

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА
ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

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

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ С.В. Кленовська

Науковий керівник: Шнайдер Станіслав Аркадійович, доктор медичних
наук, професор

Одеса – 2019

АНОТАЦІЯ

Кленовська С.В. Діагностика та лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота в осіб з цукровим діабетом типу 2. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

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 досягнення поставленої мети й реалізації завдань роботи було проведено комплекс клініко-лабораторних досліджень: загальноклінічне обстеження хворих (скарги, анамнез захворювання, анамнез життя), клінічні, лабораторні, біохімічні, мікробіологічні, імунологічні, статистичні методи дослідження.

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 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 100 % пацієнтів з ППВО. У контрольній групі ГІ склав $0,57 \pm 0,06$ бали та був меншим в 2,8-3,5 разів ніж в групах дослідження ($p < 0,01$). 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 меншої 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.

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. epidermididis*, *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. Hofmannti* 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*.

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*.

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 ЛШ 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 (CD3+) на 10,7 % ($p < 0,05$), проліферативної здатності на неспецифічний стимулятор (ФГА) на 16,5 % ($p < 0,05$) та CD4+ лімфоцитів на 33,4 % і зростання відносної кількості CD8+ 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. Спостерігалось зростання відносної кількості В-лімфоцитів (CD20+) 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 протиінфекційному 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 фонові концентрація цитокінів Th1-профіля (INF- γ в 2,7 рази, TNF- α 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.

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.

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 пацієнта (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 не змінилася під впливом проведеного лікування, проте 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 пропонованого 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 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 ($2,05 \pm 0,15 \text{ lg КУО/мл}$), *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 %.

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.

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

ANNOTATION

Klenovskaya S.V. Diagnosis and treatment of candidiasis of the oral mucosa in people with type 2 diabetes. – Qualifying scientific work. Manuscript.

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

In total, 148 individuals aged 29 to 38 years participated in the studies, of which 68 were patients with initial disorders of carbohydrate metabolism (core group), 50 patients with type 2 CD, compensated form (comparison group), and 30 practically healthy controls.

All patients with endocrinological pathology were consulted, examined and treated at the Odessa Regional Endocrinological Dispensary Clinical Hospital of Odessa Regional Council. Clinical examination of patients and treatment of dental pathology was carried out at the ONMedU University Clinic.

To achieve this goal and to achieve the objectives of the work, a complex of clinical and laboratory studies was conducted: general clinical examination of patients (complaints, medical history, medical history), clinical, laboratory, biochemical, microbiological, immunological, statistical methods of research.

An in-depth clinical and laboratory examination of patients with disorders of carbohydrate metabolism showed that all 68 people in the main group with initial disorders of carbohydrate metabolism revealed candidiasis of oral mucosa. Of the 50 patients in the comparison group who suffered from compensated and subcompensated diabetes, candidiasis stomatitis was observed in only 4 (8.0%).

Among the surveyed patients with COP, the number of women prevailed in the background of initial disorders of carbohydrate metabolism: 42 (61.8%)

women and 26 (38.2%) men, which may be related to more frequent seeking of women for medical help.

Localization of candidiasis lesions on oral mucosa in patients with initial disorders of carbohydrate metabolism were most often observed: glossitis (63.2%) and stomatitis (17.6%), less frequently - palatinitis (7.3%) and mixed localizations - glossitis with angular cheilitis (4.4 %). Other localizations of candidiasis were encountered in isolated cases and were relatively mild. In clinical course, acute course of COP was observed in 38 (55.8%) patients, chronic - in 30 (44.1%) patients. Acute COP was more common in the atrophic form (19 patients, 27.9%), chronic - in the form of hyperplastic form (22 patients, 32.3%).

The oral hygiene level of persons with initial disorders of carbohydrate metabolism was 27.1% worse than in patients with diabetes mellitus (Green-Vermilion GI 2.02 ± 0.06 points and 1.59 ± 0.06 points, respectively, $p < 0.05$), which can be explained by the soreness during hygienic measures due to the presence of clinical manifestations of oral mucosa candidiasis in 100% of patients with initial disorders of carbohydrate metabolism. In the control group, GI was 0.57 ± 0.06 points and was 2.8-3.5 times lower than in the study groups ($p < 0.01$). 28 (41.2%) patients with PPV were regularly looked after by the oral cavity, 30 (44.1%) patients were irregularly treated, and 10 (14.7%) persons almost did not care.

Regarding the functional activity of the salivary glands, it was reduced in both patients with initial disorders of carbohydrate metabolism and patients with diabetes compared with the control group (1.7-2 times). The rate of unstimulated salivation was 0.31 ± 0.01 ml / min. and 0.36 ± 0.05 ml / min. accordingly, there were no intergroup differences ($p > 0.05$). The rate of stimulated salivation in the carbohydrate metabolism groups was smaller than the control group 1.4-1.8 times ($p < 0.05$) and had intergroup differences: in patients with initial disorders of carbohydrate metabolism, my study was 24.2% lower (0.91 ± 0.07 ml / min) than in the group of patients with diabetes (1.20 ± 0.17 ml / min, $p_1 < 0.05$).

In patients with initial disorders of carbohydrate metabolism, the

examination showed the most pronounced clinical signs of xerostomia of the oral mucosa. Patients complained of a dry mouth, heartburn, pain in the mouth when eating, sometimes bleeding gums.

The rating analysis of the influence of risk factors on the development of CS in patients with EIA revealed the most significant factors: the use of antibiotics (24 people, 35.3%) and hormonal agents (18 people, 26.5%), the presence of urogenital diseases, mainly in persons female (17 people, 25.0%), use of birth control hormones (19 people, 27.9%); exacerbation of various forms of chronic diseases (26 people, 38.2%).

With regard to somatic diseases, the following most significant factors were identified: diseases of the digestive system (42 persons, 61.8%), ENT-organs and respiratory organs (including SARS) (35 persons, 51.5%), heart disease, vascular system (17 people, 25.0%), allergic reactions (14 people, 20.5%), exacerbation of chronic inflammatory diseases (29 people, 42.7%). The total proportion of anamnesis risks was 3.7 per person.

The main microbiota in the mouth in individuals with candidiasis stomatitis on the background of the initial disturbance of carbohydrate metabolism is represented by yeast fungi of the genus *Candida albicans*, *S. aureus* and *S. anginosus*. Bacteria of *S. epidermitidis*, *S. faecalis*, *E. coli* form an additional microbiota of the oral cavity. Redistribution of taxa of the major, additional and incidental microbiota in patients of this group is caused by elimination from the biotope of bacteria of the genus *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (60.0%), *S. Salivarius* (72.0%), *S. eguisimilis*, *S. Hofmannti* and colonization for oral mucosa biotopes (*S. anginosus*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. proteus*, *S. faecalis*, *E. Coli*) and conditionally pathogenic (*S. haemolitions*, *P. aeruginosa*) bacteria, Entrobacteria of the genus *Proteus* and yeast fungi of *C. albicans*.

Increase in the level and pathogenic activity of *C. albicans* (4.05 ± 0.19 lg CFU / ml), *C. tropicalis* by 43.2%, *C. kruseri* by 28.1%, *P. mirabilis* by 40.5% , which form a candidal lesion of oral mucosa against the background of the initial disturbance of carbohydrate metabolism, occurs due to a deficit (*Lactobacillus* by

59.5%, *S. salivarius* - by 86.6%), a decrease in the population level of *S. epidermidis* by 44.9%, and *N. Lactamica* - by 25.9% with simultaneous increase in the level of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms, which leads to significant destabilization of microbiocenosis, in which the dominant activity of conditionally pathogenic yeast is increased fungi of the genus *Candida* (*C. albicans*), *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. Haemoliticus* and *E. coli*.

Analysis of the immunological parameters of patients in the main group showed an increase in leukocyte factor of 35.2% ($p < 0.05$), a decrease in the index of neutrophil shift by 30.5% ($p < 0.05$). The LII increased by 30.3% and the allergy index declined (by 34.5%). Non-specific resistance decreased by 34.8%, immune resistance by 35.3%. Compared with patients with diabetes, the number of leukocytes increased by 18.2% ($p < 0.05$), and compared with patients in the control group, the absolute number of leukocytes tended to decrease ($p > 0.05$).

Patients with initial disorders of carbohydrate metabolism showed a tendency to decrease the relative number of total T lymphocytes (CD3 +) by 10.7% ($p < 0.05$), proliferative ability to nonspecific stimulator (PHA) by 16.5% ($p < 0.05$) and CD4 + lymphocytes by 33.4% and an increase in the relative number of CD8 + lymphocytes by 19.2%, proliferative ability of T-lymphocytes by 3.19 times, leukemia-T-cell index - by 33.3%, which is confirmed by the deficit of the total pool of T -lymphocytes and immunological factor (by 17.4%) and confirmed the formation of acquired immunodeficiency state by cell type, which is confirmed by the 62.6% immunoregulatory index and impaired autonomic self-regulation in the immune system. There was an increase of relative B-lymphocyte count (CD20 +) by 46.5%, but their overall functional capacity decreased by 5.6%. Negative was a decrease of 33.2% of the level of Ig G, which plays the main protective role in anti-infective protection and has prognostic significance. The concentration of Ig M (by 53.8%) and Ig A (by 81.4%) increased, which confirmed the presence of antigens.

Under the conditions of candidiasis of oral mucosa, the background concentration of Th1-profile cytokines (INF- γ 2.7-fold, TNF- α 3.5-fold, IL-2 3.3-

fold, IL-6 and IL-12 significantly increased) 2.1-fold) and Th2-profile cytokine levels decreased (IL-4 by 33.8%, IL-5 by 42.6%), IL-10 and IL-17 tended to decrease, indicating an imbalance immune homeostasis, which contributed to the emergence of COP and created the conditions for the progression of the disease.

Thus, it was found that for all the studied indicators of the immune system, there were significant deviations in the patients of the main group and the comparison group of patients of the control group, indicating the instability of immune homeostasis, which, in turn, leads to the chronicity of SOPD candidiasis.

For complex therapy of oral mucosa candidiasis in patients with impaired glucose tolerance and patients with diabetes mellitus, a method of treatment of candidiasis stomatitis is provided, which provides diet therapy, vitamin therapy, use of antifungal, detoxifying and sensitizing antibiotics. immunostimulatory action.

Post-treatment studies have shown the high efficacy of the proposed treatment of CS in patients with EIA, as evidenced by the dynamics of patient complaints and clinical manifestations of the disease. So, right after the treatment, the vast majority of the people in the main group noted the cessation of pain, the disappearance of the mucous membrane of the mucosa, a significant relief of food intake. 86.2% of the main group had no complaints, whereas only 55.6% of patients in the comparison group had no complaints ($p < 0.05$). In the main group there were no patients with negative dynamics of treatment, while in the comparison group there were 2 patients (11.1%), in which complaints after the treatment did not become smaller.

With regard to the clinical manifestations of COP, they completely disappeared in 90.8% of the main group and 50.0% of the comparison group, which was 40.8% more. Despite the fact that in the 1st patient of the main group the clinical picture did not change under the influence of the treatment, but the patient did not show any complaints. The number of individuals with a significant decrease in clinical manifestations of COP in the main group was 31.2% higher than in the comparison group ($p < 0.05$).

Clinical studies conducted 1 year after treatment confirm the effectiveness of the proposed drug. Thus, 72.3% of patients in the main group reported a significant improvement in the condition, which was manifested in the absence of recurrence of COP during the year. In the comparison group, this indicator was 44.4%, which was 27.9% lower ($p < 0.05$). 18.5% of the main group reported a shorter duration of recurrence of COP and milder clinical manifestations during relapse.

The developed complex of treatment of candidiasis of the oral mucosa in patients on the background of the initial disturbance of carbohydrate metabolism contributed to a decrease of 45.5% deficiency of bacteria *Lactobacillus*, contamination of *S. salivarius* and *S. Eguisimilis* by 66.5%, increase of *S. epidermidis* - by 64, 9%, and *N. Lactamica* - 35,9%. The level (*C. albicans*) reached a low level (2.05 ± 0.15 lg CFU / ml), *C. tropicalis* decreased by 23.5%, *C. kruseri*, and *P. mirabilis* eliminated. The relative number of T lymphocytes (CD3 +) increased by 8.6%, the relative number of CD4 + by 10.5% and the number of CD8 + lymphocytes decreased by 22.4%, while the leukemia T-cell index decreased by 20% .

Thus, the use of the proposed complex treatment of oral mucosa candidiasis in individuals with initial disorders of carbohydrate metabolism and diabetes leads to a decrease or complete disappearance of complaints of patients, a significant improvement in their clinical status, normalization of oral microbiocenosis and immunological status of patients.

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

СПИСОК ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА 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.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. СТАН ПРОБЛЕМИ КАНДИДОЗНОГО УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ОСІБ З ПОЧАТКОВИМ ПОРУШЕННЯМ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ.....	26
1.1. Чинники ризику виникнення кандидозу слизової оболонки порожнини рота у осіб з порушенням вуглеводного обміну.....	26
1.2. Діагностичні критерії кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота у осіб при порушенні вуглеводного обміну	33
1.3. Сучасні методи профілактики і лікування кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота у осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну.....	42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
2.1. Дизайн дослідження.....	52
2.2. Клінічні дослідження.....	53
2.3 Клініко-лабораторні методи дослідження	56
2.3.1. Імунологічні методи дослідження.....	56
2.3.2. Біохімічні методи дослідження.....	58
2.3.3. Мікробіологічні методи дослідження.....	58
2.3.4. Молекулярно-генетичні дослідження.....	60
2.4 Характеристика засобів, які були використані для лікування кандидозного стоматиту у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну	61
2.5 Статистична обробка отриманих даних.....	63
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ З ПОЧАТКОВИМ ПОРУШЕННЯМ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ.....	64
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНО-ДІАГНОСТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ МІКРО- ЕКОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ НА КАНДИДОЗНИЙ СТОМАТИТ НА ФОНІ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ	72

4.1. Визначення таксономічного складу та популяційного рівня мікробіоти слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з кандидозним стоматитом на фоні початкових порушень вуглеводного обміну.....	72
4.2. Визначення таксономічного складу, популяційного рівня і мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіон» мікробіоти порожнини рота у пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет.....	82
РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИКА ПОРУШЕНЬ ІМУННОГО ГОМЕОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА КАНДИДОЗНИЙ СТОМАТИТ НА ФОНІ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ.....	97
5.1. Визначення стану імунного захисту у пацієнтів з кандидозним стоматитом на фоні порушень вуглеводного обміну та осіб, хворих на цукровий діабет.....	97
5.2. Визначення ролі Т- клітинного імунітету та рівня цитокінів у пацієнтів з кандидозним стоматитом на фоні порушень вуглеводного обміну та осіб, хворих на цукровий діабет.....	109
Розділ 6. КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗНОГО СТОМАТИТУ У ОСІБ З ПОЧАТКОВИМИ ПОРУШЕННЯМИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ.....	121
6.1 Клініко-лабораторна ефективність комплексного лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота на фоні початкових порушень вуглеводного обміну.....	121
6.2. Визначення впливу комплексного лікування на таксономічний склад, популяційний рівень і мікроекологічні показники екосистеми слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет.....	133
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	143
ВИСНОВКИ	160
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	163
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	164
ДОДАТОК	131

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГІ	- гігієнічний індекс
ГП	- генералізований парадонтит
ІФА	- імуноферментний аналіз
КС	- кандидозний стоматит
КУО	- колонії утворюючі одиниці
ЛІ	- лейкоцитарний індекс інтоксикації
ППВО	- початкові порушення вуглеводного обміну
ПВО	- порушення вуглеводного обміну
ПКТ	- протикандидозна терапія
ПТГ	- порушення толерантності до глюкози
СП	- ступінь імунних порушень
СОПР	- слизова оболонка порожнини рота
СО	- слизова оболонка
ЦД	- цукровий діабет
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів
CD ⁺	- маркери популяції Т- клітин;
Ig A, M, G	- імуноглобуліни класу А, М, G

ВСТУП

Актуальність теми. Незважаючи на темпи розвитку новітніх технологій щодо діагностики і лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота у світі невідомо зростає їх поширеність. Впродовж останніх десятиріч зросла поширеність мікотичних інфекцій. Спостерігається ріст захворювань, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою, зокрема дріжджеподібними грибами роду *Candida* (Павленко ОВ, 2009; Борисенко АВ 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). 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 індуюють експресію бета-дефензину-4 і володіють антимікробною активністю проти мікрофлори порожнини рота, у тому числі кандидозу (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 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 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 облигатних, 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 результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (242 джерела, з яких 88 написано латиницею) та додатку. Дисертація містить 37 таблиць, ілюстрована 15 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СТАН ПРОБЛЕМИ КАНДИДОЗНОГО УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ З ОСІБ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

1.1 Чинники ризику виникнення кандидозу слизової оболонки ротової порожнини у осіб з порушеннями вуглеводного обміну

Невпинне зростання захворювань, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою, зокрема дріжджоподібними грибами роду *Candida*, залишається актуальною проблемою сучасної стоматології. За даними ВООЗ (2015) на грибковий дерматоз страждає кожний четвертий житель Землі і практично в усіх країнах світу суттєво підвищується показник смертності від різноманітних грибкових уражень [1, 2, 9, 11, 16, 20, 52, 74, 75, 78, 96].

Сучасний розвиток фармацевтичної галузі призвів до резистентності грибів роду *Candida* до традиційних антимікотиків, що вимагає розробки нових ефективних антифугальних препаратів, особливо для осіб з вираженим первинним і вторинним імунодефіцитом [13, 24, 59, 87, 104, 115, 125, 127, 150]. Увага фахівців прикута до проблеми коморбідності грибкової інфекції з особливо небезпечними хворобами: резистентними формами туберкульозу, ВІЛ-інфекції, системних захворювань крові, патології травної системи, порушення обміну речовин. У хворих на СНІД кандидозні ураження виявляються у 88% випадків, при тому частіше з'являються рідкісні види кандид - *C.sake*, *C.rugosa* та ін. [10, 36, 63, 72, 74, 76, 82, 127, 133, 138].

Бойков СС і співавт., (2005), Калюжна ЛД і співавт., (2007); зазначають, що грибкові ураження шкіри та її придатків складають близько 95,0% випадків тоді, як ізольовані та поєднанні з іншими ураженнями кандидози СОПР складають 5,0% випадків [11, 35].

За даними епідеміологічних досліджень Європейської конфедерації з медичної мікології, проведених у 18 країнах, частота кандидемій зросла у п'ять разів, а летальність складає 27-55%.

Дослідження ЛВ. Діденко (2006); Кушніренко ІВ (2016) та ін. показали, що кандидози СОПР становлять майже 44% випадків усіх форм кандидозів. Гриби роду *Candida* є сапрофітами слизових оболонок і шкіри з високим рівнем носійства і мають виражену тенденцію до поширення: у минулому столітті кандидоз траплявся у 10 % осіб, далі - зріс до 46 -52 % осіб, на початку третього тисячоліття досяг 60-70% всієї популяції практично здорових осіб [89,132,].

Результати дослідження щодо активного виявлення пацієнтів, які страждають на мікози, засвідчили, що понад 31% дорослого населення страждають на грибкові захворювання [4,7,9,35,45,134-136]. За останні 20 років питома вага грибів роду *Candida* на слизових оболонках орофарингеальної ділянки практично здорових осіб підвищилася з 5,0% до 55,0% осіб. Дана тенденція визнана багатьма науковцями України та зарубіжжя [14, 22, 26, 34,58, 144, 146, 149, 222, 226, 231].

Літературні дані [84,85,86,108,112,139,148,234,238] вказують на інтенсивну циркуляцію *Candida* в акушерських стаціонарах і високий ризик інфікування новонароджених. Рівень грибкових інфекцій у відділеннях інтенсивної терапії становить 17,1% усіх патологій, близько 50% лихоманок у відділеннях онкогематології зумовлені грибами і 7,0% випадків - невизначеного генезу.

Дослідженнями Сафіної МР, (2004), Осипчук НО, (2016), Савичук НО і співавт., (2016) доведена вікова залежність носійства *Candida*, яка зустрічається у 5,0% новонароджених і майже у 10% грудних немовлят, а за даними зарубіжних авторів – у 45% здорових малюків [3,25,153,218]. У дітей старшого віку носійство не перевищує 45-65%, до десятирічного віку його частота сягає рівня здорових дорослих осіб (30-45%) [131].

До перинатальних чинників ризику інфікування новонароджених Ступак О.Г. (2009), Шульженко А.Д. (2017) та ін. відносять: кандидозний кольпіт під час вагітності (68,3%), використання внутрішньоматкових контрацептивів (47,4%), антибіотикотерапію (64,7%), екстрагенітальну (65,3%) та інтранатальну (80,1%) патологію.

Наукові дослідження Медведєвої МБ (2014) показали, що *Candida albicans* є домінуючим видом серед *Candida*-флори при виникненні кандидозу СОПР (74%), значно рідше (13,6%) кандидоз розвивається за наявності інших видів дріжджоподібних грибів даного роду: *C. tropicalis* (18,0%), *C.krusei* (2,8%) *C. quilliermondi* (2,8%). У практично здорових осіб із представників роду *Candida* у складі біотопів виявлено *Candida albicans*, *C.krusei*, *C. tropicalis*, при цьому 63,6% займали *Candida albicans*, 27,7 % - *C.krusei*, 9,09% - *C. tropicalis*, інші види кандид не виявлялися.

Порушенню видового складу мікроорганізмів порожнини рота сприяє низка місцевих (несанована порожнина рота, недостатня гігієна, паління, користування протезами) і загальних чинників (безконтрольна антибіотикотерапія, застосування цитостатиків, променевої терапії, порушення функції ендокринної системи, погрішності харчування і дієти, дисфункція щитоподібної і статевих залоз, гіпо- та авітамінози). Застосування потужних антисептиків (хлоргексидин, триклозан, лістерин) у складі різноманітних засобів гігієни порожнини рота та висока поширеність стоматологічних захворювань також створюють умови для порушення рівноваги екосистеми порожнини рота [6,10,18,19,30,33, 34, 55,61, 233, 239].

Літературні дані [79,180,183,190,215] щодо зростання патогенності грибів роду *Candida*, поширення їх рідкісних видів, появи резистентних штамів до антимікотиків, утворення асоціацій з вірусами та бактеріями є неоднозначними внаслідок імунодефіциту, який створює сприятливі умови для генетичної мінливості грибів роду *Candida* і набуття ними більш агресивних властивостей щодо порушення колонізаційної резистентності порожнини рота.

Поглибленого аналізу потребує вивчення взаємозв'язку між кандидоносійством і захворюванням на кандидоз СОПР, механізмів захисту СОПР, оскільки збудник кандидозу проникає на глибину 4-6 шарів епітелію, що дозволяє грибам протистояти природнім факторам захисту і виживати при застосуванні антисептиків. При тому вважають, що стан бар'єрної функції епітелію СОПР і рівень локального імунітету порожнини рота мають вирішальне значення, особливо у осіб молодого віку, анамнез яких не обтяжений загально-соматичними захворюваннями.

Механізмом виникнення кандидозу є адгезія гриба-збудника до поверхні слизової оболонки, якій максимально сприяють оптимальна температура і підвищена концентрація глюкози у субстраті. Особливу групу ризику щодо мікотичних уражень складають пацієнти з ПВО: в умовах гіперглікемії гриби активно використовують глюкозу для метаболізму і посиленого розмноження, викликаючи патологічні прояви на СОПР [80,83].

Серед півтори сотні відомих видів *Candida* лише 20 видів збудників викликають кандидоз, з яких найчастіше виділяють вісім видів, а лідирують – чотири - *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*. За іншими літературними даними [130,151,154,157] до лідерів відносять *C. krusei* та *C. pseudotropicalis*. *C. albicans* переважно вегетує в асоціації з іншими видами грибів та мікроорганізмів. Значне поширення грибів роду *Candida* та їх сапрофітні властивості щодо СОПР дозволяють їх віднести до умовно патогенної флори.

Науковці [69,76,77,90,92,198,206,208] стверджують, що гідрофобність клітинної поверхні гриба *Candida* в значній мірі визначає вірулентність штаму, специфічність взаємодії між *Candida* та рецепторами клітин хазяїна забезпечується сильним ковалентним зв'язком, а гени родини ALS та HWP1 забезпечують синтез глікопротеїнів, які беруть участь у клітинній адгезії *C. albicans*.

Кандидоз порожнини рота у більшості випадків викликає *C.albicans* і виявляється майже у 60% здорових дорослих осіб, але найчастіше

спостерігається у жінок і курців. Незважаючи, що *C. albicans* визнаний ведучим патогеном при орофарингеальному кандидозі, *non-albicans* різновиди *Candida* стають все більшою проблемою за інвазивного кандидозу. Інші види кандид складають 10 - 20% випадків орального кандидозу. *C.glabrata* переважно трапляється у пацієнтів похилого віку. Значно рідше зустрічається *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, проте остання виявляється майже у 50% грудних дітей – кандидоносіїв.

Численні наукові дослідження показали [95,104,110,112,113-114] участь грибів роду *Candida* у формуванні біоплівки, що пов'язано з підвищеною експресією факторів вірулентності і зниженою чутливістю до антимікробних агентів. Тривале неконтрольоване використання антибіотиків і кортикостероїдів є однією з вагомих причин виникнення КС, призводить до виникнення дисбактеріозу (дисбіозу), чим спричиняє посилений розвиток грибів роду *Candida*. Застосування гормональних препаратів і цитостатиків сприяє зниженню реактивності організму, порушуючи вуглеводний обмін, баланс вітамінів, чим створює сприятливий фон для розмноження грибів. Тому пробіотичній мікрофлорі СОПР відводять одну з провідних ролей у системі антимікробного захисту, від стану якої залежить рівень колонізації патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами.

За фізіологічних умов пробіотичні мікроорганізми складають до 98-99% мікрофлори ротової порожнини, умовно-патогенні - менше 2%, а патогенні - практично відсутні. З розвитком дисбіозу, кількість пробіотичних видів стрімко знижується, а їх місце займають умовно-патогенні (в т.ч. і гриби роду *Candida*) і патогенні мікроорганізми [95,101,116,121,126,161].

За хронічного перебігу кандидозу СОПР [93,97,100,109,168,171] у пацієнтів спостерігається дисбактеріоз порожнини рота III-IV ступенів тяжкості з високим рівнем грибкової та бактеріальної контамінації мікроорганізмів. Зростання питомої ваги грибів роду *Candida* в мікробних асоціаціях за умов дисбактеріозу відбувається прямопропорційно: за

дисбактеріозу I-II ступеня гриби роду *Candida* виявляють у 23% осіб, III - IV ступеня – у 67% випадків.

Серед предикторів розвитку КС СОПР важливе місце займають ППВО. Встановлено, що метаболічні та імунологічні порушення, властиві даному захворюванню, призводять до гальмування фагоцитозу грибів, а підвищення вмісту глюкози (гіперглікемія) у тканинах і секретах є сприятливим фоном для активного росту грибів.

Результати низки досліджень [6,9,11,14,16,24,29,43,44,46,49] показали, що особливості клінічного перебігу кандидозів на тлі порушення функції підшлункової залози прямо залежать від від компенсації ЦД. Аутоімунний процес до моменту його маніфестації може розвиватися тривалий час, що має вагомe значення для діагностики захворювання на ранніх етапах розвитку. Характерні для ЦД типу 1 аутоімунні порушення, генетична схильність і вплив чинників навколишнього середовища [38-39,44,46,81,115,119]. Розвиток ППВО може спричинити імунна система під дією експресованих антигенів HLA (human Leucocyte antigens) і цитотоксичних Т-лімфоцитів. Окрім генів HLA гаплотипів, ідентифіковано 18 ділянок у геномі людини, які можуть містити локуси підвищеної чутливості до ЦД типу 1. Інші наукові дослідження у порушенні функціонування імунної системи пацієнтів на фоні генетичної схильності до ЦД типу 1 тісно пов'язують з вірусною інфекцією.

Також важливу роль у виникненні ПВО відводять нераціональному харчуванню, ожирінню, низькій фізичній активності, стресам, палінню, підвищенню артеріального тиску – чинникам, які супроводжують сучасне життя більшості пацієнтів і створюють сприятливий фон для розвитку ЦД [115,117-120,123-124,143].

Захворювання шлунково-кишкового тракту, особливо при зниженій кислотності шлункового вмісту та ахілії займають важливе місце у розвитку кандидозу СОПР. Кандидози СОПР, викликані ендогенною інфекцією, характеризуються посиленням патогенних властивостей дріжджоподібних

грибів, які знаходяться на слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, як сапрофіти.

До зміни мікробіоценозу порожнини рота, підвищення частоти і кількості окремих видів бактерій, порушення співвідношення аеробних і анаеробних мікроорганізмів, виникнення КС, зумовлених асоціацією патогенних грибів роду *Candida* з різноманітними бактеріями призводять гіпосалівація, зниження лужних резервів організму, резистентності слизової оболонки і т.д. [50, 65,136-137].

Серед чинників ризику виникнення кандидозу не останнє місце відводять травматичним ураженням, які часто провокують, або ускладнюють перебіг КС, особливо при користуванні знімними ортопедичними протезами [49]. Дослідження І.А. Паненко та ін. показали, що питома вага КС у пацієнтів із знімними протезами становить більше 40% від загальної кількості уражень СОПР. Найбільша частка спостерігається при використанні повних знімних протезів (42%) і найменша – в осіб з бюгельними протезами (29%). Вважають, що наявність знімних протез, зниження рівня слиновиділення і активності природних захисних механізмів СОПР сприяють росту і розмноженню грибкової флори у 2,6 рази частіше, проте не є причиною розвитку кандидозу порожнини рота.

Серед провокуючих чинників розвитку КС беззаперечне значення мають рівень гігієни порожнини рота, рН і в'язкість слини, одонтопатологія, особливо карієс зубів тощо [99,102-103,105-107,123]. До факторів місцевого захисту СОПР щодо кандидозу, в першу чергу, відносять sIgA, комплемент та лізоцим, який приймає участь в лізисі бактерій і відображає стан місцевого неспецифічного захисту СОПР. Роль гіповітамінозів у розвитку КС до кінця не вирішена, проте за результатами досліджень Бикова ВМ, Зяблицької МС, Комісаренко ЮІ та ін. тяжкість кандидозів має кореляційну залежність з недостатністю вітамінів D, C, B, K.

Сучасні дослідження Антоненко М.Ю., Комісаренко Ю.І., Малий Д.Ю. та ін. (2017) показали, що серед пацієнтів з поширеним пародонтитом,

асоційованим з цукровим діабетом, 55,6% осіб мали виражений дефіцит вітаміну D₃ і 44,4% - помірний гіповітаміноз. При тому спостерігався дисбаланс в імунному статусі пацієнтів, який на думку науковців створює умови для прогресування захворювання [2].

На думку науковців вроджені імунні реакції організму проти інфекцій СОПР тісно пов'язані з антибактеріальними пептидами, які індують експресію бета-дефензину-4, якому властива атимікробна активність проти мікрофлори порожнини рота, у т.ч. кандидозу.

Таким чином, літературні дані щодо чинників ризику виникнення кандидозу СОПР у осіб з підвищеною толерантністю до глюкози неоднозначні. Незважаючи на велику кількість досліджень з даної проблеми, багато її аспектів залишаються поза увагою спеціалістів.

1.2 Діагностичні критерії кандидозного ураження слизової оболонки ротової порожнини у осіб при порушенні вуглеводного обміну

Відсутність адекватних методів діагностики дисбіотичних станів порожнини рота сприяє зростанню рівня кандидозів СОПР. Труднощі виявлення кандидозу спричинені проведенням лабораторного дослідження, яке вимагає додаткового оснащення і тривалого часу. Відсутність простих, швидких та ефективних методів виявлення грибів роду *Candida* на СОПР вимагає пошуку шляхів удосконалення методів експрес-діагностики кандидозу та дисбіозу СОПР, що є надзвичайно актуальною проблемою сучасної стоматології [7,21, 25, 29, 31,34, 38,52,205, 209,212] .

Мікробіологічні (культуральні) методи, які передбачають вирощування бактерій на поживних середовищах (рідких або щільних) з наступним підрахунком колоній, не завжди точні, молекулярно-біологічні, що базуються на полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР), не дозволяють кількісно визначити рівень мікроорганізмів. Дороговартісні імуноферментні тести також не дозволяють ідентифікувати широке коло бактерій [29,55,60,136,

216-217]. Альтернативу даним методам може скласти ферментативний метод визначення дисбіозу порожнини рота, запропонований у 2006 році А.П. Левицьким та співавт.

Особливості клінічного перебігу кандидозу порожнини рота у осіб з різними видами ЦД достатньо вивчені, проте питання диференційованих підходів до лікування кандидозу у пацієнтів з урахуванням ПВО і предіабетичного стану залишаються мало вивченими. Особливу увагу необхідно приділити клінічному перебігу кандидозу порожнини рота залежно від тривалості, поширеності, активності кандидозного ураження на фоні ППВО [81, 83, 91-92,102,122-124,145].

У більшості осіб кандидоз СОПР на фоні ПВО перебігає класично: язик обкладений білим нальотом, шорсткий, набряклий, з ділянками десквамації епітелію у вигляді географічної мапи, червоно-фіолетового кольору, так званий «буряковий язик», а також атрофією ниткоподібних та гіпертрофією грибоподібних сосочків, так званий «блискучий язик» [152,155,158, 160].

Клінічно діагноз КС встановлюють за класичною динамікою перебігу захворювання: наявні осередки гіпертермії на СОПР і язичку, білі або сірі манкоподібні, щільно спаяні зі СОПР нальоти, можлива гіпертермія, регіонарний лімфаденіт, катаральний гінгівіт з появою нальоту на яснах. Гриби *Candida* можуть первинно уражати не лише СОПР, але й інші слизові оболонки, шкіру, нігті тощо [174,179,191,219].

Кандидоз СОПР характеризується типовими зовнішніми проявами – гіперемією і помірним набряком уражених слизових оболонок, наявністю специфічного нальоту білого чи біло-сірого кольору манкоподібного вигляду, інколи спостерігається відчуття свербіжу. За характером перебігу всі форми кандидозу поділяють на гострі та хронічні, останні – на рецидивуючі і персистуючі.

Морфологічно вид *Candida* – це дріжджові гриби, які існують у формі клітин, що розмножуються брунькуванням. Більшість з них утворюють вседоміцелій – видозмінені витягнуті дріжджові клітини. Від справжнього

міцелію відрізняються відсутністю перетинок – септ. У місці перетинки псевдогриби звужені, зазвичай у них наявні скупчення клітин у вигляді конгломератів- бруньок. *C. albicans* – єдиний у своєму роді *Candida* вид, який здатний утворювати істиний міцелій та хламідоконідії. Частина видів *Candida* не утворюють псевдоміцелію, а лише клітини-бруньки (наприклад, *C. glabrata*) [97]. Гриби роду *Candida* ростуть достатньо швидко і за 48 год дають типові гладкі, світлі дріжджові колонії. [104,109,113,115]. Однак науковці наголошують що при вивченні первинної культури під мікроскопом встановити вид збудника достатньо важко.

За клінічно - морфологічним перебігом розрізняють псевдомембранозний, еритематозний (атрофічний), гіперпластичний (гіпертрофічний або кандидозна лейкоплакія), ерозивно-виразковий кандидоз

Необхідною умовою коменсалізму і прояву інфекції є здатність *Candida* приєднуватися до поверхні слизової оболонки. Видалення слабо прикріплених грибів роду *Candida* шляхом промивання, або за рахунок злушення епітеліальних клітин з поверхні СОПР залишається важливим фактором у захисті організму проти надмірно швидкого росту грибів. Підвищену толерантність грибів роду *Candida* до зазначених вище факторів захисту організму можна розглядати, як чинник вірулентності.

Диференційна діагностика кандидозу у осіб з ППВО і ЦД має певні труднощі. Комплексний аналіз даних включає анамнез, клінічні прояви та результати додаткового обстеження крові. Мікотичні ураження хворих на ЦД настільки характерні, що їх відносять до числа «діабетидів» – специфічних симптомів цукрового діабету [115-119].

Згідно проведених досліджень Скиби АВ (2015); Хоружі ТВ, (2003); Злобіної ОА., (2001) та ін., поширення істинного та латентного кандидозу СОПР у хворих на ЦД складає відповідно 25,3% та 43,1%. За даними інших авторів [128,155,164,170-175], частота кандидозу СОПР у хворих на фоні ЦД може сягати 80-100%.

Зважаючи, що кандидоз СОПР часто є складовою дисбактеріозу шлунково-кишкового тракту, клінічно-гематологічний синдром еозинофілії залишається діагностичним критерієм і одним із гематологічних маркерів алергії на тлі інфекційних захворювань. Фунгіцидний ефект крові визначає стан нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів, які володіють хемотаксисом відносно грибів кандиди і містять у своїх гранулах протейни і мієлопероксидазу [8,11,24,31,32-33,36,40].

Лабораторна діагностика даної патології передбачає попередню обробку патологічного матеріалу; мікроскопічне дослідження біосубстрату в нативних і фарбованих препаратах; приготування серійних розведень для кількісної оцінки результатів; засів на живильні середовища і кількісну оцінку колоній; експрес-діагностику *Candida albicans* (інкубування біосубстрата на агарі Сабуро при 37⁰С впродовж 4-7 днів) [130,225,227].

Науковці [115,166,230,236,23,237] пропонують розширити спектр діагностичних заходів поряд з лабораторними методами діагностики кандидозу: біохімічні дослідження ідентифікації дріжджових грибів (здатність до асиміляції і ферментації вуглеводів); дослідження морфології на спеціальних середовищах (інкубація при температурі +20-25⁰С впродовж 48 год та мікроскопічне вивчення культур). Застосування однієї мікроскопії вважають неефективним методом, оскільки дослідження субстрату збудника може бути недостатнім для візуального спостереження. Виділення чистої культури із різноманітними добавками до середовища передбачає визначення роду і виду гриба. Мікологічне дослідження проводять з урахуванням кількості грибів *Candida* із розрахунку, що в у здорової людини гриби роду *Candida* можуть бути присутніми в змивах порожнини рота, вмісту шлунку та геніталіях в кількості до 2 ІгКУО/мл, лише у стерильних біологічних середовищах гриби відсутні [144,148,150].

Шульженко А.Д. (2017) дослідила клінічно-лабораторні паралелі перехресного інфікування кандидозу відкритих порожнин у жінок репродуктивного віку, у яких дисбактеріоз трапляється у 67-89% випадків і

дійшла висновку, що у даного контингенту жінок запальні і запально-дистрофічні захворювання пародонту суттєво зростають.

Широкого застосування в діагностиці кандидозного ураження СОПР набула імунологічна діагностика: серологічна - виявлення антигенів у крові, яка переважно проводиться при підозрі на глибокий кандидоз; молекулярні методи хроматографії, які визначають складові частини кліткової стінки *Candida* – концентрація D – маннози і D – арабинитики, полімеразна – ланцюгова реакція – для діагностики глибокого кандидоза і дисемінованої інфекції тощо [24,31,33,36,166, 231,235].

Сахарук НА.,(2007), Скиба АВ. і співавт.,(2015) та інші науковці наголошують на доцільності дослідження біохімічних властивостей кандид, які добре ростуть на нейтральних і слабокислих середовищах, здатні ферментувати та асимілювати вуглеводи і володіють тропізмом до тканин, багатих на глікоген, тобто володіють глікофілією. Проводити мікологічні дослідження доцільно не лише на середовищі Сабуро, а і на глюкозному та рисовому агарі. *Candida albicans* на глюкозному агарі та середовищі Сабуро росте у вигляді блискучих або матових кремово-білих колоній, а на рисовому агарі формуються товстостінні хламідіоспори [113, 118, 147].

Для підтвердження кандидозу застосовують серологічні реакції: реакцію аглютинації; реакцію зв'язування комплекменту; реакцію преципітації; реакцію пасивної гемаглютинації; реакцію непрямой імунофлюоресценції. Використовують також метод зустрічного імуного електрофорезу.

У мікологічній діагностиці достатньо інформативним вважають визначення метаболітів - маркерів грибів роду *Candida* з використанням газохроматографічного моніторингу за рівнем метаболітів. Головним метаболітом – маркером кандиди-інфекції є Д – арбітол, підвищення якого з високою імовірністю свідчить про грибкову етіологію захворювання.

Методи комплексної лабораторної діагностики кандидозу є взаємо доповнюючими. Проте, на думку численних науковців [14,72,223,228,232],

основними методом дослідження залишається мікроскопічне дослідження морфології гриба у нативних та фарбованих препаратах і виділення його із патологічного матеріалу на збагачених середовищах.

Наявність і перебіг кандидозу СОПР у більшій мірі визначається станом функціонування клітинної та гуморальної ланок імунітету: зниженням кількості Т-лімфоцитів, порушенням взаємодії Т- і В-лімфоцитів, зростанням титру аутоантитіл, збільшенням продукції специфічних IgA, IgM, IgG тощо. За даними більшості наукових джерел [37,40,52,54,72,74,185, 187,196,197] висока активність кандидозу пов'язана з цитокін опосередкованими механізмами, що підтверджується вираженою експресією ІЛ-1 β , α -ФНП, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 .

Рецидивуючий афтозний стоматит (РАС) зустрічається у 17% осіб, хворих на ЦД. У патогенезі розвитку РАС домінуюче місце займають порушення регуляторної функції Т-лімфоцитів, що призводять до координації хелперної та супресорної активності в результаті чого знижується структурно-функціональна резистентність СОПР. Рецидиви у більшості хворих і терміни висипання афт співпадають зі зростанням рівня глюкози у крові [83,92,114,181,192,224].

Результати дослідження Антоненко М.Ю. і співавт., (2017) довели достовірне збільшення фонові концентрації цитокінів Th₁-профілю (ІНФ- γ TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6 і ІЛ-12) і зменшення Th₂ – профілю (ІЛ-4, ІЛ-5), а також ІЛ-10 та ІЛ-17 у пацієнтів із кандидозом СОПР, асоційованого з діабетом 1 і 2 типу, що засвідчує наявність дисбалансу в імунному статусі та підтримує автоімунний запальний процес, чим створює умови для прогресування захворювання.

ПВО у пацієнтів призводить до підвищення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), який є одним з основних метаболічних процесів в організмі людини. На думку науковців Скиба АВ, Косенко КН, Терешина ТП, Россаханова ЛН., (2006), ЦД сприяє накопиченню продуктів ПОЛ зі зниженням активності антиоксидантної системи (АОС), які викликають

деструкцію та порушення структури клітинних мембран. При тому зростає загальна протеолітична активність і знижується резистентність СОПР до дії різних етіологічних, в т.ч. і мікробних факторів.

Згідно проведених досліджень Скиби ОВ (2006-2015), важлива роль у патогенезі ускладнень ЦД і розвитку хвороб пародонта належить порушенню функціонування системи антиоксидантного захисту організму. Істотне підвищення вмісту МДА в ротовій рідині на фоні зниження активності ферментів антиоксидантного захисту призводить до ушкодження не лише клітинних мембран СОПР, а й великих слинних залоз. Порушення антиоксидантного захисту у хворих на ЦД призводить до виникнення або прогресування ангіопатій, обумовлюючи і розвиток захворювань пародонту.

Виявлення у крові антитіл до β -клітин підшлункової залози та інсуліну є малоінформативним методом, оскільки дані маркери виявляються лише у 50% хворих на ЦД з доклінічною стадією захворювання. Найбільш сприятливим для діагностики ЦД типу 1 є використання антитіл до ферменту глутаматдекарбоксилази, які виявляються у 90% пацієнтів ще до клінічної маніфестації ЦД типу 1 і не виявляються у здорових людей [2,3,5,6,41,91,102,111].

Впровадження методу ПЛР в клінічну практику значно спростило і прискорило оцінку генетичних особливостей мікроорганізмів, що дало змогу в значній мірі збільшити ефективність виявлення збудників. Застосування ПЛР є одним з досконалих методів верифікації кандидозу і дозволяє отримати матеріал із декількох локалізацій біологічних середовищ [222].

ПЛР дозволяє ідентифікувати збудник захворювання, визначити його епідеміологічну значимість і оцінити біологічні властивості - наявність у геномі чинників, які зумовлюють токсигенність, визначити чутливість до антибіотиків, стійкість до навколишнього середовища, вивчити подібність генотипів одного виду, які виділені з різних осередків, проводити діагностику збудників, які не культивуються, або важко культивуються,

збудників-носіїв і випадків персистенції, визначати моніторинг їх поширення у навколишньому середовищі тощо [4,7,15,34,45,192, 194, 197].

Визначення взаємозв'язку між порушенням толерантності до глюкози та кандидозними ураженнями СОПР вимагають раціональних терапевтичних підходів щодо лікування кандидозу, які повинні враховувати механізми вірулентності грибів роду *Candida*, колонізаційну резистентність порожнини рота, пошук можливих шляхів підвищення бар'єрної функції епітелію та посилення місцевої імунної відповіді СОПР, що є надзвичайно актуальною, але недостатньо вирішеною проблемою [156,201,204,236].

Для ефективного виявлення факторів ризику раннього виникнення кандидозу СОПР на тлі зростання захворюваності населення на ЦД науковці пропонують виділити групу підвищеного ризику із розробкою і впровадженням спеціальної програми профілактики даного захворювання. Стоматологічна практика налічує значну кількість моделей щодо запобігання ризику розвитку кандидозу СОПР, однак питання вибору сучасних методик постає достатньо гостро через патогенність *C. albicans*, які здатні розщепляти секреторний імуноглобулін А (sIgA), α -1-антитрипсин і наявністю фосфоліпазної, плазмокоагулазної, антилізоцимної та мукозонекротичної активності, цитотоксичності по відношенню до мононуклеарів та потенцією до тканинної адгезії [13,48,99,106,107,115].

Визначені агресивні властивості гриба, які призводять до адгезії його на епітелії, що призводить до колонізації та інвазії гриба *C. albicans*, які посилюються при застосуванні медикаментозних засобів, залежать від температури навколишнього середовища, концентрації кисню, рН (5,8 - 6,5), тривалості контакту і ступеня обсіменіння. Індекс адгезії та токсичність *Candida albicans* зростає при взаємодії грибів з грам-негативними мікроорганізмами. Проблема тропізму *C. albicans* до тканин, збагачених глікогеном з розвитком метаболічного ацидозу заслуговує на особливу увагу. Вказані патогенетичні ланки посідають важливе місце у розвитку ППВО: від початкових - до клінічних проявів ЦД.

Таким чином, дослідження патогенного впливу *C. albicans* на СОПР, а також інших видів: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* і *C. dubliniensis* систематизують за декількома напрямками: дослідження безпосередніх видових особливостей грибів *Candida*, що спричиняють агресивність по відношенню до епітелія СОПР, здатність до адгезії, формування гиф, зв'язування фібронектину тощо. З іншого боку - дослідження щодо впливу чинників ризику розвитку кандидозу СОПР місцевого порядку: незадовільним станом гігієни порожнини рота, користуванням протезами, віковими змінами слизової та її секреторного апарату [54,72,74,185, 187,196].

У патогенезі розвитку кандидозу СОПР важливу роль відводять діагностиці мікроангіопатій («діабетичних пародонтопатій»), механізмом виникнення яких за ЦД є ПВО та обміну глікозаміногліканів, які визначають функціональну і структурну цілісність базальної мембрани судин, результати дослідження яких у хворих на ЦД засвідчили суттєві зміни гемодинаміки судин пародонта: зниження стійкості капілярів і проникності прекапілярного русла та швидкості кровотоку, що, в свою чергу, викликає погіршення трофіки тканин і розвиток гіпоксії пародонта [92,114,181,192,224, 229, 234].

Діагностичною ознакою кандидозу на фоні гіперглікемії є виникнення гіперестезії, патологічне стирання твердих тканин зубів, множинний карієс, генералізований гінгівіт і пародонтит. Кандидоз, як правило, перебігає у вигляді грибкового глоситу або ангулярного хейліту, некандидозних уражень СОПР: ерозивно-виразкового і хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту, червоного плескатоного лишая, лейкоплакії [9,34,49,193, 197, 199].

Перспективним є визначення механізмів вірулентності грибів за умов ППВО, що дозволить обґрунтувати заходи патогенетичної терапії та ранньої профілактики кандидозів в осіб, які відносяться до потенціальних груп ризику на ранніх, доклінічних етапах розвитку ПВО через пригнічення імунологічних захисних механізмів, розвитку гіперкаліємії, макро- та

мікросудинних ускладнень, які практично завжди призводять до виникнення або ускладненого перебігу кандидозу СОПР [60,136, 216, 234, 238].

Таким чином, складність діагностики кандидозу СОПР на тлі порушення толерантності до глюкози тісно пов'язана з розробкою сучасних, патогенетично обґрунтованих методів профілактики, діагностики і лікування, спрямованих на підвищення якості життя пацієнтів з даною патологією. Проблема залишиться актуальною ще тривалий період через масштабність і значущість питання.

1.3 Сучасні методи профілактики і лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну

Незважаючи на великий арсенал антимікотичних засобів, проблема профілактики і лікування кандидозу СОПР не втрачає своєї актуальності у осіб з ПВО. Традиційні препарати для лікування кандидозу СОПР - антибіотики полієнового ряду втратили свою ефективність через наявність антибіотикорезистентних штамів грибів роду *Candida* та утворення мікробних асоціацій, на які дані препарати не діють. Препарати групи азолів (канестен, міконазол, нізорал), незважаючи на високу ефективність, досить токсичні і мають обмежені показання до застосування кандидозного ураження СОПР. Також недостатньо вивченим напрямком лікування даної патології є застосування пробіотиків [126,142,151, 184,190].

Комплексне лікування кандидозу СОПР вимагає проведення антимікотичної терапії, дієтичного харчування і усунення факторів, які призводять до ПВО і хронічного перебігу захворювання [78,86,88,92,103].

За механізмом дії та хімічною структурою протигрибкових препаратів у лікуванні кандидозу використовують засоби з фунгіцидною активністю, отримані із продуктів життєдіяльності мікроорганізмів (антибіотики) і синтезовані хімічним шляхом (хіміотерапевтичні засоби), які синтезовані

спеціально для лікування мікозів і ті, протигрибкова активність яких була відкрита пізніше (алліламіни) [8,10,57,59,67,141].

У сучасній стоматології найчастіше застосовують полієнові (макроліди) антибіотики («Гризеофульвін», «Амфотерицин В», «Леворин», «Натаміцин», «Ністатин»); азольні сполуки («Біфоназол», «Ізоконазол», «Кетоназол», «Клотримазол», «Міконазол» та інш.), похідні триазола («Терконазол», «Флутриназол»), аліламінові засоби («Бутенафін» та ін.), похідні морфоліна, гідроксипіридона («Циклопирен»), похідні 8-оксіхіноліну, препарати йоду, фарбники, окисники, специфічні вакцини, аутовакцини та інші [68,78,86, 91,98, 100,110].

Для місцевого застосування у лікуванні КС використовують: антибіотики («Гризеофульвін»); полієни-макроліди («Амфотерицин В», «Леворин», «Нистаміцин», «Ністатин»); хіміотерапевтичні препарати групи азолів («Біфоназол», «Ізоконазол», «Кетоназол», «Клотримазол», «Міконазол», «Оксиконазол», «Еконазол»); похідні триазола («Терконазол», «Флутримазол»); алліламіни («Нафтіфін», «Тербінафін», «Бутенафін»); тіокарбамати («Голнафтат», «Голциклат»); похідні морфоліна («Аморолфін»); похідні гідроксипіридона («Циклопирокс»); галогенові феноли («Галопротин», «Нітрофунгін») та ін. препарати («Декамін», «Ундециленова кислота») [10, 24,45,59,68,86].

Враховуючи високу частоту захворюваності на кандидоз СОПР, хронічний та рецидивуючий перебіг та зважаючи на труднощі лікування кандидозних уражень СОПР на тлі ПВО, які пов'язані з метаболічними та імунологічними порушеннями, виникла необхідність розробки обґрунтованого алгоритму лікування кандидозу і дисбіозу СОПР у даного контингенту осіб [86, 100,129,165, 190].

Стандартні протигрибкові препарати, які відносяться до полієнових антимикотиків та азолових антимикотиків все рідше застосовуються у лікуванні кандидозу СОПР [59].

Представником класу триазольних сполук з яскраво вираженою протигрибковою активністю і високою біодоступністю є «Дифлюкан», який цілеспрямовано і специфічно впливає на синтез грибкових стеролів, що зумовлює його фунгіцидну дію. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, його рівень в плазмі досягає 90%, проте концентрується в усіх біологічних середовищах, що може негативно вплинути на загальний стан пацієнта.

Тимофеев АА, Ушко НА, Блинова ВП, (2008) ефективним сучасним протигрибковим препаратом загальної дії визнали «Фунит», до якого чутливі *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata* [151].

Дмитрієва ЛА і співавт., (2011) рекомендують застосувати при комплексному лікуванні хворих з кандидозом СОПР протигрибковий препарат загальної дії «Мікомакс 150», який ігнорує синтез ергостеролу з мікостатичним ефектом. Призначення високоефективного, толерантного, без токсичних побічних дій системного протигрибкового препарату «Флуконазолу», який міститься у даному препараті, різко зменшує продукцію фосфоліпази грибами роду *Candida albicans*, запобігаючи адгезивній спроможності цих інфектантів; за хронічного перебігу захворювання можливо використовувати тривалу схему лікування в адекватних разових і курсових дозах без порушення дисбалансу мікрофлори порожнини рота.

Поширення асоціацій патогенних грибів з іншими бактеріями вимагає удосконалення лікування кандидозів СОПР у комплексі з препаратами місцевої дії, які володіють антимікотичними та антибактеріальними властивостями [98,129,151]. Також доведена ефективність використання комплексу «Діоцинкохім», «Ністатин» при лікуванні КС з полосканням порожнини рота розчином гідрокарбонату натрію.

Белоклицкая ГФ, Центило ТД, Решетняк ОВ та ін., (2006) вказують на високу ефективність препарату «Гівалекс» у лікуванні КС завдяки синергізму трьох активних інгредієнтів: гексєдину, саліцилату холіну, хлорбутанолу.

Препарат проявляє виражену протизапальну, протимікробну та знеболювальну дію. Серед переваг необхідно зазначити широку антимікробну активність і відсутність негативного впливу на рівновагу бактеріальної флори порожнини рота. Його концентрацію розраховують залежно від клінічної форми кандидозу.

У комплексному лікуванні для місцевої санації КС Данилевський МФ, Сидельникова ЛФ, (2010) успішно застосовували «Стоматидин» (гекседин) і «Лізобакт», які мають широкий спектр антибактеріальної та фунгіцидної дії [22]. При тому Грицай СО (2004) зазначив, що застосування препарату «Лізобакт» ефективно у пацієнтів з хронічним перебігом кандидозу СОПР, позитивний ефект якого проявляється завдяки імуномодуючій місцевій дії лізоциму, який здатний ферментативно розщеплювати полісахаридну оболонку багатьох мікроорганізмів, бактерицидно діє на грампозитивні бактерії та гриби роду *Candida*, а також володіють бактериостатичною дією щодо грамнегативних бактерій.

Рединова РМ, Злобіна ОА та ін. спостерігали позитивний ефект мінеральної води «Варзи-Ятчі» у комплексному лікуванні КС у хворих на ЦД, яка володіє бактериостатичними, антимікотичними, імуномодуючими властивостями при тривалому використанні без побічних ефектів.

Дослідження В.Я. Скиби та співавт. [114,116,122-124], довели доцільність призначення полоскання порожнини рота зубним еліксіром «Біодент-3» у хворих з КС, який містить у своєму складі комплекс біологічно активних речовин з паростків пшениці. Інші наукові дослідження Скиби АВ, Почтарь ВН, Македона АБ і Хромагіна ЛН, (2014) показали активність ферментів ротової рідини пацієнтів, хворих на ЦД після профілактичного лікування оральним гелем «Квертулін».

Терешина ТП, Бабій РІ, Мозкова НВ (2006) розробили і обґрунтували застосування гелю для порожнини рота «Мальцит», який застосовують переважно за умов гіпосалівації у пацієнтів, хворих на кандидоз СОПР.

Одним з ефективних протигрибкових препаратів місцевої дії, який широко застосовується в медичній, в т.ч. стоматологічній практиці є мазь «Мірамістин», яка володіє антисептичною та фунгіцидною дією, при цьому не посилює дисбіозу порожнини рота. Проте літературні дані [152,153,160] щодо використання мазі «Мірамістину» в комплексному лікуванні КС у хворих з ПВО недостатньо висвітлені.

На ефективність лікування імунодефіциту і відновлення місцевого імунітету при кандидозі СОПР імунокоректорів вказують численні публікації [2,8,24,30-33,40,53-54,63,74,81,115] науковців. Серед вказаних засобів: «Т-активін», «Тимоген», «Мефенамінова кислота», «Нуклеїнат натрію», «Імудон», «Корінь солодки», «Кверцетин» зарекомендували позитивну динаміку комплексного лікування кандидозу. Науковці вважають, що застосування індивідуально підбраного імунокоректора у комплексній терапії кандидозу СОПР сприяє стимуляції клітинного, гуморального імунітету і неспецифічних факторів захисту.

Враховуючи дані низки авторів [24,31,33,40,52,54,57,59,63] щодо розвитку вторинного імунодефіциту у хворих з КС на тлі ЦД, який проявляється дисбалансом неспецифічних (лізоцим) та специфічних (імуноглобуліни) факторів місцевого імунітету порожнини рота, а також зниженням загальної реактивності організму, у лікуванні КС широко використовують імуномодулятор місцевої дії «Імудон», який є лізатом мікробних культур лактобацил, стрептококів, стафілококів, клебсієл, коринебактерій, кандид. Препарат володіє антибактеріальним ефектом, підвищує імунітет, нормалізує склад мікрофлори порожнини рота [54].

Для підвищення резистентності СОПР пацієнтам з даною проблемою широко застосовують асоційовану вакцину «ІРС 19» фірми Solvay Farma, що містить антигенні детергенти 19 штамів мікроорганізмів.

Науковці ДУ «Інститут стоматології АМН України» розробили рецептуру і успішно впровадили у стоматологічну практику лікувально-профілактичний зубний еліксир «Лізомукоїд», який містить лізоцим,

детергент цетавлон та інгібітор протеаз овомукоїд, що запобігає дії протеолітичних ферментів патогенних мікроорганізмів, забезпечуючи більш ефективну антимікробну дію лізоциму [90-91]. Попередньо Плотнікова ВГ і Макаренко ОА (2006) вивчили на експериментальному пародонтиті вплив препаратів, які містять лізоцим [94].

Для нормалізації загальної реактивності організму у хворих з дисбіозами та кандидозними стоматитами І.М. Рабинович і співавт. [100-101] успішно застосовували імуномодулятор загальної дії «Лікопід».

О.І. Васильченко та ін., (2012) довели ефективність біологічного імуномодулятора «Ербісол», який є гідролізатом клітинних мембран ембріональної тканини великої рогатої худоби.

Останнім часом у медичній практиці широкого застосовують рослинні лікарські засоби імуномодулюючої дії на основі ехінацеї пурпурової. Здатність ехінацеї стимулювати імунітет у хворих пояснюється наявністю в ній полісахаридів, які є активаторами макрофагів, гранулоцитів, лімфоцитів, особливо Т-лімфоцитів тощо. Крім імуномодулюючої дії препарати ехінацеї пурпурової завдяки алкіламідам мають протизапальну, а завдяки інуліну фруктозану – пребіотичну та гіпоглікемічну дії. Особливе значення у лікуванні кандидозних стоматитів у хворих на ЦД має наявність в ехінацеї кофеїнової кислоти, яка проявляє антибактеріальну, протигрибкову, антиоксидантну та мембраностимулюючу властивості. Препарати на основі ехінацеї пурпурової не токсичні, не викликають алергічної реакції, добре переносяться хворими.

У сучасній стоматологічній практиці ехінацея пурпурова набула широкого використання, хоча Самородов ВН, Поспелов СВ, Моисеева ГФ, Серєда АВ ще у 1996 році визначили фітохімічний склад ехінацеї та її фармакологічні властивості. Бабіна ОО [3] успішно застосовувала ехінацею пурпурову при лікуванні захворювань пародонту у хворих на ЦД типу 1.

У комплексному лікуванні КС з метою запобігання сенсibiliзації організму хворого продуктами життєдіяльності грибів роду *Candida* часто

застосовують гіпосенсибілізуючі препарати [67-68]. Препаратом вибору вважають «Кларитин» – довготривалий антигістамінний засіб III покоління, який є специфічним блокатором H_1 -гістамінових рецепторів і практично не має протипоказань до використання, тому може використовуватись у комплексному лікуванні стоматологічних захворювань у хворих на ЦД.

Комплексна терапія грибкових уражень СОПР включає застосування вітамінних препаратів і комплексів, що особливо важливо для хворих з КС на тлі ЦД, оскільки внаслідок розвитку ЦД порушується обмін водорозчинних вітамінів (тіамін, піридоксин, рибофлавін, нікотинова та пантенонова кислоти) і відповідних коферментів (тіамінпірофосфат, кофермент А), яким належить провідна роль в обміні глюкози в тканинах, також недостатня забезпеченість вітаміном D_3 . При тому обов'язково враховують принцип антагонізму та синергізму вітамінів. У збалансованому вітамінно-мінеральному комплексі «Алфавіт Діабет», склад якого спеціально розроблений для хворих на ЦД, у кожній таблетці знаходяться тільки сумісні вітаміни та мінерали [2,10,34,211,213,214].

У сучасній медичній практиці існує широкий вибір специфічних антигрибкових та симптоматичних препаратів, проте препарати хімічної дії не є досконалыми при лікуванні гострого кандидозу.

Вибіркове застосування специфічного антифугального препарату в поєднанні з імуномодулюючим не дає жодної можливості отримати повноцінне лікування КС без протирецидивного ефекту. Тому сучасні методи протирецидивної ефективності лікування кандидозу СОПР у осіб з ПВО потребують розробки алгоритмів верифікації діагнозу, які нададуть можливість диференційовано підійти до вибору методів лікування кандидозу на фоні ПВО.

Результати численних досліджень науковців свідчать, що майже в половині випадків призначення антибіотиків пацієнтам абсолютно непотрібне. У випадках, коли можливо антибіотики не призначати,

обґрунтованим є лікування альтернативними препаратами, максимально не шкідливими та ефективними.

Левицький АП (2005) наголошує про кризис антимікробної терапії і профілактики в стоматології і пропонує замістити антибіотикотерапію застосуванням лізоциму [57,59].

Вирішенням проблеми є також використання пробіотичних засобів, як альтернативи антимікотикам для корекції мікрофлори осіб і лікування низки захворювань.

У комплексному лікуванні дисбактеріозів та мікотичних уражень останнім часом широкого розповсюдження набула біотерапія. У стоматологічній практиці сфера застосування бактерійних препаратів дуже широка і включає використання бактерійних препаратів: пробіотиків, пребіотиків, симбіотиків, синбіотиків тощо. Величезний ресурс біопрепаратів, які використовують для корекції дисбіотичних змін в організмі, складають пробіотики. Серед них найбільш відомі препарати, до складу яких входять чисті спори бактерій *Bacillus subtilis*: «Бактисубтил», «Флонівін БС», «Бактиспорин», «Біоспорин», «Лінекс», «Ентерол 250», «Хілак», «Хілак-форте», «Лактулоза», «ПАМБА», «Кальція пантотенат», «Пантенол» [12,15,18, 58,60-62,141-142,184].

Антагоністична активність біфідо- та лактобактерій проявляється до широкого кола грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів і грибів роду *Candida* завдяки продукції пробіотичною мікрофлорою бактеріоцинів, молочної кислоти, перекису водню, ендогенних антибіотиків. Завдяки нормальній аутофлорі відбувається ендогенний синтез вітамінів групи В, РР, К, С та всмоктування вітамінів В та Е, фолієвої та нікотинової кислот, які потрапляють в організм з їжею.

Препарати еубіотики відрізняються за своїм складом. До них відносяться: препарати сімейства біфідобактерій («Біфідумбактерин», «Біфідумбактерин - форте», «Біфідин», «Біфілонг», «Біфіліз»); препарати лактобактерій («Лактобактерін», «Ацилакт», «Аципол»); препарати сімейства

колібактерій («Колібактерин», «Біфікол», «Біфіформ», «Примадофілос», «Пробіонік»). На особливу увагу заслуговує «Біоспорин», важливою характеристикою якого є антагоністична активність до багатьох патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів, висока ферментативна активність, протиалергенна та антитоксична дія та ін.

Павлюк ТД і співавт., (2010) довели доцільність застосування препарату «Біоспорин», як єдиного препарату із пробіотиків на основі бацил, до складу якого входять не один, а два штами – *B.subtilis* та *B.Licheniformis*, що посилює його позитивні якості при комплексному лікуванні пародонтиту, ускладненого кандидозом.

Препарат «Лактовіт-форте» містить 120 мільйонів спор в одній капсулі, стійкий до температури, антибіотиків і кислого середовища шлунку; перешкоджає росту патогенних бактерій; сприяє стимуляції росту власної лактофлори; у складі містить фолієву кислоту (вітамін В₆) і цианокобаламін (вітамін В₁₂), що сприяє синергічній дії і відновленню слизової оболонки кишечника; володіє репаративними і імуномодельючими властивостями. У нашому дослідженні використання вказаних препаратів є особливо доцільним.

Для нормалізації дисбіозу порожнини рота і скорочення термінів лікування часто пацієнтам з хронічним КС призначають бактерійний препарат «Хілак-форте».

У лікуванні хронічних КС і в комплексі реабілітаційних засобів Паненко ІА [88] успішно використала «Лактогель», до складу якого входять лактобактерин, хлоргексидин і тетраборат натрію. Оптимально підібрані концентрації важливих культур бактерій (біфідумбактерії, лактобацили, стрептококи) і субстрат для їх росту (інулін) синбіотика «Бактулін» дозволили нормалізувати нормальну мікрофлору шляхом стимуляції імунної системи, продукції ендогенних антибіотиків, сприятливої дії на вуглеводний обмін, рівня холестерину, антиоксидантну систему, що необхідно враховувати при лікуванні хворих з ППВО.

Для профілактики системного кандидозу і визначення показів щодо призначення емпіричної протигрибкової терапії за наявності симптомів інфекції та двох і більше факторів ризику інвазивного кандидозу науковці розподілили пацієнтів на чотири категорії: А – хворі без клінічних симптомів та факторів ризику розвитку дисемінованого кандидозу (призначення антимікотиків не показано); В – хворі без клінічних симптомів захворювання, але схильні до розвитку дисемінованого кандидозу; С – пацієнти із симптомами інфекції, без факторів ризику розвитку дисемінованого кандидозу; D – особи із симптомами інфекції і наявністю факторів ризику розвитку дисемінованого кандидозу.

Таким чином, через зростання рівня соматичних ендокринних захворювань, поширеність алергічних реакцій, медикаментозна обтяженість пацієнтів, триває пошук нових перспективних методів та засобів лікування і профілактики кандидозу СОПР у хворих на ЦД, оскільки сучасні лікувально-профілактичні комплекси не дають довготривалого позитивного результату і призводять до появи рецидиву кандидозу у даної когорти осіб.

За матеріалами роздулі надруковано наступні роботи:

1. 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.

2. 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.

РОЗДІЛ 2

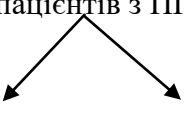
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн дослідження

Для вирішення поставлених задач дослідження нами проведено обстеження 148 осіб віком від 29 до 38 років. Основну групу склали 68 пацієнтів з початковим порушенням вугледового обміну (ППВО), до групи порівняння увійшли 50 осіб, хворих на компенсований і субкомпенсований цукровий діабет (ЦД) типу 2. Для порівняння окремих фізіологічних показників обстежено 30 здорових осіб (контрольна група), що проходили профілактичний огляд, в анамнезі яких відсутня будь-яка супутня патологія. (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика етапів дослідження та обстежених осіб

Етап дослідження		Основна група		Група порівняння	Контрольна група
I етап	Клініко-лабораторне обстеження пацієнтів	68 пацієнтів з ППВО 		50 пацієнтів з ЦД	30 практично здорових осіб
II етап	Визначення патогенетичних механізмів розвитку кандидозу СОПР				
III етап	оцінка комплексної терапії кандидозу слизової оболонки рота	основна 50 осіб з ППВО	порівняння 18 осіб з ППВО		

Етапи дисертаційної роботи виконувалися на базах кафедри загальної стоматології ФПО ОНМедУ, Центру реконструктивної та відновлювальної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ. Клінічно-лабораторне

обстеження і лікування пацієнтів проводили амбулаторно в клініці кафедри ОНМедУ. Пацієнтам з ендокринологічною патологією проведено консультування, повне комплексне обстеження та лікування в умовах Одеського обласного ендокринологічного диспансеру.

Лікувально-діагностична робота проведена у три етапи: I етап – клініко-лабораторне дослідження пацієнтів; II етап – визначення патогенетичних механізмів розвитку кандидозу СОПР; III етап – оцінка комплексної терапії кандидозу СОПР з урахуванням початкових порушень вуглеводного обміну.

Для проведення клінічного обстеження пацієнтів розроблена спеціальна анкета. Лікарські засоби, які використовували у науковій роботі, дозволені до використання Фармкомітетом МОЗ України. У дослідженнях дотримувалися принципів Гельсінкської декларації. Комітет з етики ОНМедУ схвалив протокол дослідження з використанням в експериментах біологічного матеріалу із організму людини (протокол № 2 від 10.10.2015 р.). Всі пацієнти, біологічний матеріал яких використовували у дослідженнях, підписали інформовану карту-згоду відповідного зразка.

2.2 Клінічні дослідження

Для проведення дисертаційної роботи використовували клінічні методи обстеження хворих (об'єктивне обстеження, скарги, анамнез захворювання, анамнез життя) – встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості, активності і розповсюдженості захворювання, контроль за проведеним лікуванням і визначення його ефективності. Усім пацієнтам призначали загальний аналіз крові, визначали рівень цукру крові, динамічний контроль останнього здійснювали експрес-методом, лабораторне обстеження включало визначення глікозильованого гемоглобіну та фруктозаміну для характеристики стану вуглеводного обміну, мікологічне обстеження

(мікроскопічне та культуральне дослідження). Дослідження виконували за загальноприйнятими методами.

Оцінка *стоматологічного статусу* включала огляд шкіри обличчя, червоної облямівки губ, кутів рота та СОПР з визначенням кольору, вологості, консистенції, наявності патологічних елементів ураження. Комплекс стоматологічного обстеження проводили за розробленою нами анкетною, розробленою на основі карти ВООЗ, яка враховувала стан слизової оболонки порожнини рота та червоної облямівки губ.

Звертали увагу на місцеві подразники СОПР: аномалії прикусу та окремих зубів, наявність знімних та незнімних протезів, ортодонтичних апаратів, наявність м'яких та твердих над- та під'ясенних зубних нашарувань.

З'ясовували анамнез, причини, які б сприяли розвитку дисбіозу та кандидозу СОПР. Уточнювали тривалість захворювання, час появи перших ознак, характер перебігу захворювання, попереднє лікування кандидозу та його ефективність.

Стан гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою гігієнічного індексу ОНІ-S, який враховує наявність зубного нальоту та зубного каменю у фронтальній та бокових ділянках порожнини рота (Green-Vermilion, 1964). Для визначення індексу фарбували вестибулярні поверхні 16, 11, 26, 31 та язикові поверхні 36, 46 зубів колор-тестом №3 (метиленовий синій та основа). Інтенсивність забарвлення обчислювали за бальною системою.

На особливу увагу заслуговували дані анамнезу життя хворих, режим харчування, умови праці, наявність шкідливих звичок, дотримання правил гігієни порожнини рота, алергологічний статус.

Забір ротової рідини у пацієнтів основної групи проводили вранці, натщесерце. Нестимульовану ротову рідину поміщали у мірну центрифужну пробірку з лійкою та у ємність з льодом. Після ополіскування ротової порожнини водою, через 3 хв. ротову рідину пацієнт спльовував у пробірку. Ротову рідину збирали впродовж 5 хв., при зниженні слиновиділення час

забору продовжували. Центрифугували ротову рідину при 3000 об./хв. впродовж 5 хв., вимірювали об'єм нестимульованої ротової рідини, відбирали прозорий шар надосадової рідини в чисті флакони, герметично закривали, заморожували при $t-10^{\circ}\text{C}$ і транспортували в лабораторію в термосі зі льодом.

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

Методи оцінки ефективності лікування кандидозу СОПР

Клінічну ефективність лікування кандидозу СОПР оцінювали за наступними критеріями:

- стан значного покращення: відсутність рецидивів кандидозу впродовж лікування, скорочення періоду клінічних проявів, збільшення тривалості ремісії у 2 рази, порівняно з групою пацієнтів, яких лікували традиційними методами.

- стан покращання: скорочення тривалості рецидивів, подовження періоду ремісії менш ніж у 2 рази, порівняно з групою хворих на рецидивний кандидоз, яких лікували традиційними методами.

- стан незначного покращання - продовження тривалості періоду ремісії порівняно з групою з традиційним лікуванням не спостерігалось.

Для верифікації діагнозу у хворих на кандидоз слизової рота розроблено і запропоновано наступний алгоритм:

- 1) ретельний збір анамнезу;
- 2) клінічний огляд пацієнтів;
- 3) проведення лабораторних досліджень:

- виявлення грибів роду *Candida* за допомогою ПЛР для виявлення ДНК кандид у матеріалі з елементів ураження;

- дослідження повного обсягу імунограм та визначення цитокінового фону для оцінки стану системного імунітету пацієнтів.

2.3 Клініко-лабораторні методи дослідження

Загальний аналіз крові досліджували на гематологічному аналізаторі «Celtrak-11» фірми «Baer» (Австрія), біохімічні дослідження крові проводили на аналізаторі «Vitra» фірми «Копе» (Фінляндія) за стандартними реактивами. Електрохімічний склад крові досліджували на аналізаторі «System» фірми «Bectan»(США).

2.3.1. Імунологічні методи дослідження. Для імунологічних методів дослідження використовували цільну кров, сироватку, формені елементи крові. Імуноферментні дослідження проводили на базі кафедри клінічної імунології, генетики та медичної біології Одеського національного медичного університету (зав. каф. – проф. Бажора Ю.І.).

Фагоцитарну активність нейтрофілів крові досліджували у фагоцитарній реакції за визначенням фагоцитарного числа та фагоцитарної активності у відсотках фагоцитуючих клітин у декілька етапів. Проводили підрахунок відсотка фагоцитуючих клітин та визначали фагоцитарне число – середнє число часток латексу, яке поглинула одна клітина.

Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові реєстрували спектрофотометрично після інкубації зразків у боратному буфері і поліетиленгліколі при кімнатній температурі. Вимір оптичної щільності проводили спектрофотометрично на «СФ-46» при довжині хвилі $\lambda=450$ нм проти боратного буфера.

Активність комплементу оцінювали за споживанням комплементу в реакції, що ґрунтується на лізисі еритроцитів у присутності потрібного титру гомологічних антитіл (гемолізинів) і комплементу.

Визначення вмісту сироваткових імуноглобулінів класів M, G і A здійснювали імуноферментним аналізом на «АИФ-Ц-01С» (Білорусь). Використовували стандартний набір моноклональних специфічних антисироваток до імуноглобулінів кожного класу і контрольну сироватку з відомим вмістом імуноглобулінів (Росія). Зразки, контрольну сироватку й антисироватки

вносили в комірки планшета і додавали 7% розчин поліетиленгліколю-6000 у фосфатному буфері (рН 7,4-7,5). Проби інкубували 60 хв при кімнатній температурі. Оптичну щільність вимірювали в біхроматичному режимі при довжині хвиль $\lambda=405$ і 570 нм проти холостої проби (без плазми крові). Концентрацію імуноглобулінів розраховували по калібрувальних графіках, побудованих для кожного класу імуноглобулінів.

Визначення основних субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів проводили у реакції непрямой поверхневої імунофлуоресценції з моноклональними антитілами (фірми «Сорбент-ЛТД», Москва) до поверхневих диференційованих антигенів клітин (CD^{3+} – маркер, присутній на мембранах загальної популяції Т-клітин (CD^{4+}); CD^{4+} – специфічний маркер Т-хелперів; CD^{8+} -специфічний маркер Т-супресорів; CD^{20+} - маркер загальної популяції В-лімфоцитів. Рівень імуноглобулінів основних класів (М, G, А) у сироватці крові визначали, застосовуючи прямий метод радіальної імунодифузії в агарі (реакція преципітації за Манчіні). Для цього брали дослідну сироватку, агар «Difco», медіналовий буфер та стандартні моноспецифічні антисироватки проти імуноглобулінів класів М, G, А. Сироватки розводили дистильованою водою.

Для визначення рівня цитокінів використано імуноферментний аналіз (ІФА). *Цитокіновий статус* визначали за рівнем інтерлейкінів – ІЛ-4, фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α) та інтерферонів – ІФН- α і ІФН- γ у периферичній крові пацієнтів безпосередньо перед- та після лікування. Один тип моноклональних антитіл проти ІЛ-4, ФНП- α , ІФН- α і ІФН- γ іммобілізували на внутрішніх поверхнях осередків планшетів для мікротитрування і вносили досліджувані зразки сироватки крові. Після інкубації лунки планшета промивали і вносили другі моноклональні антитіла до цитокінів у вигляді кон'югата з біотином. Після інкубації і наступного відмивання в лунки вносили кон'югат пероксидази зі стрептавідином і додавали реагент кольорової реакції (3-диметіламінобензоат). Після забарвлення вимірювали активність зв'язаної пероксидази з використанням

спектрофотометра для мікропланшета з довжиною хвилі 450 нм. В якості стандарту служили рекомбінантні ІЛ-4, ФНП- α , ІФН- α і ІФН- γ з відомою концентрацією. За даними титрування стандартних зразків будували калібровані графіки для кожного з цитокінів і визначали концентрацію ІЛ-4, ФНП- α , ІФН- α і ІФН- γ у дослідних зразках сироватки.

2.3.2. Біохімічні методи дослідження. Рівень *цукру* крові визначали за стандартною методикою, динамічний контроль останнього здійснювали експрес-методом з використанням медичного тестеру «Глюкофорт II» ПВП «Норма» (Україна) з індикаторними смужками «Гемоплан». Загальноклінічне лабораторне обстеження включало визначення глікозильованого гемоглобіну та фруктозаміну для характеристики стану вуглеводного обміну

2.3.3. Мікробіологічні методи дослідження. Мікробіологічні методи дослідження проводили у сертифікованій Центральній науково-дослідній лабораторії ОНМедУ. При проведенні *бактеріоскопічних* досліджень застосовували мікроскоп «Біолам». Мікробіологічне обстеження включало мікроскопію, бактеріологічне та мікологічне дослідження вмісту СОПР. Препарати фарбували за методами Грам-Синьова, Романовського-Гімзе та метиленовим синім і мікроскопували при імерсії.

Наявність у мікропрепараті клітин грибів роду *Candida* у кількості більше 10-15 у полі зору, які діляться, або псевдоміцелію, вважали достатньою для підтвердження діагнозу кандидозу СОПР. Виявлення лише дріжджової форми грибів роду *Candida* у незначній кількості, не мало діагностичної значимості через сапрофітну вегетацію гриба в порожнині рота у пацієнтів.

Бактеріологічні дослідження передбачали виділення і кількісний підрахунок грибів роду *Candida* із застосуванням щільного поживного середовища Сабуро. Режим культивування - 48 год при температурі 28⁰С.

Оцінку культуральних даних проводили згідно кількості КУО грибів роду *Candida* на 1 стерильний тампон. За негативний результат вважали висів до 100 КУО, від 100 до 1000 КУО – кандиданосійство або латентний кандидоз, більше 1000 КУО – кандидоз [135].

Бактеріологічним методом виділяли та ідентифікували бактеріальні форми мікроорганізмів. Для виділення аеробних бактерій (*Staphylococcus*, *Neisseria*, *Enterobacteriaceae*, *Corynebacterium*), матеріал засівали на оптимальні селективні живильні середовища й інкубували при температурі 37°C в термостаті протягом 1-2 діб, 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 відповідним методом (Берджи), показник рН середовища вимірювали за допомогою індикатора рН фірми Merk Sharp and Dohme (США). Наносили виділення на індикаторну смужку, витримували 3 хв., порівнювали з кольоровою шкалою. Залежно від забарвлення смужки визначали рН середовища.

Для визначення колонізації мікроорганізмів СОПР у пацієнтів, хворих на кандидозний стоматит (КС), використаний екологічний метод, що характеризує співіснування представників екосистеми «макроорганізм-мікробіон» і прослідковано динаміку змін мікроекології порожнини рота за дестабілізації мікробіоценозу. Типологію домінантних таксонів визначали шляхом визначення індекса 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%.

Характеристику різномайття мікробіоценозу порожнини рота вираховували за індексами видового багатства Маргалефа та видового різномайття Уітнера, які характеризують просторово-живильні ресурси

біотопу за умов, що склалися для росту, розмноження та персистенції представників мікробного угруповання. Рівень (міра) домінування певного таксону (виду) мікроорганізмів в асоційованому біотопі визначали за рівнем домінування по Сімпсону і Бергеру-Паркеру. Рівень кількісного домінування встановлювали за коефіцієнтом кількісного домінування, а роль мікробного виду у саморегуляції якісного і кількісного стану мікробіоти біотопу порожнини рота визначали за рівнем значення коефіцієнта значущості.

У динаміці спостереження всім пацієнтам виконано комплексне цитологічне і серологічне дослідження для визначення етіологічної природи інших запальних захворювань СОПР.

2.3.4. Молекулярно-генетичні дослідження. Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) проводили за локусом HLA із застосуванням комплексу «ЭФ-300» для вилучення ДНК мікроорганізмів вмісту СОПР. Ген HLA типували за 14-ма специфічностями із використанням ПЛР-тест-системи ДНК-сорб-В (ДНК технологія, Москва).

Дослідження проводили на ампліфікаторі ДНК ТП4-ПЦР-01-«Терцик» (Росія) з використанням рекомендацій фірми-виробника за трьохетапним методом: I етап – виділення ДНК з матеріалу (денатурація); II етап – підпал (приєднання праймерів до одноланцюгової ДНК-мішені); III етап – елонгація (синтез другого ланцюга ДНК, починаючи з 3-го кінця праймера). Для підтвердження асоціації генотипу HLA із захворюванням на кандидоз використовували показник відносного ризику (RR). Властивості хромосомної ДНК аналізували за допомогою комп'ютерних програм для визначення ступеня їх подібності або родинності до кластерів. Документування результатів дослідження проводили за допомогою відеосистеми, підключеної через спеціальний інтерфейс до комп'ютера. Результат реакції записували у вигляді графічного файла і використовували для подальшого аналізу й архівування.

2.4 Характеристика засобів, які були використані для лікування кандидозного стоматиту у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну

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 "Рекордати Україна") та сенсibiliзуюча терапія («Еріус», Bayer, Німеччина)

В залежності від призначеного лікування пацієнти з КС на тлі ПШВО 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); засіб «Інутан» (Amrita, Україна, ТУ.У 10.8-38398336-001-2015); мультипробіотик «Симбітер» в якості імунобіологічного засобу (ТОВ фірма «О.Д.Пролісок», Україна) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Характеристика комплексу засобів, що були використані для лікування та профілактики рецидивів кандидозу СОПР у хворих з порушенням вуглеводного обміну

Засіб	діюча речовина	Основна дія	Режим застосування
1	2	3	4
<i>Пацієнти з первинним порушенням вуглеводного обміну</i>			
Флюконазол	fluconazole	притигрибкова	перші 7 днів – по 150 мг 1 раз на добу; наступні 14 днів - по 150 мг 1 раз через добу

Продовж. табл. 2.2

1	2	3	4
Інуган	корінь цикорію, кульбаби, лопуха, бульби топінамбура, лист м'яти, корінь айру, плоди горобини звичайної	регуляція вуглеводного, ліпідного обміну, адаптоген, детоксикант	по 2 капсули двічі на добу за 30 хв. до прийому їжі протягом 4-х тижнів
вітамінно-мінеральний комплекс «АлфаВіт діабет»	Табл. № 1 – віт. С; В ₁ ; А; В ₉ ; мін. Fe, Cu, янтарна кислота, ліпоєва кислота, екстракт чорниці. Табл. № 2 – віт. С; РР; Е; В ₂ ; В ₆ ; А; мін. Mg, Mn, Se, Zn, I; екстракт кореня кульбаби; екстракт кореня лопуха. Табл. № 3 – віт. В ₅ ; К ₁ ; Н (біотін); В ₁₂ ; D ₃ ; В ₉ ; мін. Ca, Cr.	підтримка оптимального обміну речовин, загальне зміцнення організму, поповнення дефіциту вітамінів і мікроелементів	по 1 табл. кожного виду 1 раз на добу під час їжі
Симбітер	біфідобактерії, лактококі, лактобацили, пропіоновокислі та оцтовокислі бактерії	мульти-пробіотична	по 1 пак. 2 рази на добу під час їжі протягом 4 тижнів
Еріус	дезлоратадин	сенсibiliзуюча	по 1 табл. 1 раз на добу
Зубний еліксир «Лізоумукоїд»	лізоцим, овомукоїд, цетавлон, рібофлавін	бактеріолітична, протизапальна та імуностимулююча	1 ч.л. еліксиру на ¼ склянки води, полоскання порожнини рота 2 рази на день

Для догляду за порожниною рота призначали зубний еліксир «Лізоумукоїд» (ТУ У 24.5-13903778-37-2005; Висновок МОЗ України № 05.03.02-04/29065).

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

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.

2.5 Статистична обробка отриманих даних

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 різно-дисперсних 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.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Для встановлення впливу порушень вуглеводного обміну, а саме початкового порушення вуглеводного обміну (ППВО) та цукрового діабету (ЦД) типу 2 (компенсованої та субкомпенсованої форми), на розвиток кандидозу СОПР нами було обстежено 148 пацієнтів, з яких у 68 осіб діагностовано ППВО (основна група), а у 50 – ЦД типу 2 (група порівняння).

Поглиблене клініко-лабораторне обстеження пацієнтів показало, що у всіх 68 осіб основної групи із ППВО виявлено кандидоз СОПР (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Поширення кандидозного стоматиту серед обстежених осіб

Групи обстежених	Кількість обстежених	Частота кандидозного стоматиту	
		абс. число	%
Основна група	68	68	100
Контрольна група	50	4	8,0±2,2 p<0,001

Примітка. p – вірогідність відмінностей до показників контрольної групи.

Із 50 пацієнтів групи порівняння, які хворіли на компенсований і субкомпенсований ЦД, кандидозний стоматит (КС) спостерігали лише у 4 (8,0 %) осіб (рис. 3.1). Відмінність щодо частоти виявлення кандидозу СОПР у пацієнтів з ППВО, групою порівняння (ЦД) та осіб групи контролю була статистично вірогідна (p<0,001).



Рис. 3.1. Фото язика пацієнта М., 36 років. Карта амбулаторного хворого 23721. Діагноз: Гострий псевдомембранозний кандидозний глосит. Субкомпенсована форма цукрового діабету.

У пацієнтів із декомпенсованою стадією ЦД та недостатнім глікемічним контролем кандидозний стоматитит зустрічався відповідно у 69,1 % осіб.

Результати статистичної обробки даних показали, що 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 до лікаря-стоматолога.

Визначення особливостей клінічного перебігу кандидозу СОПР у пацієнтів на тлі ППВО показало, що гострий перебіг кандидозу СОПР зустрічався у 38 (55,8 %) хворих, хронічний – у 30 (44,1 %) осіб. При тому, гострий КС частіше перебігав у вигляді атрофічної форми (22 пацієнта, 32,3 %) , хронічний – у вигляді гіперпластичної форми (17 пацієнтів, 25,0 %). (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Структура кандидозу СОПР та червоної облямівки губ
у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну**

Форми кандидозного стоматиту	Розповсюдженість кандидозу СОПР та червоної облямівки губ	
	абс.	%
Гострий псевдомембранозний	16	23,6
Гострий атрофічний	22	32,3
Хронічний гіперпластичний	17	25,0
Хронічний атрофічний	13	19,1
Усього	68	100

Скарги пацієнтів з кандидозним стоматитом, асоційованим з ППВО, зосереджувалися на печії (60 осіб, 88,2 %), сухості слизових оболонок в порожнині рота (56 осіб, 82,4 %), больові відчуття під час прийому їжі (52 особи, 76,5 %), спотворення смаку (45 осіб, 66,2 %), неприємний запах з рота (28 осіб, 41,2 %) тощо.

Клінічно гострий кандидозний стоматит перебігав у вигляді гіперемії слизової оболонки: червона кайма губ при даному ураженні була сухою. На гіперемованому фоні спостерігалася потоншення кайми з біло-сірими частково припіднятими лусочками і багаточисленними мікротріщинами. При цьому після зняття шпателем з'являлися кровоточиві ерозії, які через певний час знову вкривалися характерним нальотом.

При кандидозному хейліті переважно зустрічалася псевдомембранозна форма, іноді до патологічного процесу були залучені кутики роту та навколоротова ділянка шкіри.

Характерною ознакою гострого кандидозу щічної ділянки СОПР були щільні білі, біло-сірі чи сірі нашарування, які частіше локалізувалися по лінії змикання зубів чи щелепних дуг з розповсюдженням в пристінкову ділянку.

Після спроби зняття специфічних кандидозних нашарувань появлялися кровоточиві осередки у вигляді дрібнолокусних ерозій.

За атрофічної форми гострого кандидозу слизової оболонки порожнини рота відмічалася відсутність специфічних нашарувань. При цьому слизова оболонка порожнини мала ціанотичний вигляд, який клінічно характеризують, як глянцевої, з підкресленим судинним рисунком.

Об'єктивне обстеження порожнини рота показало, що у 25 % осіб при гіперпластичному кандидозі хворих СОПР мала гіперемійований вигляд на тлі утворення щільного сірувато-білого або жовтуватого нальоту та білого або сірувато-білого у 23,6 % при псевдомембранозному.

Атрофічний кандидоз характеризувався яскраво-полум'яною гіперемією СОПР у 8 осіб (11,8 % хворих) при гострому перебігу та помірною – у 5 осіб (8,0 %) при хронічному перебігу.

При визначенні гігієнічного рівня порожнини рота в осіб з порушенням вуглеводного обміну були отримані наступні результати (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Клінічна оцінка гігієнічного стану порожнини рота у обстежених осіб

Група пацієнтів	Кількість пацієнтів	ГІ за Гріном-Вермільоном (бали)
Контрольна група	30	0,57±0,06
Хворі на ЦД без кандидозу СОПР	50	1,59±0,06 p ₁ <0,001
Хворі з ППВО та кандидозом СОПР	68	2,02±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка. p₁ – вірогідність відмінностей до показників осіб контрольної групи; p₂ – вірогідність відмінностей до показників групи хворих на ЦД без кандидозу СОПР.

Серед обстежених осіб з ППВО ГІ за Грінном-Вермільоном становив $2,02 \pm 0,05$ балів, що відповідало незадовільному гігієнічному стану порожнини рота. У пацієнтів з ЦД ГІ склав $1,57 \pm 0,03$ балів, що відповідало задовільному стан гігієни порожнини рота.

У контрольній групі ГІ за Грінном-Вермільоном склав $0,59 \pm 0,06$ балів, був меншим в 2,8-3,5 разів ніж в групах дослідження ($p < 0,01$), що оцінили як хороший гігієнічний стан ротової порожнини.

Результати проведених досліджень показали, що рівень гігієни порожнини рота осіб з ППВО був на 27,1 % гірше, ніж у пацієнтів з ЦД ($p < 0,05$), що можна пояснити болісністю під час проведення гігієнічних заходів через наявність клінічних проявів кандидозу СОПР у 100 % пацієнтів з ППВО.

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

Серед осіб групи порівняння (ЦД) регулярно слідкували за порожниною рота 22 особи (44,0 %), нерегулярно – 16 (32,0 %), майже не доглядали 12 (24,0 %).

Результати проведених досліджень показали, що у пацієнтів основної групи стан гігієни порожнини рота та рівень гігієнічного догляду за порожниною рота практично не відрізнявся від групи порівняння.

За локалізацією ураження кандидозного стоматиту у пацієнтів основної групи найчастіше спостерігалися у вигляді глоситу (66,2 %) та стоматиту (17,7 %), значно рідше у вигляді палатиніту (7,4 %) та змішані локалізації - глосит з ангулярним хейлітом (4,4 %). Інші локалізації кандидозу зустрічалися в поодиноких випадках і перебігали відносно у легкій стадії захворювання (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Локалізація кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота у хворих на кандидозний стоматит на тлі порушень вуглеводного обміну

Локалізація	Розповсюдженість кандидозу СОПР та червоної облямівки губ	
	абс.	%
Глосит	45	66,2
Палатиніт	5	7,4
Стоматит	12	17,7
Хейліт	1	1,4
Ангулярний хейліт	2	2,9
Глосит та ангулярний хейліт	3	4,4
Усього	68	100

Результати дослідження показали, що швидкість секреції нестимульованої та стимульованої ротової рідини у хворих з кандидозним ураженням на фоні порушень вуглеводного обміну майже у 2 рази нижча порівняно зі здоровими особами без соматичної патології (табл. 3.5). Причому, у хворих на ЦД з кандидозом слизової оболонки порожнини рота вона була дещо нижчою і дорівнювала $0,31 \pm 0,01$ мл/хв. та $0,91 \pm 0,07$ ($p < 0,001$).

У даної групи пацієнтів 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 десен. Обстеження даної групи пацієнтів вимагало обов'язкового проведення санації порожнини рота, професійного чищення зубів у хворих, а також призначення до комплексу профілактично-лікувальних заходів при лікуванні кандидозного стоматиту у хворих медикаментозних засобів, які стимулюють слиновиділення.

Таблиця 3.5

Швидкість секреції ротової рідини у хворих з кандидозом слизової оболонки порожнини рота на тлі цукрового діабету

Група пацієнтів	Кількість пацієнтів	Салівація, мл/хв.	
		нестимульована	стимульована
Контрольна група	30	0,62±0,06	1,65±0,17
Хворі на ЦД без кандидозу СОПР	50	0,36±0,05 $p_1 < 0,001$	1,2±0,04 $p_1 < 0,001$
Хворі з кандидозом СОПР на фоні ППВО	68	0,31±0,01 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,001$	0,91±0,07 $p_1 < 0,003$ $p_2 < 0,001$

Примітки: p_1 – вірогідність відмінностей до показників осіб контрольної групи; p_2 – вірогідність відмінностей до показників групи хворих на цукровий діабет без кандидозу слизової оболонки порожнини рота.

З метою визначення найбільш значимих факторів ризику формування кандидозу у пацієнтів основної групи нами проведено аналіз даних анамнезу з наступним визначенням значимості вказаних чинників. Вагому роль у формуванні гострого кандидозу слизової оболонки порожнини рота, залежно від ступеня тяжкості захворювання, відіграла обтяженість анамнезу щодо факторів ризику.

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.

Резюме

Визначення ймовірності впливу чинників ризику на формування кандидозу СОПР дозволило дійти висновку, що з підвищенням рівнів деяких видів ускладнень зростає ступінь тяжкості перебігу даного захворювання.

Таким чином, ППВО у пацієнтів носить причинно-наслідковий характер щодо уражень СОПР грибковими захворюваннями. Проведена клінічна характеристика перебігу кандидозу вимагає подальшого поглибленого дослідження особливостей патогенезу КС із залученням мікробіологічних, імунологічних та біохімічних методів дослідження.

За матеріалами розділу надруковано наступну роботу:

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.

3. 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.

РОЗДІЛ 4

КІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ МІКРОЕКОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ НА КАНДИДОЗНИЙ СТОМАТИТ НА ФОНІ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

4.1 Визначення таксономічного складу та популяційного рівня мікробіоти слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з кандидозним стоматитом на фоні початкових порушень вуглеводного обміну

Структура слизової оболонки ротової порожнини створює ідеальну екологічно - біологічну нішу для розвитку і персистенції більшості індигенних, умовно патогенних і патогенних мікроорганізмів. Наявність у ротовій порожнині вмісту ротової рідини сприяє оптимальним умовам для активного росту і розмноження мікробних популяцій і дифузії їхніх метаболітів у внутрішнє середовище організму.

У ротовій порожнині перситує близько 500 видів мікроорганізмів. Індигенна мікробіота ротоглотки представлена численними видами анаеробних, факультативно-анаеробних та аеробних мікроорганізмів, серед яких за нормальних фізіологічних умов виявляються стрептококи, лактобактерії, пропіоновокислі бактерії, біфідобактерії, актиноміцети, дріжджові і дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Незважаючи на видову різноманітність мікробіоти порожнини рота, до 60-80% нормофлори біотопу представляють різновиди стрептококів, яким притаманна висока біохімічна активність. Анаеробна мікрофлора порожнини рота локалізується переважно у піднебінних кишнях і лакунах (бактерії з анаеробним типом дихання (лактобактерії, бактероїди, превотели, пропіоновокислі бактерії, біфідобактерії, фузобактерії) тощо.

За умов динамічної рівноваги мікробіоти та оточуючого середовища остання характеризується стабільним складом мікробіоценозів і повноцінним об'ємом їхніх фізіологічних функцій. Наявність значної кількості антигенів

змінює таксономічний склад і популяційний рівень, а також фізіологічні властивості різних мікробіоценозів.

До таких відносять генетичні властивості індивідуума, особливості становлення і формування первинного біоценозу, вік людини, клімато-географічні умови проживання, побутові умови, традиції харчування, патологічні процеси, інфекційні і неінфекційні процеси, коморбідні стани, зміни імунного статусу, тривалий період застосування фармакологічних засобів та ін., зокрема, контамінація і колонізація біотопу патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів.

Для визначення механізмів колонізації мікроорганізмами СОПР у пацієнтів, хворих на КС на фоні ППВО, нами використаний екологічний метод і здійснена оцінка співіснування представників екосистеми «макроорганізм-мікробіон», а також відслідкована динаміка змін мікроекології порожнини рота за умов дестабілізації мікробіоценозу порожнини рота у хворих на КС.

Типологію домінантних таксонів встановлювали шляхом визначення індексу 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%.

Для характеристики різномайття мікробіоценозу порожнини рота вираховували індекси видового багатства Маргалефа та різноманіття Уінтера мікробіоти порожнини рота, які характеризують «рейтинг» мікробіозу будь-якого біотопу за умов, що склалися у біотопі для росту, розмноження і персистенції представників мікробного угруповання.

Рівень кількісного домінування встановлювали за значенням коефіцієнту кількісного домінування, а роль мікробного виду у саморегуляції якісного і кількісного стану мікробіоти біотопу порожнини рота визначали за рівнем значення коефіцієнта значущості.

На *першому етапі* мікробіологічного обстеження біотопу досліджували таксономічний (видовий) склад мікробіоти. Результати дослідження таксономічного складу і мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіон» мікробіоти порожнини рота хворих на КС, асоційований з ППВО наведені в табл. 1.

Результати дослідження показали, що у 50 пацієнтів, хворих на КС на фоні ППВО, із порожнини рота виділено та ідентифіковано 56 штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida*: у 41 пацієнта виділений один ізолят *C. albicans*, у трьох хворих виявлена асоціація *C. albicans* і *C. krusei*; у трьох пацієнтів - асоціація *C. albicans* і *C. tropicalis*, а в трьох інших хворих ізольована монокультура *C. tropicalis*.

Таким чином, маніфестація запального процесу слизової оболонки рота пацієнтів підтверджується персистенцією у біотопі дріжджоподібних грибів роду *Candida*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*.

За мікроекологічними показниками, зокрема за значенням індексу постійності, частоти зустрічання, індексів видового багатства Маргалєфа, видового різноманіття Уінтера та індексів видового домінування Сіпсона і Бергера-Парнера у порожнині рота практично здорових людей головна мікробіота представлена слинними стрептококами і лактобактеріями; додаткова – коагулазонегативними стафілококами.

Мікроскопічними показниками екосистеми «макроорганізм-мікробіон» визначено бактерії роду *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, стрептококи (*S. mutans*, *S. mitis* тощо), *N. lactamica*, *C. hofmannii*, *P. mirabilis*, *C. tropicalis* і *C. krusei* формують випадкову мікробіоту біотопу.

У пацієнтів, хворих на КС із ППВО головна мікробіота у порожнині рота представлена дріжджоподібними грибами роду *Candida*, а саме *Candida albicans* і коагулазопозитивним стафілококом (*S. aureus*) і стрептококом (*S. anginosus*). *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli* формують додаткову мікробіоту порожнини рота.

Таблиця 4.1

Таксономічний склад та мікроекологічні показники мікробіоти у осіб, хворих на кандидозні ураження слизової оболонки порожнини рота на фоні порушень вуглеводного обміну

Таксони	Хворі на кандидозні ураження (n=50)							Практично здорові особи (n=30)						
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування		Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування	
				Маргалєфа	Уїтеккера	Сімпсона	Бергера-Паркера				Маргалєфа	Уїтеккера	Сімпсона	Бергера-Паркера
1. Облігатні анаеробні бактерії														
<i>Lactobacillus spp.</i>	4	8,00	0,01	0,01	0,88	-	0,015	19	63,33	0,21	0,20	4,75	0,041	0,027
<i>Bifidobacterium spp</i>	0	-	-	-	-	-	-	2	6,67	0,02	0,01	0,50	-	0,027
<i>Bacteroides spp.</i>	7	14,00	0,03	0,02	1,54	0,001	0,026	6	20,00	0,07	0,05	1,50	0,004	0,065
<i>Prevotella spp.</i>	9	18,00	0,03	0,03	1,97	0,001	0,034	1	3,33	0,04	-	0,25	-	0,011
2. Факультативні анаеробні та аеробні бактерії														
<i>Streptococcus salivarius</i>	9	18,00	0,03	0,03	1,97	0,001	0,034	27	90,00	0,29	0,28	6,75	0,084	0,293
<i>S. mutans</i>	4	8,00	0,01	0,01	0,88	-	0,015	2	6,67	0,02	0,01	0,50	-	0,027
<i>S. mitis</i>	2	4,00	0,01	-	0,44	-	0,007	2	6,67	0,02	0,01	0,50	-	0,027
<i>S. pneumoniae</i>	2	4,00	0,01	-	0,44	-	0,007	0	-	-	-	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	11	22,00	0,04	0,04	2,41	0,002	0,041	0	-	-	-	-	-	-
<i>S. equisimilis</i>	0	-	-	-	-	-	-	1	3,33	0,01	-	0,25	-	0,011
<i>S. anginosus spp.</i>	31	62,00	0,12	0,11	6,80	0,014	0,116	0	-	-	-	-	-	-

Таблиця 4.1 (продовження)

Таксономічний склад та мікроекологічні показники мікробіоти у осіб, хворих на кандидозні ураження слизової оболонки порожнини рота на фоні порушень вуглеводного обміну

Таксони	Хворі на кандидозні ураження (n=50)							Практично здорові особи (n=30)						
	Видлено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування		Видлено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування	
				Маргалєфа	Уінтера	Сімпсона	Бергера-Паркера				Маргалєфа	Уінтера	Сімпсона	Бергера-Паркера
2. Факультативні анаеробні та аеробні бактерії														
<i>S. sanguis</i>	8	16,00	0,03	0,02	1,75	0,001	0,030	1	3,33	0,01	-	0,25	-	0,011
<i>Staphylococcus aureus</i>	36	72,00	0,13	0,13	7,89	0,018	0,135	0	-	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	24	48,00	0,09	0,09	5,26	0,008	0,090	12	40,00	0,13	0,12	3,00	0,016	0,130
<i>S. haemolyticus</i>	11	22,00	0,04	0,04	2,41	0,002	0,041	1	3,33	0,01	-	0,25	-	0,011
<i>Streptococcus faecalis</i>	14	28,00	0,05	0,05	3,07	0,003	0,052	0	-	-	-	-	-	-
<i>Neisseria lactamica</i>	2	4,00	0,01	-	0,44	-	0,007	7	23,33	0,08	0,07	1,75	0,005	0,076
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	18,00	0,03	0,03	1,97	0,001	0,034	0	-	-	-	-	-	-
<i>Corynebacterium hofmannii</i>	0	-	-	-	-	-	-	4	13,33	0,04	0,03	1,00	0,004	0,043
<i>E. coli</i>	23	46,00	0,09	0,08	5,04	0,007	0,086	0	-	-	-	-	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	2	4,00	0,01	-	0,44	-	0,007	0	-	-	-	-	-	-
<i>P. mirabilis</i>	5	10,00	0,02	0,01	1,10	-	0,019	2	6,67	0,02	0,01	0,50	-	0,027
<i>Candida albicans</i>	47	94,00	0,18	0,17	10,31	0,030	0,022	0	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	6	12,00	0,02	0,02	1,32	-	0,022	2	6,67	0,02	0,01	0,50	-	0,027
<i>C. krusei</i>	3	6,00	0,01	0,01	0,66	-	0,011	3	10,00	0,03	0,02	0,75	0,001	0,033

Випадкова мікробіота порожнини рота осіб, хворих КС представлена переважно автохтонними облигатними і рідше факультативними таксонами, зокрема бактероїдами роду *Lactobacillus*, стрептококами (*S. mutans*, *S. mitis*), *N. lactamica*, *P. vulgaris*, *C. krusei*, а також бактеріями роду *Bacteroides*, *Prevotella*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, *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 контамінацією і колонізацією порожнини рота патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами.

Поява КС на фоні ППВО сприяла елімінації із порожнини рота важливих за представництвом і мультифункціональним значенням для організму людини бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (60%), *S. Salivarius* (72%), *S. eguisimilis*, *S. hofmanni*, які призводять до зниження бар'єрної функції СОПР. Дані процеси сприяють контамінації та 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 є етіологічними чинниками КС. Патогенність і вірулентність дріжджоподібних грибів роду *Candida*, особливо *C. albicans*, залежать від таксономічного складу і популяційного рівня автохтонних облигатних і факультативних мікроорганізмів, що формують нормобіоз у порожнині рота.

У таблиці 1 наведені зміни таксономічного складу мікробіоти порожнини рота (дисбактеріоз) у хворих з КС. На фоні дисбактеріозу лімітується антагонізм нормофлори проти дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Останніми створюються покращені просторово-живильні умови для росту, розмноження і персистенції кандид у ротовій порожнині, де їх популяційний рівень зростає з проявами переважаючої етіологічної ролі.

Наступним етапом дослідження було визначення популяційного рівня і кількісних мікроекологічних показників мікробіоти порожнини рота у пацієнтів, хворих на КС на фоні ППВО (табл. 2).

За результатами дослідження нами встановлено дефіцит найважливіших представників мікробіозу порожнини рота пацієнтів, хворих на КС за умов ППВО. Дефіцит бактерій роду *Lactobacillus* встановлено на 59,5% та елімінацію бактерій роду *Bifidobacterium*. Визначено дефіцит *S. salivarius* на 86,6% та елімінацію *S. equisimilis*. При тому 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 ($4,05+0,19$ lg КУО/мл), зріс популяційний рівень у *C. tropicalis* на 43,2%, *C. krusei* – на 28,1%, *P. mirabilis* – на 40,5%. Практично незмінним залишився популяційний рівень бактерій роду *Bacteroides*, *S. mutans*, *S. mitis*. Бактерії, які колонізували порожнину рота, мали високий популяційний рівень: *S. pyogenes* – $6,65+0,24$ lg КУО/мл, *S. anginosus* – $5,37+0,21$ lg КУО/мл, *S. faecalis* – $4,38+0,24$ lg КУО/мл, *S. aureus* – $5,19+0,42$ lg КУО/мл, *P. aeruginosa* – $4,29+0,18$ lg КУО/мл.

Вказані зміни у більшості таксонів призводили до порушень домінуючого положення таксону у мікробіоценозі. Якщо 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, то інші мікроорганізми мали у значно менший коефіцієнт, що є свідченням провідного значення стрептококів і лактобактерій у нормобіоценозі порожнини рота.

Домінуючим мікроорганізмом СОПР у пацієнтів, хворих на КС з ППВО виявлено *C. albicans*. Друге місце посіли *S. aureus* і *S. anginosus*, які у здорових осіб практично не зустрічаються. Домінуюча роль у мікробіоценозі *S. salivarius* знижувалася у 11,6 раза, лактобактерій – у 14,4 раза, *N. lactamica* – у 8,4 раза, *S. epidermidis* – на 37,6%, *S. mitis* – на 47,6%, *C. krusei* – на

48,4%. На фоні ППВО підвищилося домінуюче значення патогенних мікроорганізмів мірабіозного протеза - на 84,6%, *S. tropicalis* – у 2,26 раз.

Порушення популяційного рівня і домінування таксонів, які формують мікробіоценоз порожнини рота хворих КС з ППВО не призводило до дестабілізації ролі кожного таксону у саморегуляції мікробних асоціативних угруповань мікробіоценозу за нормальних фізіологічних умов у практично здорових пацієнтів. Стабілізація таксономічного складу, популяційного рівня мікробіоти порожнини рота регулюється *S. salivarius*, бактеріями роду *Lactobacillus* і в меншій мірі коагулазонегативними *S. epidermidis*, *N. Lactamica*, *S. hofmanni*, *S. mitis*, *S. mutans* і бактероїдами.

У пацієнтів, хворих на КС з ППВО таксономічний склад і популяційний рівень мікроорганізмів, які формують мікробіоценоз порожнини рота, регулювався *C. albicans*, *S. aureus*, *S. anginosus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. haemolitions* та ін. умовно патогенними мікроорганізмами, а регулятивна функція автохтоних облігатних 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 раз, *S. salivarius* – у 18,7 разів, *S. mutans* – у 1,5 раз, *S. mitis* – у 3 раз, *S. epidermidis* – у 2,4 раз, *N. Lactamica* – у 9 разів, зростала у два раз регулююча функція *C. tropicalis*.

Таким чином, у пацієнтів з ППВО кандидоз СОПР формується на фоні прогресуючого дисбактеріозу, при якому настає контамінація і колонізація СОПР дріжджоподібними грибами роду *Candida* (*C. albicans*), коагулазопозитивними стрептококами (*S. aureus*), умовно патогенними стрептококами (*S. anginosus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), до яких на фоні порушень вуглеводного обміну створюються просторово-живильні умови, які сприяють росту, розвитку і проліферації, кількісного домінування та провідної ролі у саморегуляції мікробіоценозу у порожнині рота.

Таблиця 4.2

Популяційний рівень і мікроекологічні показники мікробіоти у пацієнтів, хворих на кандидоз слизової оболонки порожнини рота на фоні початкових порушень вуглеводного обміну

Таксони мікробіоти	Хворі на кандидозний стоматит (n=50)			Практично здорові особи (n=30)		
	Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт		Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт	
		Кількісного домінування	Значущості		Кількісного домінування	Значущості
1. Облігатні анаеробні бактерії						
<i>Lactobacillus</i> spp.	4,25±0,15	7,45	0,01	6,78±0,37	107,34	0,036
<i>Bifidobacterium</i> spp	0	-	-	5,00±0,05	8,34	0,03
<i>Bacteroides</i> spp.	5,65±0,25	17,35	0,04	5,33±0,27	26,65	0,09
<i>Prevotella</i> spp.	3,72±0,18	6,53	0,02	1,30	6,50	-
2. Аеробні бактерії						
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,17±0,21	15,05	0,03	7,78±0,32	175,05	0,56
<i>S. mutans</i>	6,97±0,31	12,23	0,02	6,50±0,09	10,84	0,03
<i>S. mitis</i>	5,79±0,11	5,08	0,02	4,50±0,07	7,50	0,03
<i>S. pneumoniae</i>	3,78±0,01	3,92	0,01	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	6,69±0,19	32,28	0,06	-	-	-
<i>S. equisimilis</i>	0	-	-	1,30	1,08	-
<i>S. anginosus</i> spp.	5,37±0,21	73,01	0,14	0	-	-
<i>S. sanguis</i>	4,18±0,17	14,67	0,03	1,30	1,08	-
<i>S. faecalis</i>	4,38±0,24	26,89	0,05	0	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,10±0,42	81,95	0,15	0	-	-
<i>S. epidermidis</i>	3,99±0,23	42,00	0,08	5,78±0,31	57,80	0,19

Таблиця 4.2 (продовження)

Популяційний рівень та мікроекологічні показники мікробіоти пацієнтів, хворих на кандидоз слизової оболонки порожнини рота на фоні початкових порушень вуглеводного обміну

Таксони мікробіоти	Хворі на кандидозний стоматит (n=50)			Практично здорові особи (n=30)		
	Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт		Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт	
		Кількісного домінування	Значущості		Кількісного домінування	Значущості
2. Аеробні бактерії						
<i>S. haemolyticus</i>	4,79±0,20	23,11	0,04	1,60	1,33	-
<i>Neisseria lactamica</i>	3,47±0,15	3,04	0,01	4,37±0,17	25,49	0,09
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,29±0,18	16,93	0,03	0	-	-
<i>Corynebacterium hofmannii</i>	0	-	-	4,29±0,09	14,30	0,04
<i>E. coli</i>	4,11±0,09	41,46	0,08	0	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	3,50±0,05	3,07	0,01	0	-	-
<i>P. mirabilis</i>	3,78±0,17	8,29	0,02	2,69±0,07	4,49	0,01
<i>Candida albicans</i>	4,05±0,19	83,49	0,16	0	-	-
<i>C. tropicalis</i>	4,11±0,08	10,82	0,02	2,87±0,11	4,79	0,01
<i>C. krusei</i>	3,33±0,07	4,38	0,01	2,60±0,10	6,50	0,01

4.2. Визначення таксономічного складу, популяційного рівня і мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіон» мікробіоти порожнини рота у пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет

Для порівняння окремих показників мікрофлори СОПР в якості групи порівняння нами сформована група у кількості 25 пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет (ЦД). Аналіз літературних даних засвідчує про клінічну неоднозначність перебігу запальних процесів СОПР у даної категорії осіб.

Результати дослідження таксономічного складу і мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіон» порожнини рота осіб, хворих на вперше виявлений ЦД наведені в таблиці 3.

За даними бактеріологічного дослідження у осіб, хворих на ЦД не виявляються у порожнині рота бактерії роду *Bifidobacterium*, *S. episisimilis*, *S. tropicalis*, які виявлені у практично здорових людей (контрольна група). Значно зменшується рівень ізолятів із вмісту порожнини рота автохтонних облигатних і факультативних таксонів мікробіоти: *S. salivarius* виявився на 38,0% рідше, частота зустрічання зменшилася на 61,1%. Частота зустрічання бактерій роду *Lactobacillus* зменшилася у 3 рази, *Bacteroides* – на 75%, *N. Lactamica* – у 2 рази, *S. hofmanii* на 33,33% тощо.

Зниження рівня виділення та ідентифікації автохтонних облигатних і факультативних, фізіологічно корисних мікроорганізмів у даної категорії осіб призводило до масивної контамінації та колонізації порожнини рота патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами: стрептококами (*S. anginosus*, *S. pyogenes*, *S. pneumonia*), коагулазопозитивними стафілококами (*S. aureus*), псевдомонадами (*P.aeruginosa*), умовно патогенними для біотопу ентеробактеріями (*E. coli*, *P. mirabilis*) і дріжджоподібними грибами роду *Candida* (*C. albicans*).

Таблиця 4.3

Таксономічний склад і мікроекологічні показники мікробіоти рота
пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет

Таксони	Хворі на кандидозні ураження (n=25)							Практично здорові особи (n=30)						
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового		Індекс видового домінування		Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового		Індекс видового домінування	
				багатства Маргалефа	розмаїття Уїтеккера	Сімпсона	Бергера-Паркера				багатства Маргалефа	розмаїття Уїтеккера	Сімпсона	Бергера-Паркера
1. Облігатні анаеробні бактерії														
<i>Lactobacillus spp.</i>	9	18,00	0,07	0,06	2,00	0,004	0,662	19	63,33	0,21	0,20	4,75	0,041	0,207
<i>Bifidobacterium spp</i>	0	-	-	-	-	-	-	2	6,67	0,02	0,01	0,50	-	0,027
<i>Bacteroides spp.</i>	5	10,00	0,04	0,03	1,11	0,001	0,037	6	20,00	0,07	0,05	1,80	0,004	0,015
<i>Prevotella spp.</i>	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,022	1	3,33	0,01	-	0,25	-	0,011
2. Факультативні анаеробні та аеробні бактерії														
<i>Streptococcus salivarius</i>	26	52,00	0,19	0,18	5,79	0,035	0,191	27	90,00	0,29	0,28	6,75	0,084	0,293
<i>S. mutans</i>	2	4,00	0,01	-	0,45	-	0,015	2	6,67	0,02	0,01	0,50	-	0,027
<i>S. mitis</i>	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,022	2	6,67	0,02	0,01	0,50	-	0,027
<i>S. pneumoniae</i>	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,022	0	-	-	-	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	6	12,00	0,04	0,04	1,34	0,002	0,044	0	-	-	-	-	-	-
<i>S. equisimilis</i>	0	-	-	-	-	-	-	1	3,33	0,01	-	0,25	-	0,011
<i>S. anginosus spp.</i>	14	28,00	0,10	0,10	3,12	0,010	0,103	0	-	-	-	-	-	-

Таблиця 4.3 (продовження)

Таксономічний склад і мікроекологічні показники мікробіоти рота
пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет

Таксони	Хворі на кандидозні ураження (n=25)							Практично здорові особи (n=30)						
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування		Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування	
				Маргалєфа	розмаїття Уінтера	Сімпсона	Бергера-Паркера				Маргалєфа	розмаїття Уінтера	Сімпсона	Бергера-Паркера
2. Факультативні анаеробні та аеробні бактерії														
<i>S. sanguis</i>	2	4,00	0,01	0,01	0,45	-	0,015	1	3,33	0,01	-	0,25	-	0,011
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	38,00	0,14	0,13	4,23	0,019	0,140	0	-	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	21	42,00	0,15	0,15	4,68	0,023	0,154	12	40,00	0,13	0,012	3,00	0,016	0,130
<i>S. haemolyticus</i>	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,022	1	3,33	0,01	-	0,25	-	0,011
<i>Neisseria lactamica</i>	5	10,00	0,04	0,03	1,11	0,001	0,037	7	23,33	0,08	0,07	1,75	0,005	0,076
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	4,00	0,01	0,01	0,45	-	0,015	0	-	-	-	-	-	-
<i>Corynebacterium hofmannii</i>	4	8,00	0,03	0,02	0,89	0,001	0,029	4	13,33	0,04	0,03	1,00	0,001	0,043
<i>E. coli</i>	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,022	0	-	-	-	-	-	-
<i>P. mirabilis</i>	1	2,00	0,01	-	0,22	-	0,007	2	6,67	0,02	0,01	0,50	-	0,027
<i>Candida albicans</i>	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,022	0	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	0	-	-	-	-	-	-	2	6,67	0,02	0,01	0,50	-	0,027
<i>C. krusei</i>	2	4,00	0,01	0,01	0,45	-	0,015	3	10,00	0,03	0,02	0,75	0,001	0,033

Вказані зміни (елімінація одних таксонів і контамінація іншим біотопом) призводили до порушень таксономічного складу і мікроекологічних показників і виникнення нового таксономічного складу мікробіоти порожнини рота у пацієнтів, хворих на ЦД, де створюються нові просторово-живильні умови для росту і проліферації мікроорганізмів, для яких складаються нові оптимальні умови існування.

За значенням індексу постійності, частотою зустрічання, індексами видового багатства Маргалефа, видового різноманіття Уінтера і видового домінування Сімпсона і Бергера-Парнера у порожнині рота пацієнтів, хворих на ЦД головну мікробіоту у мінімальному значенні представляв *S. salivarius*, додаткова мікробіота була представлена також стрептококами (*S. anginosus*) і стафілококами (*S. aureus*, *S. epidermidis*). До випадкової мікробіоти віднесені інші таксони (табл.3), в т. ч. умовно патогенні стрептококи (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*), псевдомонади (*P. aeruginosa*), ентеробактерії (*E. coli*, *P. mirabilis*), а також дріжджоподібні гриби роду *Candida* (*C. albicans*, *C. krusei*).

Вище наведені дані засвідчили, що за ЦД у порожнині рота формується дисбактеріоз, про що свідчать зміни складу головної, додаткової і випадкової мікробіоти, а також за ЦД наступала елімінація і зниження мікроекологічних показників автохтонних облигатних і факультативних для біотопу бактерій і дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Вказані зміни є оптимальною умовою для колонізації порожнини рота патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами і здатні формувати інфекційно-запальні процеси у даному біотопі, в першу чергу – стоматити різноманітної етіології.

Для встановлення ступеня порушень мікробіоти (дисбактеріозу) нами досліджено популяційний рівень кожного таксону і його роль у мікробіоценозі та у саморегуляції мікробіоту порожнини рота осіб, хворих на ЦД.

Результати дослідження популяційного рівня і визначення мікроекологічних показників мікроекосистеми «макроорганізм-мікробіон»

порожнини рота у пацієнтів, хворих на цукровий діабет (табл. 4) показали, що у осіб, хворих на ЦД, у порожнині рота відмічається дефіцит автохтоних облигатних і факультативних бактерій. За популяційним рівнем дефіцит бактерій роду *Lactobacillus* у порожнині рота хворих на ЦД досягав 28,89%, *S. salivarius* – 25,69%, *S. mutans* – 10,54%, дещо підвищувався (на 10,44%) популяційний рівень у *S. mitis*. У всіх інших випадках достовірних змін кількісного складу таксонів бактерій не встановлено. Виявлена тенденція до зниження популяційного рівня автохтоних випадкових мікроорганізмів (*N. lactamica* – на 1,86%) і тенденція до зростання популяційного рівня бактерій роду *Prevotella*, *S. sanguinis*, *S. epidermidis* – на 1,90%, *S. haemolyticus*, *P. mirabilis*, *C. krusei*.

Зміни таксономічного складу і популяційного рівня мікробіоти порожнини рота у хворих на ЦД призводили до порушень стабілізації мікроекологічних показників мікроекосистеми.

Кількісне домінування бактерій роду *Lactobacillus* знижувалося у 5,02 рази, *S. salivarius* – у 2,44 рази, *S. mutans* – у 2,07 рази, *S. mitis* – на 12,95%, *S. sanguinis* – у 3,12 рази, *S. epidermidis* – на 4,50%, *N. lactamica* – у 2,67 рази, *C. hofmannii* – на 99,16%, *C. krusei* – на 98,78%, *P. mirabilis* – у 3,35 рази. У результаті вказаних змін домінуюче положення зайняли бактерії, які контамінують і колонізують порожнину рота хворих на ЦД: *S. anginosus*, *S. aureus*, бактероїди, *S. pyogenes* тощо.

Порушення мікробіоценозу також обумовило регулюючу роль кожного таксону у саморегуляції асоціативного мікробіоценозу порожнини рота у осіб, хворих на ЦД. При тому 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. hofmannii* – на 33,33%.

За визначенням коефіцієнта значущості провідну роль у саморегуляції таксономічного складу, популяційного рівня і мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіон» мікробіоти порожнини рота у осіб,

Таблиця 4.4

Популяційний рівень та мікроекологічні показники мікробіоти порожнини рота
у пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет

Таксони мікробіоти	Хворі на кандидозний стоматит (n=25)			Практично здорові особи (n=30)		
	Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт		Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт	
		Кількісного домінування	Значущості		Кількісного домінування	Значущості
1. Облігатні анаеробні бактерії						
<i>Lactobacillus</i> spp.	5,33±0,18	21,37	0,10	6,78±0,37	107,34	0,36
<i>Bifidobacterium</i> spp	0	-	-	5,00±0,05	8,34	0,03
<i>Bacteroides</i> spp.	5,21±0,31	46,77	0,05	5,33±0,27	26,65	0,09
<i>Prevotella</i> spp.	3,00±0,15	4,01	0,01	1,30	6,50	-
2. Аеробні бактерії						
<i>Streptococcus salivarius</i>	6,19±0,41	71,69	0,26	7,78±0,32	175,05	0,56
<i>S. mutans</i>	5,88±0,27	5,24	0,01	6,50	10,84	0,03
<i>S. mitis</i>	4,97±0,17	6,64	0,02	4,50±0,07	7,50	0,03
<i>S. pneumoniae</i>	4,27±0,18	5,71	0,02	0	-	-
<i>S. pyogenes</i>	5,59±0,31	14,94	0,05	0	-	-
<i>S. anginosus</i> spp.	5,77±0,37	35,98	0,13	0	-	-
<i>S. sanguis</i>	3,78±0,19	3,37	0,01	1,30	1,08	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,07±0,24	34,45	0,13	0	-	-
<i>S. epidermidis</i>	5,89±0,34	55,10	0,20	5,78±0,31	57±80	0,19

Таблиця 4.4 (продовження)

Популяційний рівень та мікроекологічні показники мікробіоти порожнини рота
у пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет

Таксони мікробіоти	Хворі на кандидозний стоматит (n=25)			Практично здорові особи (n=30)		
	Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт		Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт	
		Кількісного домінування	Значущості		Кількісного домінування	Значущості
2. Аеробні бактерії						
<i>S. haemolyticus</i>	3,84±0,18	5,13	0,02	1,60	1,33	-
<i>Neisseria lactamica</i>	4,29±0,19	9,55	0,04	4,37±0,17	25,49	0,09
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,67±0,17	3,27	0,01	0	-	-
<i>Corynebacterium hofmannii</i>	4,03±0,17	7,18	0,03	4,29±0,09	14,30	0,04
<i>P. mirabilis</i>	3,00	1,34	0,01	2,69±0,07	4,49	0,01
<i>Candida albicans</i>	3,66±0,07	4,89	0,02	0	-	-
<i>C. tropicalis</i>	0	-	-	2,86±0,11	4,79	0,01
<i>C. krusei</i>	3,67±0,10	3,27	0,01	2,60±0,10	6,50	0,01

хворих на ЦД відіграють *S. salivarius*, *S. anginosus*, *S. aureus*, *S. epidermidis* – умовно патогенна для біотопу мікробіона, яка за послаблення факторів і механізмів неспецифічного протиінфекційного та специфічного імунного захисту здатна сформувати інфекційно-запальний процес СОПР.

Таким чином, наявність ЦД сприяє порушенню таксономічного складу, популяційного рівня і мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіон» мікробіоти порожнини рота, що необхідно враховувати у комплексному лікуванні ЦД, що може сприяти стабілізації мікробіоти.

Результати порівняння таксономічного складу і мікробіотичних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіон» мікробіоти порожнини рота пацієнтів, хворих на КС, асоційований з ППВО та у хворих на компенсований ЦД наведені у табл. 5.

Аналіз результатів за всіма індексами дозволив визначити головну мікробіоту порожнини рота пацієнтів, хворих на ЦД, яку представляла нормальна автохтонна облигатна мікробіота - *Streptococcus salivarius*. Додаткова мікробіота порожнини рота у даної категорії осіб представлена умовно патогенними коагулозопозитивними *S. aureus* і когулозонегативними *S. Epidermidis* і умовно патогенними стрептококами – *S. anginosus*.

Мікробіота порожнини рота хворих на КС, асоційований із ППВО, представлена умовно патогенними дріжджоподібними грибами роду *Candida* у 94,0% осіб (*C. albicans* – основний збудник КС), а також умовно патогенними, коагулозопозитивними стафілококами (*S. aureus*) та умовно патогенними (*S. anginosus*). Додаткова мікробіота також представлена умовно патогенними коагулазонегативними стафілококами (*S. epidermidis*), умовно патогенними для біотопу ентеробактеріями (*E. coli*) та стрептококами (*S. faecalis*).

Таблиця 4.5

Порівняння мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіон» порожнини рота осіб, хворих на кандидозний стоматит, асоційований з початковими порушеннями вуглеводного обміну і з пацієнтами, хворими на цукровий діабет

Таксони	Хворі на кандидозні ураження (n=50)						Практично здорові особи (n=30)							
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового		Індекс видового домінування		Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового		Індекс видового домінування	
				багатства Маргалефа	розмаїття Уінтера	Сімпсона	Бергера-Паркера				багатства Маргалефа	розмаїття Уінтера	Сімпсона	Бергера-Паркера
1. Облігатні анаеробні бактерії														
<i>Lactobacillus spp.</i>	4	8,00	0,01	0,01	0,88	-	0,015	9	18,00	0,07	0,06	2,00	0,004	0,662
<i>Bifidobacterium spp</i>	0	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-
<i>Bacteroides spp.</i>	7	14,00	0,03	0,02	1,54	0,001	0,026	5	10,00	0,04	0,03	1,11	0,001	0,037
<i>Prevotella spp.</i>	9	18,00	0,03	0,03	1,97	0,001	0,034	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,229
2. Факультативні анаеробні та аеробні бактерії														
<i>Streptococcus salivarius</i>	9	18,00	0,03	0,03	1,97	0,001	0,034	26	52,00	0,19	0,18	5,79	0,035	0,191
<i>S. mutans</i>	4	8,00	0,01	0,01	0,88	-	0,015	2	4,00	0,01	0,01	0,45	-	0,015
<i>S. mitis</i>	2	4,00	0,01	-	0,44	-	0,007	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,015
<i>S. pneumoniae</i>	2	4,00	0,01	-	0,44	-	0,007	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,022
<i>S. pyogenes</i>	11	22,00	0,04	0,04	2,41	0,002	0,041	6	12,00	0,04	0,04	1,34	0,002	0,0443
<i>S. equisimilis</i>	0	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-
<i>S. anginosus spp.</i>	31	62,00	0,12	0,11	6,80	0,014	0,116	14	28,00	0,10	0,10	3,12	0,010	0,103

Продовження таблиці 4.5

Таксони	Хворі на кандидозні ураження (n=50)							Практично здорові особи (n=30)						
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування		Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування	
				Маргалєфа	розмаїття Уінтера	Сімпсона	Бергера-Паркера				Маргалєфа	розмаїття Уінтера	Сімпсона	Бергера-Паркера
2. Факультативні анаеробні та аеробні бактерії														
<i>S. sanguis</i>	8	16,00	0,33	0,02	1,75	0,001	0,030	2	4,00	0,01	0,01	0,45	-	0,015
<i>Staphylococcus aureus</i>	36	72,00	0,13	0,13	7,89	0,018	0,135	19	38,00	0,14	0,13	4,23	0,019	0,140
<i>S. epidermidis</i>	24	48,00	0,09	0,09	5,26	0,008	0,090	21	42,00	0,15	0,15	4,68	0,023	0,154
<i>S. haemolyticus</i>	11	22,00	0,04	0,04	2,41	0,002	0,041	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,022
<i>Streptococcus faecalis</i>	14	28,00	0,05	0,05	3,07	0,003	0,052	0	-	-	-	-	-	-
<i>Neisseria lactamica</i>	2	4,00	0,01	-	0,44	-	0,007	5	10,00	0,04	0,03	1,11	0,001	0,037
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	18,00	0,03	0,03	1,97	0,001	0,034	2	4,00	0,01	0,01	0,45	-	0,015
<i>Corynebacterium hofmannii</i>	0	-	-	-	-	-	-	4	8,00	0,03	0,02	0,89	0,001	0,029
<i>E. coli</i>	23	46,00	0,09	0,08	5,04	0,007	0,086	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,022
<i>Proteus vulgaris</i>	2	4,00	0,01	-	0,44	-	0,007	0	-	-	-	-	-	-
<i>P. mirabilis</i>	5	10,00	0,02	0,01	1,10	-	0,019	1	2,00	0,01	-	0,22	-	0,007
<i>Candida albicans</i>	47	94,00	0,18	0,17	10,31	0,030	0,176	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,022
<i>C. tropicalis</i>	6	12,00	0,02	0,02	1,32	-	0,022	0	-	-	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	3	6,00	0,01	0,01	0,66	-	0,011	2	4,00	0,01	0,01	0,45	-	0,015

Таким чином, КС у пацієнтів з ППВО характеризується суттєвою дестабілізацією таксономічного складу за рахунок контамінації і колонізації порожнини рота умовно патогенними дріжджоподібними грибами роду *Candida* (*C. albicans*), стафілококами (*S. anginosus*, *S. faecalis*, *S. pyogenes*), стафілококами (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) та умовно патогенними для біотопу ентеробактеріями (*E. coli*).

Результати порівняльного дослідження популяційного рівня і мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіон» мікробіоти порожнини рота у пацієнтів, хворих на КС, асоційований із ППВО наведені у таблиці 4.6.

У хворих на КС, асоційований із ППВО у порівнянні з хворими на ЦД у порожнині рота виявляється дефіцит автохтонних бактерій роду *Lactobacillus* на 25,41%, *S. salivarius* – на 48,44%, *S. pneumoniae* – на 12,96%, *S. epidermidis* – на 47,62%, *N. Lactamica* – на 23,63% і *C. krusei* – на 10,21%.

На фоні поглибленого дефіциту автохтонних облигатних і факультативних мікроорганізмів у порожнині рота хворих на КС, асоційований з ПВО, у порівнянні з популяційним рівнем цих мікроорганізмів у порожнині рота осіб, хворих на ЦД, що свідчить про формування поглибленого дефіциту автохтонних фізіологічно корисних мікроорганізмів, які за фізіологічних умов інгібують ріст і розмноження дріжджоподібних грибів роду *Candida*, зокрема *C. albicans*.

Вказаний дефіцит мікроорганізмів у порожнині рота хворих на КС, асоційований ППВО, у порівнянні з мікробіотою порожнини рота у осіб, хворих на ЦД сприяє підвищеній контамінації і колонізації порожнини рота у першої групи хворих (*S. faecalis*) та підвищенню концентрації у біотопі умовно патогених бактерій роду *Prevotella* на 24%, *S. pyogenes* – на 19,68% *S. mitis* – на 16,50%, *S. mutans* – 18,54%, *S. aureus* – на 27,52%, *S. haemolyticus* – на 24,74%, *S. anginosus* – на 16,89%, *E. coli* – на 8,73%, *C. albicans* – на 10,66%.

Таблиця 4.6

Порівняння популяційного рівня і мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіон» мікробіоти порожнини рота пацієнтів, хворих на кандидозний стоматит, асоційований з порушеннями вуглеводного обміну

Таксони мікробіоти	Хворі на кандидозний стоматит (n=50)			Практично здорові особи (n=30)		
	Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт		Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт	
		Кількісного домінування	Значущості		Кількісного домінування	Значущості
1. Облігатні анаеробні бактерії						
Lactobacillus spp.	4,25±0,15	7,46	0,01	5,33±0,18	21,37	0,10
Bacteroides spp.	5,65±0,25	17,35	0,04	5,21±0,31	46,77	0,05
Prevotella spp.	3,72±0,18	6,53	0,02	3,00±0,15	4,01	0,01
2. Аеробні бактерії						
Streptococcus salivarius	4,17±0,21	15,05	0,03	6,19±0,41	71,69	0,26
S. mutans	6,97±0,31	12,23	0,04	5,88±0,27	5,24	0,01
S. mitis	5,79±0,11	5,08	0,01	4,97±0,17	6,64	0,02
S. pneumoniae	3,78±0,01	3,32	0,01	4,27±0,18	5,71	0,02
S. pyogenes	6,69±0,19	32,28	0,06	5,59±0,31	14,94	0,05
S. anginosus spp.	5,37±0,21	73,04	0,14	5,77±0,37	35,98	0,13
S. sanguis	4,18±0,17	14,67	0,03	3,78±0,19	3,37	0,01
S. faecalis	4,38±0,24	26,89	0,05	0	-	-
Staphylococcus aureus	5,19±0,42	81,95	0,15	4,07±0,24	34,45	0,13
S. epidermidis	3,99±0,23	42,00	0,08	5,89±0,34	55,10	0,20

Таблиця 4.6 (продовження)

Порівняння популяційного рівня і мікроекологічних показників екосистеми «макроорганізм-мікробіон» мікробіоти порожнини рота хворих на кандидозний стоматит, асоційований із порушенням вуглеводного обміну

Таксони мікробіоти	Хворі на кандидозний стоматит (n=50)			Практично здорові особи (n=30)		
	Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт		Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт	
		Кількісного домінування	Значущості		Кількісного домінування	Значущості
2. Аеробні бактерії						
<i>S. haemolyticus</i>	4,79±0,20	23,11	0,04	3,84±0,18	5,13	0,02
<i>Neisseria lactamica</i>	3,47±0,15	3,04	0,01	4,29±0,19	2,55	0,04
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,29±0,18	16,93	0,03	3,67±0,12	3,27	0,01
<i>Corynebacterium hofmannii</i>	0	-	-	4,03±0,17	7,18	0,03
<i>E. coli</i>	4,11±0,09	41,16	0,08	3,78±0,07	5,05	0,02
<i>Proteus vulgaris</i>	3,50±0,05	3,07	0,01	0	-	-
<i>P. mirabilis</i>	3,78±0,17	8,29	0,02	3,00	1,34	0,01
<i>Candida albicans</i>	4,05±0,19	83,49	0,16	3,66±0,07	4,89	0,02
<i>C. tropicalis</i>	4,11±0,08	10,82	0,02	0	-	-
<i>C. krusei</i>	3,33±0,07	4,38	0,01	3,67±0,10	3,27	0,01

Етіологічна ефективність *C. albicans* у пацієнтів основної групи формується на фоні порушень таксономічного складу, популяційного рівня мікроекологічних показників мікробіоти порожнини рота, при тому суттєво підвищується рівень дестабілізації мікробіоценозу за рахунок зростання кількості умовно патогених для біотопу мікроорганізмів. Підвищений популяційний рівень останніх сприяє зростанню патогенетичної активності *C. albicans*.

За таких умов у мікробіоценозі різноспрямовано змінюється домінуюча роль і участь у саморепресії мікробіоценозу кожного таксону. У хворих на КС, асоційований з ППВО домінуюча активність провідних представників нормофлори порожнини рота знижується у *Streptococcus salivarius* у 4,76 рази, у бактерій роду *Lactobacillus* – у 2,86 рази, *Bacteroides* – у 2,7 рази, *N. Lactamica* – у 3,14 рази, у порівнянні з такими показниками у мікробіоценозі порожнини рота у хворих з ПВО. При цьому підвищується домінуюча активність умовно патогенних дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*), *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *E. coli*.

У порожнині рота хворих на КС, асоційований з ППВО, регуляцію мікробіоценозу здійснюють дріжджоподібні гриби роду *Candida*, регулююча роль яких підвищувалася у 8 разів, у порівнянні з такою у пацієнтів, хворих на ЦД, *E. coli* – у 4 рази, а також *S. pyogenes*, регулююча роль якого підвищується на 20%, *S. mutans* – у 2 рази, *S. sanguinis* – у 3 рази, *S. anginosus* – на 7,69%, *S. aureus* – на 15,38%, *S. haemolyticus* – у 2 рази, *P. ascruginasa* – у 3 рази.

Резюме

Таким чином порівняння кількості мікроорганізмів у порожнині рота пацієнтів, хворих на КС з ППВО і пацієнтів з ЦД показало, що у когорті пацієнтів основної групи виникав більш глибокий дефіцит автохтонних представників біотопу (порожнини рота), які формують нормофлору і мікроекологічні показники екосистеми «макроорганізм-мікробіон». Сформований дефіцит таксонів, які формують мікрофлору за нормальної

фізіологічної норми сприяє контамінації і колонізації порожнини рота хворих на КС, асоційований з ППВО, умовно патогенними дріжджоподібними грибами роду *Candida* (*C. albicans*), які досягли підвищеного популяційного рівня і сформували інфекційно-запальний процес – кандидозний стоматит.

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. . 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.

2. 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.

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИКА ПОРУШЕНЬ ІМУННОГО ГОМЕОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА КАНДИДОЗНИЙ СТОМАТИТ НА ФОНІ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

5.1 Визначення стану імунного захисту у пацієнтів з кандидозним стоматитом на фоні порушень вуглеводного обміну та осіб, хворих на ЦД

Особи, які мають порушення вуглеводного обміну складають високу групу ризику щодо виникнення мікотичних уражень: в умовах гіперглікемії гриби активно використовують цукор для метаболічних процесів і посилено розмножуються, викликаючи патологічні прояви на СОПР. При тому суттєву роль відіграють фактори зниження імунітету, притаманні патогенезу цукрового діабету (ЦД) та розвитку хронічних кандидозів (ХК) СОПР.

У даному розділі наведені результати визначення функції системи імунітету за даними кількості імунокомпетентних клітин, показників ефекторної неспецифічної системи протиінфекційного захисту, клітинної та гуморальної ланок системного імунітету усіх груп пацієнтів.

Запальний процес (кандидозний стоматит) є ефекторною функцією імунної системи, у зв'язку з чим оцінку імунного статусу пацієнтів, хворих на КС на фоні ППВО проводили з позицій наявності та активності перебігу кандидозу СОПР і ступеня імунних порушень у системі імунітету.

За наявності кандидозу СОПР у пацієнтів спостерігали дезрегуляцію імунної системи, яка підтримувала чисельні функціональні зв'язки з іншими системами організму і забезпечувала гомеостаз шляхом специфічного розпізнавання і знешкодження чужорідного матеріалу. Хронічний перебіг кандидозу СОПР характеризувався реакцією гіперчутливості сповільненого типу, при тому головну роль у формуванні адекватного протикандидозного імунітету відведено Т-ланці імунної системи. Т-лімфоцити здійснюють

регуляцію фагоцитозу, лізис бактерій макрофагами і формування протикандидозного імунітету, що безпосередньо та опосередковано відображається на його клінічному перебігу.

Функціональний стан імунної системи оцінювали шляхом підрахунку кількості відповідних популяцій та субпопуляцій клітин імунної системи, а також виявленням рецепторного апарату клітин та визначенням різноманітних медіаторів, що продукують вказані клітини. Розширена лейкограма клінічного аналізу крові за рахунок визначення субпопуляцій лімфоцитів і молекул, які ними продукуються, є досить чутливою для виявлення та оцінки перебігу кандидозу СОПР, а також інших інфекційних захворювань, які виникають на тлі імуносупресії. Дослідження показників лейкограми (абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин) клінічного аналізу крові пацієнтів обох груп обстеження наведені у таблиці 5.1.

Показники відносної та абсолютної кількості клітин імунограми у 30 практично здорових пацієнтів (контрольна група) знаходилися у межах здорових осіб. Суттєво знижувався відносний вміст лімфоцитів ($p > 0,05$) і зростала відносна кількість паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів на 16,8% ($p < 0,05$).

Результати аналізу аналітичних гематологічних коефіцієнтів показали приховані зміни імунологічних показників пацієнтів основної групи: нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт зростав на 35,2% ($p < 0,05$), індекс нейтрофільного зсуву знижувався на 30,5% ($p < 0,05$), що могло призвести до підвищеної чутливості СОПР до кандидозного інфікування. При тому зростав лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), показники якого засвідчили середній ступінь інтоксикації (вищий на 30,3%) і зниження чутливості імунної системи до антигенів (алергенів) – зниження індексу алергізації на 34,5%. Зміни імунологічних індексів підтверджені індексами неспецифічної та імунної резистентності, які чітко вказували на негативні зміни показників лейкограми (абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин): неспецифічна резистентність знизилася на 34,8%, імунна – на 35,3%.

Таблиця 5.1

Показники лейкограм клінічного аналізу крові пацієнтів, хворих на кандидоз слизової оболонки порожнини рота на фоні гіперглікемії

Показники	Одини- ці вимі- ру	Основна група (n=50)		Група порівняння (n=40)		Контрольна група (n=30) (M±m)
		Пацієнти, хворі на кандидоз СОПР (M±m)	СП	Пацієнти, хворі на ЦД (M±m)	СП	
Лейкоцити	г/л	7,86±0,34	I	7,18±0,36	I	6,65±0,25
Нейтрофільні лейкоцити:	%	73,90±2,27	I	67,10±2,52	I	61,86±2,31
– Сегментоядерні	%	69,52±2,31	I	64,60±2,73	I	59,80±1,47
– Паличкоядерні	%	4,38±0,19	III	2,40±0,14	I	2,06±0,18
Співвідношення молодих форм нейтрофілів	од.	0,06±0,02	III	0,04±0,01	I	0,03±0,01
Еозинофіли	%	2,11±0,13	III	0,80±0,20	I	1,02±0,17
Лімфоцити	%	19,70±1,85	II	24,30±2,54	I	30,20±1,07
	г/л	1,44±0,21	II	2,10±0,23	I	1,98±0,14
Моноцити	%	7,02±0,26	III	3,50±0,40	I	3,22±0,38
Нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт	од.	3,75±0,14	III	2,76±0,11	II	2,04±0,11
Індекс нейтрофільного зсуву	%	34,64±1,72	II	41,33±1,91	I	53,95±2,17
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	од.	2,56±0,09	II	2,35±0,07	I	1,80±0,05
Індекс неспецифічної резистентності	од.	26,66±1,21	III	36,21±1,73	I	48,82±2,18
Індекс алергізації	од.	0,50±0,04	I	0,46±0,04	II	0,62±0,07
Індекс імунної реактивності	%	3,11±0,07	III	7,17±0,12	II	9,70±0,17
ШОЕ	мм/год	17,30±2,03	III	7,20±0,12	I	6,40±0,13

Примітки:

1. СП – ступінь імунних порушень;
2. * – порівняння показників основної групи з показниками контролю;
3. ** – порівняння показників групи порівняння з показниками контрольної групи

Порівняно з пацієнтами, хворими на ЦД встановлено зростання кількості лейкоцитів на 18,2% ($p < 0,05$), а порівняно із пацієнтами контрольної групи абсолютна кількість лейкоцитів мала тенденцію до зниження на 5,8% ($p > 0,05$).

Зміни кількості нейтрофілів, які ефективно здійснюють неспецифічний протиінфекційний захист організму, найчастіше визначали зміни загальної кількості лейкоцитів крові. Клінічно важливе значення мало визначення відносної кількості нейтрофілів, зважаючи, що більшість інфекційних захворювань СОПР перебігають без підвищення загальної кількості лейкоцитів плазми крові.

У пацієнтів основної групи з наявністю кандидозу СОПР на фоні ППВО зростала відносна кількість нейтрофільних лейкоцитів на 19,5%, порівняно з контрольною групою, а у порівнянні з пацієнтами групи порівняння хворих на ЦД - на 10,1%, що зумовлено збільшенням відносної кількості сегментоядерних лейкоцитів на 16,3% та на 7,6% – у порівнянні з групою пацієнтів, хворих на ЦД. Аналогічно – паличкоядерних – у 2,13 раза у порівнянні з контрольною групою та на 82,5% у порівнянні з пацієнтами, хворими на ЦД. Характерним було зростання відносної кількості еозинофілів у 2,07 та у 2,64 раза відповідно до груп порівняння, а також моноцитів – у 2,18 та у 2,01 раза у порівнянні з контролем та із ЦД, відповідно.

Важливе значення мали зміни відносної та абсолютної кількості лімфоцитів – центральної ланки імунітету. Вказані показники знизилися відповідно до II ступеня імунних порушень. Відносна кількість загального пулу лімфоцитів була знижена на 53,3%, тоді, як їх абсолютна кількість – лише на 37,5%. Вище зазначене засвідчує про відсутні зміни абсолютної і відносної кількості імунокомпетентних клітин у пацієнтів, хворих на кандидоз СОПР на фоні ППВО, у порівнянні з такими показниками у здорових резидентів.

Аналітичні імунологічні показники у пацієнтів на фоні ППВО демонструють не лише ступінь імунних порушень, а також глибокі кількісні зміни і дисфункцію у системі імунокомпетентних клітин. При тому у пацієнтів

з кандидозом СОПР на фоні ППВО нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт зростав на 83,8%, що засвідчує наявність гострої форми запального процесу і супроводжувався відповідним зменшенням лімфоцитів. Індекс нейтрофільного зсуву знижувався на 55,7%, що підтвердило надмірне зростання молодих форм нейтрофільних лейкоцитів. Важливим було підтвердження наявності другого ступеня тяжкості інтоксикації у даного контингенту пацієнтів, який зростав на 42,2%. Клінічний перебіг кандидозу СОПР на фоні ППВО відбувалося на тлі зниженої неспецифічної резистентності організму пацієнтів на 83,8%, а імунної резистентності – у 3,12 раза.

Результати дослідження довели, що кандидозне ураження СОПР на фоні ППВО формується і перебігає зі значними порушеннями абсолютної та відносної кількості провідних імунних клітин, які циркулюють у периферійній крові: зростанням абсолютної кількості загальної популяції лейкоцитів за рахунок загальної відносної кількості сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів; еозинофілів і моноцитів. Характерним було зниження абсолютної та відносної кількості лімфоцитів. Результати аналітичних імунологічних індексів (коефіцієнтів) підтвердили відповідні зміни показників імунокомпетентних клітин, а також засвідчили зниження ефективності неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту та специфічного імунного протиінфекційного захисту.

Проведений аналіз змін абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин у пацієнтів за умов компенсованого ЦД (табл. 5.1) показав тенденцію до зростання абсолютної кількості лейкоцитів (на 7,9%, $p > 0,05$) за рахунок збільшення відносної кількості нейтрофілів на 8,3%, ($p < 0,05$) і суттєве збільшення відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів та моноцитів ($p < 0,001$).

ЦД супроводжується зменшенням на 35,8% відносної кількості лімфоцитів, але при цьому абсолютна їх кількість практично не змінювалася ($p > 0,05$). Разом з тим, імунологічний коефіцієнт показав суттєві зміни ($p < 0,001$).

За умов ЦД у пацієнтів встановлені I - II ступені імунних порушень, III ступінь – не виявлено у жодного пацієнта, на відміну від пацієнтів з ПВО (рис. 5.1, 5.2).

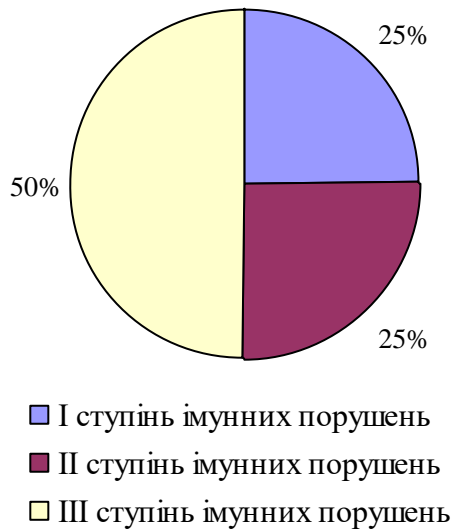


Рис. 5.1. Ступінь імунних порушень у ППВО



Рис. 5.2. Ступінь імунних порушень у ЦД

Таким чином, на тлі незначних змін абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин за наявності компенсованого ЦД пригнічувалася функція основних клітин, які забезпечують захисні функції організму, що призводить до підвищеної чутливості СОПР до збудників інфекційних захворювань.

З метою визначення впливу кандидозного ураження СОПР нами проведений порівняльний аналіз показників імунокомпетентних клітин у периферійній крові пацієнтів.

У пацієнтів з ППВО має місце тенденція ($p > 0,05$) до збільшення абсолютної кількості лейкоцитів на 9,4%, відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів на 7,6%, загальної відносної кількості лімфоцитів на 23,3%.

Кандидозна інфекція сприяла підвищенню загального пулу нейтрофільних лейкоцитів на 10,1%, а паличкоядерних – на 82,5%, еозинофілів – у 2,64 рази, моноцитів – у 2 рази та зменшенню лімфоцитів: абсолютної кількості – на 45,8% і відносної – на 23,3%. У цілому, кандидозна інфекція

СОПР у пацієнтів призвела до зростання відносної кількості нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів, особливо паличкоядерних нейтрофілів, та моноцитів, при цьому зменшувалася відносна та абсолютна кількість лімфоцитів.

Імунологічні коефіцієнти підтвердили наявність грибкової інфекції (нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт) і тенденцію до зростання лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) та зниження індексу нейтрофільного зсуву.

Характер змін абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин та імунологічних індексів у пацієнтів за умов ППВО та ЦД у порівнянні з такими показниками осіб контрольної групи наведені на рис. 5.3.

На наступному етапі дослідження нами було визначено провідні показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту – другого рівня протиінфекційного захисту організму. Для оцінки функціонального стану нейтрофілів вивчали ферментативну, адгезивну та фагоцитарну активність вказаних клітин. Використовували інтегральний показник фізіологічної активності нейтрофілів – активність фагоцитозу та цитохімічні тести, які характеризують кисневозалежну (НСТ-тест) і кисневонезалежну (катіонні білки) бактеріцидні системи фагоцитів.

Результати досліджень засвідчили високу фагоцитарну активність нейтрофілів, відносна кількість яких відповідала контрольній групі. Незначна тенденція до зниження рівня фагоцитувальних клітин співпала з незначним підвищенням чисельності НСТ – позитивних клітин у спонтанному НСТ-тесті і зниженням чисельності НСТ – позитивних клітин у стимулювальному НСТ-тесті. Вказані зміни були захисною реакцією організму, у якій нейтрофіли активно залучені до елімінації чужорідних продуктів на СОПР. За компенсованого ЦД всі показники практично не вирізнялися. Незначне зростання (на 17,4%) імунологічного коефіцієнту підтвердило наявність метаболічних порушень при ЦД, в основі якого лежать імунологічні механізми.

Зміни імунних порушень у даної категорії пацієнтів не виходили за межі I ступеня.

За наявності кандидозу СОПР на фоні ППВО встановлені суттєві (переважно III ступінь імунних порушень) зміни показників неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту (рис.5.4-5.5). Перебіг кандидозу на фоні ПВО призводить до значних порушень чинників та механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту.

Результати дослідження дозволили дійти висновку, що кандидозний запальний процес СОПР формується у осіб, які мають низьку функцію неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту, що знайшло чітке підтвердження у пацієнтів основної групи: знижена фагоцитарна активність поліморфноядерних лейкоцитів на 16,4%, при зростанні їх бактеріцидної активності на 57,9%, однак потенційна здатність до бактеріцидної активності фагоцитувальних клітин у даних пацієнтів знизилася на 40,0%, що призводило до незавершеного фагоцитозу і підтверджено показником фагоцитарного резерву (зниження у 3,42 рази), а зростання імунологічного коефіцієнту - на 85,9% засвідчило наявність інфекційного процесу.

Клінічний перебіг кандидозу СОПР супроводжувався порушенням показників неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту, що проявлялося зниженням активності фагоцитозу, потенційної здатності до бактеріцидної активності фагоцитувальних клітин, індексу стимуляції фагоцитозу та показника фагоцитарного резерву. При цьому відносна кількість 0-лімфоцитів (кілінгова функція 0-лімфоцитів), їх аналітичний індекс та вміст катіонних білків не змінювалися (рис. 5.6).

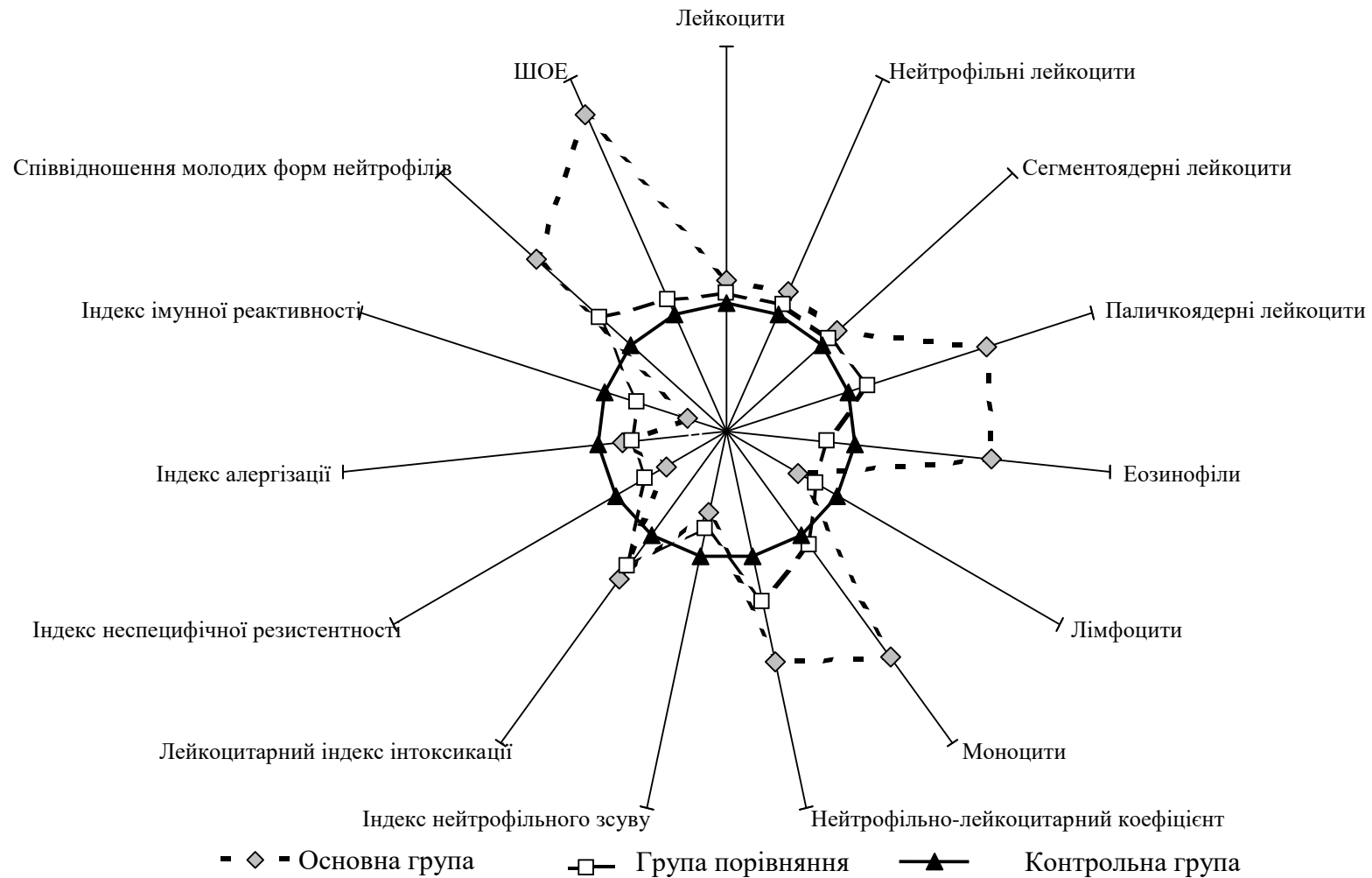


Рис. 5.3. Абсолютна, відносна кількість імунокомпетентних клітин та провідних імунологічних показників основної групи, контрольної групи та хворих на ЦД.

Таблиця 5.2

Показники неспецифічної ефекторної системи
протиінфекційного захисту пацієнтів обстежених груп

Показники	Одиниці виміру	Основна група (n=50)		Група порівняння (n=50)		Контрольна група (n=30) (M±m)
		Пацієнти з ПВО (M±m)	СП	Пацієнти з ЦД (M±m)	СП	
0-лімфоцити	%	16,88±0,87	I	15,30±1,51	I	15,85±1,13
Лейкоцитарно-нульовий індекс	од.	0,47±0,11	I	0,47±0,13	I	0,42±0,13
Фагоцитарний індекс		39,60±1,29	I	44,30±1,17	I	46,12±1,21
НСТ-тест спонтанний	%	17,30±1,03	III	12,50±0,92	I	10,30±1,02
НСТ-тест стимульований	%	34,10±1,70	II	44,20±2,75	I	47,75±2,53
Індекс стимуляції фагоцитозу	%	1,97±0,02	III	3,45±0,04	I	4,64±0,06
Імунологічний коефіцієнт	%	26,78±1,02	III	16,91±0,82	I	14,40±0,89
Показник фагоцитарного резерву	од.	1,06±0,32	III	2,53±0,46	II	3,63±0,32
Вміст катіонних білків	од.	2,62±0,07	I	2,86±0,04	I	2,42±0,05

Примітки:

1. СП – ступінь імунних порушень;
2. * – порівняння показників основної групи з показниками контрольної групи;
3. ** – порівняння показників основної групи з показниками групи порівняння (ЦД);

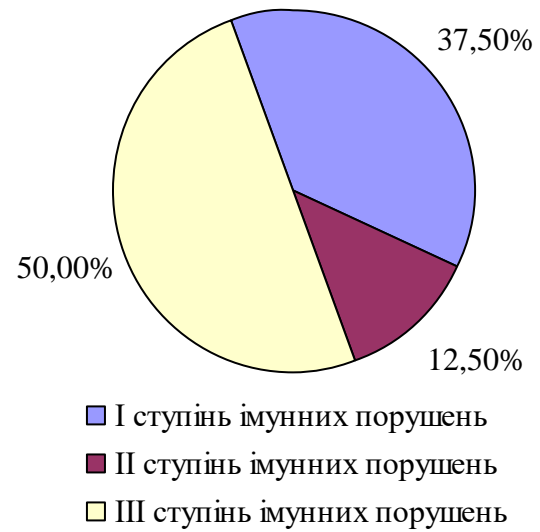


Рис. 5.4. Ступінь імуних порушень показників неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту у осіб з ППВО.



Рис. 5.5. Ступінь імуних порушень показників неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту у осіб з ЦД.

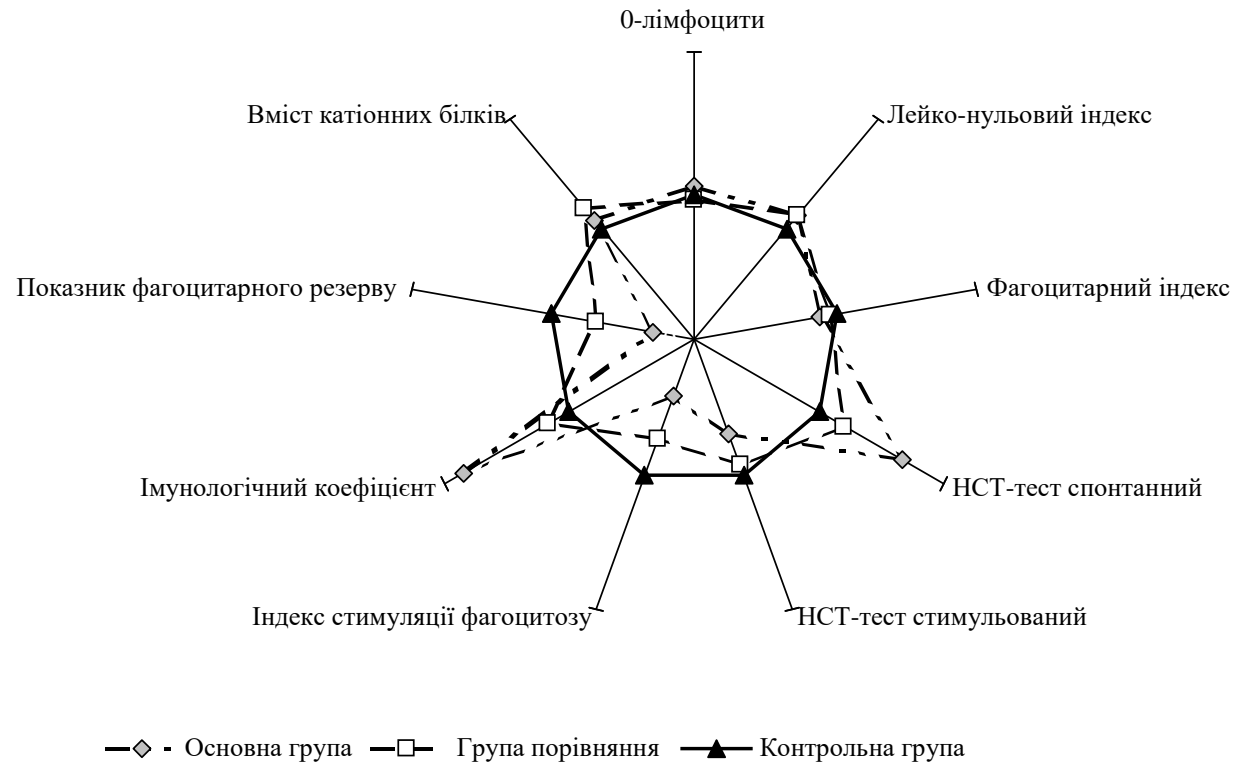


Рис. 5.6. Співвідношення показників неспецифічної ефektorної системи протиінфекційного захисту пацієнтів з ПВО (основна група), із ЦД і контрольної групи.

5.2. Визначення ролі Т- клітинного імунітету та рівня цитокінів у пацієнтів з кандидозним стоматитом на фоні порушень вуглеводного обміну та осіб, хворих на цукровий діабет

Враховуючи, що за умов кандидозу СОПР в основному формується клітинна імунна відповідь з розвитком алергічної реакції клітинного типу (IV тип за Джеллом-Кумбсом), нами визначено показники клітинної ланки системного імунітету (табл. 5.3).

У пацієнтів з компенсованим ЦД I ступінь імунних порушень характеризувався неістотними змінами. Показники клітинної ланки системного імунітету знаходилися у межах коливань контролю. Відмічені незначні відхилення розглядалися нами, як адекватна реакція системи імунітету на метаболічні порушення, викликані наявністю ЦД.

У пацієнтів з ППВО встановлена тенденція до зниження відносної кількості загальних Т-лімфоцитів (CD3+) на 10,7% ($P < 0,05$), проліферативної здатності на неспецифічний стимулятор (ФГА) на 16,5% ($P < 0,05$) та CD4+ лімфоцитів на 33,4%. При тому зростала відносна кількість CD8+ лімфоцитів на 19,2%, проліферативна здатність Т-лімфоцитів на ППД у 3,19 раз, лейко-Т-клітинний індекс – на 33,3%, що підтверджено дефіцитом загального пулу Т-лімфоцитів та імунологічного коефіцієнту – на 17,4%. Вказані зміни засвідчили формування у пацієнтів з ППВО набутого імунодефіцитного стану за клітинним типом, що підтверджено зниженням на 62,6% імунорегуляторного індексу і порушенням процесів автономної саморегуляції у системі імунітету.

Таблиця 5.3

Показники клітинної ланки системного імунітету у пацієнтів, хворих на кандидоз на фоні ПВО

Показники	Одиниці виміру	Основна група (n=50)		Контрольна група (n=50)		Група порівняння (n=30) (M±m)
		Пацієнти з кандидозом СОРП на фоні ПВО (M±m)	СІП	Пацієнти із компенсованим ЦД (M±m)	СІП	
Загальний пул Т-лімфоцитів (CD ³⁺)	%	64,60±1,89	I	73,90±2,89	I	71,51±2,23
Лейко-Т-клітинний індекс	од.	0,12±0,01		0,10±0,02		0,09±0,01
Субпопуляції Т-лімфоцитів: – CD ⁴⁺ – CD ⁸⁺	%	37,20±1,74	I-II	46,10±1,99	I	49,63±1,45
	%	27,10±1,22	I	21,80±1,17	I	22,72±1,30
ІРІ (CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺)	од.	1,34±0,05	II	2,10±0,08	I	2,28±0,12
РБТЛ: – 3 ФГА – 3 ППД	%	54,50±1,66	I	64,40±1,52	I	63,51±1,48
	%	4,08±0,25	III	1,32±0,16	I	1,28±0,19
Імунологічний коефіцієнт	%	26,78±1,12	III	16,91±0,97	I	14,40±0,89

Примітки: СІП – ступінь імунних порушень;

* – порівняння показників ППВО з показниками контрольної групи;

** – порівняння показників ЦД з показниками контролю.

Результати дослідження показали, що кандидоз СОПР у пацієнтів з ППВО перебігав на тлі суттєвих порушень не лише у неспецифічній ефекторній системі протиінфекційного захисту, а й в адаптивному імунитеті – клітинній ланці системи імунітету: формувалася набутий імунодефіцитний стан за клітинним типом зі зниженням відносної кількості Т-лімфоцитів за рахунок Т-CD4+ клітин, що значно знижує процеси розпізнавання, проліферативної здатності Т-лімфоцитів і сприяє зростанню супресорного компонента імунної відповіді.

Підсумовуючи дані дослідження можна дійти висновку, що наявність і активація кандидозного процесу СОПР на фоні ППВО призводить до стану вираженої імунодепресії, що пов'язано з кількісною і функціональною недостатністю Т-лімфоцитів.

Роль специфічної гуморальної ланки імунітету у комплексі захисних реакцій пацієнтів також є суттєвою, але недостатньо висвітленою. Відповідь гуморальної ланки імунітету на наявність кандидозу на фоні ППВО була складною, індивідуальною і залежала від значної низки чинників. При первинному проникненні кандид на СОПР роль В-лімфоцитів достатньо значима. Антитіла нейтралізували токсини, посилювали дигозицію комплексу на бактеріальній поверхні, В-клітинні рецептори зв'язували антиген, обсонізували бактерії, брали участь у процесах антитілозалежної клітинної цитотоксичності.

Порівняльна характеристика ступеня імунних порушень у пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну наведена на рис. 5.7, 5.8.



Рис. 5.7. Ступінь порушень гуморальної ланки імунітету у основній групі пацієнтів

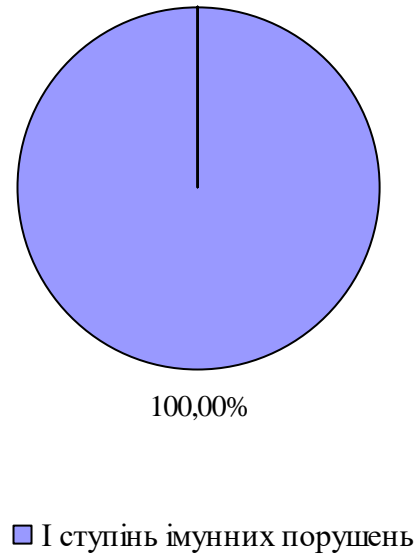


Рис. 5.8. Ступінь порушень гуморальної ланки імунітету у пацієнтів з ЦД

Результати дослідження показників гуморальної ланки системного імунітету вказують на зміни даних показників в обох групах пацієнтів (табл. 5.4).

За наявності у пацієнтів ЦД спостерігалось зменшення на 17,0% відносної кількості В-лімфоцитів (CD20+ клітин), що підтверджено тенденцією до зростання лейкоцитарно-В-клітинного індексу та зниження концентрації сироваткового імуноглобуліна А (IgA) на 6,4%. Концентрація IgM та IgG мала тенденцію до зростання. У даної категорії пацієнтів ступінь імунних порушень не виходив за межі першого рівня і не потребував імунореабілітації (рис. 5.9).

За наявності кандидозу СОПР у пацієнтів з ППВО встановлені більш суттєві порушення: I, II та III ступені імунних порушень однаково часто серед пацієнтів, відповідно по 33,3% (рис. 5.10, 5.11).

Відносна кількість В-лімфоцитів (CD20+ клітин) зростала на 46,5%, проте їх загальна функціональна здатність знизилася на 5,6%. Негативним виявилось

зниження на 33,2% показника IgG, який виконує основну захисну роль у протиінфекційному захисті і має прогностичну значимість. Разом з тим, дещо зростала концентрація IgM (на 53,8%) та IgA (на 81,4%), що підтвердило нове поступлення антигенів.

Таким чином, кандидоз СОПР перебігає на тлі порушень показників гуморальної ланки специфічного імунітету, які характеризуються зниженням функціональної здатності В-лімфоцитів, не зважаючи на компенсаторне збільшення їх відносної кількості у периферійній крові.

При тому клітинні і гуморальні механізми імунітету, за умов ППВО, не ізольовані один від одного. Провідну роль імунної відповіді відводять клітинно-опосередкованим реакціям, а переважання активності гуморальних механізмів попередньо пов'язують із порушеннями імунорегуляторної активності хелперних клонів (рис. 5.12).

Таблиця 5.4

Показники гуморальної ланки системного імунітету у пацієнтів досліджуваних груп

Показники	Одиниці виміру	Основна група (n=50)		Група порівняння (n=50)		Контрольна група (n=30) (M±m)
		Пацієнти з кандидозом СОРП на фоні ПВО (M±m)	СІП	Пацієнти з компенсованим ЦД (M±m)	СІП	
В-лімфоцити (CD ²⁰⁺)	%	18,52±1,23	II	10,80±1,12	I	12,64±1,17
Лейко-В-клітинний індекс	од.	0,42±0,05	I	0,66±0,06	I	0,53±0,05
Концентрація імуноглобулінів основних класів – загальна	г/л	15,44±0,37	I	18,30±0,58	I	16,31±0,46
IgM	г/л	2,77±0,18	III	1,80±0,25	II	1,32±0,17
IgG	г/л	10,13±0,63	II	15,10±1,20	I	13,50±0,88
IgA	г/л	2,54±0,29	III	1,40±0,32	I	1,49±0,34

Примітки:

1. СІП – ступінь імунних порушень;
2. * – порівняння показників основної групи з показниками групи порівняння;
3. ** – порівняння показників основної групи з показниками пацієнтів контрольної групи;

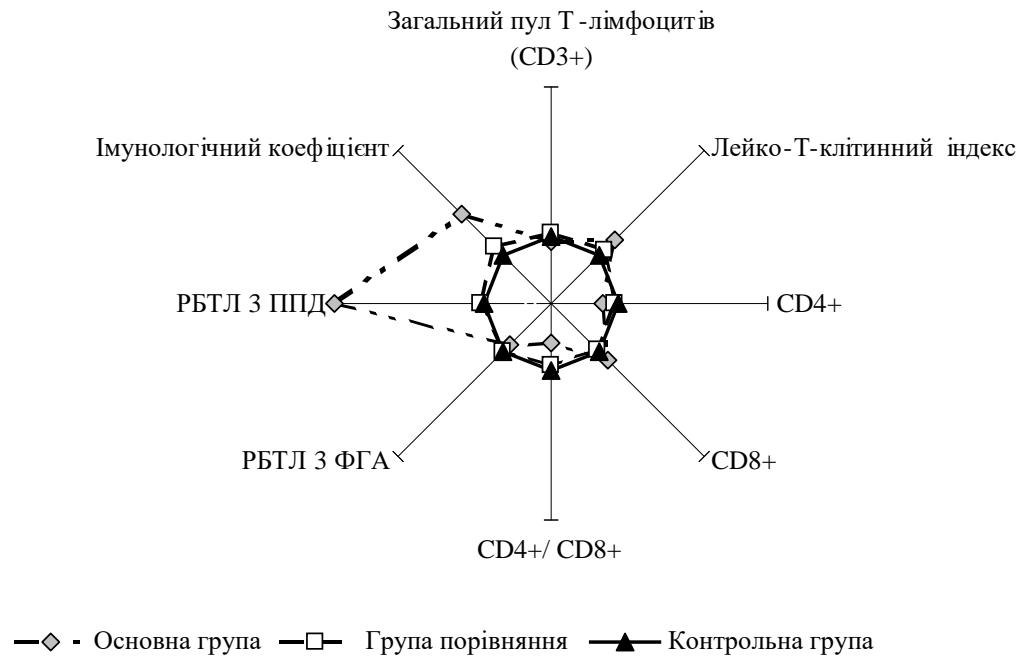


Рис. 5.9. Співвідношення показників клітинної ланки системного імунітету у пацієнтів основної групи, групи порівняння (наявність ЦД) і контрольної групи.



Рис. 5.10. Ступінь імунних порушень імуноглобулінів у пацієнтів з ЦД.

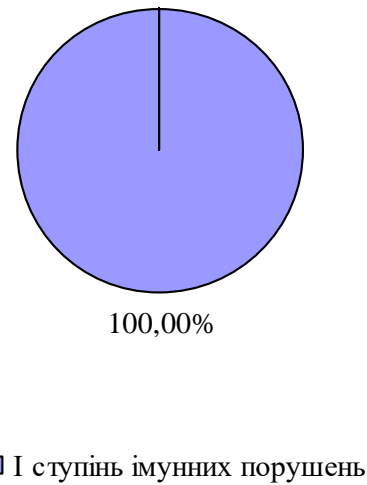


Рис. 5.11. Ступінь імунних порушень імуноглобулінів у пацієнтів з ППВО

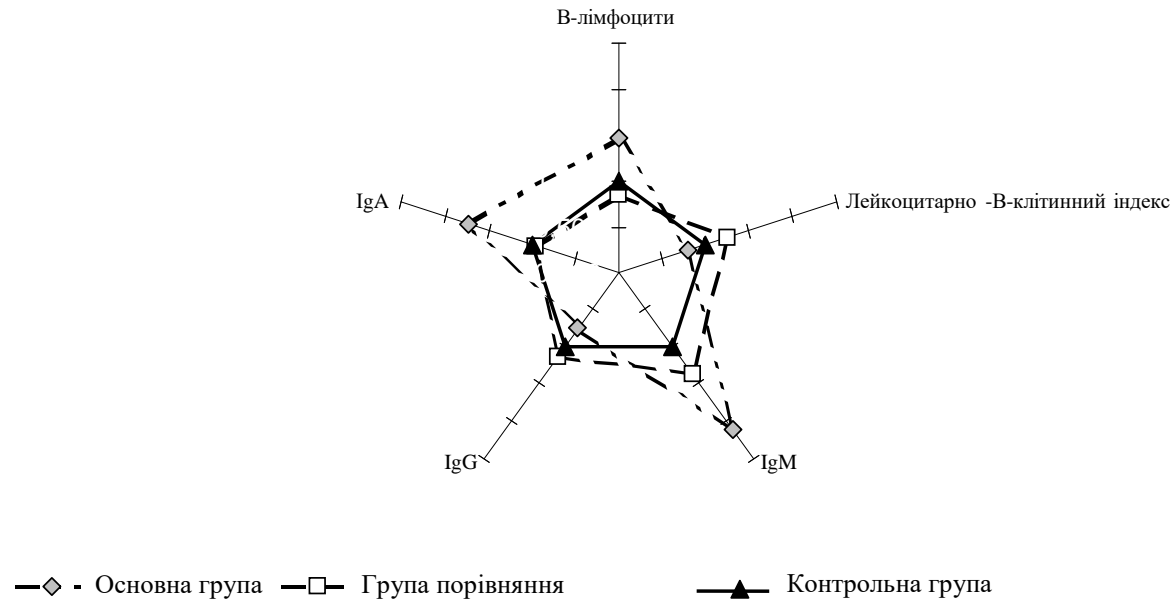


Рис. 5.12. Співвідношення показників гуморальної ланки системного імунітету у пацієнтів основної та контрольної груп і групи порівняння.

Імунограма пацієнтів основної групи мала наступні відхилення: всі показники імунограми суттєво вирізнялися, від таких у контрольній групі (табл. 5.13). У пацієнтів основної групи спостерігали збільшення всього пула лейкоцитів периферійної крові. Підвищений вміст, вочевидь, пов'язаний із збільшенням числа нейтрофілів ($p > 0,05$), що характерно для інфекційного процесу. У даній групі пацієнтів спостерігали підвищення відносного вмісту моноцитів та еозинофілів ($p > 0,05$).

За вказаними відхиленнями імунограми відноситься до нейтрофільно-моноцитарного типу. На цьому тлі спостерігаються значні порушення і в лімфоцитарній ланці імунограми. Із зменшенням абсолютної та відносної кількості сумарних лімфоцитів різко знижується вміст загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3+), і, особливо, субпопуляцій CD4+-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) при зростанні вмісту CD8+-лімфоцитів (Т-цитотоксичні) і популяцій В-лімфоцитів (CD20+). Перерозподіл чисельного співвідношення Т-хелперів і Т-цитотоксичних лімфоцитів (ІРІ) призвело до зниження майже два рази показника CD4+/CD8+ і наближалось до 1 (1,34±0,05), що в певній мірі свідчить про напружену роботу імунної системи та формування набутого імунодефіцитного стану. За даними вмісту імуноглобулінів основних класів у гуморальній ланці імунної системи спостерігали виражений дисбаланс, який проявлявся зниженням рівня IgG і підвищеним вмістом IgM і IgA ($p > 0,05$).

Зміни функціонального стану неспецифічної ефektorної системи протиінфекційного та специфічного імунного захисту засвідчили надмірне перевантаження імунної системи у пацієнтів з кандидозом СОПР на фоні ППВО, що є адекватною реакцією на інфекційний процес на фоні порушень метаболізму.

Таблиця 5.13

**Оцінка показників імунного статусу у пацієнтів обстежених груп, ($\bar{x} \pm \sigma$),
пг/мл**

Показники	Рівень цитокінів, пг/ мл		
	Основна група (n=50)	Група порівняння, (n=50)	Контрольна група, (n= 40)
ИФ- γ	165,8 \pm 41,2	133, 7 \pm 31,1*	61,2 \pm 5,4
TNF-a	146,2 \pm 14,8*	122,3 \pm 15,8*	41,3 \pm 3,2
ИЛ-2	105,0 \pm 12,1*	122,4 \pm 12,4*	31,7 \pm 3,4
ИЛ-6	127,5 \pm 14,7*	134,2 \pm 14,4*	60,2 \pm 6,3
ИЛ-12	128,5 \pm 19,4*	184,7 \pm 59,8*	62,4 \pm 3,1
ИЛ-4	23,9 \pm 9,1*	19,8 \pm 7,9*	36,1 \pm 4,6
ИЛ-5	37,4 \pm 9,6*	56,8 \pm 14,3	65,1 \pm 3,3
ИЛ-10	35,2 \pm 18,8	21,5 \pm 8,3*	38,3 \pm 5,0
ИЛ-17	73,2 \pm 16,6	67,8 \pm 14,4*	78,0 \pm 2,4

Примітка: * - оцінка значимості різниці показника відносно контрольної групи

Дослідження показників імунного статусу у пацієнтів, хворих на кандидоз СОПР на фоні ППВО (табл.5.13) показало достовірне збільшення фонової концентрації цитокінів Th1- профіля (INF- γ , TNF- α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12) і зниження рівня концентрації цитокінів Th2 - профіля (ИЛ-4, ИЛ-5), а також ИЛ-10 та ИЛ-17, які мали тенденцію до зниження, що засвідчило наявність дисбалансу в імунному статусі пацієнтів, який сприяв кандидозному процесу і створював умови для прогресування захворювання.

Резюме

За отриманими даними можна дійти висновку, що практично за всіма досліджуваними показниками стану імунної системи спостерігалися достовірні відхилення у пацієнтів основної групи і групи порівняння від показників пацієнтів контрольної групи. Комплексна оцінка показників імунної системи з

урахуванням гіперглікемії, підтверджує нестабільність імунного гомеостазу, що призводить хронізації кандидозу, що необхідно врахувати у комплексному лікуванні кандидозного ураження СОПР у даного контингенту пацієнтів. Отримані результати свідчать про доцільність продовження системних досліджень щодо ролі імунних порушень в патогенезі кандидозних уражень СОПР при ППВО.

Основні наукові матеріали даного розділу викладені у наступних публікаціях:

1. . 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.

2. 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.

РОЗДІЛ 6

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ОСІБ НА ФОНІ ПОЧАТКОВИХ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

6.1 Клініко-лабораторна ефективність комплексного лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота на фоні початкових порушень вуглеводного обміну

Ефективність запропонованого комплексного лікування і профілактики кандидозу СОПР у пацієнтів з ППВО проведена в основній групі і групі порівняння. Позитивною динамікою лікування вважали: відсутність скарг і симптомів КС, нормалізацію лабораторних показників, зниження вмісту грибів роду *Candida* в порожнині рота, зниження ступеня дисбіозу порожнини рота до абсолютної нормалізації мікробіоценозу порожнини рота.

Проведені дослідження показали високу ефективність запропонованого лікування КС у пацієнтів з ППВО, що підтверджується динамікою скарг хворих та клінічними проявами захворювання (табл. 6.1).

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. В основній групі не було пацієнтів з негативною динамікою лікування, тоді як в групі порівняння були 2 пацієнта (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 не змінилася під впливом проведеного лікування, проте 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 ($p < 0,05$).

Таблиця 6.1

Клінічна ефективність лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів з кандидозним стоматитом на тлі ППВО

Термін спостереження	Показник, що вивчається		Кількість хворих	
			Основна група (n = 50)	Група порівняння (n = 18)
Після лікування	Скарги хворих	Повна відсутність	56 (86,2 %)*	10 (55,6 %)
		Значне зменшення	9 (13,8 %)*	6 (33,3 %)
		Без змін	-	2 (11,1 %)
	Клінічні прояви	Повна відсутність	59 (90,8 %)*	9 (50,0 %)
		Значне зменшення	5 (7,7 %)*	7 (38,9 %)
		Без змін	1 (1,5 %)	2 (11,1 %)
Через 1 рік	Стан покращення	Значне покращення	47 (72,3 %)*	8 (44,4 %)
		Покращення	12 (18,5 %)*	8 (44,4 %)
		Незначне покращення	6 (9,2 %)	2 (11,2 %)

Примітка: * - показник достовірності $p < 0,05$ від групи порівняння.

Клінічні дослідження, проведені через 1 рік після лікування, підтверджують ефективність пропонованого 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 ($p < 0,05$).

Незначне покращення після проведеного лікування спостерігали у 9,2 % осіб основної групи та 11,2 % осіб групи порівняння.

Ще 12 пацієнтів основної групи фіксували меншу тривалість рецидиву КС й більш легкі клінічні прояви КС під час рецидиву захворювання.

Результати клінічно-лабораторного дослідження впливу розробленої комплексної терапії на абсолютні та відносні показники імунокомпетентних клітин периферійної крові пацієнтів з КС на фоні ППВО наведені у табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Вплив комплексного лікування на показники імунокомпетентних клітин
периферійної крові обстежених груп, (M±m)

Показники	Одиниці виміру	До лікування (n=50)		Після лікування (n=45)		Контрольна група (n=30) (M±m)
	x10 ⁹	Значення (M±m)	СП	Значення (M±m)	СП	
Лейкоцити	г/л	7,86±0,34	I	7,23±0,41	I	7,18±0,36
Нейтрофільні лейкоцити:	%	73,9±2,27	I	69,98±2,16	I	67,10±2,52
– Сегментоядерні	%	69,52±2,31	I	66,27±2,12	I	64,60±2,73
– Паличкоядерні	%	4,38±0,19	III	3,71±0,21	II	2,40±0,14
Співвідношення молодих форм нейтрофілів	од.	0,06±0,02	III	0,06±0,01	III	0,04±0,01
Еозинофіли	%	2,11±0,13	III	1,31±0,22	II	0,80±0,20
Лімфоцити	%	19,7±1,85	II	21,71±1,91	I	24,30±2,54
	г/л	1,44±0,21	II	1,82±0,31	I	2,10±0,23
Моноцити	%	7,02±0,26	III	4,81±0,32	II	3,50±0,40
Нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт	од.	3,75±0,14	III	3,22±0,09	I	2,76±0,11
Індекс нейтрофільного зсуву	%	34,64±1,72	II	38,36±1,73	I	41,38±1,91
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	од.	2,56±0,09	II	2,51±0,07	I	2,35±0,07
Індекс алергізації	од.	0,50±0,04	I	0,60±0,07	I	0,46±0,04
Індекс неспецифічної резистентності	од.	26,66±1,21	III	32,76±1,53	I	36,21±1,73
Індекс імунної реактивності	од.	3,11±0,07	III	4,79±0,07	II	7,17±0,12
ШОЕ	мм/год	17,30±2,03	III	9,37±0,21	II	7,20±0,12

Примітки: 1. СП – ступінь імунних порушень; 2. * – порівняння показників до лікування та після комплексного лікування.

Проведений курс комплексної терапії сприяв зниженню ступеня імунних показників. При тому III ступінь імунних порушень встановлений тільки у співвідношенні молодих форм нейтрофілів, II ступінь імунних порушень встановлений лише у п'яти показниках, відповідно, I ступінь - у 10 (рис. 6.1. та 6.2).

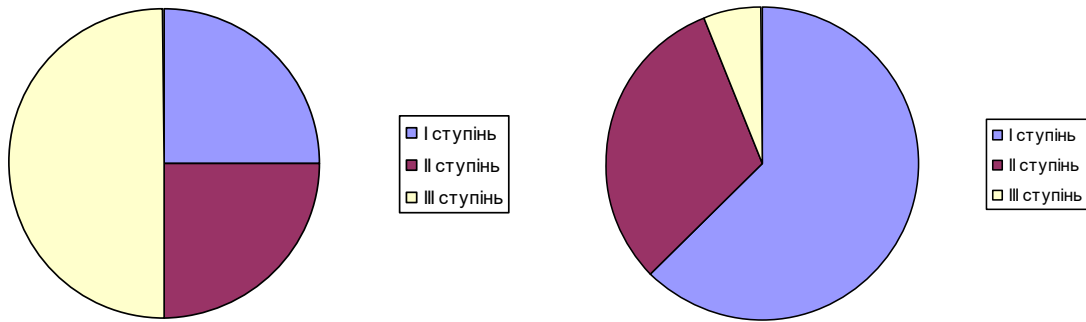


Рис. 6.1. Ступінь імунних порушень показників імунно-компетентних клітин до лікування
 Рис. 6.2. Ступінь імунних порушень показників імунно-компетентних клітин після лікування

Тенденцію до нормалізації спостерігали у загальній кількості лейкоцитів. Застосування комплексної терапії сприяло зменшенню паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів, еозинофілів і моноцитів. Однак абсолютна і відносна кількість лімфоцитів мала тенденцію до зростання. Крім того, знизився нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт на 14,1% і зростав індекс нейтрофільного зсуву на 10,7%, індекс неспецифічної резистентності – на 22,8%, імунної реактивності – на 54,0%. Негативним з нашої точки зору, було зниження (на 20%) лейко-Т-клітинного індексу, що призводило до зростання інтоксикації за лейкоцитарним індексом інтоксикації.

Застосування комплексної терапії сприяло зростанню (тенденції до нормалізації у порівнянні з особами, хворими на компенсований ЦД) відносної та абсолютної кількості лімфоцитів, індексу нейтрофільного зсуву, індексу неспецифічної та імунної резистентності, а також зниженню абсолютної

кількості лейкоцитів за рахунок зменшення відносної кількості нейтрофілів (сегментоядерних та паличкоядерних), моноцитів, ШОЕ, та нейтрофільно-лейкоцитарного коефіцієнту.

Аналіз імунологічних показників засвідчив, що використання комплексної терапії кандидозного ураження СОПР у осіб із ПШВО сприяло не тільки покращанню загального стану слизової оболонки пацієнтів з КС, а також викликає позитивні тенденції у покращенні кількісних показників імунокомпетентних клітин у периферійній крові та аналітичних імуно-гематологічних коефіцієнтів.

Результати вивчення впливу комплексної терапії на провідні показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту наведені у таблиці 6.3.

Результати досліджень показали, що кількісний та аналітичний показник О-лімфоцитів не зазнавав змін при проведенні курсу комплексної терапії. При цьому значно покращувалися показники фагоцитозу: зростала активність нейтрофільних лейкоцитів, потенційна здатність фагоцитуючих клітин – на 14,8%, індекс стимуляції фагоцитозу – на 44,7%, показник фагоцитарного резерву – на 85,8% та вміст катіонних білків – на 3,8 %. Також знижувалася спонтанна бактериційна активність фагоцитуючих клітин - на 26,2% та імунологічний коефіцієнт - на 37,1%.

Таким чином, застосування комплексної терапії сприяло покращенню фагоцитозу, особливо на заключних етапах лікування кандидозу СОРП, сприяло підвищенню його потенціалу, активності та резерву, що нами розцінено як позитивну прогностичну ознаку лікування кандидозу СОПР.

Вплив комплексної терапії на показники клітинної ланки імунітету обстежених груп пацієнтів (табл. 6.4).

Таблиця 6.3.

Вплив комплексного лікування на показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту обстежених груп, (M±m)

Показники	Одиниці виміру	До лікування (n=50)		Після лікування (n=45)		Контрольна група (n=30) (M±m)
		Значення (M±m)	СП	Значення (M±m)	СП	
0-лімфоцити	%	16,88±0,87	I	16,54±0,91	I	15,30±1,51
Лейкоцитарно-нульовий індекс	од.	0,47±0,11	I	0,44±0,09	I	0,47±0,13
Фагоцитарний індекс		39,60±1,29	I	43,52±1,09	I	44,30±1,17
НСТ-тест спонтанний	%	17,30±1,03	III	13,71±0,89	I	12,50±0,92
НСТ-тест стимульований	%	34,10±1,70	II	39,08±1,92	I	44,20±2,75
Індекс стимуляції фагоцитозу	%	1,97±0,02	III	2,85±0,03	I	3,45±0,04
Імунологічний коефіцієнт	%	26,78±1,02	III	19,54±0,92	I	16,91±0,82
Показник фагоцитарного резерву	од.	1,06±0,32	III	1,97±0,39	I	2,53±0,46
Вміст катіонних білків	од.	2,62±0,07	I	2,72±0,05	I	2,86±0,04

Примітки:

1. СП – ступінь імунних порушень;
2. * – порівняння показників пацієнтів основної групи з показниками контрольної групи.

Таблиця 6.4

Вплив комплексного лікування на показники клітинної ланки системного імунітету обстежених груп, (M±m)

Показники	Одиниці виміру	До лікування (n=50)		Після лікування (n=48)		Контрольна група, (n=30) (M±m)
		(M±m)	СП	(M±m)	СП	
Загальний пул Т-лімфоцитів (CD ³⁺)	%	64,90±1,89	I	70,17±2,01	I	73,90±2,89
Лейко-Т-клітинний індекс	од.	0,12±0,01	I	0,10±0,01	-	0,10±0,02
Субпопуляції Т-лімфоцитів:						
– CD ⁴⁺	%	37,20±1,74	I-II	41,12±1,87	I	46,10±1,09
– CD ⁸⁺	%	27,10±1,22	I	22,14±1,78	I	21,80±1,17
ІРІ (CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺)	од.	1,34±0,05	II	1,86±0,06	I	2,10±0,08
РБТЛ:						
– 3 ФГА	%	54,50±1,66	I	59,03±1,71	I	64,40±1,52
– 3 ППД	%	4,08±0,25	III	2,28±0,15	I	1,32±0,16
Імунологічний коефіцієнт	%	26,78±1,12	III	19,54±0,92	I	16,91±0,89

Примітки: СП – ступінь імунних порушень;

* – порівняння показників пацієнтів основної групи з показниками контрольної групи;

Після курсу комплексної терапії спостерігали зростання відносної кількості Т-лімфоцитів (CD3+) на 8,6%, що підтверджено зниженням лейко-Т-клітинного індексу – на 20%. Характерним було покращення автономної самореалізації імунної відповіді за рахунок зростання на 10,5% відносної кількості CD4+ клітин, що сприяло покращенню процесів розпізнавання і зниження відносної кількості CD8+ лімфоцитів - на 22,4%. Комплексне лікування сприяло тенденції до зростання проліферативної активності Т-лімфоцитів відносно ФГА на 8,3%. Ефективно нормалізувалася проліферативна здатність щодо ППД та імунологічний коефіцієнт.

Таким чином, застосування комплексного лікування позитивно впливало на показники клітинної ланки системного імунітету, підвищуючи відносну кількість Т-лімфоцитів за рахунок зростання відносної кількості їх провідних субпопуляцій, імунорегуляторного індексу та, що особливо важливо, підвищує проліферативну здатність Т-лімфоцитів. Разом з тим, через інгібування проліферації саме Т-CD8+, які відіграють суттєве значення у супресорному механізмі імунної системи, комплексна терапія КС СОПР повинна супроводжуватися моніторингом відносної та абсолютної кількості Т-CD8+лімфоцитів.

Результати вивчення впливу комплексної терапії на показники гуморальної ланки системного імунітету у осіб з КС на фоні ППВО наведені у таблиці 6.5. Результати дослідження засвідчили позитивний вплив комплексної терапії на гуморальну ланку системного імунітету – зниження відносної кількості CD20+ лімфоцитів на 39,4%, що підтверджено лейко-В-клітинним індексом. Разом з тим, позитивним ефектом було зростання загальної концентрації Ig основних класів на 22,8% за рахунок зростання концентрації IgG на 47,8%. Концентрація Ig інших класів мала позитивну тенденцію до нормалізації. Тому комплексна терапія у данного контингенту осіб повинна здійснюватися моніторингом клітинної і гуморальної ланок системного імунітету. Застосування лікувально - профілактичних заходів дало у цілому позитивний ефект.

Таблиця 6.5

Вплив комплексного лікування на мікроекологічні показники слизової оболонки порожнини рота у осіб, хворих на кандидозні ураження на фоні початкових порушень вуглеводного обміну

Таксони	Мікрофлора хворих на кандидоз з ППВО до лікування, (n=50)						Мікрофлора після лікування, (n=30)					
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування		Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування	
			Маргалефа	розмаїття Уітеккера	Сімпсона	Бергера - Паркера			Маргалефа	розмаїття Уітеккера	Сімпсона	Бергера - Паркера
<i>Lactobacillus</i> spp.	4	8,00	0,01	0,88	-	0,015	13	43,33	0,214	3,75	0,019	0,019
<i>Bifidobacterium</i> spp	0	-	-	-	-	-	1	3,33	-	0,25	-	0,011
<i>Bacteroides</i> spp.	7	14,00	0,02	1,54	0,001	0,026	8	26,66	0,06	2,0	0,008	0,086
<i>Prevotella</i> spp.	9	18,00	0,03	1,97	0,001	0,034	3	10,00	0,02	0,75	0,001	0,033
<i>Streptococcus salivarius</i>	9	18,00	0,03	1,97	0,001	0,034	21	70,00	0,23	6,25	0,064	0,263
<i>S. mutans</i>	4	8,00	0,01	0,88	-	0,015	4	13,33	0,03	1,0	0,004	0,043
<i>S. mitis</i>	2	4,00	-	0,44	-	0,007	1	3,33	-	0,250	-	0,011
<i>S. pneumoniae</i>	2	4,00	-	0,44	-	0,007	0	-	-	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	11	22,00	0,04	2,41	0,002	0,041	0	-	-	-	-	-
<i>S. equisimilis</i>	0	-	-	-	-	-	1	3,33	-	0,25	-	0,011
<i>S. anginosus</i> spp.	31	62,00	0,11	6,80	0,014	0,116	0	-	-	-	-	-

Таблиця 6.5 (продовження)

Таксономічний склад та мікроекологічні показники мікробіоти у осіб, хворих на кандидозні ураження слизової оболонки порожнини рота на фоні порушень вуглеводного обміну

Таксони	Мікрофлора хворих на кандидоз з ППВО до лікування, (n=50)						Мікрофлора після лікування, (n=30)					
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування		Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування	
			Маргалефа	Уінтера	Сімпсона	Бергера-Паркера			Маргалефа	Уінтера	Сімпсона	Бергера-Паркера
<i>S. sanguis</i>	8	16,00	0,02	1,75	0,001	0,030	3	10,00	0,02	0,75	0,001	0,033
<i>Staphylococcus aureus</i>	36	72,00	0,13	7,89	0,018	0,135	0	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	24	48,00	0,09	5,26	0,008	0,090	14	46,66	0,14	3,25	0,020	0,134
<i>S. haemolyticus</i>	11	22,00	0,04	2,41	0,002	0,041	4	13,33	0,03	1,00	0,004	0,043
<i>Streptococcus faecalis</i>	14	28,00	0,05	3,07	0,003	0,052	0	-	-	-	-	-
<i>Neisseria lactamica</i>	2	4,00	-	0,44	-	0,007	6	20,00	0,05	1,5	0,004	0,065
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	18,00	0,03	1,97	0,001	0,034	0	-	-	-	-	-
<i>Corynebacterium hofmannii</i>	0	-	-	-	-	-	4	13,33	0,03	1,00	0,004	0,043
<i>E. coli</i>	23	46,00	0,08	5,04	0,007	0,086	0	-	-	-	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	2	4,00	-	0,44	-	0,007	0	-	-	-	-	-
<i>P. mirabilis</i>	5	10,00	0,01	1,10	-	0,019	3	10,00	0,02	0,75	0,001	0,033
<i>Candida albicans</i>	47	94,00	0,17	10,31	0,030	0,022	0	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	6	12,00	0,02	1,32	-	0,022	3	10,00	0,02	0,75	0,001	0,033
<i>C. krusei</i>	3	6,00	0,01	0,66	-	0,011	2	6,67	0,01	0,5	-	0,027

Комплексне лікування сприяло підвищенню рівня випадкової мікробіоти порожнини рота осіб, хворих КС, яка була представлена переважно автохтонними облигатними таксонами, зокрема бактероїдами роду *Lactobacillus*, стрептококами (*S. mutans*, *S. mitis*), *S. salivarius*, *N. lactamica*, *P. vulgaris*, *C. krusei*. При тому знизився рівень бактерій роду *Bacteroides*, *Prevotella*, *S. sanguis*.

Комплексне лікування пацієнтів сприяло перерозподілу таксонів головної, додаткової та випадкової мікробіоти порожнини рота у пацієнтів з КС на фоні ППВО, який зумовлений колонізацією порожнини рота переважно автохтонними облигатними і факультативними мікроорганізмами та елімінацією патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів.

Колонізація порожнини рота важливими за представництвом і мультифункціональними за значенням бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *S. Salivarius*, *S. eguisimilis*, *S. Hofmanni* призводила до підвищення бар'єрної функції СОПР. Комплексне лікування сприяло елімінації патогенних для біотопу (*S. anginosus*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. proteus*, *S. faecalis*, *E. Coli*) та умовно патогенних (*S. haemolitions*, *P. aeruginosa*), ентробактерій роду *Proteus* і дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*), на фоні яких виникає КС.

На фоні лікування дисбактеріозу підвищився антагонізм нормофлори СОПР проти дріжджоподібних грибів роду *Candida*, створилися умови для зниження їх росту, розмноження і персистенції, при тому їх популяційний рівень різко знизився до часткової і повної елімінації.

За результатами лікування нами встановлено контамінацію найважливіших представників мікробіозу порожнини рота пацієнтів з ППВО. Знизився на 45,5% дефіцит бактерій роду *Lactobacillus*. Визначено контамінацію *S. salivarius* та *S. Eguisimilis* на 66,5%. Популяційний рівень *S. epidermidis* підвищився на 64,9%, а *N. Lactamica* – на 35,9%. Одночасно знизився популяційний рівень патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів: *C. albicans* досяг низького рівня ($4,05 \pm 0,19$ lg КУО/мл), популяційний рівень у *C.*

tropicalis знизився на 23,5%, *C. krusei* і *P. mirabilis* – елімінували. Бактерії, які колонізували порожнину рота до лікування (*S. Pyogenes*, *S. Anginosus*), мали низький популяційний рівень, інші (*S. faecalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) підлягали елімінації в процесі лікування.

У більшості таксонів зазначені зміни призводили до зміни домінуючого положення таксону у мікробіоценозі. У порожнині рота пацієнтів основної групи домінуюче положення посіли *S. Salivarius* і бактерії роду *Lactobacillus* з коефіцієнтом кількісного домінування – відповідно 165,5 і 101,4. Інші мікроорганізми мали значно менший коефіцієнт, що є свідченням провідного значення стрептококів і лактобактерій у нормобіоценозі порожнини рота.

Домінуюча роль *S. salivarius* у мікробіоценозі підвищлася у 9,7 раза, лактобактерій – у 12,8 раза, *N. lactamica* – у 7,2 раза, *S. epidermidis* – на 42,3%, *S. mitis* – на 25,6%. Спостерігали відсутність патогенних мікроорганізмів мірабіозного протея і *C. tropicalis*.

Зміни популяційного рівня і домінування таксонів, які формували мікробіоценоз порожнини рота осіб з ППВО на фоні комплексного лікування призводили до стабілізації ролі кожного таксону у саморегуляції мікробних асоціативних угруповань мікробіоценозу за умов, наближених до практично здорових пацієнтів. Стабілізація таксономічного складу, популяційного рівня мікробіоти порожнини рота регулювалася *S. salivarius*, бактеріями роду *Lactobacillus* і в меншій мірі коагулазонегативними *S. epidermidis*, *N. Lactamica*, *S. hofmanni*, *S. mitis*, *mutans* і бактероїдами. При тому регулююча активність лактобактерій у формуванні мікробіоценозу порожнини рота у пацієнтів з ППВО підвищлася у 35 разів, бактероїдів – у 2,5 раза, *S. salivarius* – майже у 20 разів, *S. mutans* – у 1,8 раза, *S. mitis* – у 3 раза, *S. epidermidis* – у 2,4 раза, *N. Lactamica* – у 9 разів.

Таким чином, комплексне лікування кандидозу СОПР у пацієнтів з ППВО сприяло елімінації дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*), коагулазопозитивних стрептококів (*S. aureus*), умовно патогенних стрептококів

(*S. anginosus*, *S. pneumonia*, *S. pyogenes*), для яких на фоні комплексного лікування створилися умови, які сприяли припиненню росту, розвитку і проліферації, кількісного домінування і провідної ролі у саморегуляції мікробіоценозу.

6.2. Визначення впливу комплексного лікування на таксономічний склад, популяційний рівень і мікроекологічні показники екосистеми слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет.

Дослідження мікрофлори СОПР у осіб, хворих на компенсований ЦД після застосування комплексної терапії показали наявність бактерії роду *Bifidobacterium*, *S. episisimilis*, *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 зустрічання бактерій роду *Lactobacillus* зросла у 2,5 раза, *Bacteroides* – на 25%, *N. Lactamica* – у 2,3 рази, *S. hofmanii* на 35 % (табл. 6.6).

Зростання рівня автохтонних облигатних і факультативних, фізіологічно корисних мікроорганізмів у даної категорії осіб в процесі комплексного лікування призводило до масивної елімінації 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 і 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.

Таблиця 6.6

Влив комплексного лікування на популяційний рівень мікрофлори слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів, хворих на кандидоз на фоні початкових порушень вуглеводного обміну

Таксони мікробіоти	Популяційний рівень мікрофлори, хворих на кандидозний стоматит до лікування (n=50)			Популяційний рівень мікрофлори, хворих на кандидозний стоматит після лікування (n=50)		
	Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт		Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт	
		Кількісного домінування	Значущості		Кількісного домінування	Значущості
1. Облігатні анаеробні бактерії						
<i>Lactobacillus</i> spp.	4,25±0,15	7,45	0,01	6,08±0,35	101,4	0,035
<i>Bifidobacterium</i> spp	0	-	-	5,30±0,05	8,25	0,04
<i>Bacteroides</i> spp.	5,65±0,25	17,35	0,04	5,42±0,29	25,35	0,09
<i>Prevotella</i> spp.	3,72±0,18	6,53	0,02	1,60	6,50	-
2. Аеробні бактерії						
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,17±0,21	15,05	0,03	7,16±0,30	165,5	0,56
<i>S. mutans</i>	6,97±0,31	12,23	0,02	6,35±0,06	10,84	0,03
<i>S. mitis</i>	5,79±0,11	5,08	0,02	4,58±0,03	7,50	0,03
<i>S. pneumoniae</i>	3,78±0,01	3,92	0,01	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	6,69±0,19	32,28	0,06	-	-	-
<i>S. equisimilis</i>	0	-	-	1,36	1,09	-
<i>S. anginosus</i> spp.	5,37±0,21	73,01	0,14	0	-	-
<i>S. sanguis</i>	4,18±0,17	14,67	0,03	1,36	1,09	-
<i>S. faecalis</i>	4,38±0,24	26,89	0,05	0	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,10±0,42	81,95	0,15	0	-	-
<i>S. epidermidis</i>	3,99±0,23	42,00	0,08	5,48±0,34	56,80	0,19

Таблиця 6.6 (продовження)

Вплив комплексного лікування на популяційний рівень мікрофлори слизової оболонки порожнини рота пацієнтів, хворих на кандидоз на фоні початкових порушень вуглеводного обміну

Таксони мікробіоти	Популяційний рівень мікрофлори, хворих на кандидозний стоматит до лікування (n=50)			Популяційний рівень мікрофлори, хворих на кандидозний стоматит після лікування (n=50)		
	Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт		Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт	
		Кількісного домінування	Значущості		Кількісного домінування	Значущості
2. Аеробні бактерії						
<i>S. haemolyticus</i>	4,79±0,20	23,11	0,04	1,60	1,33	-
<i>Neisseria lactamica</i>	3,47±0,15	3,04	0,01	4,37±0,17	25,49	0,09
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,29±0,18	16,93	0,03	0	-	-
<i>Corynebacterium hofmannii</i>	0	-	-	4,29±0,09	14,30	0,04
<i>E. coli</i>	4,11±0,09	41,46	0,08	0	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	3,50±0,05	3,07	0,01	0	-	-
<i>P. mirabilis</i>	3,78±0,17	8,29	0,02	2,69±0,07	4,49	0,01
<i>Candida albicans</i>	4,05±0,19	83,49	0,16	0	-	-
<i>C. tropicalis</i>	4,11±0,08	10,82	0,02	2,87±0,11	4,79	0,01
<i>C. krusei</i>	3,33±0,07	4,38	0,01	2,60±0,10	6,50	0,01

Результати дослідження засвідчили, що за компенсованого ЦД у порожнині рота формуються зміни складу головної, додаткової і випадкової мікробіоти. Комплексне лікування осіб з ЦД призводило до контамінації і підвищення мікроекологічних показників автохтоних облігатних і факультативних для біотопу бактерій створили оптимальні умови для колонізації порожнини рота непатогенними мікроорганізмами, які здатні формувати фізіологічний бар'єр СОПР патологічній мікрофлорі різноманітної етіології.

Результати дослідження популяційного рівня і визначення мікроекологічних показників мікроекосистеми «макроорганізм-мікробіон» порожнини рота у пацієнтів, хворих на цукровий діабет (табл. 6.7) показали, що у даної категорії осіб у порожнині рота відмічається колонізація автохтоних облігатних і факультативних бактерій. За популяційним рівнем бактерій роду *Lactobacillus* у порожнині рота хворих на ЦД досяг 30,8%, *S. salivarius* – 27,6%, *S. mutans* – 20,5%. Не значно знизився (на 4,5%) популяційний рівень у *S. mitis*. У інших випадках достовірних змін кількісного складу таксонів бактерій не встановлено. Також виявлена тенденція до підвищення популяційного рівня автохтоних випадкових мікроорганізмів (*N. lactamica* – на 1,86%) і тенденція до зниження популяційного рівня бактерій роду *Prevotella*.

Зміни таксономічного складу і популяційного рівня мікробіоти порожнини рота у хворих на компенсований ЦД призводили до стабілізації мікроекологічних показників мікроекосистеми.

Таблиця 6.7

Вплив комплексного лікування на таксономічний склад і мікроекологічні показники слизової оболонки порожнини рота пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет

Таксони	Мікрофлора осіб, хворих на ЦД до лікування						Мікрофлора осіб, хворих на ЦД після лікування					
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування		Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування	
			Маргалефа	розмаїття Уінтера	Сімпсона	Бергера - Паркера			Маргалефа	розмаїття Уінтера	Сімпсона	Бергера - Паркера
<i>Lactobacillus</i> spp.	9	18,00	0,06	2,00	0,004	0,662	19	63,33	0,20	4,75	0,041	0,207
<i>Bifidobacterium</i> spp	0	-	-	-	-	-	2	6,67	0,01	0,50	-	0,027
<i>Bacteroides</i> spp.	5	10,00	0,03	1,11	0,001	0,037	6	20,00	0,05	1,80	0,004	0,015
<i>Prevotella</i> spp.	3	6,00	0,01	0,67	-	0,022	1	3,33	-	0,25	-	0,011
<i>Streptococcus salivarius</i>	26	52,00	0,18	5,79	0,035	0,191	27	90,00	0,28	6,75	0,084	0,293
<i>S. mutans</i>	2	4,00	-	0,45	-	0,015	2	6,67	0,01	0,50	-	0,027
<i>S. mitis</i>	3	6,00	0,01	0,67	-	0,022	2	6,67	0,01	0,50	-	0,027
<i>S. pneumoniae</i>	3	6,00	0,01	0,67	-	0,022	0	-	-	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	6	12,00	0,04	1,34	0,002	0,044	0	-	-	-	-	-
<i>S. equisimilis</i>	0	-	-	-	-	-	1	3,33	-	0,25	-	0,011
<i>S. anginosus</i> spp.	14	28,00	0,10	3,12	0,010	0,103	0	-	-	-	-	-

Таблиця 6.7 (продовження)

Вплив комплексного лікування на таксономічний склад і мікроекологічні показники слизової оболонки порожнини рота пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет

Таксони	Хворі на кандидозні ураження (n=25)							Практично здорові особи (n=30)						
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування		Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового багатства		Індекс видового домінування	
				Маргалєфа	розмаїття Уінтера	Сімпсона	Бергера - Паркера				Маргалєфа	розмаїття Уінтера	Сімпсона	Бергера - Паркера
2. Факультативні анаеробні та аеробні бактерії														
<i>S. sanguis</i>	2	4,00	0,01	0,01	0,45	-	0,015	1	3,33	0,01	-	0,25	-	0,011
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	38,00	0,14	0,13	4,23	0,019	0,140	0	-	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	21	42,00	0,15	0,15	4,68	0,023	0,154	12	40,00	0,13	0,012	3,00	0,016	0,130
<i>S. haemolyticus</i>	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,022	1	3,33	0,01	-	0,25	-	0,011
<i>Neisseria lactamica</i>	5	10,00	0,04	0,03	1,11	0,001	0,037	7	23,33	0,08	0,07	1,75	0,005	0,076
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	4,00	0,01	0,01	0,45	-	0,015	0	-	-	-	-	-	-
<i>Corynebacterium hofmannii</i>	4	8,00	0,03	0,02	0,89	0,001	0,029	4	13,33	0,04	0,03	1,00	0,001	0,043
<i>E. coli</i>	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,022	0	-	-	-	-	-	-
<i>P. mirabilis</i>	1	2,00	0,01	-	0,22	-	0,007	2	6,67	0,02	0,01	0,50	-	0,027
<i>Candida albicans</i>	3	6,00	0,02	0,01	0,67	-	0,022	0	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	0	-	-	-	-	-	-	2	6,67	0,02	0,01	0,50	-	0,027
<i>C. krusei</i>	2	4,00	0,01	0,01	0,45	-	0,015	3	10,00	0,03	0,02	0,75	0,001	0,033

Таблиця 6.8

Вплив комплексного лікування на популяційний рівень мікробіоти слизової оболонки порожнини рота
у пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет

Таксони мікробіоти	Популяційний рівень до лікування (n=30)			Популяційний рівень після лікування (n=30)		
	Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт		Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт	
		Кількісного домінування	Значущості		Кількісного домінування	Значущості
1. Облігатні анаеробні бактерії						
<i>Lactobacillus</i> spp.	5,33±0,18	21,37	0,10	6,78±0,37	107,34	0,36
<i>Bifidobacterium</i> spp	0	-	-	5,00±0,05	8,34	0,03
<i>Bacteroides</i> spp.	5,21±0,31	46,77	0,05	5,33±0,27	26,65	0,09
<i>Prevotella</i> spp.	3,00±0,15	4,01	0,01	1,30	6,50	-
2. Аеробні бактерії						
<i>Streptococcus salivarius</i>	6,19±0,41	71,69	0,26	7,78±0,32	175,05	0,56
<i>S. mutans</i>	5,88±0,27	5,24	0,01	6,50	10,84	0,03
<i>S. mitis</i>	4,97±0,17	6,64	0,02	4,50±0,07	7,50	0,03
<i>S. pneumoniae</i>	4,27±0,18	5,71	0,02	0	-	-
<i>S. pyogenes</i>	5,59±0,31	14,94	0,05	0	-	-
<i>S. anginosus</i> spp.	5,77±0,37	35,98	0,13	0	-	-
<i>S. sanguis</i>	3,78±0,19	3,37	0,01	1,30	1,08	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,07±0,24	34,45	0,13	0	-	-
<i>S. epidermidis</i>	5,89±0,34	55,10	0,20	5,78±0,31	57±80	0,19

Таблиця 6.8 (продовження)

Вплив комплексного лікування на популяційний рівень мікробіоти слизової оболонки порожнини рота
у пацієнтів, хворих на компенсований цукровий діабет

Таксони мікробіоти	Популяційний рівень до лікування (n=50)			Популяційний рівень після лікування (n=30)		
	Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт		Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт	
		Кількісного домінування	Значущості		Кількісного домінування	Значущості
2. Аеробні бактерії						
<i>S. haemolyticus</i>	3,84±0,18	5,13	0,02	1,60	1,33	-
<i>Neisseria lactamica</i>	4,29±0,19	9,55	0,04	4,37±0,17	25,49	0,09
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,67±0,17	3,27	0,01	0	-	-
<i>Corynebacterium hofmannii</i>	4,03±0,17	7,18	0,03	4,29±0,09	14,30	0,04
<i>P. mirabilis</i>	3,00	1,34	0,01	2,69±0,07	4,49	0,01
<i>Candida albicans</i>	3,66±0,07	4,89	0,02	0	-	-
<i>C. tropicalis</i>	0	-	-	2,86±0,11	4,79	0,01
<i>C. krusei</i>	3,67±0,10	3,27	0,01	2,60±0,10	6,50	0,01

Кількісне домінування бактерій роду *Lactobacillus* підвищилося у 8 разів, *S. salivarius* – у 3,4 раза, *S. mutans* – у 2,75 разів, *S. mitis* – на 16,9%, *S. sanguinis* – у 4,6 раза, *S. epidermidis* – на 6,50%, *N. lactamica* – у 2,7 раза, *C. hofmanii* – на 59 %, *C. krusei* – на 48,7%, *P. mirabilis* – у 2,3 раза. У результаті вказаних змін відбувалася елімінація бактерії, які контамінували порожнину рота хворих на ЦД до початку лікування (*S. anginosus*, *S. aureus*, бактероїди, *S. pyogenes*).

Зміни мікробіоценозу в процесі лікування зумовили регулюючу роль кожного таксону у саморегуляції асоціативного мікробіоценозу порожнини рота у осіб, хворих на ЦД: регулююча роль лактобактерій підвищилася у майже у чотири рази, *S. salivarius* – у 2,5 раза, *S. mutans* – у 3,7 раза, *S. mitis* – на 25,0%, *N. lactamica* – у 2,5 раза.

Резюме

Таким чином, комплексне лікування мікрофлори СОПР у осіб, хворих на компенсований ЦД сприяло позитивним змінам таксономічного складу, популяційного рівня і мікроекологічних показників екосистеми СОПР і стабілізації мікробіоти.

Проте порівняння термінів лікування пацієнтів з ППВО з пацієнтами, хворими на компенсований ЦД показало, що у когорті пацієнтів основної групи виникала більш тривала стабілізація автохтонних представників біотопу (порожнини рота), які формують нормофлору.

Тривалому лікуванню кандидозу СОПР сприяв сформований дефіцит таксонів умовно патогенних дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*), які досягли високого популяційного рівня і сформували інфекційно-запальний процес.

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. 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.

2. 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.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Незважаючи на темпи розвитку новітніх технологій щодо діагностики і лікування захворювань пародонта у світі невпинно зростає поширеність генералізованого пародонтиту. Особливо пришвидшилося зростання захворювань, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою, зокрема дріжджеподібними грибами роду *Candida* (АВ Борисенко і співавт., 2011; ЮІ Комісаренко і співавт., 2012; БА Давлеева Б.А., 2014)

За даними ВООЗ (2015), мікоз діагностують майже у 25% жителів планети, а гриби роду *Candida*, як збудники захворювання, домінують серед етіологічних чинників виникнення різноманітних захворювань слизових оболонок людини. Останні характеризуються тяжким і тривалим перебігом, частими рецидивами з тенденцією до розвитку ускладнених форм, що призводить до суттєвого порушення якості життя пацієнтів.

Також проблема набуває актуального значення через зростання кількості чинників, які знижують імунну і неспецифічну резистентність організму, сприяють трансформації грибів роду *Candida* з вегетуючої форми у патогенну, що сприяє збільшенню частоти соматичних захворювань, одним з яких залишається ПВО, яке підвищує ризики щодо виникнення мікотичних уражень, оскільки в умовах гіперглікемії гриби активно використовують цукор для метаболічних процесів і посилено розмножуються, викликаючи патологічні прояви на СОПР. При тому суттєву роль відіграють фактори зниження імунітету, притаманні патогенезу цукрового діабету (ЦД) та розвитку хронічних кандидозів (ХК) СОПР (НА Сахарук, 2007; АК Ніколішен, 2008; ГФ Білоклицька, 2009; ОП Ступак, 2009; МЮ Антоненко, 2012; АВ Борисенко та співавт., 2013; АД Шульженко, 2017).

За таких умов впровадження сучасних діагностично-лікувальних способів щодо кандидозу СОПР на тлі початкових порушень вуглеводного обміну залишається актуальною проблемою сучасної стоматології. Не зважаючи на значну кількість досліджень з даної проблеми, багато її аспектів

залишаються поза увагою. Поглиблене вивчення кандидозного ураженням СОПР у 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.

Для проведення наукового дослідження нами поставлена мета - підвищити ефективність терапії хворих на кандидоз СОПР на фоні ППВО шляхом розробки, впровадження та оцінки ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів залежно від стану вуглеводного обміну.

Для досягнення мети нами проведено обстеження 148 осіб віком від 29 до 38 років, які були розподілені на ступним чином: I (основна) група дослідження - 68 осіб – пацієнти з проявами кандидозних уражень СОПР на фоні ППВО; II група - 50 пацієнтів, хворих на цукровий діабет (ЦД) компенсованої форми без проявів кандидозних уражень СОПР. III - контрольна група (30 осіб) – практично здорові пацієнти. Етапи наукової роботи виконували на базах кафедри загальної стоматології ФПО ОНМедУ, Центру реконструктивної та відновлювальної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ, НДР ДУ «Інститут стоматології НАМН України». Клінічно-лабораторне обстеження і лікування пацієнтів проводили амбулаторно в клініці кафедри ОНМедУ. Пацієнти з ендокринологічною патологією комплексно обстежені, проконсультовані ендокринологом і отримали лікування в умовах Одеського обласного ендокринологічного диспансеру. Лікувальна робота проведена у три етапи: I – клініко-лабораторного дослідження; II – визначення патогенетичних механізмів розвитку кандидозу і корекція виявлених порушень; III – оцінка ефективності комплексної терапії кандидозу на фоні ППВО.

Для проведення клінічного обстеження пацієнтів розроблена спеціальна анкета. Лікарські засоби, які використовували у науковій роботі, дозволені до використання Фармкомітетом МОЗ України. У дослідженнях

дотримувалися принципів Гельсінкської декларації. Комітет з етики ОНМедУ схвалив протокол дослідження з використанням в експериментах біологічного матеріалу із організму людини (протокол № 2 від 10.10.2015р.). Всі пацієнти, біологічний матеріал яких використовували у дослідженнях, підписали інформовану карту-згоду відповідного зразка. Для обстеження пацієнтів використовували загальноклінічне обстеження пацієнтів, спеціальне стоматологічне; лабораторне, біохімічне, мікробіологічне, імунологічне; статистичні методи опрацювання результатів.

Результати статистичної обробки даних показали, що частота виявлення КС у жінок дещо відрізнялася від чоловіків і відповідно склала $61 \pm 9,1\%$ та $39 \pm 6,3\%$, що, можливо, пов'язано із частішим зверненням жінок за медичною допомогою до лікаря - стоматолога.

Поглиблене клініко-лабораторне обстеження 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, КС спостерігали лише у 4 ($8,0 \pm 2,2\%$) осіб. Відмінність щодо частоти виявлення кандидозу СОПР у пацієнтів з ППВО, групою порівняння (ЦД) та осіб групи контролю була статистично вірогідною ($p < 0,001$).

Результати комплексного обстеження пацієнтів основної групи показали, що поширення КС має пряму залежність від тяжкості, стадії та тривалості перебігу основного захворювання. За субкомпенсованого і компенсованого ЦД з глікемічним контролем КС зустрічався відповідно у $69,1 \pm 8,2\%$ і $30,8 \pm 3,1\%$ випадків.

Враховуючи молодий вік пацієнтів та переслідуючи мету раннього виявлення кандидозу при початкових проявах ППВО, у дослідженні приймали участь пацієнти ППВО у яких тривали від 1 до 5 років, при тому у всіх пацієнтів спостерігалася тенденція до збільшення частоти кандидозу СОПР залежно від тривалості перебігу ЦД: у пацієнтів з тривалістю ЦД до 2 років частота виникнення КС становила $23,4\%$, до 4 років – $39,6\%$, 5 і більше

років – 36,6 %, що свідчить про високу кореляційну залежність кандидозного ураження СОПР від рівня глюкози крові та клінічного перебігу ЦД.

Визначення особливостей клінічного перебігу кандидозу СОПР у пацієнтів основної групи показало: гострий перебіг кандидозу СОПР зустрічався у 38 (55,8±11,4%) хворих, хронічний – у 30 (44,1±7,9%). При тому гострий КС частіше перебігав 19 (27,9±12,1%) у вигляді атрофічної форми, при хронічному – гіперпластичної 22 (32,3±12,3%). Скарги пацієнтів зосереджувалися на печії (86,7±9,3%), сухості слизових оболонок (82,3±8,5%) в порожнині рота, больові відчуття під час прийому їжі (76,6±7,9%), спотворення смаку (66,8±5,5%), неприємний запах з рота (41,6±8,2%) тощо.

Об'єктивне обстеження порожнини рота показало, що у 25±9,1% осіб при гіперпластичному кандидозі СОПР мала гіперемійований вигляд на тлі утворення щільного сірувато-білого, або жовтуватого нальоту та білого або сірувато-білого - у 23,5±11,5% при псевдомембранозному. Атрофічний кандидоз характеризувався яскравою гіперемією СОПР у 11,1±7,2 % осіб при гострому перебігу та помірною - у 8,0±4,2% – при хронічному.

Серед обстежених пацієнтів з КС на тлі ППВО ГІ за Гріном-Вермільоном становив 2,02±0,05 балів (незадовільний стан), порівняно з пацієнтами, хворими на ЦД без КС ГІ становив 1,57±0,03 балів (задовільний стан гігієни), а у контрольній групі ГІ за Гріном-Вермільоном був 0,59±0,06 балів, що оцінили, як хороший гігієнічний стан ротової порожнини.

Результати проведених досліджень показали, що ГІ за Гріном-Вермільоном у хворих з КС на тлі ППВО у 3,4 рази перевищував такий у контрольній групі ($p<0,001$) і у 1,2 рази перевищував у осіб, хворих з ЦД без КС ($p<0,001$), що свідчить про незадовільний стан гігієни порожнини рота при кандидозному стоматиті у пацієнтів з ППВО.

Догляд пацієнтів за ротовою порожниною за умов ППВО суттєво впливав на гігієнічний стан порожнини рота. За анамнестичними даними,

регулярно за порожниною рота доглядали 27 пацієнтів (39,7±7,6%), нерегулярно – 29 хворих (42,6±7,1%) і майже не доглядали – 10 (14,7±6,2%).

Результати проведених досліджень показали, що у пацієнтів основної групи стан гігієни порожнини рота та рівень гігієнічного догляду за порожниною рота практично не відрізнявся від контрольної.

За локалізацією ураження КС у пацієнтів основної групи найчастіше спостерігалися у формі глоситу –у (63,2±8,3%), стоматиту- у (17,6±9,2%), значно рідше у вигляді палатиніту- у (7,3±8,1%) і змішаних локалізацій - глоситу з ангулярним хейлітом- у (4,4±6,3%). Інші локалізації КС СОПР зустрічалися у поодиноких випадках і перебігали відносно у легкій стадії захворювання.

Результати дослідження показали, що швидкість секреції нестимульованої та стимульованої ротової рідини у хворих з ПВО майже у два рази була нижчою порівняно зі здоровими особами без соматичної патології. Під час огляду спостерігали виражені клінічні ознаки ксеростомії СОПР. Відмічали скарги на сухість в ротовій порожнині, печію, біль в порожнині рота під час прийому їжі, інколи - кровоточивість ясен. Обстеження включало обов'язкову санацію порожнини рота, професійне чищення зубів і призначення медикаментозних засобів, які стимулюють слиновиділення. У осіб, хворих на ЦД, швидкість секреції нестимульованої та стимульованої ротової рідини була ще нижчою і становила відповідно - 0,32±0,01 мл/хв. та 0,94±0,07, ($p<0,001$).

У результаті аналізу впливу факторів ризику на формування КС СОПР у пацієнтів основної групи виявлено найбільш значимі чинники: прийом антибіотиків - 24 особи (35,2±3,2%) і гормональних засобів - 18 (26,4±5,2)%, наявність урогенітальних захворювань, переважно у осіб жіночої статі - 27 (39,7±5,5)%; використання протизаплідних гормональних засобів - 19 (27,9±2,0)%; загострення хронічних захворювань – 26(38,2±4,4)%, порушення обміну речовин - 49 (72,0±6,5)%.

За результатами аналізу обтяженого анамнезу КС СОПР загальносоматичними захворюваннями встановлено наступні значимі чинники: захворювання органів травлення - 42 особи (61,7±4,6)%, ЛОР-органів і органів дихання (в т.ч. ГРВІ) - 35 (51,4±4,51)%, захворювання ССС - 17 осіб (25±2,2)%, алергічні реакції -14 (20,5±3,9)%, хронічні запальні захворювання – 29 (42,6±3,6)%. Загальна питома вага ризиків щодо обтяжності анамнезу склала 3,4 з розрахунку на одну особу.

Таким чином, ПВО у пацієнтів основної групи мала причинно-наслідковий характер щодо уражень СОПР грибковими захворюваннями. Проведена клінічна характеристика перебігу КС вимагала поглибленого дослідження особливостей патогенезу КС із залученням мікробіологічних, імунологічних та біохімічних методів дослідження.

Визначення механізмів колонізації мікроорганізмами СОПР у пацієнтів, хворих на КС на фоні ППВО і оцінка співіснування представників екосистеми «макроорганізм-мікробіон» показали динаміку змін мікроекології порожнини рота за умов дестабілізації мікробіоценозу порожнини рота у пацієнтів з КС, порівняно з пацієнтами контрольної групи. У пацієнтів контрольної групи за значеннями індексів постійності, частоти зустрічання, видового багатства Маргалефа, видового різноманіття Уінтера та видового домінування Сіпсона і Бергера-Парнера у порожнині рота головна була мікробіота представлена слинними стрептококами і лактобактеріями; додаткова - коагулазонегативними стафілококами. Бактерії роду *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, стрептококи (*S. mutans*, *S. mitis* тощо), *N. lactamica*, *C. hofmannii*, *P. mirabilis*, *C. tropicalis* і *C. krusei* формували випадкову мікробіоту біотопу.

У пацієнтів, хворих на КС із ППВО головна мікробіота у порожнині рота представлена дріжджоподібними грибами роду *Candida*, а саме *Candida albicans* і коагулазопозитивним стафілококом (*S. aureus*) і стрептококом (*S. anginosus*). Бактерії *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli* сформували додаткову

мікробіоту порожнини рота. Перерозподіл таксонів головної, додаткової та випадкової мікробіоти порожнини рота у пацієнтів з КС на фоні ППВО зумовлений елімінацією із біотопу переважно автохтонних облигатних і факультативних мікроорганізмів і колонізацією порожнини рота патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами.

Поява КС на фоні ППВО сприяла елімінації із порожнини рота важливих за представництвом і значенням для організму людини бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (60%), *S. Salivarius* (72%), *S. eguisimilis*, *S. hofmanni*, що призводило до зниження бар'єрної функції СОПР. Вказані зміни сприяли колонізації СОПР патогенами для біотопу (*S. anginosus*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. proteus*, *S. faecalis*, *E. Coli*) та умовно патогенними (*S. haemolitions*, *P. aeruginosa*) бактеріями, ентробактеріями роду *Proteus* і дріжджоподібними грибами роду *Candida* (*C. albicans*), які були етіологічними чинниками виникнення КС. Патогенність і вірулентність дріжджоподібних грибів роду *Candida*, особливо *C. albicans*, залежала від таксономічного складу і популяційного рівня автохтонних облигатних і факультативних мікроорганізмів, що формують нормобіоз у порожнині рота здорових осіб.

За результатами дослідження нами встановлено дефіцит найважливіших представників мікробіозу порожнини рота пацієнтів, хворих на КС за умов ППВО: дефіцит бактерій роду *Lactobacillus* становив 59,5% в результаті елімінації бактерій роду *Bifidobacterium*, 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*, який 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%. Практично незмінним залишився популяційний рівень бактерій роду *Bacteroides*, *S. mutans*, *S. mitis*. Бактерії, які колонізували порожнину рота,

мали високий популяційний рівень: *S. pyogenes* – 6,65+0,24 lg КУО/мл, *S. anginosus* – 5,37+0,21 lg КУО/мл, *S. faecalis* – 4,38+0,24 lg КУО/мл, *S. aureus* – 5,19+0,42 lg КУО/мл, *P. aeruginosa* – 4,29+0,18 lg КУО/мл.

У пацієнтів, хворих на КС з ППВО таксономічний склад і популяційний рівень мікроорганізмів, які формували мікробіоценоз порожнини рота, регулювався *C. albicans*, *S. aureus*, *S. anginosus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. haemolyticus* та ін. умовно патогенними мікроорганізмами, а регулятивна функція автохтоних 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 разів, *S. mutans* – у 1,5 рази, *S. mitis* – у 3 рази, *S. epidermidis* – у 2,4 рази, *N. Lactamica* – у 9 разів, зростала у два рази регулююча функція *C. tropicalis*.

Таким чином, у пацієнтів з ППВО кандидоз СОПР формувався на фоні прогресуючого дисбактеріозу, при якому настає контамінація і колонізація СОПР дріжджоподібними грибами роду *Candida* (*C. albicans*), коагулазопозитивними стрептококами (*S. aureus*), умовно патогенними стрептококами (*S. anginosus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), для яких на фоні ПВО створилися просторово-живильні умови, які сприяли росту, розвитку і проліферації, кількісного домінування та провідної ролі у саморегуляції мікробіоценозу у порожнині рота.

Для порівняння окремих показників мікрофлори СОПР нами проведено мікробіологічні дослідження СОПР у пацієнтів, хворих на компенсований ЦД. Результати дослідження показали, що у даної групи осіб не виявлялися у порожнині рота бактерії роду *Bifidobacterium*, *S. episisimilis*, *C. tropicalis*, які виявлені у контрольній групі осіб. Значно зменшений рівень ізолятів із вмісту порожнини рота автохтоних облигатних і факультативних таксонів мікробіоти: *S. salivarius* - на 38,0% рідше, частота зустрічання зменшена - на

61,1%. Частота зустрічання бактерій роду *Lactobacillus* зменшена - у 3 рази, *Bacteroides* – на 75%, *N. Lactamica* – у 2 рази, *S. hofmanii* на 33,33% тощо.

Зниження рівня ідентифікації автохтонних облигатних і факультативних, фізіологічно корисних мікроорганізмів у даної категорії осіб призвело до масивної колонізації порожнини рота патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами: стрептококами (*S. anginosus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*), коагулазопозитивними стафілококами (*S. aureus*), псевдомонадами (*P.aeruginosa*), умовно патогенними для біотопу ентеробактеріями (*E. coli*, *P. mirabilis*) і у незначній кількості (4 особи) дріжджоподібними грибами роду *Candida* (*C. albicans*).

За значенням індексів постійності, частотою зустрічання, видового багатства Маргалефа, видового різноманіття Уінтера і видового домінування Сімпсона і Бергера-Парнера у порожнині рота пацієнтів, хворих на ЦД головну мікробіоту у мінімальному значенні представляв *S. salivarius*, додаткову - представляли також стрептококи (*S. anginosus*) і стафілококи (*S. aureus*, *S. epidermidis*), випадкову мікробіоту представляли інші таксони, в т. ч. умовно патогенні стрептококи (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*), псевдомонади (*P. aeruginosa*), ентеробактерії (*E. coli*, *P. mirabilis*), а також в окремих осіб дріжджоподібні гриби роду *Candida* (*C. albicans*, *C. krusei*).

Результати досліджень засвідчили, що за ЦД у порожнині рота формується дисбактеріоз, про що свідчать зміни складу головної, додаткової і випадкової мікробіоти, а також за ЦД наступала елімінація і зниження мікроекологічних показників автохтонних облигатних і факультативних для біотопу бактерій і дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Вказані зміни створили оптимальні умови для колонізації порожнини рота патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами і сформували інфекційно-запальні процеси різноманітної етіології у даному біотопі.

У пацієнтів, хворих на КС, асоційований із ППВО у порівнянні з хворими на ЦД у порожнині рота виявлявся дефіцит автохтонних бактерій

роду *Lactobacillus* на 25,41%, *S. salivarius* – на 48,44%, *S. pneumoniae* – на 12,96%, *S. epidermidis* – на 47,62%, *N. Lactamica* – на 23,63% і *C. krusei* – на 10,21%. На фоні поглибленого дефіциту автохтонних облигатних і факультативних мікроорганізмів у порожнині рота хворих на КС, асоційований з ППВО, у порівнянні з популяційним рівнем даних мікроорганізмів у порожнині рота осіб, хворих на ЦД, що засвідчило формування поглибленого дефіциту автохтонних фізіологічно корисних мікроорганізмів, які за фізіологічних умов інгібують ріст і розмноження дріжджоподібних грибів роду *Candida*, зокрема *C. albicans*.

Вказаний дефіцит мікроорганізмів у порожнині рота хворих на КС, асоційований ППВО, у порівнянні з мікробіотою порожнини рота у осіб, хворих на ЦД сприяв підвищенній контамінації і колонізації порожнини рота (*S. faecalis*) та підвищенню концентрації у біотопі умовно патогених бактерій роду *Prevotella* на 24%, *S. pyogenes* – на 19,68% *S. mitis* – на 16,50%, *S. mutans* – 18,54%, *S. aureus* – на 27,52%, *S. haemolyticus* – на 24,74%, *S. anginosus* – на 16,89%, *E. coli* – на 8,73%, *C. albicans* – на 10,66%.

Етіологічна ефективність *C. albicans* у пацієнтів основної групи формувалася на фоні порушень таксономічного складу, популяційного рівня мікроекологічних показників мікробіоти порожнини рота, при тому суттєво підвищувався рівень дестабілізації мікробіоценозу за рахунок зростання кількості умовно патогених для біотопу мікроорганізмів. Підвищений популяційний рівень останніх сприяв зростанню патогенетичної активності *C. albicans*. За таких умов у мікробіоценозі різноспрямовано змінювалася домінуюча роль і участь у саморепресії мікробіоценозу кожного таксону. У хворих на КС, асоційований з ППВО домінуюча активність провідних представників нормофлори порожнини рота знизилася у *Streptococcus salivarius* у 4,76 раз, у бактерій роду *Lactobacillus* – у 2,86 раз, *Bacteroides* – у 2,7 раз, *N. Lactamica* – у 3,14 раз, у порівнянні з показниками у мікробіоценозі порожнини рота у хворих на ЦД. При цьому підвищилася

домінуюча активність умовно патогенних дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*), *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *E. coli*.

Порівняння кількості мікроорганізмів у порожнині рота пацієнтів, хворих на КС з ППВО і пацієнтів з ЦД показало, що у когорті пацієнтів основної групи виникав більш глибокий дефіцит автохтонних представників біотопу (порожнини рота), які формують нормофлору і мікроекологічні показники екосистеми «макроорганізм-мікробіон». Тому особи, які мають ПВО складають високу групу ризику щодо виникнення мікотичних уражень: в умовах неконтрольованої гіперглікемії, на відміну від компенсованого ЦД, гриби активно використовують гіперглікемію для метаболічних процесів і посилено розмножуються, викликаючи прояви КС на СОПР.

Наявність кандидозу СОПР у пацієнтів виникає на фоні дезрегуляції імунної системи, яка підтримує чисельні функціональні зв'язки з іншими системами організму і забезпечує гомеостаз шляхом специфічного розпізнавання і знешкодження чужорідного матеріалу. Результати аналізу аналітичних гематологічних коефіцієнтів показали приховані зміни імунологічних показників пацієнтів основної групи: нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт зростав на 35,2% ($p < 0,05$), індекс нейтрофільного зсуву знижувався на 30,5% ($p < 0,05$), що призводило до підвищеної чутливості СОПР до кандидозного інфікування. При тому зростав лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), показники якого засвідчили середній ступінь інтоксикації (вищий на 30,3%) і зниження чутливості імунної системи до антигенів (алергенів) – зниження індексу алергізації на 34,5%. Зміни імунологічних індексів підтвердили індекси неспецифічної та імунної резистентності, які чітко вказували на негативні зміни показників лейкограми (абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин): неспецифічна резистентність знизилася на 34,8%, імунна – на 35,3%.

За наявності КС на фоні ППВО порівняно з пацієнтами, хворими на ЦД встановлено зростання кількості лейкоцитів на 18,2% ($p < 0,05$), а порівняно із

пацієнтами контрольної групи абсолютна кількість лейкоцитів мала тенденцію до зниження на 5,8% ($p>0,05$).

Результати дослідження довели, що кандидозне ураження СОПР на фоні ППВО формується і перебігає зі значними порушеннями абсолютної та відносної кількості провідних імунних клітин, які циркулюють у периферійній крові: зростанням абсолютної кількості загальної популяції лейкоцитів за рахунок загальної відносної кількості сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів; еозинофілів і моноцитів. Характерним було зниження абсолютної та відносної кількості лімфоцитів. Проведений аналіз змін абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин у пацієнтів за умов компенсованого ЦД показав тенденцію до зростання абсолютної кількості лейкоцитів (на 7,9%, $p>0,05$) за рахунок збільшення відносної кількості нейтрофілів на 8,3%, ($p<0,05$) і суттєве збільшення відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів та моноцитів ($p<0,001$). За компенсованого ЦД показники практично не вирізнялися. Незначне зростання (на 17,4%) імунологічного коефіцієнту підтвердило наявність метаболічних порушень при ЦД, в основі якого лежали імунологічні механізми. Зміни імунних порушень у даної категорії пацієнтів не виходили за межі I ступеня.

За наявності кандидозу СОПР на фоні ППВО встановлені суттєві (переважно III ступінь імунних порушень) зміни показників неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту. Перебіг КС на фоні ПВО призводив до значних порушень чинників та механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту.

Результати дослідження дозволили дійти висновку, що КС СОПР формується у осіб, які мають низьку функцію неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту, що знайшло чітке підтвердження у пацієнтів основної групи: знижена фагоцитарна активність поліморфноядерних лейкоцитів на 16,4%, при зростанні їх бактеріцидної

активності на 57,9%, однак потенційна здатність до бактеріцидної активності фагоцитувальних клітин у даних пацієнтів знизилася на 40,0%, що призводило до незавершеного фагоцитозу і підтверджено показником фагоцитарного резерву (зниження у 3,42 рази), а зростання імунологічного коефіцієнту - на 85,9% засвідчило наявність інфекційного процесу.

Результати дослідження показали, що кандидоз СОПР у пацієнтів з ППВО перебігав на тлі суттєвих порушень у клітинній ланці системи імунітету: формувалася набутий імунодефіцитний стан за клітинним типом зі зниженням відносної кількості Т-лімфоцитів за рахунок Т-CD⁴⁺ клітин, що значно знижує процеси розпізнавання, проліферативної здатності Т-лімфоцитів і сприяє зростанню супресорного компонента імунної відповіді.

Роль специфічної гуморальної ланки імунітету у комплексі захисних реакцій пацієнтів також була суттєвою. За наявності у пацієнтів ЦД спостерігалася зменшення на 17,0% відносної кількості В-лімфоцитів (CD²⁰⁺ клітин), що підтверджено тенденцією до зростання лейкоцитарно-В-клітинного індексу та зниження концентрації сироваткового імуноглобуліна А (IgA) на 6,4%. Концентрація IgM та IgG мала тенденцію до зростання. У даній категорії пацієнтів ступінь імунних порушень не виходив за межі першого рівня і не потребував імунореабілітації. Відносна кількість В-лімфоцитів (CD²⁰⁺ клітин) зростала на 46,5%, проте їх загальна функціональна здатність знизилася на 5,6%. Негативним виявилася зниження на 33,2% показника IgG, який виконував основну захисну роль у протиінфекційному захисті і мав прогностичну значимість. Разом з тим, дещо зростала концентрація IgM (на 53,8%) та IgA (на 81,4%).

При цьому імунограма пацієнтів основної групи мала наступні відхилення: всі показники імунограми суттєво вирізнялися, від таких у контрольній групі. Спостерігали збільшення всього пула лейкоцитів периферійної крові, пов'язаний із збільшенням числа нейтрофілів ($p > 0,05$), підвищення відносного вмісту моноцитів та еозинофілів ($p > 0,05$). Показники

гуморальної ланки специфічного імунітету характеризувалися зниженням функціональної здатності В-лімфоцитів, не зважаючи на компенсаторне збільшення їх відносної кількості у периферійній крові.

Практично за всіма досліджуваними показниками стану імунної системи спостерігалися достовірні відхилення у пацієнтів основної групи і групи, хворих на ЦД від показників пацієнтів контрольної групи. Комплексна оцінка показників імунної системи з урахуванням гіперглікемії, підтвердила нестабільність імунного гомеостазу, що призводило хронізації кандидозу, що необхідно врахувати у комплексному лікуванні кандидозного ураження СОПР.

Враховуючи вище зазначені зміни гомеостазу пацієнтів обстежених груп, нами застосований комплекс патогенетичного лікування, який впливав на всі ланки розвитку КС на фоні ППВО у пацієнтів основної групи, який включав застосування препарату для корекції рівня глюкози в крові, не впливаючи на нормальну глікемію, протигрибкового препарату, імунобіологічного засобу, препаратів для санації ротової порожнини і стимуляції місцевого імунітету, гіпосенсибілізуючі засоби та вітамінно-мінеральний комплекс. Крім того, пацієнти проводили професійне чищення зубів з контролем гігієнічного стану порожнини рота, санацією порожнини рота, лікування некаріозних уражень твердих тканин зубів, карієсу, захворювань пародонту. Особи, хворі на ЦД, отримували запропоноване лікування без застосування протигрибкової терапії з корекцією ЦД, залежно від рівня глюкозурії.

Ефективність запропонованого комплексного лікування і профілактики кандидозу СОПР у пацієнтів з ППВО оцінювали за позитивною динамікою лікування: відсутність скарг і симптомів КС, нормалізацію лабораторних показників, зниження вмісту грибів роду *Candida* в порожнині рота, зниження ступеня дисбіозу порожнини рота до абсолютної нормалізації

мікробіоценозу порожнини рота. Оцінку стану СОПР проводили після лікування за станом і рівнем обсіменіння СОПР грибами роду *Candida*.

Проведений курс комплексної терапії сприяв зниженню ступеня імунних показників: III ступінь імунних порушень встановлений тільки у співвідношенні молодих форм нейтрофілів, II ступінь імунних порушень встановлений лише у п'яти показниках, відповідно, I ступінь - у 10.

Застосування комплексної терапії сприяло зростанню (тенденції до нормалізації у порівнянні з особами, хворими на компенсований ЦД) відносної та абсолютної кількості лімфоцитів, індексів нейтрофільного зсуву, неспецифічної та імунної резистентності, а також зниженню абсолютної кількості лейкоцитів за рахунок зменшення відносної кількості нейтрофілів (сегментоядерних та паличкоядерних), моноцитів, ШОЕ, та нейтрофільно-лейкоцитарного коефіцієнту.

Використання комплексної терапії КС СОПР у осіб із ПІВО викликало позитивні тенденції у кількісних показників імунокомпетентних клітин периферійної крові та імунно-гематологічних коефіцієнтів. Спостерігали зростання відносної кількості Т-лімфоцитів (CD^{3+}) на 8,6%, зниження лейко-Т-клітинного індексу - на 20%, покращення автономної самореалізації імунної відповіді за рахунок зростання на 10,5% відносної кількості CD^{4+} клітин, що сприяло зниженню відносної кількості CD^{8+} лімфоцитів - на 22,4%. Спостерігалася тенденції до зростання проліферативної активності Т-лімфоцитів відносно ФГА на 8,3%, нормалізувалася їх проліферативна здатність та імунологічний коефіцієнт.

Комплексне лікування сприяло підвищенню рівня випадкової мікробіоти порожнини рота осіб, хворих КС, яка була представлена переважно автохтонними облигатними таксонами, зокрема бактероїдами роду *Lactobacillus*, стрептококами (*S. mutans*, *S. mitis*), *S. salivarius*, *N. lactamica*, *P. vulgaris*, *C. krusei*. При тому знизився рівень бактерій роду *Bacteroides*, *Prevotella*, *S. Sanguis* і відбувався перерозподіл таксонів головної,

додаткової та випадкової мікробіоти порожнини рота у пацієнтів з КС на фоні ППВО, за якого відбувалася колонізація порожнини рота переважно автохтонними облигатними і факультативними мікроорганізмами та елімінацією патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Лікування дисбактеріозу підвищило антагонізм нормофлори СОПР проти дріжджоподібних грибів роду *Candida*, створилися умови для зниження їх росту, розмноження і персистенції, при тому їх популяційний рівень різко знизився до часткової і повної елімінації. Результати лікування призвели до зниження на 45,5% дефіциту бактерій роду *Lactobacillus*, контамінації *S. salivarius* та *S. Eguisimilis* на 66,5%, підвищення популяційного рівня *S. epidermidis* - на 64,9%, а *N. Lactamica* – на 35,9%. Одночасно знизився популяційний рівень патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів: *C. albicans* досяг низького рівня ($4,05 \pm 0,19$ lg КУО/мл), популяційний рівень у *C. tropicalis* знизився на 23,5%, *C. krusei* і *P. mirabilis* – елімінували. Бактерії, які колонізували порожнину рота до лікування (*S. Pyogenes*, *S. Anginosus*), мали низький популяційний рівень, інші (*S. faecalis*, *S. aureus*, *P. aergusinose*) підлягали елімінації в процесі лікування. Комплексне лікування кандидозу СОПР у пацієнтів з ППВО сприяло елімінації дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*), коагулазопозитивних стрептококів (*S. aureus*), умовно патогених стрептококів (*S. anginosus*, *S. pneumonia*, *S. pyogenes*), для яких створилися умови, які сприяли припиненню росту, розвитку і проліферації, кількісного домінування і провідної ролі у саморегуляції мікробіоценозу.

У осіб, хворих на компенсований ЦД після застосування комплексної терапії виявили бактерії роду *Bifidobacterium*, *S. episisimilis*, *C. tropicalis* у порожнині рота, яких не спостерігали до лікування. Значно підвищився рівень ізолятів автохтонних облигатних і факультативних таксонів мікробіоти - *S. salivarius* - на 32,0%. Частота зустрічання 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 порожнини рота патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів: *S. anginosus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, коагулазопозитивних стафілококів (*S. aureus*), псевдомонад (*P. aeruginosa*), умовно патогенних для біотопу ентеробактерій (*E. coli*, *P. mirabilis*). Результати дослідження популяційного рівня і мікроекологічних показників мікроекосистеми «макроорганізм-мікробіон» порожнини рота у пацієнтів, хворих на ЦД показали, що у даної категорії осіб у порожнині рота відмічалася колонізація автохтонних облигатних і факультативних мікроорганізмів. Рівень бактерій роду *Lactobacillus* у порожнині рота хворих на ЦД досяг 30,8%, *S. salivarius* – 27,6%, *S. mutans* – 20,5%. Не значно знизився (на 4,5%) популяційний рівень у *S. mitis*. Також виявлена тенденція до підвищення популяційного рівня автохтонних випадкових мікроорганізмів (*N. lactamica* – на 1,86%) і тенденція до зниження популяційного рівня бактерій роду *Prevotella*. Комплексне лікування осіб, хворих на ЦД сприяло позитивним змінам таксономічного складу, популяційного рівня і мікроекологічних показників екосистеми СОПР і стабілізації мікробіоти. Проте терміни лікування пацієнтів основної групи були більш тривалими щодо стабілізації автохтонних представників, які формують нормофлору з пацієнтами, хворими на компенсований ЦД. Тривалому лікуванню кандидозу СОПР сприяв сформований дефіцит таксонів умовно патогенних дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*), які досягли високого популяційного рівня.

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, щодо зниження частоти і підвищення ефективності лікування та профілактики 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 обтяженості 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. epidermitidis*, *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. Hofmannti* 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* ($4,05 \pm 0,19$ Ig 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 вугледового 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 вугледового 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 («Інутан», по 2 капсули двічі на добу за 30 хв. до прийому їжі протягом 4-х тижнів);

- пробіотична терапія (мультипробіотик «Сімбітер», по 1 пакету 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 «Лізомукоїд» (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 «Інутану» впродовж трьох місяців, повторного прийому «Сімбітеру» через один і три місяці впродовж місяця.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антоненко МЮ. Обґрунтування стратегії профілактики захворювань пародонта в Україні. Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. 2012; 1 (17): 83-84.
2. Антоненко МЮ, Комісаренко ЮІ, Малий ДЮ, Значкова ОА, Кленовська СВ. Генералізований пародонтит, асоційований з цукровим діабетом при недостатній забезпеченості вітаміном Д3: оцінка імунологічних показників. Вісн. ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2017; Т.17, Вип.4(60), Ч. 261: 130-134.
3. Бабіна ОО. Особливості клініки і лікування пародонтального синдрому у дітей, хворих на цукровий діабет: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія», Полтава, 2000; 18 с.
4. Бактеріологія і вірусологія: Нормативне втробничо-практичне видання. – К.: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ «Медінформ», 2004; 560 с.
5. Балаболкин МИ, Кременская ВМ, Клебанова ЕМ. Современная тактика лечения сахарного диабета типа 2. Consilium medium. 2001; 11: 535-540.
6. Балахонов ЛВ, Непомящих ЛМ, Айдагулова СВ, и др. Структурные реакции слизистой оболочки полости рта при диабетической пародонтопатии. БЭБИМ. 2006; Т. 142, 11; 581-584.
7. Білоклицька ГФ, Центило ТД, Решетняк ОВ. Комплексне визначення кандидозу та кандидоносійства ротової порожнини жінок, які страждають на хронічну урогенітальну патологію грибкового походження. Вісник стоматології. 2005; 2: 22-24.
8. Белоклицкая ГФ, Центило ТД, Решетняк ОВ, и др. Противогрибковая и иммуномодулирующая активность препарата «Гивалекс» при лечении кандидозного стоматита у женщин с хронической и

урогенитальной патологией грибкового происхождения. Современная стоматология. 2006; 2: 68-71.

9. Белоклицкая ГФ, Решетняк ОВ, Лисяная ТА, Пономарева ИГ. Особенности микроэкологии полости рта у женщин с различными клиническими формами кандидозного стоматита. Современная стоматология. 2008; 1: 77-80.

10. Бойко АІ. Порівняльний аналіз арсеналу лікарських засобів для лікування цукрового діабету в Україні, Великобританії і США. Фармацевтичний журнал. 2003; 2: 25-30.

11. Бойков СС, Мороз АФ, Бабаева ЕЕ. Ассоциации грибов *Candida albicans* с некоторыми микроорганизмами при дисбиозе кишечника у пациентов разных возрастных групп. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005; 1: 65-69.

12. Вахитов ТЯ, Петров ЛН, Бондаренко ВМ. Концепция пробиотического препарата, содержащего оригинальные микробные метаболиты. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005; 5: 108-114.

13. Виха ГВ, Сердюк ОА, Выгодская ТВ та ін. Секреторный иммуноглобулин А в контроле адаптивно-компенсаторных реакций организма человека. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2011; 4: 24-26.

14. Гасюк НВ, Бойченко ОН, Герасименко СБ. Эпителиоциты ротовой полости как маркеры молекулярно-генетических исследований [Электронный ресурс]. Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. 2013; Т.12, вып. 2: Режим доступа: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/mmorph/titl.htm>.

15. Глушанова НА, Шендеров БА. Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл хозяина в условиях совместного

культивирования *in vitro*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005; 2: 56-61.

16. Гордіюк ММ, Фесенко ВІ. Кандидоз шлунково-кишкового тракту та порожнини рота: діагностика та лікування: навч. посібн. Д.: Пороги, 2010; 149 с.

17. Грицай СО. Ефективність застосування препарату «Лісобакт» (Bosnalijek) у хворих з гострим та хронічним кандидозом слизової оболонки порожнини рота. Стоматолог. 2004; 12: 47-49.

18. Грудянов АИ, Дмитриева НА, Фоменко ЕВ. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006; 111 с.

19. Гунченко ЛС, Гунченко ВЛ. Лікування хронічних проявів кандидозу слизової оболонки порожнини рота, викликаних асоціаціями *Candida* з коковою мікрофлорою та лептотріхіями. Вісник стоматології. 2008; 1: 26-27.

20. Давыдова ТР, Карасенко ЕЮ, Хавкина ЕЮ. К проблеме дисбактериоза в стоматологической практике. Стоматология. 2001; 1: 23-24.

21. Давлеева БА. Современные аспекты патогенеза кандидоза полости рта. Вестник КазНМУ. 2014; 1: 178-182.

22. Данилевский МФ, Борисенко АВ, Антоненко МЮ та ін. Захворювання слизової оболонки порожнини рота. - К.: Медицина, 2010; 640с.

23. Данилевський НФ, Сидельникова ЛФ. Клиническая эффективность препаратов «Стоматидин» и «Лизобакт» в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом. Стоматология для всех. 2005; 3: 38-39.

24. Димніч ЛО. Показники імунного статусу хворих на хронічний кандидоз слизової оболонки порожнини рота та їх корекція в процесі

лікування. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2005; 9(1):68-71.

25. Дичко ЕМ, Ковач ІВ, Вербицька АВ та ін. Зміна мікробіоценозу порожнини рота у дітей як донозологічна діагностика впливу факторів навколишнього середовища на організм. Науковий вісник Нац. мед. універ. ім. О.О. Богомольця. 2007; 3: 70-72.

26. Дубинская ГМ, Почерняева ВФ, Бобырев ВН и др. Эроткан – средство на основе эхинацеи пурпурной для лечения стоматологических заболеваний. Материалы междунар. науч. конференции „Изучение и использование эхинацеи”. Полтава, 1998; 122-125.

27. Ермоленко ЕИ, Исаков ВА, Ждан-Пушкина СХ, и др. Количественная оценка антагонистической активности лактобацилл. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2004; 5: 94-98.

28. Ефимов АС. Сахарный диабет и его осложнения. Журнал практичного лікаря. 2003; 3: 31-35.

29. Заславская МИ, Махрова ТВ, Маянский АН. Реактивность *Candida albicans* в системе альтернативного пути активации комплемента. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2004; 5: 80-84.

30. Злобина ОА. Диагностика, лечение и профилактика кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология». Казань, 2001; 22 с.

31. Золотарьова ТА, Нисібуллін БА, Павлова ОС, та ін. Визначення фізіологічних, метаболічних, імунологічних та морфологічних змін в організмі щурів під впливом малих доз алоксану. Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. 2005; 1: 25-28.

32. Зорина ВВ, Николаева ТК, Бондаренко ВМ. Модуляция клеток иммунной системы лактобактериями. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2004; 16: 57-60.

33. Зубачик ВМ, Лісничук МВ. Вплив про- та симбіотикотерапії на імунологічний захист порожнини рота хворих на генералізований пародонтит. Вісник стоматології. 2009; 1: 44-52.
34. Зяблицкая МС., Атрушкевич ВГ, Мертумян АМ. Роль полиморфизмов гена рецептора вітаміна D в етиопатогенезе пародонтита. Российский стоматологический журнал. 2012; 5: 53-55.
35. Калюжна ЛД, Білоклицька ГФ. Хвороби шкіри обличчя, слизової оболонки порожнини рота та червоної облямівки губ.– К.: Грамота, 2007; 126-132.
36. Караев ЗО, Крылов ВА, Никифоров ЮВ, Покровская ОЛ. Характер перестройки Т- и В-систем иммунитета у больных с поверхностным и висцеральным кандидозом. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1986; 10: 52-55.
37. 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
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. Климнюк СІ, Ситник ІО, Творко МС, та ін. Практична мікробіологія. Тернопіль, «Укрмедкнига», 2004; 338-395.

46. Ковальов ЄВ, Назаренко ЗЮ. Ультраструктурні зміни судин мікроциркуляторного русла тканин пародонта у хворих на хронічний генералізований пародонти на тлі цукрового діабету. Український стоматологічний альманах. 2006; 6: 11-14.

47. Косенко КН, Скиба АВ. Изучение изменений массы слюнных желез и степени атрофии альвеолярного отростка в динамике развития экспериментального сахарного диабета. Вісник стоматології. 2003; 2: 2-5.

48. Косенко КН, Паненко ІА, Терешина ТП. Секреторная активность слюнных желез у пациентов со съёмными зубными протезами, страдающими грибковым стоматитом. Вісник стоматології. 2006; 1: 51-53.

49. Комісаренко ЮІ, Антоненко ОВ. Рівень вітаміну D і його зв'язок із вмістом глісованого гемоглобіну у хворих на цукровий діабет мешканців м. Києва. Ендокринологія. 2012; Т. 17, 2: 40-43.
50. Косенко КН, Деньга ОВ, Левицкий АП, Воскресенський ОН. Растительные адаптогены в профилактике и лечении стоматологических заболеваний. Вісник стоматології. 2004; 1: 108-115.
51. Кравченко ВМ, Халангот МД, Кульчинська ЯБ. Створення постійно діючого державного реєстру «Система нагляду хворих на цукровий діабет (СИНАДІАБ) в Україні»: проблеми та перспективи. Ендокринологія. 2005; Т. 10, 1: 69-75.
52. Кубась ВГ. Этиология, патогенез и лабораторная диагностика кандидоза. Методические рекомендации, 2006; 65 с.
53. Кулыгина ВН, Дымнич ЛА. Показатели иммунного статуса больных хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта. Современная стоматология. 2004; 4: 64-67.
54. Курякина НВ, Алексеева ОА. Изменение показателей общего иммунитета в различные сроки после курса комплексного лечения у больных пародонтитом на фоне сахарного диабета. Пародонтология. 2009;1(15):22-25.
55. Куцевляк ВФ, Бабич ЕМ, Божко КВ, и др. Лисобакт в комплексной терапии заболеваний слизистой оболочки полости рта. Український стоматологічний альманах. 2003; 2: 24-28.
56. Кушніренко ІВ. Здатність букальних епітеліоцитів до адгезії CANDIDA ALBICANS у хворих гастроентерологічного профілю із кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту. Міжнародний медичний журнал. 2016; 4: 18-23.
57. Лапин АА, Виха ГВ.Лапин ГВ. та ін. Неинвазивный метод определения антиоксидантного статуса организма. Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты. 2011; 19: 9-20.
58. Левицкий АП. Лизоцим вместо антибиотиков. Одесса, 2005; 53 с.

59. Левицкий АП, Волянский ЮЛ, Скидан КВ. Пребиотики и проблема дисбактериоза. Харьков, 2008; 100 с.
60. Левицкий АП. Кризис антимикробной терапии и профилактики в стоматологии. Вісн. стоматології. 2005; 3: 66-68.
61. Левицкий АП, Ліснечук МВ. Вплив синбіотика «Бактулін» на вміст лактобацил у відкладеннях на слизовій оболонці порожнини рота щурів. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2004; 4: 15-18.
62. Левицкий АП, Макаренко ОА, Селиванская ИА, и др. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: методические рекомендации. Киев: МЗ Украины, ГФЦ, 2007; 26 с.
63. Лыкова ЕА, Бондаренко ВМ, Сидоренко СВ, и др. Сочетанная антибактериальная и пробиотическая терапия. Микробиология, эпидемиология и иммунология. 2009; 2: 63-66.
64. Лукова ОА. Факторы и условия, регулирующие функциональную активность буккальных эпителиоцитов и их взаимодействие с *Candida albicans*: дис. на соиск. уч. степени канд. биол. наук; спец.03.03.01 «Физиология». Нижн. Новгород, 2015; 131с.
65. Лыкова ЕА, Бондаренко ВМ, Парфенов АИ, Мацулевич ТВ. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: патогенез, клиническое значение и тактика терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005; 6: 51-57.
66. Лобань ГА, Федорченко ОІ. Нормальна мікрофлора порожнини рота. Український стоматологічний альманах. 2013; 3: 31-35.
67. Лукашевич МБ. Застосування нових вітчизняних препаратів для лікування грибкових уражень слизової оболонки порожнини рота. Український науковий медичний молодіжний журнал. 2010; 2-3: 425-428.
68. Максимовский ЮМ, Чиркова ТД, Ульянова МА. Лекарственные средства в стоматологии. Стоматология. 2013; 9-10: 45– 47.

69. Махрова ТВ, Маянский АН, Заславская МИ. Некоторые механизмы антиадгезивного эффекта секрета ротовой полости «Candida albicans – буккальные эпителиоциты». Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005; 2: 11-14.

70. Мачоган ВР. Клінічна ефективність препарату «Бактулін» у комплексному лікуванні хворих із запальними процесами в парадонті. Вісник стоматології. 2012; 3: 47-49.

71. Мачоган ВР, Децюк ТІ. Ефективність синбіотика «Бактулін» у комплексі лікування хворих на генералізований пародонтит. Клінічна стоматологія. 2015; 3-4: 133-134.

72. Мащенко ИС, Гударьян АА. Иммунобиохимические механизмы развития различных клинических вариантов течения генерализованного пародонтита у больных сахарным диабетом 2 типа. Український стоматологічний альманах. 2004; 1-2: 31-34.

73. Мащенко ИС, Скидан КВ, Ступак ОП, Николишин АК. Применение пробиотиков в терапии заболеваний пародонта и слизистых оболочек полости рта. Вісник стоматології. 2008; 1: 14-15.

74. Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад / За редакцією В.П. Широбокова.- Вінниця: Нова книга, 2010; 952с.

75. Медведєва МБ. Порівняльний аналіз грибів роду Candida у складі біотопів порожнини рота у хворих на цукровий діабет I типу. Современная стоматология. 2014; 3 (72); 42-44.

76. Медведєва МБ. Кандидоз порожнини рота, сучасні аспекти етіології та патогенезу. Современная стоматология. 2014; 5: 34-36.

77. Медведєва МБ, Матвийчук НО. Оральне кандидоносійство у практично здорових осіб молодого віку. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2012; вип. 1(43): 45-47.

78. Недосеко ВБ, Анисимова ИВ. Заболевания слизистой оболочки полости рта, сопровождающиеся изменением биотопа ротовой полости. Диагностика. Применение новых технологий лечения. Клиническая стоматология. 2002; 4: 40-43.

79. Николаева ЕН. Применение тест-системы, основанной на полимерной цепной реакции, пародонтологии. Стоматолог. 2005; 4: 16-20.

80. Ніколішин АК, Ступак ОП. Стоматологічний статус у хворих на цукровий діабет. Актуальні проблеми сучасної стоматології. Вісник УМСА. 2007; Т. 7, Вип. 3 (19): 47-50.

81. Ніколішин АК, Ступак ОП, Розсаханова ЛМ. Лікувально-профілактичні властивості імунобіологічних засобів при кандидозному стоматиті у хворих на цукровий діабет. Український стоматологічний альманах. 2008; 5: 9-11.

82. Никифорчин УР, Гевкалюк НО, Рожко ММ, та ін. Особливості мікробіоценозу ротової порожнини пацієнтів із стоматологічними захворюваннями з порушенням в системі місцевого імунітету. Мікробіологічний журнал. 2004; 1: 57-61.

83. Орехова ЛЮ. Особенности клинических проявлений патологии слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом. Пародонтология. 2003; 4: 14-18.

84. Осипчук НО. Вплив харчування на рівень кандидоносійства у ротовій порожнині осіб молодого віку. Проблеми харчування. 2015; 2: 56-59.

85. Осипчук НО. Видовий склад грибкової мікрофлори біотопу ротової порожнини в осіб молодого віку. Молодий вчений. 2016; 6 (33): 187-190.

86. Павленко ОВ, Антоненко МЮ, Сідельников ПВ. Планування лікувально-профілактичної допомоги хворим на генералізований пародонтит на основі оцінки ризику ураження пародонта. Современная стоматология. 2009; 1: 56-68.

87. Падалка ІА, Каськова ЛФ, Бабина ОА, Чуприна ЛФ. Состояние системного иммунитета при пародонтальном синдроме у подростков с эндокринной патологией. Український стоматологічний альманах. 2007; 1: 41-43.

88. Паненко ІА. Эффективность применения „Лактогеля” в комплексе реабилитационных мероприятий у протезоносителей с грибковым стоматитом. Вісник стоматології. 2005; 2: 19-21.

89. Паненко ІА, Романова ЮГ. Частота розповсюдження грибкових уражень слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів зі знімними зубними протезами. Одеський медичний журнал. 2005; 3: 84-86.

90. Патент на корисну модель № 01643 Україна. Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота / Левицький А.П., Макаренко О.А., Селіванська І.О. [та ін.]; заяв. Інститут стоматології АМН України. – № 16048; заявл. 17.02.06; опубл. 17.07.06, Бюл. №7.

91. Патент на корисну модель № 35558 Україна. Спосіб лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у хворих на цукровий діабет / Ступак О.П., Ніколішин А.К., Левицький А.П.; заявн. ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» та Інститут стоматології НАМН України. Опубл. 25.09.2008, Бюл. №18.

92. Патент на корисну модель № 37472 Україна. Спосіб профілактики кандидозу слизової оболонки порожнини рота у хворих на цукровий діабет / Ступак О.П., Ніколішин А.К., Левицький А.П.; заявн. ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» та Інститут стоматології НАМН України. Опубл. 25.11.2008, Бюл. № 22.

93. Петрушанко ТА, Череда ВВ, Лобань ГА. Скрининговая диагностика микрoэкологических нарушений полости рта. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 6: 48-50.

94. Плотникова ВГ, Макаренко ОА. Влияние лизоцимсодержащих препаратов на прооксидантно-антиоксидантный статус крыс при экспериментальном пародонтите. Вісник стоматології. 2006; 2: 20-22.
95. Постникова ЕА, Пикина АП, Кафарская ЛИ, и др. Поиск перспективных штаммов бифидобактерий и лактобацилл для разработки новых биопрепаратов Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005; 2: 64-69.
96. Почтарь ВН, Скиба ВЯ. Кандидоз слизистой оболочки полости рта. Вісник стоматології. 2002; 1: 101-105.
97. Почтарь ВН, Скиба ВЯ. Диагностика кандидоза в клинической стоматологии. Вісник стоматології. 2003; 1: 79-84.
98. Почтарь ВН, Скиба ВЯ. Современные антимикотические препараты, применяемые в стоматологической практике. Вісник стоматології. 2003; 3: 46-52.
99. Почтарь В Н, Скиба АВ, Македон АВ, Скиба ВЯ, Левицкий АП, Россаханова ЛН. Биохимические изменения слюны у больных сахарным диабетом II типа. Вестник стоматологии. 2007; 5: 14-18.
100. Рабинович ИМ, Ефимович ОИ, Рабинович ОФ, и др. Применение «Имудона» в комплексной терапии дисбактериозов полости рта. Клиническая стоматология. 2001; 3: 70-72.
101. Рабинович ИМ, Банченко ГВ, Рабинович ОФ. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта. Стоматология. 2002; 5: 48-50.
102. Райан МА, Вильямс Р, Гросс СИ, и др. Сахарный диабет и воспалительные процессы в полости рта. Пародонтология. 2006; 4 (40):62-65.
103. Рединова ТЛ, Злобина ОА. Частота кандидоза слизистой оболочки полости рта и эффективность его лечения у больных сахарным диабетом. Стоматология. 2001; 3: 20-22.
104. Резниченко НА. Современные взгляды на этиологию и патогенез кандидоза. Украинский медицинский альманах. 2004; 7 (3): 196-202.

105. Решетняк ОВ. Комплексне визначення кандидозу та кандидозоносійства ротової порожнини жінок, які страждають на хронічну урогенітальну патологію грибкового походження. Вісник стоматології. 2005; 2: 22-27.
106. Романенко ИГ. Содержание лизоцима в слюне у больных хейлитом, протекающего на фоне сахарного диабета. Вісник стоматології. 1998; 2: 35-37.
107. Румянцев ВА, Юсуфова МВ, Хютти НВ. Сравнительная оценка с помощью рН-тестов эффективности применения противомикробных средств в полости рта. Стоматология. 2005; 4: 4-7.
108. Савичук НО. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хронічної кандидо-герпетичної інфекції порожнини рота у дітей (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис... н. ступеня д-ра мед. наук: спец. «Стоматологія» 14.00.21. Київ, 2001; 18 с.
109. Савичук НО, Савичук АВ. Микроэкология полости рта, дисбактериоз и пути его коррекции. Современная стоматология. 2002; 4: 9-12.
110. Савічук АА, Мальцев ВІ, Ільницький КІ. Антибактеріальна і протимікозна терапія у клінічній практиці. К.: «Книга плюс», 2004; 424 с.
111. Самойлик ММ. Стоматологический статус у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом и его коррекция: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматология». Москва, 2004; 20 с.
112. Сафина МР. Поверхносные и системные кандидозы у взрослых и новорожденных: дифференцированная терапия. Учебн.-методич. рекомендации. Минск, 2004; 34с.
113. Сахарук НА. Кандидоз полости рта. Вестник ВГМУ. 2007; Т.6, 1; 1- 9.

114. Скиба ВЯ, Почтарь ВН, Голобородько ВВ, и др. Регуляция дисбактериоза полости рта биофлавоноидами. Вісник стоматології. 2006; Спецвипуск. 3: 27-28.
115. Сергеева АЮ. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лаборатор. Диагностика, клиника и лечение. Москва: Триада – Х, 2001; 472с.
116. Скиба ВЯ, Почтарь ВН, Россаханова ЛН. Комплексное лечение кандидозного стоматита с включением зубного эликсира «Биодент-3». Вісник стоматології. 2006; 1: 56-58.
117. Скиба ОВ. Структурно-метаболичні зміни в тканинах порожнини рота при цукровому діабеті та їх профілактика: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. Київ, 2006; 171 с.
118. Скиба АВ. Биофизические показатели ротовой жидкости, слизистой полости рта и твердых тканей зубов при профилактике и лечении стоматологических заболеваний при сахарном диабете 2 типа. Modern Science — Moderní věda. 2015; 5: 90-96.
119. Скиба АВ. Метаболические изменения в динамике развития экспериментального сахарного диабета 2 типа у крыс. Вестник стоматологии. 2012; 4: 22-25.
120. Скиба ОВ, Цісельський ЮВ, Левицький АП, та ін. Експериментальна сублінгвальна терапія алоксанового діабету. Одеський медичний журнал. 2005; 5 (91): 38-44.
121. Скиба ВЯ, Скиба АВ, Макаренко ОА. Влияние пасты черники на биохимические показатели воспаления и дисбиоза в слизистой щеки крыс с аллоксановым диабетом. Вестник стоматологии. 2012; 3: 25-27.
122. Скиба АВ, Макаренко ОА, Хромагина ЛН. Воспалительная реакция и антиоксидантная защита слизистой полости рта крыс с сахарным диабетом 2 типа и их коррекция с помощью антигиалуронидазных препаратов. Вестник стоматологии. 2013; 2: 6-10.

123. Скиба АВ, Почтарь ВН, Македон АБ, Хромагина ЛН. Активность ферментов ротовой жидкости больных сахарным диабетом после профилактического лечения оральным гелем «Квертулин». Вестник стоматологии. 2014; 4: 35-38.

124. Скиба АВ, Косенко КН, Терешина ТП, Россаханова ЛН. Состояние процессов свободнорадикального окисления липидов в слизистой оболочке полости рта. Вісник стоматології. 2006; 1: 23-26.

125. Слабухіна ВА. Клініка, діагностика і лікування пародонтиту у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС у віддалений період (клініко-імунологічне дослідження): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. Полтава, 2000; 165 с.

126. Смирнов ВВ, Коваленко НК, Подгорский ВС. Пробиотики на основе живых культур микроорганизмов. Мікробіологічний журнал. 2002; 4: 62-80.

127. Собкова ЖВ, Покас ЕВ. Видовой состав и чувствительность к антимикотикам *Candida spp.*, выделенным у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. Медицинские новости. 2014; 8: 79-81.

128. Соколова ГА. Кандидоз у больных сахарным диабетом I типа. Вестник дерматологии и венерологии. 1996; 3: 54-55.

129. Сохов СТ, Аксамит ЛА, Виха ГВ и др. Применение нестероидных противовоспалительных средств для лечения стоматологических заболеваний. М. : МЕДпресс-информ, 2011: 96 с.

130. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / под ред. М.О. Биргера. – М.: Медицина, 1998; 736 с.

131. Срібник П.Л. Лікування протезного стоматиту у дітей, що користуються знімними ортодонтичними протезами: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія». Полтава, 1999; 16 с.

132. Стародубова ОА. Кандидоз ротової порожнини. Медицина транспорту України. 2006; 2: 61-63.
133. Ступак ОП. Салівація у хворих з кандидозом слизової оболонки порожнини рота на тлі цукрового діабету. Актуальні проблеми сучасної стоматології. Вісник УМСА. 2007; Т. 7, Вип. 4 (20): 52-54.
134. Терапевтическая стоматология: учебн. пособие / Под ред. редакцией Л.А. Дмитриевой. – М.: МЕДпресс-информ, 2003; 896 с.
135. Терапевтическая стоматология: учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. редакцией Е.В. Боровского. М.: Медицинское информационное агентство, 2004; 840 с.
136. Терапевтична стоматологія: підручник для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів / [АК Ніколішин, ВМ Ждан, АВ Борисенко та ін.]; за ред.. АК Ніколішина. II том. Полтава: Дивосвіт, 2007; 280 с.
137. Терешина ТП, Бабій РІ, Мозкова НВ. Розробка та експериментальне обґрунтування застосування нового геля для порожнини рота «Мальцит» при гіпосалівації. Вісник стоматології. 2006; 1: 9-11.
138. Томилина ТВ. Прогнозирование возникновения герпетического и кандидозного стоматита рта: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. Харьков, 2003; 161 с.
139. Томіліна Т.В. Компонентний аналіз факторів формування кандидозного та герпетичного стоматиту. Галицький лікарський вісник. 2003; Т.10, 1: 155-157.
140. Самородов ВН, Пospelов СВ, Моисеева ГФ, Серода АВ. Фитохимический состав представителей рода эхинацея (*Echinacea Moench.*) и его фармакологические свойства (обзор). Лекарственные растения. 1996; Т.30, 4: 32-37.
141. Фоменко ЕВ. Применение бактериальных препаратов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис.

на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология». М., 2004; 29 с.

142. Хорошева ТВ., Комаревська ОВ. Эубиотики в лечении заболеваний пародонта. Стоматология. 2003; 9-10; 48 с.

143. Хоружа РЮ. Вивчення стану пародонтального комплексу та інших органів ротової порожнини у хворих на цукровий діабет. Український стоматологічний альманах. 2003; 3: 26-28.

144. Циммерман ЯС. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и / или «синдром избыточного бактериального роста». Клиническая медицина. 2005; 4: 14-22.

145. Цісельський ЮВ, Левицький АП. Вплив інуліну на стан зору і деякі біохімічні показники крові хворих на діабетичну ретинопатію. Досягнення біології та медицини. 2006; 1 (7); 58-61.

146. Шабашова НВ. Данилова ЕЮ. Местный иммунитет и микробиота ротовой полости (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2015; Т.17, 4: 4-13.

147. Шнайдер СА, Кленовська СВ. Стан клітинного імунітету у хворих на хронічний кандидоз слизової оболонки порожнини рота в осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну. Інновації в стоматології, 2014;3 (5):190-191.

148. 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.

149. Шнайдер СА, Кленовська СВ. Роль і місце дріжджеподібних грибів роду CANDIDA в патогенезі уражень слизової оболонки при лікуванні незнімною ортодонтичною апаратурою.

150. Шульженко АД, Петрушанко ТА, Крутикова ЭИ. Состояние тканей пародонта у женщин с бактериальным вагинозом. *Georgian Medical News*. 2014; 12: 24-28.
151. Шульженко АД. Зміна показників місцевого імунітету ротової порожнини у жінок із бактеріальним вагінозом. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2017; Т.17, Вип.4 (60), Ч. 261: 192-198.
152. Тимофеев АА, Ушко НА, Блинова ВП, и др. Эффективность применения противогрибкового препарата «Фунит» при кандидозах, локализованных в полости рта. *Современная стоматология*. 2008; 1: 81-88.
153. Яковец ИВ, Педченко НН, Яковец ДВ, Новицкая ИМ, и др. Роль микробиологических исследований в профилактике и лечении стоматологических заболеваний. *Вісник стоматології*. 2002; 4: 135-138.
154. Aguirre-Urizar JM, Echebarria-Goicouria MA, Eguia-del-Valle. Acquired immunodeficiency syndrome: manifestations in the oral cavity. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004; Vol. 9: P. 153–157.
155. Arkell S., Shinnick A. Update on oral candidosis. *Nurs Times*. 2003; Vol. 99: 48: 52–53.
156. Bedini A, Venturelli C, Mussini C, Guaraldi G, Codeluppi M, Borghi V, et al. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2006; Vol. 12, 1: 75–80.
157. Belazi M, Velegraki A, Fleva A, Gidarakou I, Papanau L, Baka D, et al. Candidal overgrowth in diabetic patients: potential predisposing factors. *Mycoses*. 2015; Vol. 48, 3: 192–196.
158. Masa JL, Eguezabal N, Prado C. Candida albicans adherence to resin-composite restorative dental material: influence of whole human saliva. *Oral. Surg*. 2002; Vol. 94, 5: 589-592.
159. Carsia L. Infecções intestinais por Candida. *J. Laboratorio*. 1983; Vol. 75, 49; 603-613.

160. Ha GY, Yang CH, Kim H, et al. Case of sepsis caused by *Bifidobacterium longum*. *J. Clinical. Microbiol.* 1999; Vol. 37, 4: 1227-1228.
161. Chung W, Hancock R. Action of lysozyme and nisin mixtures against lactic acid bacteria. *Int. Food Microbiol.* 2000; Vol. 60: 25-32.
162. Cokalic M. Diabetes mellitus and osteoporosis. *Diabetologie Croaticae.* 2013; Vol. 27, 4: 135-142.
163. Darwazeh AM, MacFarlane TW, Lamey PJ. In vitro adhesion of *Candida albicans* to buccal epithelial from diabetic and non – individualis after in vivo and vitro application of nistatin. *J. of Oral Pathol. & Med.* 1997; Vol. 26, 5: 233-236.
164. Dorocka-Bobkowska B, Budtz-Jorgensen E, Wloch S. Non – insulin – dependent diabetes mellitus as a riskfactor for denture stomatitis. *J. Oral Pathology & Med.* 1996; Vol. 25, 8: 411-415.
165. Fan-Havard P, Capano D, Smith SM, et al. Development of resistant in *Candida* isolates from patients receiving prolonged antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; Vol. 35: 2301-2305.
166. Flemmig TF, Helge K. Микробиологическая диагностика маргинального пародонтита. *Пародонтология.* 1998; 1: 11-15.
167. Green JC, Vermillion IP. The simplified oral hygiene. *J. Amer. Dental Associaation.* 1964; Vol. 68: 7-10.
168. Saarela M, Lahteenmaki L, Crittenden R, et al. Gut bacteria and health foods – the European perspective. *Int. J. Food microbil.* 2002; Vol. 79: 99-117.
169. Holmstrup P, Bessermann M. Clinical, therapeutic and pathogenetic aspects of chronic oral multifocal candidiasis. *Oral Surg.* 1983; Vol. 56, 4: 388-395.
170. Yamazari S, Machii K, Tsuyul. Immunological responses to monoassociatet *Biifidobacterium longum* and their relation to prevention of bacterial invasion. *Immunology.* 1985; Vol. 56: 43-50.

171. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K. [et al.]Independent diabetes mellitus and oral soft tissue pathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics*. 2000;Vol. 89, 5: 570-576.
172. Araya-Kojima T, Yaeshima T, Ishibashi N. [et al.]. Inhibitory effects of human-derived *Bifidobacterium* on pathogenic. *Microbiol. Immunol.* 2012; Vol. 45, 3: 259-262.
173. Ishibashi N, Yamawri S. Ishibashi N. Probiotics and safety. *J. Clin Nutr.* 2001; Vol. 73: 465-470.
174. Khalangot MD. Visual impairment, retinopathy and mortality in a population based sample of insulin-treated diabetics: gender differences. *Diabetologia*. 2004; Vol. 47, 1: 326 p.
175. King H. Insulin: availability, affordability and harmonization. *WHO Drug*. 1998; 4: 219-223.
176. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics. *J. Amer. Diet. AAS*. 2001; Vol. 101, 2: 229 p.
177. Sutonen S, Vnpaatalo H, Salminen S. *Lactobacillus GG* yogurt in prevention of antibiotic associated diarrhea. *Ann. Med.* 1999; Vol. 22: 57-59.
178. Lin AL, Shi Q, Johnson DA. Further characterization of human salivary anticandidal activities in a human immunodeficiency virus-positive cohort by use of microassays. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1999; Vol. 6, 6: 851-855.
179. Lundstrom JM, Anneroth GB, Holmerg K. *Candida* in patients with oral lichen planus. *Int. J. Oral.surg.* 1984; Vol. 13, 3: 226-238.
180. Marrie TJ, Costerton JW. The ultrastructure of *Candida albicans* infections. *Can. J. Microbiol.* 1981; Vol. 27, 11: 1156-1164.
181. Mullaly BH, Linden GJ, Napier SS. Candidal infection as a complication of barrier membrane placement in a diabetic patient. *Jornal of the Irish Dental Association*. 1993; 39 (4): 86-89.

182. Nair RG, Anil S, Samaranayare L. The effect of oral bacteria on *Candida albicans* germ-tume formation. *Oral Bio-Sciences*. 2001; Vol. 109, 2: 1567-1575.
183. Naito Mariko Association between vitamin D receptor gene haplotypes and chronic periodontitis among Japanese men. *Int J Med Sci*. 2007; 4:216-222.
184. Oberhelman RA, Alvarez-Olmos M. Probiotic agents and infections diseases: A modern perspective on a traditional therapy. *CID*. 2001; Vol. 32, 1: 1567-1575.
185. Obrosova IG, Fathallah L, Greene DA. Early changes in lipidperoxidation and antioxidative defense in diabetic rat retina: effect of DL – alpha-lipoid acid. *Eur. J. Pharmacol*. 2000; Vol. 9, 398 (1): 139-146.
186. Cannon RD, Holmes AR, Mason AB. Oral *Candida*: clearance, colonization, or candidiasis? *J. Dent. Res*. 1995; 5: 1152-1161.
187. Borgelli RP, Pettinari IL, Chucurru JA, Stirpato MA. Oral lichen planus in patients with diabetes. An epidemiologic stady. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1981; 75 (4): 498-500.
188. Orrhage K, Nord CE. Bifidobacteria and lactobacilli in human health. *Drugs Exp. Clin. Res*. 2000; Vol. 26, 3: 95-111.
189. Osserman E. Lysozyme. *Engl. J. Med*. 1975; Vol. 292. 8: 424-425.
190. Polak A, Hurtman PG. Antifungal chemotherapy – are we winning? *Progress in Drug Research*. 1991; Vol. 37: 181-269.
191. Marteau PR, Vrese M, Cellier CY, Schezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *J. Clin. Nutr*. 2001; Vol. 73, 2: 430-436.

192. Rantonen PJ, Mcunнан JN. Correlations between total protein, lysozyme, immunoglobulins, amylase and albumin in stimulated whole saliva during daytime. *Acta Odontol. Scand.* 2000; Vol. 58: 160-165.
193. Reid G. Probiotics agents to protect the urogenital tract against infection. *J. Clin. Nutr.* 2001; Vol. 3: 335-344.
194. Roberfroid W.M. Probiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties. *Brit. J. Nutr.* 1998; Vol. 80, 4: 5197-5202.
195. Shuter J, Hather VB, Lowy FD. Staphylococcus aureus binding to human nasal mucin. *Infect. Immun.* 1996; Vol. 64: 310-318.
196. Simmering R, Blaut M. Pro- and prebiotics – the tasty guardian angels? *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2001; Vol. 55: 19-28.
197. Spiechowicz E, Meisel-Mikotajczyk P, Nyquist G. Microflora jamy ustnej pacjentowze stomatopatiami. *Protet. stomatol.* 1988; Vol. 28, 3: 141-152.
198. Straka M. Пародонтит и диабет. Новое в стоматологии. 2002; 8 (108): 32-35.
199. Mein G, Pack A, Bonaparte C, Reuter G. Taxonomy and physiology of probiotic lactic acid bacteria. *Int. J. Food Microbiol.* 1998; Vol. 41: 103-145.
200. Rerfact JR, Pickad WW, Hunt DL. The use of amphotericin B in nosocomial fungal. *Infect. Dis.* 1991; Vol. 13: 474- 479.
201. Kebashni Thandrayen, John M. Pettifor. Thandrayen Kebashni Endocrinology and Metabolism. *Clinics of North America.* 2010; Vol. 39, Issue 2: 303-320.
202. Van Dis ML, Parks ET. Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics.* 1995; 79 (6): 696-700.
203. Vaughan N.J. Confidentiality and diabetes registers. *Diabetes Nutr. Metab.* 2001; Vol. 14, 2: 114-117.

204. Vaughan N.J. A review of European experience with aggregated diabetes databases in the delivery of quality care to establish a future vision of their structure and role. *Diabetes Nutr. Metab.* 2001; Vol. 14, 2: 86-87.
205. Wang C, Zhao H, Xiao L, [et al.]. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and severe chronic periodontitis in a Chinese population. *J. Periodontol.* 2009; Vol. 80, 4: 603–608.
206. Willis AM, Coulter WA, Hayes JR. Factors affecting the adhesion of *Candida albicans* to epithelial of insulin diabetes mellitus patients. *J. of Medical microbiology.* 2000; Vol. 49, 3: 291-293.
207. Wright BA, Fenwick F. Candidiasis and atrophic tongue lesions. *Oral. Surg.* 1981; Vol. 51, 1: 55-61.
208. Zhou JS, Shu Q, Rutherford KJ. Acute oral toxicity and bacterial translocation studies on potentially probiotics strains of lactic acid bacteria. *Food. Chem. Toxicol.* 2000; Vol. 38: 153-161.
209. Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; V.10: 482-496.
210. Amano Y, Komiyama K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. *J. Oral. Sci.* 2009; Vol. 51, 1: 11-20.
211. Fraser D.R. Physiology of vitamin D and calcium homeostasis Rickets. *Nestle Nutrition Workshop Series.* 1991; Vol 21: 23-34.
212. Borges MA, de Figueiredo LC, de Brito RB, [et al.]. Microbiological composition associated with vitamin D receptor gene polymorphism in chronic periodontitis. *Braz. Oral Res.* 2009; Vol. 23, 2: 203–208.
213. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium Pittas A.G. in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 2017-2029.

214. Scragg R, Sowers M, BellSerum C. 25-hydroxy vitamin D, diabetes and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004; 27; 2813-2818.
215. Campisi G., Pizzo G., Milici M.E., Mancuso S., Margiotta V. Candidal carriage in the oral cavity of human immunodeficiency virus-infected subjects. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2012; Vol. 93, 3: 281-286.
216. Chen K.W., Lo H.J., Lin Y.H., Li S.Y. Comparison of four molecular typing methods to assess genetic relatedness of *Candida albicans* clinical isolates in Taiwan. Characterization of recurrent oral candidoses. *J. Med. Microbiol.* 2015; Vol. 54: 249–258.
217. Cogan M.M., Fidel P.L., Komesu M.C., Maeda N., Samaranayake L.P. *Candida* and Mycotic Infections. *Adv. Dent. Res.* 2006; Vol. 19: 130–138.
218. Cotter G., Kavanagh K. Adherence mechanisms of *Candida albicans*. *Br J Biomed Sci.* 2010; Vol. 57: 241–249.
219. Dhong HJ, Jung JY, Park JH. Diagnostic accuracy in sinus fungus balls: CT scan and operative findings. *Am J Rhinol.* 2000;14:227–231. [PubMed]
220. Dhong HJ, Lanza DC. Fungal rhinosinusitis. In: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, editors. *Diseases of the sinuses: diagnosis and management*. BC Decker Inc; Hamilton: 2001. pp. 179–195.
221. Dufour X, Kauffmann-Lacroix C, Ferrie JC, Goujon JM, Rodier MH, Karkas A, Klossek JM. Paranasal sinus fungus ball and surgery: a review of 175 cases. *Rhinology.* 2005 Mar;43(1):34–9. [PubMed]
222. Eggimann P., Garbino J., Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect. Dis.* 2013; Vol. 3: 685–702.

223. Grosjean P, Weber R. Fungus balls of the paranasal sinuses: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007 May;264(5):461–70. Epub 2007 Mar 15. [PubMed]
224. Gulec A.T., Demirbilek M., Seckin D., Can F., Saray Y., Sarifakioglu E. et al. Superficial fungal infections in 102 renaltransplant recipients: a case-control study. *J Am AcadDermatol.* 2013; Vol. 49, 2: 187–192.
225. Gumru B., Kadir T., Uygun-Can B., Ozbayrak S. Distribution and hospholipase activity of *Candida* species in different denture stomatitis types. *Mycopathologia.* 2006; Vol. 162, 6: 389–394.
226. Hobson R.P. The global epidemiology of invasive *Candida* infections - is the tide turning? *J. Hosp. Infect.* 2013; Vol. 55: 159–168.
227. Hoyer L.L. The ALS gene family of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.* 2001; Vol. 9: 176–180.
228. Lyon J.P., da Costa S.C., Totti V.M., Munhoz M.F., de Resende M.A. Predisposing conditions for *Candida* spp. carriage in the oral cavity of denture wearers and individuals with natural teeth. *Can J Microbiol.* 2006; Vol. 52, 5: 462–467.
229. Mitsimponas KT, Walsh S, Collyer J. Bilateral maxillary sinus fungus ball: report of a case. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Apr;47(3):242. Epub 2008 Dec 18. [PubMed]
230. Nett J.E., Sanchez H., Cain M.T., Andes D.R. Genetic basis of *Candida* biofilm resistance due to drug-sequestering matrix glucan. *J Infect Dis.* 2010; Vol. 202: 171–175.
231. Pizzo G., Giuliana G., Milici M.E., Giangreco R. Effect of dietary carbohydrates on the in vitro epithelial adhesion of *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida krusei*. *New Microbiol.* 2010; Vol. 23, 1: 63–71.

232. Radfar L., Shea Y., Fischer S.H., Sankar V., Leakan R.A., Baum B.J. et al. Fungal load and candidiasis in Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; Vol. 96, 3: 283–287.
233. Rajendran R., Robertson D.P., Hodge P.J., Lappin D.F., Ramage G. Hydrolytic enzyme production is associated with *Candida albicans* biofilm formation from patients with type 1 diabetes. *Mycopathologia.* 2010; Vol. 170. 229–235.
234. Ramage G., Tomsett K., Wickes B.L., Lopez-Ribot J.L., Redding S.W. Denture stomatitis: a role for *Candida* biofilm // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; Vol. 98, 1: 53–59.
235. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009 Apr 30;360(18):1870–84. [PubMed]
236. Siang RS, Hsu CY. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in sinus mycetoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 May;130(5):563–6. [PubMed]
237. Silva S., Henriques M., Oliveira R., Williams D, Azeredo J. In vitro biofilm activity of non-*Candida albicans* *Candida* species. *Curr Microbiol.* 2010; Vol. 61: 534–540.
238. Silverman R.J., Nobbs A.H., Vickerman M.M., Barbour M.E., Jenkinson H.F. Interaction of *Candida albicans* cell-wall Als3 protein with *Streptococcus gordonii* SspB adhesin promotes development of mixed species communities // *Infect Immun.* 2010; Vol. 78; 4644–4652.
239. Soysa N.S., Ellepola A.N. The impact of cigarette/tobaccosmoking on oral candidosis: an overview. *Oral Dis.* 2005; Vol. 11, 5: 268–273.
240. Gow, N. A. R., van de Veerdonk, F. L., Brown, A. J. P., & Netea, M. G. (2012). *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating

invasion from colonization. *Nature Reviews Microbiology*, 10(2), 112-122.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro2711>

241. Jayatilake JA. A review of the ultrastructural features of superficial candidiasis. *Mycopathologia*. 2011 Apr;171(4):235-50. doi: 10.1007/s11046-010-9373-7. Epub 2010 Oct 22. DOI: [10.1007/s11046-010-9373-7](https://doi.org/10.1007/s11046-010-9373-7)

242. Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: диагностика и лечение: пособие / М.Н. Корнеева, Е.А. Поддубская, Б.У. Марданов, Е.Н. Дудинская. Под ред. М.Н. Мамедова. М.: ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, 2017. 108 с.

ДОДАТОК А
ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА

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.

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція «Досягнення науки і практики в стоматології» в рамках VI (XIII) з'їзду Асоціації стоматологів України, м. Одеса, 23-24 жовтня 2014 р., тези доповіді.

2. Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні принципи планування стоматологічного лікування», м. Запоріжжя, 21-23 квітня 2016, стендова доповідь.

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної стоматології», присвяченій 80-річчю від дня народження професора Є.В. Ковальова, м. Полтава, 25-26 жовтня 2018 р., доповідь.

4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринна патологія в віковому аспекті», 22-23 листопада 2018 р., тези доповіді.