визначення вмісту інтрелейкінів (Іл-1 $\beta$ , Іл-4) та фактору некрозу пухлини (ФНП) за інструкцією виробника; визначення фагоцитарної активності (ФА) нейтрофілів – за ступенем поглинання часток латексу із обчисленням фагоцитарного індексу (ФІ) Гамбурга та фагоцитарного числа (ФЧ) Райта і постановкою навантажувальних тестів з імуномодуляторами (Передерий В.Г. із співавт., 1995).

Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали за індексом Грін-Вермільона, інтенсивність ураження зубів карієсом – за індексом КПВ. Визначали швидкість слиновиділення та в'язкість слини (Грачева Н.В., 1999).

Комплексне лікування 127 хворих на кандидоз СОПР складалось із загального та місцевого. Серед загальних рекомендацій – призначення раціональної дієтотерапії. Місцеве лікування у всіх групах починалось з проведення повної санації порожнини рота та професійної гігієни з наданням рекомендації щодо чищення зубів зубною пастою «Пародонтас», яка в своєму складі містить екстракти лікарських трав та бікарбонат натрію.

Враховуючи особливості клінічної картини кандидозного ураження СОПР, були розроблені дві схеми застосування препарату «Гівалекс». Показання до I-ої – гіперпластична форма, при якій «Гівалекс» протягом перших 5 днів застосовують для ротових ванночок у розведенні 1:4 двічі на день, у послідуючі 7-10 днів в розведенні 1:32. Показання до II-ої схеми – атрофічна форма, або кандидоносійство на СОПР. «Гівалекс» протягом перших 5 днів застосовують для ротових ванночок в розведенні 1:8 двічі на день, у послідуючі 7-10 днів – в розведенні 1:32.

Антимікотичний препарат призначали згідно індивідуальної чутливості грибів роду *Candida*, виділених із СОПР («5-НОК» у 88,2 %, «Ністатин» у 51,9 %). Імунокорегуючий препарат – згідно індивідуальної чутливості до імунокоректорів («Імунофан» у 76,8 %, «Ербісол» у 63 %, «Траумель-С» у 59,4 %).



Схема призначення пробіотику «Симбітер» – в залежності від генералізації кандидозної інфекції: I група – «Симбітер концентрований» – по 1 дозі на ніч, у вигляді ротової ванночки (30 днів). II та III групи – «Симбітер-2» по 1 дозі на добу per os вранці та 1 дозі на ніч у вигляді ротової ванночки (30 днів). Додатково – вагінальні свічки «Вагілак» (призначалися лікарем-гінекологом).

Всім хворим призначали комплекс полівітамінів: «Квадевіт», або «Дуовіт» – 30 днів за схемою, антигістамінні засоби: «Телфаст», або «Кларитин», а також седативні препарати: «Персен», або «Ново-Пассит» за схемою загальним курсом 14 днів.

Підтримувальна терапія на етапі реабілітації хворих всіх груп: через 6 та 12 міс. – пробіотик «Симбітер» – за вказаними схемами, курсом 10 днів, ротові ванночки «Гівалекс» у розведенні 1:8 двічі на день протягом 5 днів.

За критерії ефективності лікування були обрані клінічні показники: зменшення і зникнення болю, свербіння, печіння, сухості, стягнутості СОПР, а також відсутність рецидивів у перебігу ХУГП. Додатковими об'єктивними показниками ефективності лікування були результати мікробіологічних та імунологічних досліджень.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері Intel Pentium з визначенням моментів випадкових величин та оцінювали за t-критерієм Стьюдента (Мінцер О.П., Вороненко Ю.В., 2003).

**Результати дослідження та їх обговорення.** За результатами медичного анамнезу було встановлено, що давність ХУГП кандидозної етіології у жінок II та III групи становила від 5 до 14 років. Зі збільшенням віку досліджуваних (старше ніж 35 років) зростає кількість жінок з тривалістю ХУГП від 5 до 10 та більше ніж 10 років. При цьому 86 % жінок відмічали часті рецидиви захворювання – до 4-6 разів на рік. Тобто ХУГП має постійно рецидивуючий характер, що вказує на недостатню ефективність раніше проведеного лікування.

При об'єктивному клінічному дослідженні СОПР у жінок з ХУГП кандидозне ураження було виявлено у 72,9 % (III група), тоді як у 27,1 % клінічних випадків (II група) симптомів, що характерні для кандидоза ПР виявлено не було. Аналіз виявлених скарг у пацієнок із кандидозом СОПР (I група) та кандидозом СОПР із супутньою ХУГП (III група) показав, що при гіперпластичній формі кандидозного стоматиту у жінок п/гр. 1.1. домінували скарги на сухість в порожнині рота, наявність нальоту на язиці та відчуття дискомфорту, тоді як у жінок п/гр. 3.1. ведучими були скарги на дискомфорт та наявність нальоту на язиці. У жінок з атрофічною формою кандидозного стоматиту скарги на дискомфорт, сухість та стягнутість СО у п/гр. 1.2. та у п/гр. 3.2. були виражені практично однаково, разом з цим скарги на біль та печію були більш виражені у жінок п/гр. 3.2. Швидкість слиновиділення була знижена у пацієнок всіх груп, в'язкість слини була суттєво збільшена у пацієнок I та III групи з обома формами кандидозного стоматиту, тоді як фізичні властивості

слини у жінок II групи були кращими, ніж у хворих I та III групи. Пацієнтки всіх трьох груп потребували санації порожнини рота (індекс КПВ від  $12,4 \pm 1,3$  до  $14,2 \pm 1,2$ ) та професійної гігієни порожнини рота (індекс Грін-Вермільона від  $1,9 \pm 0,7$  до  $2,3 \pm 1,2$  бали).

Діагноз кандидозний стоматит був верифікований на підставі сукупності скарг пацієнтів, кількості на СОПР колоніютворюючих одиниць грибів роду *Candida albicans* ( $> 3 \lg$  КУО/мл) та ознак інвазії *Candida albicans* на СОПР.

Порівнюючи отримані результати мікробіологічних досліджень у жінок I, II та III груп встановлено ідентичні значні концентрації висіву грибів роду *Candida* з поверхні язика та щоки, але у II групі при глибокій мікроскопії брунькування та скупчення міцелію на СОПР не спостерігалось, що свідчить про відсутність у хворих II групи інвазивної форми інфікування.

Відмінності мікробіологічних показників між різними біотопами ПР I, II та III груп полягали в значно вищому кількісному рівні висіву як грибів роду *Candida albicans*, так і бактеріальної флори з поверхні язика, ніж зі СО щоки. Концентрація грибів *Candida albicans* на поверхні СО щоки складала  $4,2 \pm 0,03$  КУО/мл, з поверхні язика  $6,5 \pm 0,02$  КУО/мл ( $p < 0,05$ ). У жінок п/гр. 1.1. та 3.1. із гіперпластичною формою кандидозу СОПР мікроскопія зіскобу з ПР виявила крім клітин покривного епітелію збільшення кількості макрофагів, лімфоцитів та плазматичних клітин. Як методом бактеріоскопії, так і з допомогою висіву матеріалу на поживні середовища встановлено значну частоту контамінації ПР різними видами стрептококів з превалюванням *Str. Salivarius* (34 %), *Str. Mutans* (19 %), *Str. Mitis* (15 %), *Str. Agalactiae* (17 %). Кількісні показники висіву умовно-патогенної кокової мікрофлори у хворих з гіперпластичною формою кандидозу досягали високого рівня ( $4,6 \pm 0,02$  –  $6,4 \pm 0,02$  КУО/мл). Також в значних концентраціях з ПР висівалися різні види грибів роду *Candida*: *Candida albicans*, *Candida kruzei*, *Candida tropicalis*, *Candida stellatoidea*. Кількісні результати їх висіву коливались в межах  $5,1 \pm 0,02$  –  $6,2 \pm 0,04$  КУО/мл. В результаті бактеріологічного аналізу ПР жінок підгрупи 1.2 та 3.2 була виявлена тенденція до збільшення висіву транзиторної мікрофлори та низькі концентрації лактобацил. Відсутність лактобацил зареєстровано у 10 % обстежених, а їх дефіцит у 82 %.

При мікроскопічному дослідженні мікрофлори ПР, піхви, кишечника жінок III групи було переважно виділені гриби роду *Candida albicans*. Бактеріоскопія піхви у жінок з кандидозом свідчить про наявність інвазійної псевдоміцеліальної форми інфікування та проростання грибів у глибокі шари епітелію у 51 % випадків, брунькування – у 16,4 %. Виявлений дисбактеріоз у жінок з поєднаним кандидозом ПР, піхви та травного тракту характеризувався зниженням кількості представників нормальної мікрофлори – біфідумбактерій, лактобацил: ПР –  $3,0 \pm 0,04$  КУО/мл, піхви  $2,5 \pm 0,03$  КУО/мл, кишечника –  $3,7 \pm 0,03$  КУО/мл, нормальної кишкової палички: ПР –  $4,0 \pm 0,05$  КУО/мл, піхви  $5,3 \pm 0,07$  КУО/мл, кишечника  $4,3 \pm 0,04$  КУО/мл.

Мікроскопічний аналіз хворих I та III групи виявив присутність різних видів патогенних стафілококів (золотистий стафілокок у 17 %, стафілокок епідермальний з гемолізом 12 %), ентеробактерій (кишкова паличка у 15 %), клебсієл (12 %), коринебактерій та нейсерій. Кількісний рівень грампозитивної кокової флори висіву з поверхні язика складав  $5,3-6,8 \pm 0,05$  КУО/мл, ентеробактерій –  $4,0 - 4,8 \pm 0,04$  КУО/мл. У 68 % жінок гриби роду *Candida* входили до складу двох- та трьохкомпонентних асоціацій з грампозитивними коками та ентеробактеріями. При цьому, у хворих на кандидоз виявлено дефіцит лактобактерій ( $3,3 \pm 0,04$  КУО/мл та  $3,1 \pm 0,02$  КУО/мл) ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, встановлені значні порушення мікроекології ПР у жінок з кандидозним стоматитом із ХУГП вказують на необхідність використання відновних методів терапії, спрямованих не тільки на нормалізацію мікрофлори ПР, але і на санацію інших біотопів організму уражених грибами.

Видова ідентифікація дріжджоподібних грибів, які ізольовані зі СОПР у жінок трьох груп показала розповсюдженість non-albicans видів та появу нових, раніше відомих, як сапрофітні види організмів. Дослідження адгезивності клінічних штамів дріжджоподібних грибів на еритроцитах людини показали, що всі ізоляти належать до неадгезивних (рівень ІМА не перевищував – 1,05), тоді як за нижню межу адгезивності рахують ІМА-1,75.

В результаті визначення чутливості свіжевиділених штамів грибів до антимікотичних препаратів була визначена висока чутливість тільки до 5-НОК (88,2 %), а також до ністатину (51,9 %).

Імунологічні дослідження при гіперпластичній формі кандидозного стоматиту СОПР на фоні ХУГП показали, що абсолютна кількість лімфоцитів складає  $56,02 \pm 0,12$  % від даних у здорових осіб,  $CD3^+$  лімфоцитів –  $31,45 \pm 2,16$  %,  $CD4^+$  клітин –  $37,21 \pm 4,3$  %, а  $CD8^+$  супресорів цитотоксичних –  $46,15 \pm 0,15$  %. У хворих цієї підгрупи спостерігалися значні зміни в цитокіновому статусі, які характеризувалися збільшенням вдвічі ( $p < 0,05$ ) рівня ФНП- $\alpha$  та Іл-1 $\beta$  та зменшенням вмісту Іл-4 на 40 %, що свідчить про виражену запальну реакцію. Проте, після проведеного профілактичного лікування відбулося наростання протизапальних цитокінів, які гальмували активність ФНП- $\alpha$  та Іл-1 $\beta$ . При атрофічній формі кандидозного стоматиту СОПР – кількість лімфоцитів складає  $48,96 \pm 3,6$  %,  $CD3^+$  лімфоцитів  $26,42 \pm 2,1$  %,  $CD4^+$  клітин  $27,91 \pm 1,2$  % та  $CD8^+$  супресорів цитотоксичних  $30,77 \pm 2,3$  %. Вірогідно зниженою є абсолютна кількість популяції активованих Т-лімфоцитів ( $CD25^+$  лімфоцити) та натуральних кілерних клітин при наявному В-лімфоцитозі ( $p < 0,05$ ). Крім цього в III групі спостерігалось зниження ФА нейтрофільних гранулоцитів, з підвищенням кількості високопатогенних середньо- та дрібномолекулярних ЦІК із порушенням їх елімінації, що призводить до подовження патологічного процесу в організмі. При атрофічній формі кандидозу СОПР з ХУГП виявлені найбільш глибокі порушення балансу цитокінів. У пацієток III групи в обох підгрупах

спостерігалось достовірно високе ( $p < 0,01$ ) в 3 та 4 рази підвищення рівня ФНП –  $\alpha$  та Іл-1 $\beta$  до лікування, при цьому в підгрупі з атрофічною формою кандидозу виявлено трикратне зменшення вмісту в сироватці крові Іл-4, що свідчить про тривалий запальний процес. При дослідженні стану місцевого імунітету у хворих трьох груп виявляється вірогідно знижена концентрація S IgA ( $p < 0,05$ ) при підвищеному рівні IgA та IgG, що свідчило при зниженому фагоцитозі про наявність бактеріального інфікування СО.

Експериментальне дослідження препарату «Гівалекс» показало, що гриби роду *Candida albicans*, виділені у хворих зі СОПР мають до нього високу чутливість –  $77,5 \pm 1,8$  %, що вказує на можливість його застосування, як на етапах лікування та профілактики захворювання. Дослідження виконанні *in vitro* показали, що розчин «Гівалекс» максимальну антимікотичну здатність має при розведеннях 1:4 и 1:8 з експозицією у 5 хвилин. При дослідженні впливу препарату «Гівалекс» на показники місцевого імунітету порожнини рота встановлена його позитивна дія в розведенні 1:32 на вміст секреторних імуноглобулінів з підвищенням s Ig A с  $0,17 \pm 0,13$  мг/л до  $0,22 \pm 0,11$  мг/л ( $p < 0,05$ ) та зниженням s Ig E с  $16,3 \pm 0,16$  мг/л до  $11,7 \pm 0,3$  мг/л ( $p < 0,05$ ). Доведена його стимулююча дія ( $p < 0,05$ ) на експресію CD3-рецепторів на Т-лімфоцитах.

Після проведеного лікування у хворих I групи (п/гр. 1.1 та 1.2) спостерігалось повне одужання у  $84,2 \pm 0,05$  % хворих. Дані мікробіологічного та імунологічного обстеження свідчать про ефективність проведеного лікування.

В результаті проведеного лікування хворих III групи (п/гр. 3.1 та 3.2) спостерігалось повне одужання у  $92,8$  % хворих. При мікроскопічному дослідженні дріжджоподібних грибів, псевдоміцелій не визначений. Показники *Candida albicans* становили  $3,0 \pm 0,04$  КУО/мл. Висів *Lactobacillus*  $6,6 \pm 0,04$  КУО/мл (I ступінь дисбіозу). Кількість біфідумбактерій, лактобацил становила  $10,2 \pm 0,07$  та  $6,6 \pm 0,04$  КУО/мл, відповідно. Кількість грибів роду *Candida* становила у ПР –  $3,0 \pm 0,04$ , піхві –  $3,2 \pm 0,06$ , кишечнику –  $3,9 \pm 0,04$  КУО/мл.

При імунологічному дослідженні спостерігалось достовірне підвищення майже всіх основних показників імунного статусу. Так, кількість лейкоцитів зросла на  $39,16$  % ( $p < 0,01$ ), абсолютний вміст лімфоцитів – на  $32,59$  % ( $p < 0,01$ ), CD3<sup>+</sup> лімфоцитів – на  $78,0$  %, CD4<sup>+</sup> клітин – на  $71,88$  %, CD8<sup>+</sup> – на  $33,32$  %, CD25<sup>+</sup> лімфоцитів – на  $20,59$  %, NK- клітин – на  $77,78$  %, при зменшенні В-лімфоцитозу на  $4,88$  %, підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів та зменшення їх проліферативної здатності, ФІ зріс на  $19,41$  %, ФЧ – на  $49,2$  %- при зниженні їх метаболічної активності на  $24,72$  % ( $p < 0,05$ ). Позитивна динаміка характерна була і для непатогенних ЦІК при зниженні вмісту патогенних (11-19S та <11 S) ЦІК, підвищення синтезу антитіл В-лімфоцитами, опосередкованого CD4<sup>+</sup> лімфоцитами-хелперами. Рівень сироваткових IgG, IgA та IgM достовірно зріс на  $22,09$  % та  $21,05$  % ( $p < 0,05$ ) відповідно при невірогідно вираженому В-лімфоцитозі.

Покращилася поглинальна та перетравлювальна функція фагоцитів,

знизився рівень IgG та мономерної молекули IgA, що свідчило про зменшення активності запального процесу та бактеріального (грибкового) обсіменіння. Підвищився рівень S IgA на 51,72 % ( $p < 0,01$ ), рівні IgA та IgG (IgG – на 44,25 %,  $p < 0,01$ ), зростання ФЧ на 31,71 %, що в цілому також характеризувало стан місцевого імунітету СОПР в межах норми. Після проведеного лікування вміст Іл-1 $\beta$ , статистично достовірно зменшився вдвічі ( $p < 0,01$ ), ФНП- $\alpha$  – на 46 %, а рівень Іл-4 відновився до показників здорових осіб.

Клінічне обстеження хворих у віддалені строки було здійснено через 6 та 12 міс. Через 6 міс. Після проведеного лікування у пацієток III групи повторних рецидивів кандидозної інфекції не спостерігалось. Через 12 міс. рецидиви кандидозного стоматиту та ХУГП спостерігали у 12 хворих (15,3 %).

У хворих II групи клінічні прояви кандидозного ураження СОПР були відсутні, як через 6, так і через 12 міс. Проте рецидиви ХУГП були визначені через 12 міс. у 21 % обстежених.

Отримані результати свідчать про високу ефективність запропонованих диференційованих схем лікування та доцільність проведення підтримувальної терапії.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішене актуальне науково-практичне завдання сучасної стоматології, що полягає в підвищенні ефективності лікування кандидозного ураження СОПР у жінок із ХУГП кандидозної етіології з досягненням стійкої, тривалої ремісії на підставі вивчення клінічних, мікробіологічних та імунологічних особливостей патогенезу, притаманних визначеним формам кандидозного стоматиту, шляхом розробки нових диференційованих підходів до комплексного лікування.

1. Кандидозне ураження СОПР серед жінок, хворих на ХУГП кандидозної етіології зустрічається у 72,9 %, кандидоносійство без виражених клінічних ознак – у 27,1 %. У всіх пацієток з ХУГП була визначена 100 % потреба у санації ПР (індекс КПВ-12,7 $\pm$ 1,31 – 14,2 $\pm$ 1,2) та професійної гігієни (індекс Грін-Вермільона – 1,7 $\pm$ 0,7 – 2,8 $\pm$ 1,2 балів). Серед клінічних особливостей кандидозного стоматиту був визначений більш тяжкий перебіг атрофічної форми порівняно з гіперпластичною. У всіх жінок була знижена швидкість слиновиділення та збільшена в'язкість слини.

2. Мікроскопічний аналіз СОПР хворих з ознаками кандидозного стоматиту (I та III групи) свідчить, що більш інформативним є глибинний шар СО щоки та язика, де було виявлено крім клітин злуценого епітелію значну кількість лейкоцитів та явища клітинного поліморфізму, із суттєвим зростанням частоти вияву грибів роду *Candida* в формі псевдоміцелію: зі щоки до 20 %, з язика до 37 % та одночасною присутністю різних видів патогенних стафілококів (золотистий стафілокок у 17 %, стафілокок епідермальний з гемолізом 12 %),

ентеробактерій (кишкова паличка у 15 %), клебсієл (12 %), коринебактерій та нейсерій. Кількісний рівень грампозитивної кокової флори висіву з поверхні язика складав  $5,3-6,8 \pm 0,05$  КУО/мл, енттеробактерій –  $4,0 - 4,8 \pm 0,04$  КУО /мл. У 68 % жінок гриби роду *Candida* входили до складу двох- та трьохкомпонентних асоціацій з грампозитивними коками та енттеробактеріями. При цьому, у хворих на кандидоз виявлено дефіцит лактобактерій ( $3,3 \pm 0,04$  КУО/мл та  $3,1 \pm 0,02$  КУО/мл) ( $p < 0,05$ ).

3. Проведені бактеріологічні дослідження свідчать про суттєві дисбіотичні зміни показників мікроекології ПР. Відмінності між різними біотопами ПР I, II та III груп полягають в значно вищому кількісному рівні висіву як грибів роду *Candida*, так і бактеріальної флори з поверхні язика ніж зі СО щоки. Концентрація грибів роду *Candida albicans* на поверхні СО щоки складала  $4,2 \pm 0,03$  КУО/мл, з поверхні язика  $6,5 \pm 0,02$  КУО/мл ( $p < 0,05$ ). У II групі при глибокій мікроскопії брунькування та скупчення міцелію на СОПР не спостерігалось, що може свідчити про відсутність у хворих II групи інвазивної форми інфікування. Проте високий рівень обсіменіння СОПР грибами роду *Candida albicans* ( $> 3$  Іг КУО/мл) при відсутності клінічних ознак кандидозу є потенційним резервуаром кандидозної інфекції, яка спроможна до генералізації. Отримані дані вказують на необхідність своєчасної санації порожнини рота з використанням антибактеріальних заходів, як попередження можливих рецидивів захворювання та здійснення комплексного підходу до лікування жінок з ХУГП.

4. Показники мікроекології різних біотопів організму (ПР, піхва, кишечник) повністю підтвердили наявність генералізації мікотичного процесу та вираженість дисбактеріозу III ст. у жінок з кандидозом СОПР із супутньою ХУГП. При цьому у 71 % жінок штами грибів виділені з порожнини рота, кишечника та піхви, мали чутливість до однакових антимікотичних препаратів. Це, по-перше, може свідчити про ідентичність штамів грибів, що мають патогенетичне значення при сполучному кандидозі різних біотопів організму хворих, а, по-друге, вказує на необхідність використання у комплексному лікуванні цих хворих відновлюючих методів терапії, направлених не тільки на нормалізацію мікрофлори ПР, але і на санацію інших біотопів організму уражених грибами.

5. Зміни в імунній системі визначені у жінок хворих як на гіперпластичну, так і на атрофічну форму кандидозу СОПР із супутньою ХУГП. Вони стосуються достеменного ( $p < 0,05$ ) зниження вмісту основних популяцій лімфоцитів із фенотипом –  $CD3+$ ,  $CD4+$ ,  $CD8+$  та вмісту популяцій Т-лімфоцитів –  $CD25+$ ,  $CD22+$  та кілерних клітин  $CD16+$ , з одночасним підвищенням метаболічної активності нейтрофілів та патогенних ЦК ( $11-19$  S та  $<11$ S) і зниженням рівня сироваткових IgG, IgA, IgM. З боку місцевого імунітету має місце вірогідно знижена концентрація S IgA при підвищеному рівні IgA та IgG, що свідчило при зниженому фагоцитозі про наявність бактеріального інфікування СО. В цілому, виявлені високодостовірні зміни в імунній системі характеризуються як

вторинний імунодефіцит, що є показанням до застосування індивідуально підібраних імуномодулюючих препаратів для корекції системного та місцевого імунітету.

6. В досліджах *in vitro* встановлено, що препарат «Гівалекс» в розведеннях 1:4 та 1:8 з експозицією у 5 хвилин має не тільки виражену антимікотичну та антибактеріальну дію, але і сприяє відновленню мікроекологічних порушень у ПР. Найбільш ефективною імуностимулюючою дією на CD2-рецептори Т-лімфоцитів має розведення препарату «Гівалекс» 1:8-1:32, на фагоцитарну активність – 1:4–1:32. Отримані клініко-лабораторні дані стали підставою до використання з'ясованих параметрів у комплексному лікуванні хворих на кандидозний стоматит як з наявністю супутньої ХУГП, так і без неї.

7. Використання для лікування кандидозного ураження СОПР у жінок із ХУГП нових патогенетично спрямованих методів, що передбачають диференційоване системне та місцеве використання етіотропної антимікробної терапії, імуномодулюючих препаратів у комбінації з пробіотичними засобами, дозволило отримати високу клінічну ефективність, повну санацію організму жінок та нормалізування біоценозів всіх біотопів організму, а також позитивні зміни як в клітинній, так і в гуморальній ланці імунітету, що свідчить про повну адекватність розроблених схем лікування.

8. На етапі реабілітації хворих із кандидозним ураженням СОПР із супутньою ХУГП визначена доцільність проведення підтримувальної терапії (через 6 та 12 міс.), спрямованої на попередження рецидивів кандидозної інфекції, пробіотичними засобами у комбінації із локальним антимікотиком та імунокоректором.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. При наявності в анамнезі жінок ХУГП кандидозної етіології необхідно: провести стоматологічне обстеження; здійснити санацію ПР; здійснити професійну гігієну ПР, з наданням індивідуальних рекомендацій стосовно уходу за ПР; провести мікробіологічне дослідження біотопів ПР (щока, язик).

2. Лікування та обстеження жінок хворих на кандидоз СОПР із супутньою ХУГП повинно проводитись сумісно з лікарями-гінекологами.

3. Діагноз кандидозний стоматит може бути верифікований на підставі наявності сукупності скарг пацієнтів, кількості на СОПР колоніїутворюючих одиниць грибів роду *Candida albicans*, за умови перевищення 3 Іг КУО/мл, та ознак інвазії *Candida albicans* на СОПР.

4. Аналіз клітинного складу СОПР, морфологічного стану епітелію, а також врахування характеру взаємодії між клітинами гриба і епітеліоцитами можуть бути використані в клінічній практиці, як критерії прогнозування перебігу захворювання та вибору раціональних методів терапії.

5. До початку комплексного лікування хворих із кандидозом СОПР із

супутньою ХУГП слід визначити наявність дисбіотичних змін в різних біотопах організму (ПР, піхва, кишечник), з'ясувати чутливість виділених бактерій до різних антимікотичних препаратів, дослідити стан системного та місцевого імунітету з визначенням чутливості імунних клітин до імунокоректорів.

6. В схемах комплексного лікування хворих на кандидоз СОПР із супутньою ХУГП необхідно використовувати відновлювальні методи терапії, спрямовані не тільки на нормалізацію мікрофлори ПР, але і на санацію інших біотопів організму, ураженого грибами.

7. Після завершення первинного курсу лікування через 6 та 12 міс. хворим на кандидоз СОПР із супутньою ХУГП необхідно призначити підтримуючу терапію з метою попередження розвитку рецидивів кандидозної інфекції.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Білоклицька Г.Ф., Решетняк О.В. Значимість кандидоносійства на слизовій оболонці ротової порожнини жінок у генералізації кандидозної інфекції // Збірник наукових праць співробітників КМАПО імені П.Л. Шупика. Випуск 14. – Книга 2. – К., 2004. – С. 492-494.

*Автором особисто проведено пошук літературних джерел, первинне клінічне обстеження жінок, аналіз особливостей перебігу кандидозної інфекції ПР на фоні ХУГП кандидозної етіології.*

2. Белоклицькая Г.Ф., Центило Т.Д., Решетняк О.В. Антимикотическая активность препарата «Гивалекс» при кандидозе полости рта у женщин с хронической урогенитальной патологией грибковой этиологии // Современная стоматология. – 2005. – № 4. – С. 66-69.

*Автором особисто проведений збір та аналіз літературних джерел за темою, клінічне стоматологічне обстеження пацієнтів до і після використання препарату «Гивалекс», забір матеріалу з ПР для мікробіологічних досліджень.*

3. Решетняк О.В. Комплексне визначення кандидозу та кандидоносійства ротової порожнини жінок, які страждають на хронічну урогенітальну патологію грибкового походження // Вісник стоматології. – 2005. – № 2. – С. 22-27.

4. Белоклицькая Г.Ф., Центило Т.Д., Решетняк О.В., Бычкова Н.Г. Иммуномоделирующие свойства препарата «Гивалекс» в комплексном лечении кандидозного стоматита // Иммунология та алергология. – 2006. – № 2. – С. 78-79.

*Автором особисто проведено підбір літературних джерел, стоматологічне обстеження пацієнтів до і після використання препарату «Гивалекс», розроблення комплексних схем лікування хворих, оцінка їх клінічної ефективності.*

5. Белоклицькая Г.Ф., Центило Т.Д., Решетняк О.В., Бычкова Н.Г. Противогрибковая и иммуномоделирующая активность препарата «Гивалекс» при лечении кандидозного стоматита у женщин с хронической урогенитальной патологией грибкового происхождения // Современная стоматология. – 2006. – № 2. – С. 68-71.

*Автором особисто проведений збір та аналіз літературних джерел за*



темою, клінічне стоматологічне обстеження пацієнтів до і після використання препарату «Гівалекс», забір матеріалу з ПР для мікробіологічних досліджень, оцінка клінічної ефективності запропонованих схем лікування, статистична обробка отриманих результатів.

6. Білоклицька Г.Ф., Центіло Т.Д., Решетняк О.В., Покас О.В., Колтукова Н.В., Лісяна Т.О., Кулікова Т.В. Біологічні властивості дріжджоподібних грибів, ізольованих при дисбіотичних станах слизової оболонки порожнини рота // Лабораторна діагностика. – 2007. – № 3. – С. 48-54.

*Автором особисто проведено забір матеріалу для культурально-морфологічного дослідження дріжджоподібних грибів, статистична обробка отриманих результатів, написання статті.*

7. Білоклицька Г.Ф., Центіло Т.Д., Решетняк О.В. Застосування препарату «Гівалекс» в комплексному лікуванні хворих на кандидоз слизової оболонки порожнини рота // Методичні рекомендації. – К., 2007. – 25 с.

*Автором особисто проведено клінічна апробація препарату «Гівалекс», розробка індивідуальних його концентрацій, залежно від форми кандидозного ураження СОПР. Підготування методичних рекомендацій до друку.*

8. Білоклицька Г.Ф., Центіло Т.Д., Решетняк О.В. Застосування озону в лікуванні хворих на генералізований пародонтит та кандидоз слизової оболонки порожнини рота // Інформаційний лист. – 2005. – № 1.

*Автором особисто проведено первинне клінічне обстеження хворих на кандидоз СОПР, експериментальне дослідження дії озонованих лікарських сумішей на мікрофлору порожнини рота.*

9. Решетняк О.В. Стан порожнини рота у жінок, які страждають на хронічний урогенітальний кандидоз // Матеріали II науково-практичної конференції «Актуальні проблеми терапевтичної стоматології присвяченої пам'яті професора М.А. Кодоли. – К., 2006. – С. 54.

10. Білоклицька Г.Ф., Центіло Т.Д., Решетняк О.В., Покас О.В., Колтукова Н.В. Культурально-морфологічні властивості дріжджоподібних грибів, ізольованих при дисбіотичних станах слизової оболонки порожнини рота // Матеріали конференції, приуроченої до Дня Науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни». – Львів, 2007. – Вип. 5. – С. 359-364.

*Автором особисто проведено забір матеріалу для культурально-морфологічного дослідження дріжджоподібних грибів, статистична обробка отриманих результатів, написання та оформлення тез до друку.*

11. Білоклицька Г.Ф., Центіло Т.Д., Решетняк О.В. Значимість кандидоносійства на СОПР жінок у генералізації кандидозної інфекції // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стоматологія-вчора, сьогодні, завтра». – Харків, 2007. – С.22.

*Автором особисто проведено первинне клінічне обстеження хворих жінок на ХУГП, аналіз особливостей перебігу кандидозної інфекції ПР, написання та*

*оформлення тез до друку.*

12. Решетняк О.В. Клиническая эффективность препарата «Гивалекс» в комплексном лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта // Матеріали 76-ої міжвузької наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Працюємо, творимо, презентуємо». – Івано-Франківськ, 2007. – С. 180.

13. Решетняк О.В. Дифференцированное лечение различных форм кандидоза слизистой оболочки полости рта у женщин на фоне хронической урогенитальной патологии кандидозной этиологии // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання профілактики захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота». – К., 2007. – С. 120.

14. Патент 24038 Україна МПК А61К6/00. Г.Ф. Білоклицька, Т.Д. Центіло, О.В. Решетняк. Спосіб лікування хронічного кандидозу слизової оболонки порожнини рота. – Заявл. 10.04.2007, опубл. 11.06.2007, бюл. № 8. – 6 с.

*Автором особисто проведено підбір літературних джерел, стоматологічне обстеження пацієнтів до і після використання препарату «Гивалекс», оформлення відповідної документації.*

15. Патент 24039 Україна МПК А61К6/00. Г.Ф. Білоклицька, Т.Д. Центіло, О.В. Решетняк, Н.Г. Бичкова. Спосіб лікування хронічного кандидозу слизової оболонки порожнини рота. – Заявл. 10.04.2007, опубл. 11.06.2007, бюл. № 8. – 7 с.

*Автором особисто проведено підбір літературних джерел, стоматологічне обстеження пацієнтів до і після лікування за запропонованими схемами, оформлення відповідної документації до патентного відділу.*

## АНОТАЦІЯ

**Решетняк О.В. Лікування Candida-асоційованого стоматиту у жінок з урогенітальною патологією грибкового походження. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.22 – стоматологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2008.

Було проведено комплексне клінічне, мікробіологічне та імунологічне обстеження 127 жінок віком від 21 до 60 років, із яких 78 мали ХУГП. Серед жінок з ХУГП у 72,9 % був виявлений кандидоз СОПР (хронічна гіперпластична або атрофічна форма), у 27,1 % – кандидоносійство без клінічних проявів.

Встановлено, що в розвитку кандидозу СОПР у жінок із ХУГП має значення сукупна роль особливостей мікробіоценозу різних біотопів організму: ПР (щока, язик), піхви, кишечника, а також порушень загального і місцевого імунітету. Визначено значення стоматологічного статусу жінок у розвитку рецидивів ХУГП.

Отримані дані слугували теоретичним обґрунтуванням до диференційованого застосування, як на етапі первинного лікування, так і підтримувальної терапії цих хворих, антимікробних («5-НОК», «Ністатин», «Гівалекс») та імунокорегуючих препаратів («Імунофан», «Ербісол»,

«Граумель-С») у комбінації з пробіотичними засобами («Симбітер-2», «Симбітер концентрований»). Результати, отримані в ході клінічних, мікробіологічних та імунологічних досліджень, свідчать про високу терапевтичну ефективність розроблених методів як в найближчі, так і у віддалені строки спостережень.

**Ключові слова:** кандидоз СОПР, ХУГП, біотопи, імунітет, лікування, антимікробна терапія, імунокорекція, пробіотики.

## АННОТАЦІЯ

**Решетняк О.В. Лечение Candida-ассоциированного стоматита у женщин с урогенитальной патологией грибкового происхождения. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика МОЗ Украины, Киев, 2008.

Диссертационная работа посвящена вопросам повышения эффективности лечения кандидозного стоматита у женщин с хронической урогенитальной патологией грибкового происхождения, путем использования дифференцированной комплексной терапии, основанной на особенностях микробиологических и иммунологических изменений, свойственных разным формам кандидозного поражения СОПР.

Диссертация выполнена на основании комплексного клинического, микробиологического и иммунологического обследования 127 женщин в возрасте от 21 до 60 лет, из которых у 78 имела место ХУГП. Среди женщин с ХУГП у 72,9 % был диагностирован кандидоз СОПР (хроническая гиперпластическая или атрофическая форма), у 27,1 % – кандидоносительство без клинических проявлений. Изучены и описаны особенности клинических проявлений кандидоза СОПР у женщин с ХУГП. Среди женщин с ХУГП выявлена 100 % нуждаемость в санации полости рта (индекс КПУ  $12,4 \pm 1,3$  –  $14,2 \pm 1,2$ ) и профессиональной гигиене (индекс Грин-Вермильона  $1,9 \pm 0,7$  –  $2,3 \pm 1,2$  балла). Показана значимость стоматологического статуса женщин для развития рецидивов ХУГП.

У женщин с наличием кандидоза СОПР и кандидоносителей на СОПР с сопутствующей ХУГП установлены значительные изменения со стороны микробиоценозов разных биотопов организма: ПР (щека, язык), влагалище, кишечник, а также состояние вторичного иммунодефицита. Полученные данные стали основой дифференцированного применения в комплексном лечении этих больных восстановительных методов терапии, направленных на нормализацию микрофлоры указанных биотопов («5-НОК», «Нистатин», «Гивалекс», «Симбитер-2», «Симбитер концентрированный») в сочетании с индивидуально подобранными иммунокорректорами («Имунофан», «Эрбисол», «Граумель-С»).

Полное устранение клинических проявлений кандидоза в ПР, наряду с отсутствием рецидивов кандидоза как в полости рта (100 %), так и в урогенитальной области (79 % – 84,7 %) на протяжении 12 мес. свидетельствуют о высокой лечебно-профилактической эффективности предложенных методов

лечения.

**Ключевые слова:** кандидоз, СОПР, ХУГП, биотопы, иммунитет, лечение, антимикробная терапия, иммунокоррекция, пробиотики.

### SUMMARY

**Reshetnyak O.V. Oral moniliasis treatment in women with fungous origin urogenital pathology.** – Manuscript.

Dissertation for scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.22 – stomatology. – National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik of Ukraine Ministry of Health, Kyiv, 2008.

Conducted complex clinical, microbiological and immunological inspection 127 women in age from 21 to 60 years, from which 78 had fungous origin urogenital pathology. Among women with origin urogenital pathology in 72,9 % there was found out oral candida moniliasis (chronic differens form), in 27,1 % – candida-carriage without clinical display.

It is set that in development of oral candida moniliasis at women with fungous origin urogenital pathology matters the combined role of features of microbiocenosis of different to the biotopes organism: oral cavity (cheek, language), vaginas, colon, and also violations of general and local immunity.

Findings served as theoretical baset to the differentiated application both on the stage of primary treatment and supporting therapies of these patients antimicrobial («5-NOK», «Nystatin», «Givalex») and imunocorrect preparations («Imunofan», «Erbisolum», «Traumeel-S») in combination with probiotic facilities («Simbiter-2», «Simbiter-concentrated»). Results, got during clinical, microbiological and immunological researches testify to high therapeutic efficiency of the developed methods both in nau and remote terms of supervisions.

**Keywords:** oral candida moniliasis, origin urogenital pathology, biotopes, immunity, treatment, antimicrobial therapy, imunocorrection, probiotic.



