

Державна установа  
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**КЛЕНОВСЬКА Світлана Володимирівна**

УДК 616.311-002.72-07-085:577.124.8

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗУ  
СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА  
В ОСІБ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Одеса – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Шнайдер Станіслав Аркадійович**,  
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
НАМН України», м. Одеса, директор

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор **Борисенко Анатолій Васильович**,  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, кафедра  
терапевтичної стоматології, завідувач

- доктор медичних наук, професор **Скрипников Петро Миколайович**, Вищий  
державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна  
академія», м. Полтава, кафедра післядипломної освіти лікарів-стоматологів,  
завідувач

Захист відбудеться 23 грудня 2019 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої  
вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та  
щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул.  
Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут  
стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (65026, м. Одеса,  
вул. Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий 21 листопада 2019 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Незважаючи на темпи розвитку новітніх технологій щодо діагностики і лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота у світі невпинно зростає їх поширеність. Впродовж останніх десятиріч зростає поширеність мікотичних інфекцій. Спостерігається ріст захворювань, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою, зокрема дріжджеподібними грибами роду *Candida* (Павленко О.В., 2009; Борисенко А.В. і співавт., 2011; Комісаренко Ю.І. і співавт., 2012; Давлеева Б.А., 2014; Осипчук Н.О., 2016; Filoche S. et al., 2010).

За даними ВООЗ (2015), мікоз діагностують майже у 25 % жителів планети, а гриби роду *Candida*, як збудники захворювання, домінують серед етіологічних чинників виникнення захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР) (Скрипников П.М. і співавт., 2012). Останні характеризуються тяжким і тривалим перебігом, рецидивами з тенденцією до розвитку ускладнених форм, що призводить до суттєвого порушення якості життя пацієнтів (Данилевський М.Ф. і співавт., 2010; Петрушанко Т.О. і співавт., 2014; Шабашова Н.В., Данилова Е.Ю., 2015; Кушніренко І.В., 2016, Jayatilake J.A., 2011; Gow F.L. et al., 2012).

Актуального значення проблема набуває через зростання кількості чинників, які знижують імунну відповідь і неспецифічну резистентність організму, сприяють трансформації грибів роду *Candida* з вегетуючої форми у патогенну: збільшення частоти хронічних соматичних захворювань, погіршення стану навколишнього середовища, нераціональне використання лікарських засобів, променевої діагностики і терапії, порушення харчування тощо (Сахарук Н.А., 2007; Ніколішин А.К. і співавт., 2008; Білоклицька Г.Ф. і співавт., 2009; Ступак О.П., 2009; Антоненко М.Ю. і співавт., 2012; Борисенко А.В. і співавт., 2013; Шульженко А.Д., 2017; Salvatori O. et al., 2016).

Вирішального значення набули ендогенні чинники (вік, інфекція, порушення обміну речовин, гіповітамінози, хронічні соматичні захворювання, патологія шлунково-кишкового тракту). Вроджені імунні реакції організму проти інфекцій слизових оболонок тісно пов'язані з антибактеріальними пептидами, які індукують експресію бета-дефензину-4 і володіють антимікробною активністю проти мікрофлори порожнини рота, у тому числі грибів роду *Candida* (Левицький А.П. і співавт., 2008; Скиба А.В., 2012; Гасюк Н.В. і співавт., 2013; Лукова О.А., 2015; Falgier C et al., 2011).

Тенденцію до зростання частоти, агресивного перебігу кандидозу і періодів загострення запально-деструктивних змін в тканинах СОПР розглядають у контексті системних метаболічних та імунних порушень за поєднаної ендокринної патології. Високий ризик виникнення мікотичних

уражень СОПР мають особи не тільки з цукровим діабетом (ЦД), а і з початковими порушеннями вуглеводного обміну (ППВО) через активне використання гіперглікемії для метаболізму і розмноження грибів (Тимофеев А.А., 2008; Гордіюк М.М., Фесенко В.І., 2010; Кушніренко ІВ, 2016; Rast T.J. et al., 2016).

Проблема ППВО вийшла за межі медичної, набула соціально-медичного значення і стала пріоритетом для національних систем охорони здоров'я серед неінфекційних захворювань. Кількість осіб з ППВО, до яких відносяться порушена толерантність до глюкози, порушена глікемія натщесерце, а також їх поєднання, перевищує число хворих ЦД типу 2 приблизно в два рази і складає близько 300 мільйонів людей в усьому світі (Корнеева М.Н. с соавт., 2017).

Швидка і якісна діагностика, раннє виявлення хворих з ППВО і порушеною толерантністю до глюкози стали пріоритетами в ефективній профілактиці і лікуванні кандидозу у даного контингенту осіб. За таких умов впровадження сучасних діагностично-лікувальних способів щодо кандидозу СОПР на тлі ППВО залишається актуальною проблемою сучасної стоматології і є підставою для пошуку оптимальних, малозатратних, але ефективних способів лікування.

Незважаючи на значну кількість досліджень з даної проблеми, багато її аспектів залишаються поза увагою. Тому поглиблене вивчення кандидозного ураженням СОПР в осіб з порушенням толерантності до глюкози не втрачає наукової актуальності, а розробка і впровадження сучасних, патогенетично обґрунтованих методів лікування дозволить підвищити якість життя даного контингенту пацієнтів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно плану НДР кафедри загальної стоматології Одеського національного медичного університету МОЗ України: «Особливості діагностики і клінічного перебігу захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота в осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики та лікування» (№ ДР 0114U007010). Автор був безпосереднім співвиконавцем зазначеної НДР.

**Мета дослідження** – підвищення ефективності лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з початковими порушеннями вуглеводного обміну шляхом розробки, впровадження та оцінки ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів в залежності від стану вуглеводного обміну.

**Завдання дослідження:**

1. Провести клінічно-статистичний аналіз особливостей перебігу кандидозу слизової оболонки порожнини рота в осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну і хворих на компенсований цукровий діабет типу 2.

2. Визначити структуру соціально-медичних чинників, які викликають кандидозне ураження слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів, залежно від рівня порушень вуглеводного обміну.

3. Дослідити особливості змін мікробіоценозу слизової оболонки порожнини рота, видовий склад, популяційний рівень мікробіоти ротової порожнини і визначити вплив збудників кандидозу на перебіг запального процесу за наявності порушень вуглеводного обміну.

4. Встановити клінічні паралелі загальних і локальних порушень імунного гомеостазу в осіб з кандидозним ураженням слизової оболонки порожнини рота на фоні порушень вуглеводного обміну.

5. Розробити, впровадити і дати оцінку ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів щодо кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози.

*Об'єкт дослідження* – кандидоз слизової оболонки порожнини рота в осіб з порушенням вуглеводного обміну.

*Предмет дослідження:* частота і структура кандидозного ураження СОПР, видовий склад і популяційний рівень збудників *Candida*, чинники ризику виникнення кандидозу, стан вуглеводного обміну; функціональний стан імунної системи; ефективність комплексу лікувально-профілактичних заходів щодо кандидозу СОПР у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну.

*Методи дослідження:* загальноклінічне обстеження хворих (скарги, анамнез захворювання, анамнез життя), клінічні, лабораторні, біохімічні, мікробіологічні, імунологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розроблено нові підходи для діагностики та лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у хворих з початковим порушенням вуглеводного обміну на основі застосування мікробіологічних, імунологічних і молекулярно-генетичних методів дослідження.

За результатами проведеного системного аналізу та комплексного дослідження кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота у осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну розроблено прогностичну та лікувальну тактику щодо *Candida-інфекції*, з урахуванням властивостей збудника, визначенням головної, додаткової та випадкової мікробіоти порожнини рота, змін імунної реактивності слизової оболонки на фоні порушень вуглеводного обміну.

Вперше окреслена роль початкового порушення вуглеводного обміну в маніфестації кандидозу слизової оболонки порожнини рота і частоті рецидивів кандидозного ураження.

Встановлено чинники ризику зростання частоти кандидозу слизової оболонки порожнини рота у осіб з порушенням вуглеводного обміну з

врахуванням молекулярно-генетичних особливостей збудників інфекційного процесу.

Проведено корелятивні паралелі між клінічним перебігом кандидозу на тлі порушень вуглеводного обміну, особливостями імунної відповіді та змінами патогенності збудника.

Обґрунтовано доцільність застосування пробіотиків та фітозасобів для деконтамінації грибів роду *Candida*, умовно-патогенної мікрофлори та відновлення нормальної мікрофлори порожнини рота у пацієнтів з кандидозом слизової оболонки порожнини рота та первинним порушенням вуглеводного обміну.

**Практичне значення отриманих результатів.** Для комплексної терапії кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози та хворих на цукровий діабет розроблено спосіб лікування кандидозного стоматиту, який передбачає дієтотерапію, вітамінотерапію, використання протигрибкових, детоксикаційних та сенсibiliзуючих засобів, пробіотиків та місцеве застосування зубного еліксиру бактеріолітичної, протизапальної та імуностимулюючої дії.

Доведено, що використання запропонованого комплексу заходів сприяє зменшенню скарг хворих з кандидозним стоматитом на тлі порушень вуглеводного обміну (на 30,6 %), позитивній динаміці лікування (зменшення клінічних проявів на 40,8 %), відсутністю рецидивів кандидозу слизової оболонки порожнини рота протягом 1 року (у 72,3 % пацієнтів).

Комплексне лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну сприяло елімінації дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*), коагулазопозитивних стрептококів (*S. aureus*), сприяло виникненню нового таксономічного складу мікробіоти порожнини рота із створенням умов для росту і проліферації автохтонних облігатних, фізіологічно корисних мікроорганізмів.

Визначені критерії включення осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну і хворих на цукровий діабет до груп ризику щодо рецидиву кандидозу слизової оболонки порожнини рота, розроблено та впроваджено в стоматологічну практику комплекс клінічно-лабораторного обстеження на етапах диспансеризації у ендокринологічних диспансерах.

Матеріали дисертації використовуються у практичній діяльності кафедр стоматологічного профілю та Університетській клініці Одеського національного медичного університету, консультативно-поліклінічного відділення ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», терапевтичних відділень стоматологічних клінік м. Одеси.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно сформульовано ідею дисертаційної роботи. Постановку мети та розробку завдань дослідження

здійснено за участі наукового керівника. Автором особисто розроблено основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації роботи, клінічні, спеціальні інструментальні дослідження, проведено аналіз літературних джерел. Здобувач самостійно виконала набір і обробку фактичного матеріалу, написала усі розділи дисертації, сформулювала основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації.

У наукових працях, опублікованих із співавторами, пошукувачем самостійно зібрано матеріал, здійснено огляд літератури за темою, узагальнено та сформульовано висновки. При підготовці наукових праць, які опубліковані у співавторстві, використано клінічний матеріал, статистичні дані та огляд літератури пошукувача.

Клінічні дослідження проведені на базі Університетської клініки ОНМедУ та КНП «Одеський обласний ендокринологічний диспансер» Одеської обласної ради.

Імунологічні, біохімічні та мікробіологічні дослідження проведені на базі кафедри клінічної імунології, генетики та медичної біології ОНМедУ, у Центральній науково-дослідній лабораторії ОНМедУ та сертифікованій лабораторії «СІНЕВО» (м. Одеса).

**Апробація результатів роботи.** Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертації оприлюднені та обговорені на всеукраїнській науково-практичній конференції «Досягнення науки і практики в стоматології» в рамках VI (XIII) з'їзду Асоціації стоматологів України (Одеса, 2014); всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні принципи планування стоматологічного лікування» (Запоріжжя, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної стоматології», присвяченій 80-річчю від дня народження професора Є.В. Ковальова (Полтава, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія в віковому аспекті» (Харків, 2018).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з яких 7 статей (4 статті у наукових фахових виданнях України, в тому числі 1 огляд літератури; 3 статті у наукових виданнях інших країн, в тому числі 1 огляд літератури), 2 тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

**Структура дисертації.** Дисертація викладена на 193 сторінках комп'ютерного тексту (з яких 146 сторінок основного тексту) і складається зі вступу, розділу матеріалів та методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (242 джерела, з яких 88 написано латиницею) та додатку. Дисертація містить 37 таблиць, ілюстрована 15 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Матеріали та методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети й реалізації завдань роботи було проведено комплекс клініко-лабораторних досліджень.

Всього у дослідженнях взяло участь 148 осіб віком від 29 до 38 років, з яких 68 пацієнтів з ППВО (основна група), 50 пацієнтів з ЦД типу 2, компенсованої форми (група порівняння), 30 практично здорових осіб, які склали контрольну групу.

Всі пацієнти з ендокринологічною патологією були проконсультовані, обстежені та проліковані в КНП «Одеський обласний ендокринологічний диспансер» Одеської обласної ради. Клінічне обстеження хворих та лікування стоматологічної патології проведено в Університетській клініці ОНМедУ.

Для встановлення діагнозу використовували класифікацію захворювань слизової оболонки порожнини рота за МКХ-10. Клінічні ознаки кандидозного стоматиту класифікували за загальноприйнятою схемою.

Клінічні дослідження передбачали ретельний збір анамнезу (з заповненням анкети досліджуваного): з'ясовували причини, які б сприяли розвитку дисбіозу та кандидозу СОПР, уточнювали тривалість захворювання, час появи перших ознак, характер перебігу захворювання, попереднє лікування кандидозу СОПР та його ефективність.

Оцінка стоматологічного статусу включала огляд шкіри обличчя, червоної облямівки губ, кутів рота та СОПР з визначенням кольору, вологості, консистенції, наявності патологічних елементів ураження.

Стан гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою гігієнічного індексу ОНІ-S (Green, Vermillion, 1964).

Функціональну активність слинних залоз визначали за швидкістю саливації (Леонтьев В.К., Петрович Ю.А., 1976).

Загальний аналіз крові досліджували на гематологічному аналізаторі «Селтрак-11» фірми «Ваег» (Австрія), біохімічні дослідження крові (визначення глікозильованого гемоглобіну та фруктозаміну для характеристики стану вуглеводного обміну) проводили на аналізаторі «Vitra» фірми «Коре» (Фінляндія) з використанням стандартних реактивів.

Динамічний контроль рівня цукру крові здійснювали експрес-методом з використанням медичного тестеру «Глюкофорт II» ПВП «Норма» (Україна) з індикаторними смужками «Гемоплан».

Бактеріологічні дослідження передбачали виділення і кількісний підрахунок грибів роду *Candida* із застосуванням щільного поживного середовища Сабуро. Оцінку культуральних даних проводили згідно кількості КУО грибів роду *Candida*. За негативний результат вважали висів до 100 КУО,



від 100 до 1000 КУО – кандиданосійство або латентний кандидоз, більше 1000 КУО – кандидоз СОПР.

Бактеріологічним методом виділяли та ідентифікували мікроорганізми. Для виділення аеробних бактерій (*Staphylococcus*, *Neisseria*, *Enterobacteriaceae*, *Corynebacterium*) матеріал засівали на оптимальні селективні живильні середовища, інкубували та отримували ізольовані колонії, а з них – чисті культури, які ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями (Берджи).

Анаеробні бактерії вирощували на відповідних оптимальних середовищах. Ідентифікацію здійснювали за методом Берджи, показник рН середовища вимірювали за допомогою індикатора рН фірми Merck Sharp and Dohme (США) за забарвленням смужки.

Для визначення колонізації мікроорганізмів СОПР у пацієнтів з КС використаний екологічний метод співіснування представників екосистеми «макроорганізм-мікробіон». Типологію домінантних таксонів визначали за індексом постійності за формулою:  $C = p/P \times 100 \%$ ; де  $p$  – кількість вибірок (штамів) виділеного та ідентифікованого мікроорганізму,  $P$  – загальна кількість вибірок. Домінуючими видами вважали мікроорганізми із індексами постійності 50 % і вище, додатковими – 25-49 % і випадковими – при значенні показника менше 25 %.

Різноманіття мікробіоценозу порожнини рота вираховували за індексами видового багатства Маргалефа та видового різноманіття Уїнтнера, які характеризують просторово-живильні ресурси біотопу за умов, що склалися для росту, розмноження та персистенції представників мікробного угруповання. Рівень домінування певного таксону в біотопі визначали за рівнем домінування по Сімпсону і Бергеру-Паркеру. Рівень кількісного домінування встановлювали за коефіцієнтом кількісного домінування, а роль мікробного виду мікробіоти порожнини рота визначали за рівнем значення коефіцієнта значущості.

Полімеразну ланцюгову реакцію проводили за локусом HLA із застосуванням комплексу «ЭФ-300» для вилучення ДНК мікроорганізмів вмісту СОПР на ампліфікаторі ДНК ТП4-ПЦР-01-«Терцик» (Росія) з використанням рекомендацій фірми-виробника за трьохетапним методом. Для підтвердження асоціації генотипу HLA із захворюванням на кандидоз СОПР використовували показник відносного ризику (RR).

Для імунологічних досліджень використовували цільну кров, сироватку, формені елементи крові. Фагоцитарну активність нейтрофілів крові досліджували у фагоцитарній реакції у декілька етапів. Вміст ЦІК у сироватці крові реєстрували спектрофотометрично після інкубації зразків у боратному буфері і поліетиленгліколі. Оптичну щільність визначали на спектрометрі «СФ-46» при довжині хвилі  $\lambda=450$  нм, активність комплементу оцінювали в реакції

за споживанням комплементу. Вираховували ефекторний індекс (Земсков А.М., 1989) для співвідношення субпопуляцій CD лімфоцитів, імунорегуляторний індекс – для оцінки впливу субпопуляцій Т-лімфоцитів на формування імунної відповіді ( $CD^{4+}/CD^{8+}$ ) (Петров Р.В., 1984).

Субпопуляції Т- і В-лімфоцитів визначали у реакції непрямой поверхневої імунофлуоресценції з моноклональними антитілами (фірми «Сорбент-ЛТД», Росія) до поверхневих диференційованих антигенів клітин ( $CD^{3+}$ -маркер загальної популяції Т-клітин;  $CD^{4+}$  – маркер Т-хелперів;  $CD^{8+}$  – маркер Т-супресорів;  $CD^{20+}$  – маркер загальної популяції В-лімфоцитів).

Імуноглобуліни основних класів (М, G, А) визначали у сироватці крові прямим методом радіальної імунодифузії в агарі (реакція преципітації за Манчіні).

Цитокиновий статус визначали за концентрацією ІФН- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , ІЛ-4 у периферичній крові з використанням імуноферментного аналізу (ІФА).

Достовірність в клінічних дослідженнях визначали статистично за допомогою параметричних критеріїв Ст'юдента і Фішера і непараметричних критеріїв (Odds Ratio, OR) та його 95% довірчого інтервалу (95 % Confidential Interval, 95 % CI). Розраховували середню арифметичну, стандартне відхилення, коефіцієнт вірогідності. При визначенні ступеня імовірності припускали точність  $< 0,05$ ,  $P = 95,0$  %. Кількісні результати у вибірках оцінювали за допомогою двовибіркового t-тесту Ст'юдента для різнодисперсних вибірок. Для статистичної обробки даних використовували IBM-PC-сумісна ЕОМ (Intel Pentium 4 Celeron 1,7 GHz) з програмним забезпеченням: Microsoft Exel із стандартного пакету Microsoft Office XP.. Модель множинної логістичної регресії обраховано з визначенням коефіцієнтів кореляції та відношення шансів за допомогою програмного забезпечення SigmaPlot 12.5.

*Схеми лікування пацієнтів.* Всім пацієнтам до початку лікування була проведена санація порожнини рота (професійна гігієна порожнини рота, навчання індивідуальній гігієні, лікування каріозних порожнин), була рекомендована дієтотерапія (обмеження вуглеводистої їжі, білково-рослинний раціон), призначена вітамінотерапія (вітамінно-мінеральний комплекс «АлфаВіт Діабет», ТОВ "Рекордаті Україна") (під час їжі по 1 табл. кожного виду 1 раз на добу) та сенсibiliзуюча терапія («Еріус», Bayer, Німеччина) (по 1 табл. 1 раз на добу).

В залежності від призначеного лікування пацієнти з КС на тлі ППВО були розподілені на дві групи: основну (50 осіб) і порівняння (18 осіб). Пацієнтам основної групи був призначений лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК), до складу якого входили протигрибковий препарат «Флюконазол» (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, UA/1153/01/03) (по 150 мг 1 раз на добу впродовж 7 днів з продовженням

терапії по 150 мг 1 раз через добу впродовж 14 днів); засіб «Інутан» (Amrita, Україна, ТУ.У 10.8-38398336-001-2015) (по 2 капсули двічі на добу за 30 хв. до прийому їжі протягом 4-х тижнів); мультипробіотик «Симбітер» в якості імунобіологічного засобу (ТОВ фірма «О.Д.Пролісок», Україна) (по 1 пакетику 2 рази на добу під час або після прийому їжі протягом 4 тижнів). Для догляду за порожниною рота призначали зубний еліксир «Лізомукоїд» (ТУ У 24.5-13903778-37-2005; Висновок МОЗ України № 05.03.02-04/29065) (1 ч.л. еліксиру на  $\frac{1}{4}$  склянки води, полоскання порожнини рота 2 рази на день).

Пацієнтам групи порівняння були призначені тільки протигрибковий препарат «Флюконазол» та зубний еліксир «Лізомукоїд».

Особи, хворі на ЦД, знаходились на диспансерному обліку у лікаря-ендокринолога, отримували запропоноване комплексне лікування без застосування протигрибкової терапії, але з корекцією ЦД залежно від рівня глюкозурії.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Поглиблене клініко-лабораторне обстеження пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну показало, що у всіх 68 осіб основної групи із ППВО виявлено кандидоз СОПР. Із 50 пацієнтів групи порівняння, які хворіли на компенсований і субкомпенсований ЦД, кандидозний стоматит (КС) спостерігався лише у 4 (8,0 %) осіб.

Серед обстежених пацієнтів з КС на тлі ППВО превалювала кількість жінок: 42 (61,8 %) жінки і 26 (38,2 %) чоловіків, що, можливо, пов'язано з частішим зверненням жінок за медичною допомогою.

За локалізацією кандидозних уражень на СОПР у пацієнтів з ППВО найчастіше спостерігали глосит (63,2 %) і стоматит (17,6 %), рідше – палатиніт (7,3 %) і змішані локалізації – глосит з ангулярним хейлітом (4,4 %). Інші локалізації кандидозу зустрічалися в поодиноких випадках і перебігали відносно у легкій стадії захворювання. За клінічним перебігом гострий перебіг КС зустрічався у 38 (55,8 %) хворих, хронічний – у 30 (44,1 %) пацієнтів. Гострий КС частіше перебігав у вигляді атрофічної форми (19 пацієнтів, 27,9 %), хронічний – у вигляді гіперпластичної форми (22 пацієнта, 32,3 %).

Рівень гігієни порожнини рота осіб з ППВО був на 27,1 % гірше, ніж у пацієнтів з ЦД (ГІ Гріна-Вермільона  $2,02 \pm 0,06$  бали та  $1,59 \pm 0,06$  бали відповідно,  $p < 0,05$ ), що можна пояснити болісністю під час проведення гігієнічних заходів через наявність клінічних проявів кандидозу СОПР. У контрольній групі ГІ склав  $0,57 \pm 0,06$  бали та був меншим в 2,8-3,5 разів ніж у дослідних групах ( $p < 0,01$ ).

Регулярно за порожниною рота доглядали 28 (41,2 %) пацієнтів з ППВО, нерегулярно – 30 (44,1 %) хворих, майже не доглядали – 10 (14,7 %) осіб.

Що стосується функціональної активності слинних залоз, то вона була зниженою як у пацієнтів з ППВО, так і у пацієнтів з ЦД у порівнянні з контрольною групою (в 1,7-2 рази). Швидкість нестимульованої саливації склала  $0,31 \pm 0,01$  мл/хв. та  $0,36 \pm 0,05$  мл/хв. відповідно і не мала міжгрупових відмінностей ( $p > 0,05$ ). Швидкість стимульованої саливації в групах з порушеннями вуглеводного обміну була меншою від групи контролю в 1,4-1,8 разів ( $p < 0,05$ ) та мала міжгрупові відмінності: у пацієнтів з ППВО вивчає мий показник був на 24,2 % меншим ( $0,91 \pm 0,07$  мл/хв.) ніж в групі хворих на ЦД ( $1,20 \pm 0,17$  мл/хв.,  $p_1 < 0,05$ ).

У пацієнтів з ППВО під час огляду були найбільш виражені клінічні ознаки ксеростомії слизової оболонки порожнини рота. Хворі скаржилися на відчуття сухості в ротовій порожнині, печію, біль в порожнині рота під час прийому їжі, інколи кровоточивість ясен.

В результаті рейтингового аналізу впливу факторів ризику на розвиток КС у пацієнтів з ППВО виявлено найбільш значимі чинники: прийом антибіотиків (24 особи, 35,3 %) та гормональних засобів (18 осіб, 26,5 %), наявність урогенітальних захворювань, переважно у осіб жіночої статі (17 осіб, 25,0 %), використання протизаплідних гормональних засобів (19 осіб, 27,9 %); загострення різних форм хронічних захворювань (26 осіб, 38,2 %).

Стосовно загальносоматичних захворювань було виявлено наступні найбільш значимі чинники: захворювання органів травлення (42 особи, 61,8 %), ЛОР-органів і органів дихання (в т.ч. ГРВІ) (35 осіб, 51,5 %), захворювання серцево-судинної системи (17 осіб, 25,0 %), алергічні реакції (14 осіб, 20,5 %), загострення хронічних запальних захворювань (29 осіб, 42,7 %). Загальна питома вага ризиків щодо обтяжності анамнезу склала 3,7 з розрахунку на одну особу.

При проведенні мікробіологічних досліджень у пацієнтів з КС на тлі ППВО із порожнини рота було ідентифіковано 56 штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida*: у 41 пацієнта виділений один ізолят *C. albicans*, у трьох - асоціація *C. albicans* і *C. krusei*; у трьох – асоціація *C. albicans* і *C. tropicalis*, в трьох інших - ізольована монокультура *C. tropicalis*. Головна мікробіота у порожнині рота представлена дріжджоподібними грибами роду *Candida*: *Candida albicans* і коагулазопозитивним стафілококом (*S. aureus*) і стрептококом (*S. anginosus*). *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli* формували додаткову мікробіоту порожнини рота. Випадкова мікробіота представлена переважно автохтонними облигатними і рідше факультативними таксонами – бактероїдами роду *Lactobacillus*, стрептококами (*S. mutans*, *S. mitis*), *N. lactamica*, *P. vulgaris*, *C. krusei*, а також бактеріями роду *Bacteroides*, *Prevotella*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* і *C. tropicalis*. Перерозподіл таксонів головної, додаткової та випадкової мікробіоти порожнини рота у

пацієнтів з КС на фоні ППВО обумовлений елімінацією із біотопу переважно автохтонних облигатних і факультативних мікроорганізмів та колонізацією порожнини рота патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами. Поява КС на фоні ППВО сприяла елімінації із порожнини рота важливих за представництвом бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (60%), *S. Salivarius* (72%), *S. eguisimilis*, *S. hofmanni*, що знизило бар'єрну функцію СОПР і сприяло колонізації СОПР патогенами для біотопу (*S. anginosus*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. proteus*, *S. faecalis*, *E. Coli*) та умовно патогенними (*S. haemolitions*, *P. aeruginosa*), ентеробактеріями роду *Proteus* і дріжджоподібними грибами роду *Candida* (*C. albicans*), які стали етіологічними чинниками КС.

Дефіцит бактерій роду *Lactobacillus* становив 59,5 % та елімінація бактерій роду *Bifidobacterium*. Визначено дефіцит *S. salivarius* на 86,6 % та елімінацію *S. eguisimilis*. Популяційний рівень *S. epidermidis* знизився на 44,9 %, а *N. Lactamica* – на 25,9 %. Одночасно підвищився популяційний рівень патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів: *C. albicans* досяг високого рівня ( $4,05 \pm 0,19$  lg КУО/мл), зріс популяційний рівень у *C. tropicalis* – на 43,2 %, *C. krusei* – на 28,1 %, *P. mirabilis* – на 40,5 %. Незмінним залишився популяційний рівень бактерій роду *Bacteroides*, *S. mutans*, *S. mitisma*. Бактерії, які колонізували порожнину рота, мали високий популяційний рівень: *S. pyogenes* –  $6,65 \pm 0,24$  lg КУО/мл, *S. anginosus* –  $5,37 \pm 0,21$  lg КУО/мл, *S. faecalis* –  $4,38 \pm 0,24$  lg КУО/мл, *S. aureus* –  $5,19 \pm 0,42$  lg КУО/мл, *P. aeruginosa* –  $4,29 \pm 0,18$  lg КУО/мл. Вказані зміни у більшості таксонів призводили до порушень домінуючого положення таксону у мікробіоценозі.

У практично здорових людей у порожнині рота домінуюче положення посідали *S. Salivarius* і бактерії роду *Lactobacillus* з коефіцієнтом кількісного домінування – відповідно 175,05 і 107,34, інші мікроорганізми мали менший коефіцієнт, що засвідчило провідне значення стрептококів і лактобактерій у нормобіоценозі порожнини рота.

Домінуючим мікроорганізмом СОПР у пацієнтів з КС на тлі ППВО виявлено *C. albicans*. Друге місце посіли *S. aureus* і *S. anginosus*, які у здорових осіб практично не зустрічалися. Домінуюча роль у мікробіоценозі *S. salivarius* знижувалася у 11,6 рази, лактобактерій – у 14,4 рази, *N. lactamica* – у 8,4 рази, *S. epidermidis* – на 37,6%, *S. mitisma* – на 47,6%, *C. krusei* – на 48,4%. На фоні ППВО підвищилося домінуюче значення патогенних мікроорганізмів мірабіозного протея – на 84,6%, *C. tropicalis* – у 2,26 рази. Таксономічний склад і популяційний рівень мікроорганізмів за ППВО регулювався *C. albicans*, *S. aureus*, *S. anginosus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. haemolitions* та ін. умовно патогенними мікроорганізмами, а регулятивна функція автохтонних облигатних мікроорганізмів суттєво знизилася і в більшості випадків була мінімальною. При тому регулююча активність лактобактерій у формуванні мікробіоценозу

порожнини рота у хворих на КС знизилася у 36 разів, бактероїдів – у 2,25 рази, *S. salivarius* – у 18,7 рази, *S. mutans* – у 1,5 рази, *S. mitis* – у 3 рази, *S. epidermidis* – у 2,4 рази, *N. Lactamica* – у 9 рази, зростала у 2 рази регулююча функція *C. tropicalis*.

Результати дослідження популяційного рівня і визначення мікроекосистеми «макроорганізм-мікробіон» порожнини рота у пацієнтів, хворих на ЦД, показали дефіцит автохтонних облигатних і факультативних бактерій. Дефіцит бактерій роду *Lactobacillus* у порожнині рота хворих на ЦД досягав 28,9 %, *S. salivarius* – 25,7 %, *S. mutans* – 10,5 %, підвищувався (на 10,4 %) популяційний рівень у *S. mitis*. У всіх інших випадках достовірних кількісних змін таксонів бактерій не встановлено. Виявлена тенденція до зниження рівня автохтонних випадкових мікроорганізмів і тенденція до зростання рівня бактерій роду *Prevotella*, *S. sanguinis*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *P. mirabilis*, *C. krusei*.

Кількісне домінування бактерій роду *Lactobacillus* знижувалося у 5,0 рази, *S. salivarius* – у 2,4 рази, *S. mutans* – у 2,1 рази, *S. mitis* – на 12,9 %, *S. sanguinis* – у 3,1 рази, *S. epidermidis* – на 4,5 %, *N. lactamica* – у 2,7 рази, *C. hofmanii* – на 99,2 %, *C. krusei* – на 98,8 %, *P. mirabilis* – у 3,4 рази.

Домінуюче положення зайняли бактерії: *S. anginosus*, *S. aureus*, бактероїди, *S. pyogenes*. У осіб, хворих на ЦД, регулююча роль лактобактерій знизилася у 3,6 рази, *S. salivarius* – у 2,15 рази, *S. mutans* – у 3 рази, *S. mitis* – на 50 %, *N. lactamica* – у 2,25 рази, *C. hofmanii* – на 33,3 %.

Аналіз імунологічних показників пацієнтів основної групи показав зростання лейкоцитарного коефіцієнта на 35,2 % ( $p < 0,05$ ), зниження індексу нейтрофільного зсуву на 30,5 % ( $p < 0,05$ ). На 30,3 % зростав ЛП і знижувався індекс алергізації (на 34,5 %). Неспецифічна резистентність знизилася на 34,8 %, імунна – на 35,3 %. Порівняно з пацієнтами, хворими на ЦД, кількість лейкоцитів зростала на 18,2 % ( $p < 0,05$ ), а порівняно із пацієнтами контрольної групи абсолютна кількість лейкоцитів мала тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ).

У пацієнтів з ППВО встановлена тенденція до зниження відносної кількості загальних Т-лімфоцитів ( $CD^{3+}$ ) на 10,7 % ( $p < 0,05$ ), проліферативної здатності на неспецифічний стимулятор (ФГА) на 16,5 % ( $p < 0,05$ ) та  $CD^{4+}$  лімфоцитів на 33,4 % і зростання відносної кількості  $CD^{8+}$  лімфоцитів на 19,2 %, проліферативної здатності Т-лімфоцитів у 3,19 рази, лейко-Т-клітинного індексу – на 33,3 %, що підтверджено дефіцитом загального пулу Т-лімфоцитів та імунологічного коефіцієнту (на 17,4 %) і засвідчило формування набутого імунодефіцитного стану за клітинним типом, що підтверджено зниженням на 62,6 % імунорегуляторного індексу і порушенням процесів автономної саморегуляції у системі імунітету. Спостерігалася зростання відносної кількості В-лімфоцитів ( $CD^{20+}$ ) на 46,5 %, проте їх загальна

функціональна здатність знизилася на 5,6 %. Негативним виявилось зниження на 33,2 % рівня Ig G, який виконує основну захисну роль у протипіфекційному захисті і має прогностичну значимість. Зростала концентрація Ig M (на 53,8 %) та Ig A (на 81,4 %), що підтвердило наявність антигенів.

За умов кандидозу СОПР на фоні ППВО достовірно зростала фонова концентрація цитокінів Th1-профіля (INF- $\gamma$  в 2,7 рази, TNF- $\alpha$  в 3,5 рази, IL-2 в 3,3 рази, IL-6 і IL-12 в 2,1 рази) і знижувався рівень цитокінів Th2-профіля (IL-4 на 33,8 %, IL-5 на 42,6 %), IL-10 та IL-17 мали тенденцію до зниження, що свідчило про наявність дисбалансу імунного гомеостазу, який сприяв виникненню КС і створював умови для прогресування захворювання.

Таким чином, встановлено, що за всіма досліджуваними показниками стану імунної системи спостерігалися достовірні відхилення у пацієнтів основної групи і групи порівняння від показників пацієнтів контрольної групи, що свідчить про нестабільність імунного гомеостазу, що, в свою чергу, призводить до хронізації кандидозу СОПР.

Дослідження, проведені після лікування, показали високу ефективність запропонованого лікування КС у пацієнтів з ППВО, що підтверджується динамікою скарг хворих та клінічних проявів захворювання. Так, одразу після проведеного лікування переважна більшість осіб основної групи відмічала припинення болю, зникнення печіння слизової оболонки, значне полегшення прийому їжі. Повна відсутність скарг була у 86,2 % осіб основної групи, тоді як у групі порівняння тільки 55,6 % пацієнтів не мали жодних скарг ( $p < 0,05$ ). В основній групі не було пацієнтів з негативною динамікою лікування, тоді як в групі порівняння були 2 пацієнти (11,1 %), в котрих скарги після проведеного лікування не стали меншими.

Що стосується клінічних проявів КС, то вони повністю зникли у 90,8 % осіб основної групи та у 50,0 % осіб групи порівняння, що було на 40,8 % більше. Не дивлячись на те, що у 1-го хворого основної групи клінічна картина майже не змінилася під впливом проведеного лікування, проте суттєвих скарг пацієнт не пред'являв. Кількість осіб із значним зменшенням клінічних проявів КС в основній групі була на 31,2 % більше ніж в групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Клінічні дослідження, проведені через 1 рік після лікування, підтверджують ефективність запропонованого ЛПК. Так, 72,3 % пацієнтів основної групи фіксували значне покращення стану, що проявлялося у відсутності рецидиву КС протягом року. У групі порівняння цей показник склав 44,4 %, що було на 27,9 % меншим ( $p < 0,05$ ). 18,5 % осіб основної групи фіксували меншу тривалість рецидиву КС й більш легкі клінічні прояви під час рецидиву захворювання.

Розроблений і запропонований комплекс лікувальних заходів щодо КС у пацієнтів на фоні ППВО сприяв на 45,5% відновленню бактерій *Lactobacillus*,

контамінації *S. salivarius* та *S. Eguisimilis* - на 66,5%, підвищенню рівня *S. epidermidis* - на 64,9%, а *N. Lactamica* – на 35,9%. Знизився рівень (*C. albicans*) до ( $2,05 \pm 0,15$  Ig КУО/мл), *C. tropicalis* - на 23,5%, *C. kruseri*, а *P. mirabilis* – елімінували з порожнини рота. Одночасно зростала відносна кількість Т-лімфоцитів (CD3+) на - 8,6%, відносна кількість CD4+ на - 10,5% і знизилася Ркількість CD8+ лімфоцитів - на 22,4%, при тому лейко-Т-клітинний індекс знизився на 20%.

Дослідження мікрофлори СОПР в осіб, хворих на ЦД, після застосування комплексної терапії показали наявність бактерій роду *Bifidobacterium*, *S. episimilis*, *C. tropicalis* у порожнині рота, яких не виявлено до лікування. Значно підвищився рівень ізолятів автохтонних облигатних і факультативних таксонів мікробіоти (*S. salivarius* – на 32,0 %). Частота зустрічаємості бактерій роду *Lactobacillus* зросла у 2,5 рази, *Bacteroides* – на 25 %, *N. Lactamica* – у 2,3 рази, *S. hofmanii* на 35 %.

Зростання рівня автохтонних облигатних і факультативних, фізіологічно корисних мікроорганізмів у даної категорії осіб в процесі комплексного лікування призводило до масивної елімінації з порожнини рота патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів: *S. anginosus*, *S. pyogenes*, *S. pneumonia*, коагулазопозитивних стафілококів (*S. aureus*), псевдомонад (*P. aeruginosa*), умовно патогенних для біотопу ентеробактерій (*E. coli*, *P. mirabilis*). Вказані зміни призводили до порушень таксономічного складу і мікроекологічних показників та виникнення нового таксономічного складу мікробіоти порожнини рота у пацієнтів, хворих на ЦД, де створилися нові умови для росту і проліферації автохтонних облигатних, фізіологічно корисних мікроорганізмів.

Таким чином, застосування запропонованого комплексного лікування кандидозу СОПР у осіб з ППВО та ЦД призводить до зменшення або повного зникнення скарг хворих, значного покращення їх клінічного стану, нормалізації мікробіоценозу порожнини рота та імунологічного стану пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано нове наукове вирішення завдання, пов'язаного з підвищенням ефективності лікування та профілактики рецидивів кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з початковими порушеннями вуглеводного обміну та цукровим діабетом типу 2 шляхом розробки, впровадження та оцінки ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів.

1. Показано, що у 100 % пацієнтів з початковим порушенням вуглеводного обміну діагностується кандидоз слизової оболонки порожнини рота, серед пацієнтів з компенсованим цукровим діабетом типу 2 кількість осіб з кандидозом СОПР склала 8 %. Групу підвищеного ризику щодо виникнення



кандидозного стоматиту в осіб з початковими порушеннями вуглеводного обміну складають пацієнти з обтяженим соматичним анамнезом: порушеним обміном речовин (72,0 %), захворюваннями органів травлення (61,7 %), органів дихання (51,4 %), хронічними захворюваннями інфекційного генезу (42,6 %), за яких загальна питома вага ризиків обтяжності склала 3,7 на одну особу.

2. Головна мікробіота у порожнині рота у осіб з кандидозним стоматитом на фоні початкового порушення вуглеводного обміну представлена дріжджоподібними грибами роду *Candida albicans*, *S. aureus* і *S. anginosus*. Бактерії *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli* формують додаткову мікробіоту порожнини рота. Перерозподіл таксонів головної, додаткової та випадкової мікробіоти у пацієнтів даної групи зумовлений елімінацією із біотопу бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (60,0 %), *S. Salivarius* (72,0 %), *S. eguisimilis*, *S. Hofmanni* і колонізацією СОПР патогенними для біотопу (*S. anginosus*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. proteus*, *S. faecalis*, *E. Coli*) і умовно патогенними (*S. haemolitions*, *P. aeruginosa*) бактеріями, ентробактеріями роду *Proteus* і дріжджоподібними грибами *C. albicans*.

3. Зростання рівня і патогенної активності *C. albicans* ( $4,05 \pm 0,19$  lg КУО/мл), *C. tropicalis* на 43,2 %, *C. krusei* – на 28,1 %, *P. mirabilis* – на 40,5 %, які формують кандидозне ураження СОПР на фоні початкового порушення вуглеводного обміну, відбувається завдяки дефіциту (*Lactobacillus* на 59,5 %, *S. salivarius* – на 86,6 %), зниженню популяційного рівня *S. epidermidis* на 44,9 %, а *N. Lactamica* – на 25,9 % з одночасним підвищенням рівня патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, що призводить до суттєвої дестабілізації мікробіоценозу, за яких підвищується домінуюча активність умовно патогенних дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*), *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. Haemoliticus* та *E. coli*.

4. Кандидоз слизової оболонки порожнини рота у осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну супроводжується низькою функцією неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту (зниження фагоцитарної активності лейкоцитів на 16,4 %, зростання бактеріцидної активності на 57,9 % та імунологічного коефіцієнту на 85,9 %), набутого імунодефіцитного стану за клітинним типом зі зниженням відносної кількості CD4+ -лімфоцитів на 33,4 % і зростанням CD8+ на 19,2 %, CD20+ на 46,5 % і концентрації IgM (на 53,8 %) та IgA (на 81,4 %).

5. Підтверджено високу ефективність запропонованого комплексу заходів щодо кандидозного стоматиту у пацієнтів з початковим порушенням вуглеводного обміну, що підтверджується динамікою скарг хворих (зменшення на 30,6 % при співставленні з групою порівняння), динамікою клінічних

проявів (зменшення на 40,8 % відповідно), відсутністю рецидивів захворювання у 72,3 % пацієнтів протягом 1 року.

6. Розроблений комплекс лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів на фоні початкового порушення вуглеводного обміну сприяв зниженню на 45,5 % дефіциту бактерій *Lactobacillus*, контамінації *S. salivarius* та *S. Eguisimilis* на 66,5 %, підвищенню рівня *S. epidermidis* – на 64,9 %, а *N. Lactamica* – на 35,9 %. Рівень (*C. albicans*) досяг низького рівня ( $2,05 \pm 0,15$  lg КУО/мл), *C. tropicalis* знизився на 23,5 %, *C. krusei*, а *P. mirabilis* – елімінували. При тому зростала відносна кількість Т-лімфоцитів (CD3+) на 8,6 %, відносна кількість CD4+ на 10,5 % і знизилася кількість CD8+ лімфоцитів – на 22,4 %, при тому лейко-Т-клітинний індекс знизився – на 20 %.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтів з початковим порушенням вуглеводного обміну слід віднести до високої групи ризику щодо виникнення кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота, що вимагає підвищення якості його профілактики, діагностики і комплексного лікування з корекцією вуглеводного обміну і моніторингового спостереження у лікаря-ендокринолога.

2. Для комплексного лікування кандидозного стоматиту у пацієнтів з початковим порушенням вуглеводного обміну рекомендовано наступний комплекс заходів:

- дієтотерапія (обмеження вуглеводистої їжі, білково-рослинний раціон);
- протигрибкова терапія («Флюконазол», по 150 мг 1 раз на добу впродовж 7 днів з продовженням терапії по 150 мг 1 раз через добу впродовж 14 днів);
- детоксикаційна терапія («Інуган», по 2 капсули двічі на добу за 30 хв. до прийому їжі протягом 4-х тижнів);
- пробіотична терапія (мультипробіотик «Сімбітер», по 1 пакетик 2 рази на добу під час або після прийому їжі протягом 4 тижнів);
- вітамінотерапія («АлфаВіт Діабет», під час їжі по 1 табл. кожного виду 1 раз на добу)
- сенсibiliзуюча терапія («Еріус», по 1 табл. 1 раз на добу);
- місцево: зубний еліксир «Лізоמוкоїд» (1 ч.л. еліксиру на ¼ склянки води, полоскання порожнини рота 2 рази на день).

3. Для профілактики рецидивів кандидозу слизової оболонки порожнини рота із закріпленням результатів лікування у осіб з первинним порушенням вуглеводного обміну рекомендовано застосуванням «Інугану» впродовж трьох місяців, повторного прийому «Сімбітеру» через один і три місяці впродовж місяця.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кленовська С.В. Порівняльні аспекти перебігу кандидозного стоматиту у пацієнтів, хворих на цукровий діабет / С.В. Кленовська // East European Science Journal (Польща). – 2018. – № 9 (37), part 2. – С. 22-26.

2. Кленовська С.В. Клінічно-діагностичні паралелі мікроекологічних показників порожнини рота у хворих на кандидозний стоматит на фоні порушень вуглеводного обміну / С.В. Кленовська, С.А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2018. – № 3. – С. 20-27. *Участь здобувача полягає в обстеженні хворих, заборі матеріалу для подальших мікробіологічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Кленовська С.В. Оцінка імунологічних показників у пацієнтів з кандидозним стоматитом на фоні порушень вуглеводного обміну / С.В. Кленовська, С.А. Шнайдер // East European Science Journal (Польща). – 2019. – № 4 (44), part 1. – С. 25-29. *Участь здобувача полягає в обстеженні хворих, заборі матеріалу для подальших імунологічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Кленовська С.В. Особливості змін мікробіоти порожнини рота у пацієнтів, хворих на цукровий діабет / С.В. Кленовська, С.А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2019. – № 2, Т. 32. – С. 29-33. *Участь здобувача полягає в обстеженні хворих, заборі матеріалу для подальших мікробіологічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Кленовська С.В. Ефективність комплексного лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів на фоні порушень вуглеводного обміну / С.В. Кленовська, С.А. Шнайдер // Вісник морської медицини. – 2019. – № 2 (83). – С. 59-64. *Участь здобувача полягає в обстеженні хворих, заборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Кленовська С.В. Кандидозні ураження слизової оболонки порожнини рота: сучасні аспекти епідеміології та патогенезу (огляд літератури) / С.А. Шнайдер, С.В. Кленовська // Інновації в стоматології. – 2016. – № 2 (12). – С.45-50. *Участь здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, аналізі літературних джерел, написанні огляду літератури.*

7. Кленовська С.В. Роль і місце дріжджеподібних грибів роду *Candida* в патогенезі уражень слизової оболонки при лікуванні незнімною ортодонтичною апаратурою (огляд літератури) / С.А. Шнайдер, С.В. Кленовська // The Unity of Science (medical sciences) (Австрія). – 2016. - № 8 (August). – С. 130-134. *Участь здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, аналізі літературних джерел, написанні огляду літератури.*

8. Шнайдер С.А. Стан клітинного імунітету у хворих на хронічний кандидоз слизової оболонки порожнини рота в осіб з початковим порушенням

вуглеводного обміну / С.А. Шнайдер, С.В. Кленовська // Інновації в стоматології (Досягнення науки і практики в стоматології : наук.-практ. конф. в рамках VI (XIII) з'їзду Асоціації стоматологів України, м. Одеса, 23-24 жовтня 2014 р.: тези доповідей м.). – 2014. – № 3 (5). – С.190-191. *Участь здобувача полягає в обстеженні хворих та проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних лабораторних досліджень, написанні тез.*

9. Кленовська С.В. Особливості перебігу кандидозного стоматиту у пацієнтів, хворих на цукровий діабет / С.В. Кленовська // Ендокринна патологія в віковому аспекті : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 22-23 листопада 2018 р.: тези допов. – Харків, 2018. – С. 56-57.

## АНОТАЦІЯ

**Кленовська С.В. Діагностика та лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота в осіб з цукровим діабетом типу 2.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України». – Одеса, 2019.

Дисертацію присвячено підвищенню ефективності комплексного лікування і профілактики рецидивів кандидозного стоматиту у пацієнтів з початковими порушеннями вуглеводного обміну і цукровий діабет типу 2.

Розроблено нові підходи для діагностики та лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у хворих з початковим порушенням вуглеводного обміну на основі застосування мікробіологічних, імунологічних і молекулярно-генетичних методів дослідження.

Вперше окреслена роль початкового порушення вуглеводного обміну в маніфестації кандидозу слизової оболонки порожнини рота і частоті рецидивів кандидозного ураження.

Для комплексної терапії кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози та хворих на цукровий діабет розроблено спосіб лікування кандидозного стоматиту та доведено його ефективність.

**Ключові слова:** кандидоз, порушення вуглеводного обміну, слизова оболонка порожнини рота, мікробіота, імунітет, діагностика, лікування, профілактика.

## АННОТАЦИЯ

**Кленовская С.В. Диагностика и лечение кандидоза слизистой оболочки полости рта у людей с сахарным диабетом типа 2.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины».- Одесса, 2019.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности комплексного лечения и профилактики рецидивов кандидозного стоматита (КС) у пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена и сахарным диабетом типа 2.

Разработаны новые подходы к диагностике и лечению кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных с начальным нарушением углеводного обмена на основе применения микробиологических, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Впервые очерчена роль начального нарушения углеводного обмена в манифестации кандидоза слизистой оболочки полости рта и частоте рецидивов кандидозного поражения.

Установлено, что главная микробиота в полости рта у пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена представлена дрожжеподобными грибами рода *Candida* и *S. anginosus*. *S. epidermididis*, *S. faecalis*, *E. coli* формировали дополнительную микробиоту полости рта. Случайная микробиота представлена преимущественно автохтонными облигатными и реже факультативными таксонами - бактероидами рода *Lactobacillus*, стрептококками (*S. mutans*, *S. mitisma*), *N. lactamica*, *P. vulgaris*, *C. kruseri* и бактериями рода *Bacteroides*, *Prevotella*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *C. tropicalis*. Перераспределение таксонов у пациентов с КС на фоне нарушений углеводного обмена обусловлен элиминацией из биотопа автохтонных облигатных и факультативных микроорганизмов и колонизацией полости рта патогенными и условно патогенными микроорганизмами.

Доведено, что повышению уровня кандидоза способствовало нарушение углеводного обмена. Развитие кандидоза СОПР обусловлено персистенцией патогенных и условно патогенных микроорганизмов, которые достигли высокого уровня на фоне усугубления иммунодефицитного состояния по клеточному типу: угнетение Т-клеточной активности, снижения синтеза Ig G, повышения уровней Ig M и Ig A и синтеза провоспалительных цитокинов. Проллиферативная способность Т-лимфоцитов снизилась у 3,19 раза, лейко-Т-клеточного индекса – на 33,3 %, иммунологического коэффициента – на 17,4 % и свидетельствовало о формировании приобретенного иммунодефицитного состояния. На 62,6 % снижался уровень иммунорегуляторного индекса и нарушались процессы автономной саморегуляции, что способствовало распространению кандидоза.

Для комплексной терапии кандидоза слизистой оболочки полости рта у

пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и больных сахарным диабетом разработан способ лечения кандидозного стоматита и доказана его эффективность.

**Ключевые слова:** кандидоз, нарушения углеводного обмена, слизистая оболочка полости рта, микробиота, иммунитет, диагностика, лечение, профилактика.

## ANNOTATION

**Klenovska S.V. Diagnosis and treatment of candidiasis of the oral mucosa in people with type 2 diabetes.** – As s manuscript.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences in specialty 14.01.22 – stomatology. – State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, 2019.

The dissertation is devoted to increase of efficiency of complex treatment and prevention of relapses of candidiasis stomatitis in patients with initial disorders of carbohydrate metabolism and type 2 diabetes mellitus.

New approaches have been developed for the diagnosis and treatment of candidiasis of the oral mucosa in patients with initial disorders of carbohydrate based on the use of microbiological, immunological and molecular-genetic methods of research.

The role of initial carbohydrate metabolism disorder in the manifestation of oral mucosa candidiasis and the incidence of recurrent candidiasis were first outlined.

For the complex therapy of candidiasis of the oral mucosa in patients with impaired glucose tolerance and patients with diabetes, a method of treatment of candidiasis stomatitis was developed and its effectiveness was proved.

**Key words:** candidiasis, disorders of carbohydrate metabolism, oral mucosa, microbiota, immunity, diagnosis, treatment, prevention.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГІ	- гігієнічний індекс
ІФА	- імуноферментний аналіз
КС	- кандидозний стоматит
КУО	- колонії утворюючі одиниці
ЛІ	- лейкоцитарний індекс інтоксикації
ППВО	- початкові порушення вуглеводного обміну
СОПР	- слизова оболонка порожнини рота
ЦД	- цукровий діабет