

ТЕРАПЕВТИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.31-002:616.992.282-036.8.001:616.36-002.2
DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-46-4.4>

О.А. Глазунов,

доктор медичних наук, професор кафедри стоматології факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, пл. Визволення, 5, м. Кривий Ріг, Україна, індекс 50000, 609@dmi.edu.ua

В.І. Фесенко,

кандидат медичних наук, доцент кафедри стоматології факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, пл. Визволення, 5, м. Кривий Ріг, Україна, індекс 50000, 609@dmi.edu.ua

С.В. Степанова,

кандидат медичних наук, асистент кафедри стоматології факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, пл. Визволення, 5, м. Кривий Ріг, Україна, індекс 50000, 609@dmi.edu.ua

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ У ХВОРИХ З КАНДИДОЗНИМ СТОМАТИТОМ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Мета дослідження. Вивчення ефективності лікувального комплексу до складу якого входить CANDIVAC у хворих з проявами кандидозного ураження СОПР з рецидивуючим перебігом на тлі хронічного вірусного гепатиту В в фазі реплікації. **Методи дослідження.** Спостереженню підлягали хворі на хронічний вірусний гепатит В (ХВГВ) в фазі реплікації, у яких було діагностовано мікроскопічно та лабораторно 4 випадки кандидозного стоматиту впродовж останніх 12 місяців. Встановлення діагнозу рецидивуючого перебігу кандидозного стоматиту обґрунтовували на підставі клінічних проявів, шляхом мікроскопічного та бактеріологічного дослідження патологічного матеріалу з вогнища ураження. Контроль ефективності терапії проводилось безпосередньо перед призначенням CANDIVAC в складі комплексної терапії та через 21 днів після початку лікування, а також повторювався у віддалені строки 9 та 12 місяців. **Наукова новизна.** Динаміка суб'єктивних скарг та мікробіологічного дослідження показала позитивні зміни в перебігу лікування, а саме: уже через 21 день лікування у 64 % обстежених відзначалось зникнення симптомів захворювання, а також спостерігалась відсутність збудника інфекції в мазках зі СО рота та в кишечнику. Звертає увагу той факт, що у осіб з ХВГВ в яких фаза реплікації продовжувалась не більше 2 років реєструвався більш ефективний вплив лікувального комп-

лексу. Аналіз ефективності диспансеризації через 9 та 12 місяців після введення CANDIVAC показав значне покращення в оцінці суб'єктивних скарг та мікробіологічних показників. В той час у пацієнтів ХВГВ фаза реплікації у яких була тривалістю більше 5 років зниження обмінення слизової рота та кишечника було менш ефективне. **Висновки.** Отримані дані свідчать про сприятливий вплив CANDIVAC під час комплексного лікування рецидивуючого перебігу кандидозного стоматиту, що призводило до статистично значущого зниження частоти рецидивів та інтенсивності суб'єктивних скарг пацієнтів.

Ключові слова: рецидивуючий кандидозний стоматит, хронічного вірусного гепатиту В, лікування, CANDIVAC.

О.А. Glazunov,

Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Dentistry, Faculty of postgraduate studies, Dnipro State Medical University, 5 Liberation square, Kryvyi Rih, Ukraine, postal code 50000, 609@dmi.edu.ua

V.I. Fesenko,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Dentistry, Faculty of postgraduate studies Dnipro State Medical University, 5 Liberation square, Kryvyi Rih, Ukraine, postal code 50000, 609@dmi.edu.ua

S.V. Stepanova,

Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Dentistry, Faculty of postgraduate studies Dnipro State Medical University, 5 Liberation square, Kryvyi Rih, Ukraine, postal code 50000, 609@dmi.edu.ua

STUDY OF THE TREATMENT COMPLEX EFFECTIVENESS FOR PATIENTS WITH CANDIDAL STOMATITIS AGAINST ON THE BACK OF CHRONIC LIVER DAMAGE

Purpose of the study. To study the effectiveness of the treatment complex, which includes CANDIVAC in patients with manifestations of candidal lesions of the oral mucosa with a recurrent course on the back of chronic viral hepatitis B in the replication phase. **Research methods.** Patients with chronic viral hepatitis B (CHBV) in the replication phase, who were diagnosed microscopically and through laboratory tests with 4 cases of candidal stomatitis over the past 12 months, were subject to observation. The diagnosis of recurrent candidal stomatitis was substantiated on the basis of clinical manifestations and microscopic and bacteriological examination of pathological material from the lesion. The effectiveness of therapy was monitored immediately before the appointment of CANDIVAC and 21 days after the start of treatment, and was also repeated in 9 and 12 months.

Scientific novelty. The dynamics of subjective complaints and microbiological studies showed positive changes during treatment, namely: already after 21 days of treatment, 64 % of the examined patients noted the disappearance of the symptoms of the disease, and there was also no pathogen in smears from the oral cavity and in the intestine. It is worth noting that in persons with CVHB, in whom the replication phase lasted no more than 2 years, a more pronounced effect of the treatment complex was recorded. Analysis of the effectiveness of medical examinations 9 and 12 months after the introduction of CANDIVAC showed a significant improvement in the assessment of subjective complaints and microbiological parameters. At the same time, in patients with CVHB who had a replication phase of more than 5 years, the reduction of contamination of the oral and intestinal mucosa was less effective. **Conclusions.** The data obtained indicate a favorable effect of CANDIVAC in the complex treatment of the recurrent course of candidal stomatitis, which led to a statistically significant decrease in the frequency of relapses and the intensity of patients' subjective complaints.

Key words: recurrent candidal stomatitis, chronic viral hepatitis B, treatment, CANDIVAC.

Постановка проблеми. Рецидивуючий перебіг кандидозного стоматиту – це проблема, що потребує комплексного і мультидисциплінарного підходів і в діагностиці, і в тактиці лікування та профілактики, так як, в більшості випадків грибок ураження є проявом численних соматичних хвороб [1, 8, 10].

Проведені дослідження вказують, що проблема рецидивуючого кандидозу не пов'язана з зараженням новим видом дріжджовою грибка, вона полягає в сприйнятливості до зараження власною вже існуючого виду дріжджовою грибка [13, 14].

Аналіз літературних джерел дає підстави стверджувати, що головним напрямком лікування грибкового ураження СОПР є відновлення біоценозу всього шлунково-кишкового тракту. З цією метою використовують місцеву та системну терапію симбіотної флори та комплексними імуномодуляторами бактеріального походження, а саме: вакцини біологічні добавки, еубіотики, пробіотики симбіотики, бактеріофаги [1, 3, 12]. Незважаючи на досягнуті успіхи, проблема лікування рецидивуючого перебігу кандидозного стоматиту лишається актуальною [5, 7].

Для досягнення ефективних та стійких результатів лікування необхідний комплексний підхід та розробка нових методів терапії грибкової інфекції СОПР [6, 9, 14].

Мета дослідження. Вивчення ефективності лікувального комплексу до складу якого входить CANDIVAC у хворих з проявами кандидозного ураження СОПР з рецидивуючим перебігом на тлі хронічного вірусного гепатиту В у фазі реплікації.

Матеріали і методи дослідження. Спостереженню підлягали 17 осіб віком від 28 до 67 років хворих на хронічний вірусний гепатит В (ХВГВ) в фазі реплікації, в яких було діагностовано мікроскопічно та лабораторно 4 випадків кандидозного стоматиту впродовж останніх 12 місяців.

Серед даного контингенту хворих було виявлено 8 випадків хронічного атрофічного кандидозного стоматиту (ХАКС), у 9 осіб реєстрували хронічний гіперпластичний кандидоз ротової порожнини (ХГКС). Найбільш частою формою кандидозного стоматиту був мікотичний глосит (МГ) (82,3 %) (табл.). У 13 осіб (76,5 %) реєстрували кандидозний дисбактеріоз кишечника різного ступеню тяжкості.

Встановлення діагнозу рецидивуючого перебігу кандидозного стоматиту обґрунтовували на підставі клінічних проявів, шляхом мікроскопічного та бактеріологічного дослідження патологічного матеріалу з вогнища ураження. Контроль ефективності терапії проводилось безпосередньо перед призначенням CANDIVAC та через 21 день після початку лікування, а також повторювався через 6(закінчення планового лікування), у віддалені строки 9 та 12 місяців.

Загальновідомо, що CANDIVAC сприяє розпізнаванню і формування локальної специфічного захисту проти збудників кандидозних інфекцій, а саме: викликає стимуляції захисної активності макрофагів; збільшення чисельності популяції Т-лімфоцитів (CD4); підвищення концентрації секреторного IgA на поверхні слизових оболонок [14].

Склад CANDIVAC включає: інактивовані мікроорганізми у вигляді заморожених ліофілізованих форм – 5 мг, включаючи:

- Propionibacterium acnes lysatum cryodessicatum (CCM 7083) – 2,50 мг;
- Candida albicans lysatum cryodessicatum (CCM 8355) – 0,83 мг;
- Candida krusei lysatum cryodessicatum (CCM 8357) – 0,83 мг;

Таблиця 1

Контингент хворих кандидозним стоматитом

Вид захворювання	Всього	Кількість хворих	%
Хронічний атрофічний кандидозний стоматит	17	8	47,1
Хронічний гіперпластичний кандидозний стоматит		9	52,9

– *Candida glabrata lysatum cryodesiccatum* (CCM 8356) – 0,83 мг.

CANDIVAC застосовували перорально, згідно інструкції – 3 цикли по 10 діб з послідуною 20-денною перервою. Добова доза – 1 капсула натще.

Місцеве лікування включало санацію порожнини рота та її антисептичну обробку 0,05 % розчином хлоргексидину – 1 раз на добу. Комплексна терапія доповнювалась вітамініотерапією препаратом Мільгама по 1 пігулці 1 раз на добу впродовж 10 днів, прийомом антигістамінного препарату Діазолін по 1 таблетці 2 рази на добу впродовж 10 днів та імунотропним препаратом Імудон – по 6 пігулок на добу також впродовж 10 днів.

Результати та їх обговорення. Аналіз залежності динаміки суб'єктивних скарг та мікробіологічного дослідження від безпосередніх результатів лікування з застосуванням CANDIVAC показав позитивні зміни, а саме: уже через 21 днів лікування у 64 % осіб відзначалось зникнення симптомів захворювання, а також спостерігалась відсутність збудника інфекції в мазках зі СО рота та в кишечнику. У 5 % обстежених при відсутності симптомів захворювання, в мазках та в кишечнику відзначали зниження обсіменіння *Candida* – $0,2 \pm 0,03$ Лг КУО/мл та $0,4 \pm 0,2$ Лг КУО/мл відповідно (до лікування – $2,3 \pm 0,03$ Лг КУО/мл та $4,5 \pm 0,4$ Лг КУО/мл відповідно). У 3 пацієнтів на тлі відсутності клінічних симптомів кандидозу та грибів в порожнині рота, збудник кандидозної інфекції виявлявся при дослідженні вмісту кишечника в концентрації 10^2 КУО/мл.

Звертає увагу той факт, що у осіб з ХВГВ в яких фаза реплікації продовжувалась не більше 2 років реєструвалась більш ефективний вплив лікувального комплексу. В мазках зі слизової рота та в кишечнику відзначали зниження обсіменіння *Candida* – $0,1 \pm 0,03$ Лг КУО/мл та $0,8 \pm 0,1$ Лг КУО/мл відповідно (до лікування – $2,1 \pm 0,03$ Лг КУО/мл та $3,9 \pm 0,4$ Лг КУО/мл відповідно). В той час у пацієнтів ХВГВ фаза реплікації була тривалістю більше 5 років зниження обсіменіння слизової рота та кишечника було не таке ефективне $0,3 \pm 0,03$ Лг КУО/мл та $1,4 \pm 0,3$ Лг КУО/мл відповідно (до лікування – $2,5 \pm 0,04$ Лг КУО/мл та $4,8 \pm 0,3$ Лг КУО/мл відповідно).

Виявлені закономірності розвитку кандидозного стоматиту дають підстави стверджувати про наявність у хворих ХВГВ загальних патологічних зрушень, які сприяють виникненню та прогресуванню грибкової інфекції. Це твердження документується тим, що позитивні тести на наявність маркерів реплікації ХВГВ (HbSAg, HBeAg, анти-

HbS-IgM, ДНК ВГВ) в сироватці крові співпадає зі значним зниженням в змішаній ротовій рідині S Ig A, Ig M та підвищення вмісту Ig G [4].

Аналіз ефективності динамічного спостереження через 9 та 12 місяців після введення CANDIVAC показав позитивні зміни в оцінці суб'єктивних скарг та мікробіологічних показників. Так, у 70,6 % хворих, які знаходились під нашим спостереженням, пролонгувався період ремісії – до 1,5-2 роки. А при умові дотриманні правил гігієни порожнини рота значно покращився стан слизової оболонки рота в порівнянні з періодом до лікування (гігієнічний індекс Федорова-Володкіної становив до лікування $2,7 \pm 0,1$ бали та після лікування $1,5 \pm 0,1$ бали відповідно). Найбільш важливим показником ефективності лікувального комплексу було значне зниження числа рецидивів. Так, 1 випадок рецидиву відзначали у 11,8 % осіб та більше 2 рецидивів у 17,6 % обстежених.

Висновки. 1. Отримані дані свідчать про сприятливий вплив CANDIVAC під час комплексного лікування рецидивуючого перебігу кандидозного стоматиту, що призводило до зниження частоти рецидивів у 70,6% обстежених та інтенсивності суб'єктивних скарг пацієнтів.

2. Застосування CANDIVAC подовжує період ремісії кандидозного стоматиту без залучення антимікотичних препаратів до 1,5-2 років.

3. З метою досягнення ефективного і стійкого результату лікування рецидивуючого перебігу кандидозного стоматиту необхідно враховувати показники стоматологічного статусу пацієнта, наявність його загальних захворювань, даних лабораторних досліджень.

Література:

1. Гордіюк М.М., Фесенко В.І., Фесенко В.І. Кандидоз шлунково-кишкового тракту та порожнини рота: діагностика та лікування: навчальний посібник -3-те вид. Дніпропетровськ: Пороги, 2010. 149 с.
2. Казеко Л. А., Александрова Л. Л., Довнар А. Г. Кандидоз слизистої оболонки порожнини рота : учебно-методическое пособие. – Минск : БГМУ, 2019. 28 с.
3. Левицький А.П., Дем'яненко С.А. Гепатооральний синдром. Симферополь, 2012. 140с.
4. Фесенко В.І., Швець С.В. Показники біоценозу пародонтальних кишень та імунологічного статусу у хворих на пародонтит, асоційований -HBV інфекцією. – Przemysl : Mat. XII międzynarodowej naukowej – praktycznej konferencji, 2016. V 3. P. 24-30.
5. Costa R., Poluha R., Canales G. et al. The effectiveness of microwave disinfection in treating Candida-associated denture stomatitis: a systematic review and metaanalysis. *Clinical Oral Investigations* 2020. № 24(11). P. 3821-3832 doi: 10.1007/s00784-020-03599-5.

6. Mardani Maryam, Omid Kamrani. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy with hindocyanine green against the standard and fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Lasers in Medical Science*, 2021 № 36(9). P. 1971-1977. doi: 10.1007/s10103-021-03389-9 2021.

7. Naglik J. R. *Candida albicans*-epithelial interactions and induction of mucosal innate immunity. *Curr Opin Microbiol*. 2017. № 40. P. 104–112. doi: 10.1016/j.mib.2017.10.030

8. Rodrigues C. F., Rodrigues M. E., Henriques M. *Candida* sp. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *J. Clin Med*. 2019 Jan; 8(1). P. 76. doi: 10.3390/jcm8010076.

9. Silva S., Rodrigues C. F., Araújo Daniela et al. *Candida* Species Biofilms' Antifungal Resistance. *J Fungi* (Basel). 2017 Mar; 3(1). P. 8. doi: 10.3390/jof3010008

10. Hung-Jen Tang, Wei-Lun Liu, Hsin-Lan Lin, Chih-Cheng Lai. Epidemiology and prognostic factors of candidemia in elderly patients. *Geriatr Gerontol Int* 2015 Jun;15(6). P. 688-93 doi: 10.1111/ggi.12329.

11. Tarçın, BG. Oral candidosis: aetiology, clinical manifestations, diagnosis and management. *Müşbed*. 2011. № 1(2). P. 140-148.

12. Terayama Y., Matsuura T., Uchida M., Narama I., Ozaki K. Probiotic (yogurt) containing *Lactobacillus gasseri* OLL2716 is effective for preventing *Candida albicans*-induced mucosal inflammation and proliferation in the forestomach of diabetic rats. *Histol. Histopathol*. 2016. № 31. P. 689–697 doi: 10.14670/HH-11-710.

13. Unzeitig V., Stará A., Dvorák J. Nový J. Use of the CANDIVAC cps. yeast plant lyophilisate in females with recurrent vulvovaginal candidiasis: Clinical study results. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*. 2013. № 9(4). P. 404-407

14. Vrzal V., Bittner L., Nepereny J. Use of yeast lysate in women with recurrent vulvovaginal Candidiasis. *Procedia in Vaccinology*. 2015. V9. P. 35 – 37 doi: org/10.1016/j.provac.2015.05.006

15. Zabara A., Al-Akwa A., Al-Shamahy H. et al. Oral Non-*Candida Albicans* Species Colonization rate in Fixed Orthodontics Patients. *International Journal of Dentistry and Oral Health*. 2020. V 6, Issue 6.

4. Fesenko, V.I., & Shvec', S.V. (2016). Pokaznyky biocenozy parodontal'nyh kyshen' ta imunologichnogo statusu u hvoryh na parodontyt, asocijovanyj -HBV infekciyeju [Indicators of periodontal pocket biocenosis and immunological status in patients with periodontitis associated with HBV infection]. – Przemysl : Mar. XII miedzynarodo-wejnaukowi – ptaktycznej konferencji, 3, 24-30 [in Ukrainian].

5. Costa, R., Poluha, R., Canales, G. & et al. (2020). The effectiveness of microwave disinfection in treating *Candida*-associated denture stomatitis: a systematic review and metaanalysis. *Clinical Oral Investigations*, 24(11), 3821-3832 doi: 10.1007/s00784-020-03599-5.

6. Mardani Maryam, & Omid Kamrani (2021). Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy with hindocyanine green against the standard and fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Lasers in Medical Science*, 36(9), 1971-1977. doi: 10.1007/s10103-021-03389-9 2021.

7. Naglik, J. R. (2017). *Candida albicans*-epithelial interactions and induction of mucosal innate immunity. *Curr Opin Microbiol*, 40, 104–112. doi: 10.1016/j.mib.2017.10.030

8. Rodrigues, C. F., Rodrigues, M. E., & Henriques, M. (2019). *Candida* sp. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *J. Clin Med*. Jan; 8(1), 76. doi: 10.3390/jcm8010076.

9. Silva, S., Rodrigues, C. F., Araújo, Daniela & et al. (2017). *Candida* Species Biofilms' Antifungal Resistance. *J Fungi* (Basel). Mar; 3(1), 8. doi: 10.3390/jof3010008

10. Hung-Jen Tang, Wei-Lun Liu, Hsin-Lan Lin, & Chih-Cheng, Lai. (2015). Epidemiology and prognostic factors of candidemia in elderly patients. *Geriatr Gerontol Int Jun;15(6)*, 688-93 doi: 10.1111/ggi.12329.

11. Tarçın, BG. (2011). Oral candidosis: aetiology, clinical manifestations, diagnosis and management. *Müşbed*, 1(2), 140-148.

12. Terayama, Y., Matsuura, T., Uchida, M., Narama, I., & Ozaki, K. (2016). Probiotic (yogurt) containing *Lactobacillus gasseri* OLL2716 is effective for preventing *Candida albicans*-induced mucosal inflammation and proliferation in the forestomach of diabetic rats. *Histol. Histopathol*, 31, 689–697 doi: 10.14670/HH-11-710.

13. Unzeitig, V., Stará, A., Dvorák, J., & Nový, J. (2013). Use of the CANDIVAC cps. yeast plant lyophilisate in females with recurrent vulvovaginal candidiasis: Clinical study results. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 9(4), 404-407.

14. Vrzal, V., Bittner, L., & Nepereny, J. (2015). Use of yeast lysate in women with recurrent vulvovaginal Candidiasis. *Procedia in Vaccinology*, 9, 35 – 37 doi: org/10.1016/j.provac.2015.05.006

15. Zabara, A., Al-Akwa, A., Al-Shamahy, H. & et al. (2020). Oral Non-*Candida Albicans* Species Colonization rate in Fixed Orthodontics Patients. *International Journal of Dentistry and Oral Health*, 6, 6.

References:

1. Gordijuk, M.M., Fesenko, V.I., & Fesenko, V.I. (2010). *Kandydoz shlunkovo-kyshkovogo traktu ta porozhnyy rota: diagnostyka ta likuvannja: navchal'nyj posibnyk -3-tje vyd [Candidiasis of the gastrointestinal tract and oral cavity: diagnosis and treatment: textbook-3rd type]*. Dnipropetrovsk: Porogy [in Ukrainian].

2. Kazeko, L. A., Aleksandrova, L. L., & Dovnar A. G. (2019). *Kandydoz slizistoy obolochki polosti rta : uchebno-metodicheskoe posobie [Candidiasis of the oral mucosa : an educational and methodological guide]*. Minsk : BGMU, [in Belarusian].

3. Levyc'kyj, A.P., & Dem'janenko, S.A. (2012). *Gepatooral'nyj syndrom [Hepatorenal syndrome]*. Symferopol' [in Ukrainian].