

На правах рукописи

ЛАВРОВСКАЯ ЯНА АРТУРОВНА

**ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ КАНДИДОЗОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
РТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ**

14.01.14 – Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Симферополь – 2020

Работа выполнена в Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – Романенко Инесса Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Официальные оппоненты:

Булгакова Альбина Ирековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Румянцев Виталий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в _____ час. на заседании диссертационного совета Д 900.006.05 Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (295051, Республика Крым, г. Симферополь, б. Ленина, 5/7). С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте Медицинской академии им. С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», <http://www.cfuv.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь
диссертационного совета к.м.н., доцент

Кушнир К. Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В современном мире болезни слизистой оболочки рта (СОР) занимают особое место среди всех стоматологических заболеваний (Гилева О. С., 2015; Заркумова А. Е., 2017; Луцкая И.К., 2018). Отсутствие четкой информации об этиологии, патогенезе, схожесть клинических симптомов, которые могут появляться до объективных признаков основной болезни и выявляться во время стоматологического осмотра, осложняют профилактику рецидивов и лечение заболеваний СОР (Борисенко Л. Г., 2005; Орехова Л. Ю., 2018; Романенко И. Г., 2018; Румянцев В. А., 2018; Ушаков Р. В., 2019).

Рядом исследователей доказана связь нарушений СОР с заболеваниями органов пищеварения, значительное место в структуре которых занимает хронический панкреатит (ХП) (Банченко Г. В., 1979; Шалимов А. А., 2000; Маев И. В., 2005; Бавыкина Т. Ю., 2011; Lindkvist В., 2015). При анализе источников отечественной и зарубежной литературы установлено, что за последние 30 лет заболеваемость данной патологией поджелудочной железы (ПЖ) увеличилась в 3 раза, первичная инвалидизация составляет 15% (Охлобыстин А. В., 2014; Сереброва С. Ю., 2008; Banks, P. A., 2010; Hirota M., 2012).

Доказано, что у больных ХП происходит изменение состава микрофлоры, меняется активность кишечных ферментов (Хазанова В. В., 1993; Циммерман Я. С., 2007; Ивашкин В. Т., 2018). В результате нарушения нормомикробиоза в организме возникает дисбиоз кишечника, при котором происходит перестройка орального биоценоза, сопровождающаяся изменением качественного и количественного состава постоянных представителей микрофлоры СОР. Это приводит к понижению неспецифической резистентности организма и антиоксидантной защиты, инфекционно-воспалительным процессам СОР, отягощая течение заболеваний в ней (Билибин А. Ф., 1970; Ефимович О. И., 2002; Успенская О. А., 2010; Булгакова А. И., 2011; Медведева О. А., 2017).

Многие авторы отмечают, что дисбиотические нарушения сопровождаются подавлением облигатной нормофлоры, создавая возможность для активации роста и колонизации дрожжеподобных грибов рода *Candida*, длительная персистенция которых на СОР приводит к появлению кандидоза (Реброва Р. Н., 1989; Дроботько Л. Н., 2017; Довнар А. Г., 2017; Заградская Е. Л., 2017). За последние десятилетия прирост заболеваемости кандидозами СОР составляет более 30%, а частота встречаемости кандидозных стоматитов увеличилась до 60% (Сергеев А. Ю., 2001; Рабинович О. Ф., 2017).

Наблюдается увеличение количества рецидивов кандидозных поражений, которые из-за высокой торпидности и постоянной адаптации флоры, нерационального подбора антибактериальной терапии, быстрого привыкания к компонентам противогрибковых препаратов трудно поддаются традиционным способам лечения, что значительно ухудшает качество жизни пациентов (Ножницкая Я. М., 2007; Морозова О. В., 2011; Давлеева Б. А., 2014).

Вышеизложенное убедительно свидетельствует о необходимости совершенствования методов диагностики, поиска новых средств лечения и профилактики грибковых заболеваний СОР с учетом патогенетических механизмов развития данных поражений.

Степень разработанности темы исследования. Вопросы изучения влияния дисбиоза СОР на течение ХП и повышение эффективности их лечения недостаточно описаны на сегодняшний день (Токарева Е. В., 2011; Цепов Л. М., 2011; Трухан Д. И., 2015). Ученые уделяют внимание исследованию состава микрофлоры на фоне орального дисбиоза, приводящих к усиленному росту дрожжеподобных грибов р. *Candida* и возникновению кандидозных инфекций (Сергеев А. Ю., 2001; Ефимович О. И., 2002; Рабинович О. Ф., 2011). Однако в научных публикациях отечественных и зарубежных авторов отсутствуют данные, посвященные эффективности изучения терапии кандидозов СОР на фоне ХП (Зеленова Е. Г., 2002; Голубка О. В., 2011; Орипов Р. А., 2012; J. Robledo-Sierra, 2013). В настоящее время не до конца разработаны схемы лечения грибковых поражений посредством применения пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков, а также их влияние на течение и клинические проявления хронических кандидозов СОР и профилактики их рецидивов при ХП (Авидзба А. М., 2005; Гончарова, Е. И., 2015; Гонтарев С. Н., 2016). Вышеуказанное обосновывает целесообразность разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий по данной проблематике.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения хронических кандидозов слизистой оболочки рта на фоне хронического панкреатита путем коррекции дисбиотических нарушений и усиления антиоксидантной защиты с помощью патогенетической терапии.

Задачи исследования:

1. Выявить клинические проявления и характер течения кандидозов слизистой оболочки рта у больных хроническим панкреатитом.
2. Исследовать биохимические показатели ротовой жидкости путем определения уровня маркеров воспаления слизистой оболочки рта и изучения состояния антиоксидантной защиты при хроническом панкреатите.
3. Установить влияние степени орального дисбиоза на развитие хронических кандидозов слизистой оболочки рта при сопутствующей патологии.
4. Изучить результаты микробиологических методов исследований: биопленкообразование, адгезивные свойства кандид к эпителиоцитам, уровень контаминации слизистой оболочки рта дрожжеподобными грибами рода *Candida*.
5. На основании полученных данных разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий при хронических кандидозах слизистой оболочки рта на фоне хронического панкреатита.
6. Оценить по динамике результатов клинико-лабораторных показателей эффективность комплекса лечения и профилактики рецидивов хронических кандидозов слизистой оболочки рта у пациентов с хроническим панкреатитом и внедрить его в практическое здравоохранение.

Научная новизна.

1. Впервые изучена взаимосвязь между клиническими проявлениями, биохимическими и микробиологическими показателями при хронических кандидозах СОР на фоне ХП, получены новые данные влияния сопутствующей патологии на возникновение и развитие грибковых заболеваний, рассмотренных в динамике наблюдений.

2. Впервые были исследованы биохимические показатели ротовой жидкости и кала с целью определения недостаточности поджелудочной железы, изучения активности маркеров воспаления, состояния антиоксидантно-прооксидантной системы у больных с ХП.

3. Доказано влияние дисбиоза СОР при ХП на ускоренный рост и колонизацию грибами рода *Candida*.

4. Расширены знания о способности кандид к адгезии к эпителиоцитам слизистых оболочек и формированию грибами биопленок, что позволяет прогнозировать фунгицидный эффект биологически активных добавок при кандидозах СОР.

5. На основании результатов клинико-лабораторных исследований, впервые был предложен комплекс патогенетического лечения и профилактики рецидивов хронических кандидозов СОР у пациентов с ХП и обоснована его эффективность.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании проведенных исследований установлены особенности клинического течения хронических кандидозов (ХК) на фоне ХП, выявлены закономерности в динамике микробиологических и биохимических показателей ротовой жидкости, что позволило предложить лечебно-профилактический комплекс для оказания стоматологической помощи данной категории больных.

Рекомендованный способ коррекции дисбиотических нарушений у пациентов с ХК СОР при ХП, оказывающий выраженный лечебный эффект, а также предупреждающий возникновение рецидивов при грибковой патологии, представляет теоретический и практический интерес для применения в терапевтической стоматологии.

Методология и методы исследования.

Объект исследования – клинические особенности течения, биохимические показатели нестимулированной ротовой жидкости, микробиологические изменения при хронических кандидозах слизистой оболочки рта у больных на фоне хронического панкреатита.

Предмет исследования – клинико-лабораторная эффективность применения синбиотика «Мультифлора» и пищевого концентрата «Эноант» в комплексном лечении пациентов с грибковыми заболеваниями слизистой оболочки рта при хроническом панкреатите в различные сроки наблюдений.

Методы исследования:

- клинические (стандартное стоматологическое обследование СОР, определение скорости нестимулированной и стимулированной саливации и рН ротовой жидкости);

- микробиологические (микроскопическое исследование мазка со СОР и зева, способ оценки биопленкообразования грибами рода *Candida*, исследование их адгезивных свойств к эпителиоцитам слизистых оболочек, количественное определение кандид на СОР бактериологическим методом);

- биохимические (определение уровня малонового диальдегида (МДА), активности каталазы, эластазы, уреазы и лизоцима нестимулированной ротовой жидкости, антиоксидантно-прооксидантного индекса (АПИ), степени дисбиоза (СД); эластазы 1, рН кала);

- статистические (обработка результатов исследования с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel, специализированного программного обеспечения для статистических расчетов – «Statistica 10» (StatSoft.Inc., США) и статистическую программу MedStat (университетская лицензия)).

Положения, выносимые на защиту:

1. При хроническом панкреатите происходят изменения в антиоксидантно-прооксидантных системах, сопровождающиеся снижением защитных сил организма и размножением условно-патогенной и патогенной микрофлоры, в результате возникают нарушения микробиоценоза и развитие дисбиоза СОР.

2. Оральный дисбиоз, способствуя усиленному росту дрожжеподобных грибов р. *Candida*, приводит к появлению инфекционно-воспалительных процессов в СОР, кандидозных заболеваний.

3. Предложенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий ЖК СОР обладает противогрибковым, антиоксидантным, про- и пребиотическим действием.

Степень достоверности и апробация результатов. Материалы диссертационной работы представлены и обсуждены на: IV международной конференции стран СНГ «Стоматологическое здоровье общесоматический статус человека» (Киев, 2011); международной научно-практической конференции «Место и роль медицины в XXI веке» (Одесса, 2012); научно-практической конференции «Человек и микроорганизмы – параллельные миры», посвященной 125-летию со дня основания Института микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова НАМН Украины (Симферополь, 2012); международной научно-практической конференции «Роль и место медицины в обеспечении здоровья человека в современном обществе» (Одесса, 2013); V Стоматологическом международном конгрессе «Клиническая пародонтология - взгляд в будущее» (Киев, 2013); научно-практической конференции Ассоциации стоматологов Республики Крым при поддержке Стоматологической Ассоциации России «Новейшие достижения в стоматологии» (Симферополь, 2015); юбилейной научно-практической конференции по микологии и микробиологии, посвященной 100-летию кафедры микологии МГУ им. М.В. Ломоносова, (Москва, 2018); международной научно-практической конференции «Комплексный подход к решению проблемных ситуаций в стоматологии» (Симферополь, 2018); международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы

медицинской профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний» (Минск, 2019).

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе ординаторов, аспирантов и врачей-слушателей: кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского»; кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Медицинского института Российского университета дружбы народов в г. Москве; кафедры стоматологии Частного учреждения образовательной организации высшего образования Медицинского университета «Реавиз» в г. Самаре; кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России; кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс: стоматологического отделения Государственного бюджетного учреждения Республики Крым «Судакской городской больницы», ООО «Семейная стоматология» в городе Судак, «Стоматологической поликлиники Казанского государственного медицинского университета», ООО «Клиника лазерной стоматологии» в городе Краснодаре.

Личный вклад автора. Диссертантом лично проведен поиск и анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснована актуальность темы работы, определены цель и задачи исследования, выбраны методы исследования, предложен комплекс лечебно-профилактических мероприятий, написан текст диссертации, оформлены полученные результаты. Диссертантом самостоятельно осуществлялся набор 118 пациентов, их клиническое обследование, разработка карты стоматологического больного, забор биопроб для проведения лабораторного этапа исследования, лечение и наблюдение за пациентами, принимавшими участие в исследованиях. Написание научных публикаций осуществлялось автором лично.

Публикации результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них: 6 статей (3 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК России, 2 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК Украины (до 2015 г.) и Республики Беларусь, 1 – в научных специализированных изданиях), 8 – тезисов докладов в материалах научных конференций и съездов, получено 1 – авторское свидетельство.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 169 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы, который включает 240 источников: 192 отечественных и 48 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 54 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для реализации поставленных задач было обследовано 118 пациентов в возрасте от 24 до 56 лет, из них 70 мужчин и 48 женщин, которые были распределены на три группы. В первую (основную) группу вошли 46 человек (25 мужчин и 21 женщина) с хроническим кандидозом СОР и ХП, которые для терапевтического лечения грибковой патологии СОР, применяли пищевой концентрат «Эноант» (ТУ 10.89.19-001-00703761-2017 с изменениями №1, № 2) в разведении 1:5 (в виде полосканий рта и приема внутрь по 1 столовой ложке 2 раза в день) и синбиотик «Мультифлора» (№ KZ 16.01.98.003.Е.001070.12.17 от 25. 12. 2017 г.) – по 2 капсулы в день во время еды, курс приема – 30 дней. Вторую – группу сравнения составили 38 пациентов (24 мужчины и 14 женщин) с ХК СОР и ХП. Лечение СОР осуществлялось по общепринятой методике – прием флуконазола по 150 мг 1 раз в день в течение 14 дней, полоскания 20% раствором буры в глицерине после еды в течение 30 дней. Третья (контрольная группа) – 34 человека (21 мужчина и 13 женщин) практически здоровые лица, без соматической патологии. Диагноз ХК СОР устанавливали на основании жалоб, анамнеза, данных стоматологического обследования и микробиологических исследований. Оценка эффективности лечебных мероприятий проводилась через 14 дней, 30 дней и 12 месяцев.

Клиническое стоматологическое обследование больных проводили по традиционному алгоритму. Гигиеническое состояние полости рта оценивали индексом Green-Vermillion, (1964); интенсивность воспалительного процесса в СОР пробой Шиллера-Писарева, скорость саливации измерением нестимулированной и стимулированной ротовой жидкости (Левицкий А. П., 2005), определение рН ротовой жидкости по методике Деньги О. В. (1996).

Биохимические исследования включали: определение активности уреазы, активности лизоцима (метод Горина А. Г., 1971 в модификации Левицкого А. П. и Жигалиной А. А., 1974); степени дисбиоза СОР, рассчитанной по соотношению относительных активностей ферментов уреазы и лизоцима (Левицкий А.П., 2006), активности каталазы в ротовой жидкости (Гиринов С. В., 1999), концентрацию малонового диальдегида (МДА) – по цветной реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (Стальная И. Д., 1977). По соотношению активности каталазы к концентрации МДА рассчитывали индекс АПИ (Левицкий А. П., 2010). Активность эластазы оценивали методом Visser (1972), определение копрологической эластазы 1 (Бельмер С. В., 2001; Рылова, Н. В., 2018), рН кала – применение реагентных тест-полосок.

Микробиологические исследования – наличие грибов р. *Candida* на СОР определяли микроскопическим исследованием (Реброва Р. Н., 1989), количественное определение грибов р. *Candida* – бактериологическим методом (Gould J. С., 1965). Действие пищевого концентрата «Эноант» на образование биоплёнок грибами р. *Candida* – методом G. O'Toole and R. Kolter, (1998), влияние концентрата «Эноант» на адгезивные свойства дрожжеподобных грибов р. *Candida* (методом Маянского А. Н., с соавт. 2003).

Изучение влияния полифенолов, содержащихся в виноградном концентрате, на рост дрожжеподобных грибов р. *Candida* проводили в соответствии с Рекомендациями European Committee for Standardization (1997).

Результаты исследования обрабатывали с использованием методов вариационной статистики. Для расчетов использовали стандартный пакет программ Microsoft Excel и специализированное программное обеспечение – «Statistica 10» (StatSoft. Inc., США), статистическую программу MedStat (университетская лицензия).

Результаты исследований. Анализ жалоб и первичного клинического обследования у пациентов основной группы и группы сравнения продемонстрировали изменения СОР, характерные для хронического атрофического кандидоза.

Полученные клинические данные через 14 дней после проведенной терапии в обеих группах свидетельствовали о снижении воспалительных процессов в СОР. Результаты выполненных исследований через 30 дней показали, что синбиотик «Мультифлора» и пищевой концентрат «Эноант» существенно улучшили клиническую картину СОР при ХК, в то же время у пациентов группы сравнения значимой положительной динамики в лечении ХК СОР не наблюдалось. Оценка клинической эффективности лечения кандидозов СОР через 1 год подтвердила наличие стабилизации процессов в полости рта в основной группе, в группе сравнения отмечена тенденция к ухудшению состояния СОР.

При изучении ГИ Green-Vermillion до лечения отмечалось ухудшение гигиенического состояния полости рта у пациентов с ХП и ХК СОР, наличие воспалительного процесса в слизистой оболочке подтверждал значительный рост показателей пробы Шиллера-Писарева в обеих группах. Через 14 дней и 30 дней наблюдается снижение показателей индекса Green-Vermillion в основной группе (в 1,17 раза и 1,20 раза ($p < 0,05$) соответственно) и результатов пробы Шиллера-Писарева (в 1,78 раза ($p < 0,05$) и в 2,0 раза ($p < 0,02$)). Дальнейшие наблюдения через год после проведенного лечения подтверждают пролонгированный терапевтический эффект используемых препаратов. У пациентов группы сравнения через 14 дней и 30 дней отмечалось небольшое улучшение значений индексов ($p < 0,05$), однако не наблюдалось нормализации состояния гигиены полости рта, через год наблюдений показатели снизились к исходным данным, что подтверждает непродолжительное действие традиционного лечения.

В ходе проводимых исследований было установлено, что у пациентов наблюдаемых нами групп при ХП уже через 14 дней после терапевтических назначений рН ротовой жидкости – показатель, характеризующий состояние местного гомеостаза полости рта, незначительно увеличивался в обеих группах ($p < 0,01$), через 30 дней приблизился к норме в основной группе, в группе сравнения все еще отмечался сдвиг рН в кислую сторону. Через 1 год рН в основной группе повысился, что свидетельствует о стабилизации кислотно-щелочного равновесия; у больных группы сравнения показатель кислотности оставался на низком уровне и выходил за границы нормы (Рисунок 1).

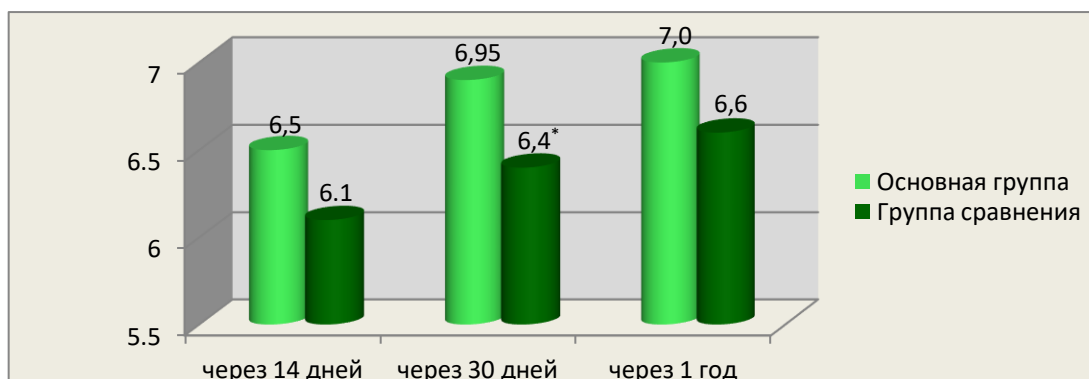


Рисунок 1 – Измерение pH ротовой жидкости после лечения

Аналогичная картина наблюдалась при изучении скорости слюноотделения нестимулированной и стимулированной ротовой жидкости, которая достоверно уменьшалась у пациентов с ХП и кандидозами СОР, что характеризует наличие воспалительных процессов в полости рта и снижение активности слюнных желез (Рисунок 2, 3).

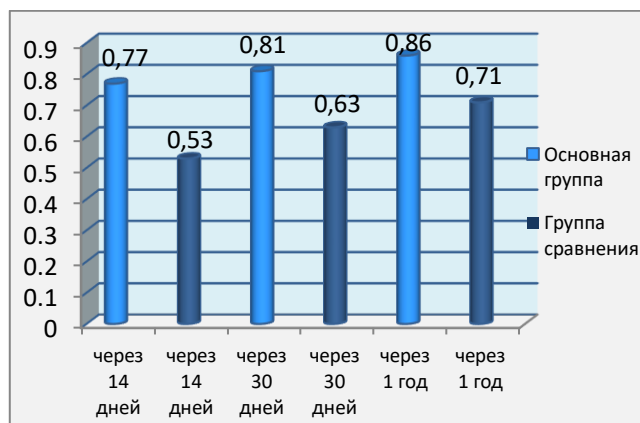


Рисунок 2 – Изучение скорости нестимулированной саливации после лечения

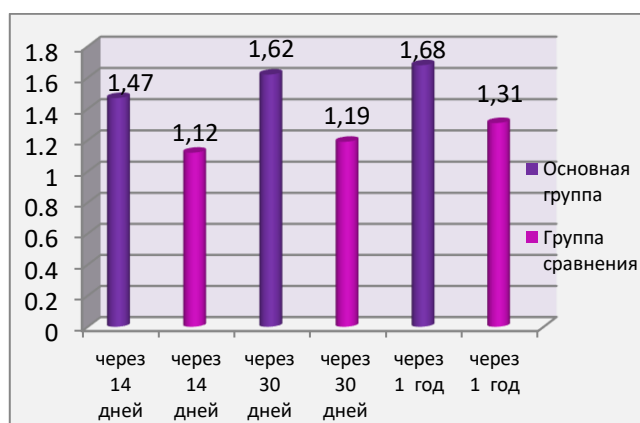


Рисунок 3 – Изучение скорости стимулированной саливации после лечения

Через 14 и 30 дней усиливается, как стимулированная ($p < 0,01$), так и нестимулированная скорость слюноотделения ($p < 0,01$) в основной группе. Отдаленные результаты через 1 год демонстрируют стойкое повышение скорости секреции нестимулированной и стимулированной ротовой жидкости в основной группе, превышая исходный уровень ($p < 0,01$), что свидетельствует о

положительном влиянии предложенного комплекса на состояние СОР и активность слюнных желез. В группе сравнения через 14 и через 30 дней оба показателя не достигли значений нормы, через 1 год отмечалась небольшая тенденция к росту саливации.

Результаты клинического обследования подтверждались данными биохимических и микробиологических исследований.

Полученные нами результаты биохимического исследования эластазы 1 каала у пациентов основной группы и группы сравнения позволяют говорить о наличии недостаточности ПЖ за счет резкого снижения данного фермента у больных с ХП в 1,6 раза по сравнению с показателями, полученными у пациентов контрольной группы ($p < 0,01$). У пациентов обеих групп (сравнения и основной) наблюдается изменение показателей рН каала по сравнению с контрольной группой в щелочную сторону (увеличение в 1,2 раза, соответственно) ($p < 0,05$; $p < 0,02$).

После лечения через 14 дней в основной группе снизился уровень маркеров воспаления ротовой жидкости – содержание МДА уменьшилось в 1,56 раза, активность протеолитического фермента эластазы – в 1,81 раза ($p < 0,05$). Биохимический анализ ротовой жидкости в основной группе через 30 дней продемонстрировал статистически значимое снижение содержания фермента эластазы в 2,53 раза ($p < 0,02$) и МДА в 2,15 раза ($p < 0,05$), что указывает на способность «Эноанта» и «Мультифлоры», обладающих выраженным противовоспалительным эффектом, предотвращать накопление продуктов перекисного окисления липидов в СОР. Спустя 12 месяцев наблюдений в основной группе активность эластазы снизилась в 2,0 раза ($p < 0,02$), уровень МДА в 1,87 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходным состоянием. Через 14 и 30 дней у пациентов группы сравнения активность эластазы и МДА снизилась незначительно ($p < 0,05$), оба показателя так и не достигли значений нормы, через 1 год в группе сравнения наблюдалось все еще повышенное содержание ферментов эластазы и МДА (Рисунок 4, 5).

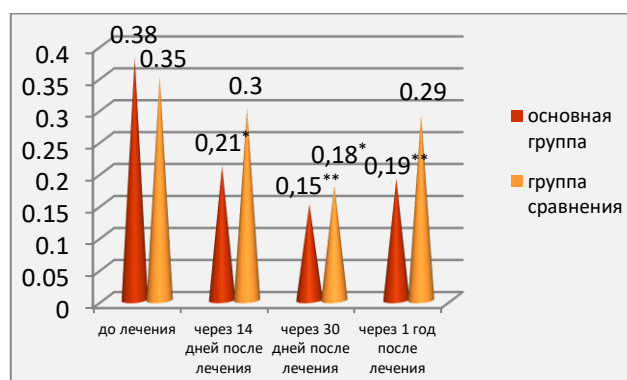


Рисунок 4 – Показатели протеолитического фермента эластазы в процессе лечения, мк-кат/л

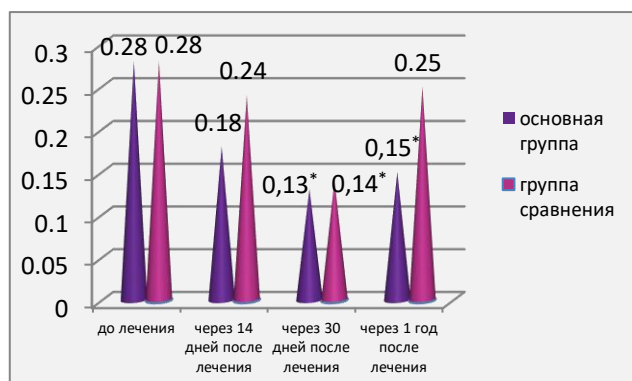


Рисунок 5 – Уровень МДА в процессе лечения, ммоль/л

Для подтверждения антиоксидантной эффективности изучали активность фермента каталазы. Спустя 14 дней наблюдения у пациентов основной группы активность каталазы увеличилась в 2,5 раза ($p < 0,02$), через 30 дней – возросла в 3,0 раза ($p < 0,01$). Через 12 месяцев проведенного лечения наблюдалась стабильное увеличение активности каталазы в 2,75 раза ($p < 0,01$), что подтвердило выраженные антиоксидантные свойства пищевого концентрата «Эноант». При этом у пациентов группы сравнения активность данного фермента через 14 и 30 дней усилилась незначительно ($p < 0,02$), через 12 месяцев проведенного лечения активность фермента каталазы снизилась, что свидетельствует о наличии воспалительных процессов в СОР (Рисунок 6).

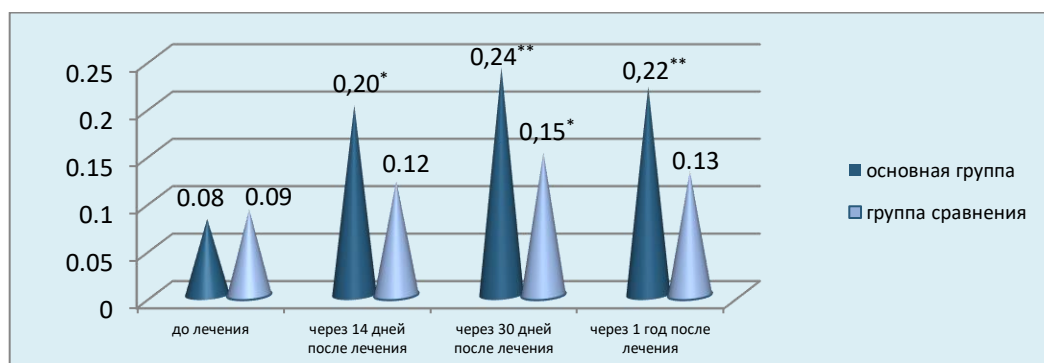


Рисунок 6 – Динамика изменений активности каталазы в процессе лечения, мкат/л

У пациентов основной группы через 14 дней рассчитанный индекс АПИ, отражающий состояние антиоксидантно-прооксидантного статуса, возрос в 4,53 раза ($p < 0,001$), что подтверждает уменьшение воспалительных явлений в СОР. Через 1 месяц наблюдений АПИ отмечал тенденцию к увеличению – в 6,96 раза ($p < 0,001$), через 12 месяцев увеличился в 6,21 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными данными. Ближайшие и отдаленные результаты исследований в группе сравнения продемонстрировали незначительное повышение индекса АПИ, который так и не достиг значений нормы (Рисунок 7).

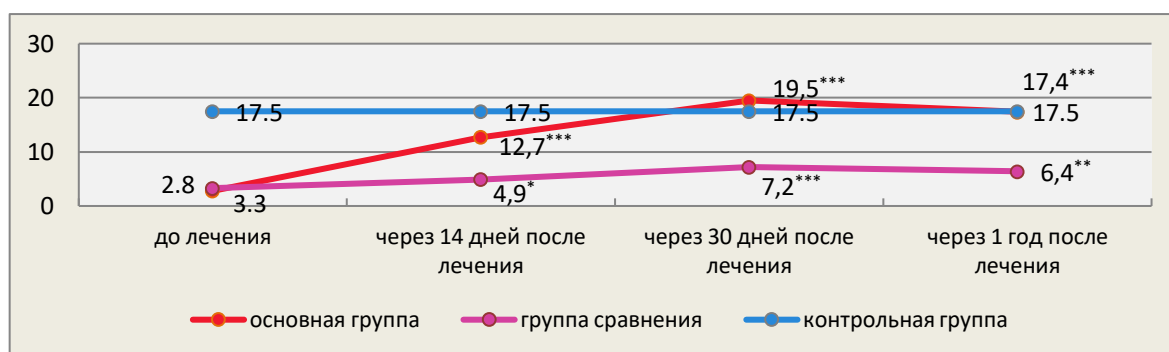


Рисунок 7 – Динамика изменений индекса АПИ в процессе лечения, ед

При анализе эффективности лечения по нормализации орального дисбиоза при ХК СОР на фоне ХП установлено, что в основной группе через 14 дней активность уреазы снизилась в 1,65 раза, активность лизоцима возросла в 1,69 раза ($p < 0,01$). У пациентов основной группы СД снизился в 1,90 раза ($p < 0,02$), что позволяет судить о положительном влиянии синбиотика «Мультифлора» на оральный дисбиоз и обосновывает его включение в комплекс лечения при ХП. Спустя 30 дней терапия в основной группе способствовала изменению биохимических показателей ротовой жидкости – дальнейшему снижению уреазы в 2,33 раза ($p < 0,05$) и повышению лизоцима в 1,83 раза ($p < 0,01$), практически приводя показатели, играющие важную роль в системе антимикробной защиты СОР, к значениям нормы. На основании этих данных рассчитанный СД продемонстрировал нормализацию состояния микробиоценоза СОР – снижение показателя в 3,47 раза ($p < 0,01$). Через 1 год после лечения активность уреазы снизилась в 2,0 раза ($p < 0,05$) и секреция лизоцима возросла в 1,89 раза ($p < 0,01$), оставаясь на высоком уровне, практически не отличаясь от показателей нормы. СД у пациентов данной категории снизился в 3,06 раза ($p < 0,01$), что свидетельствует о незначительном увеличении микробной обсемененности СОР (Рисунок 8, 9).

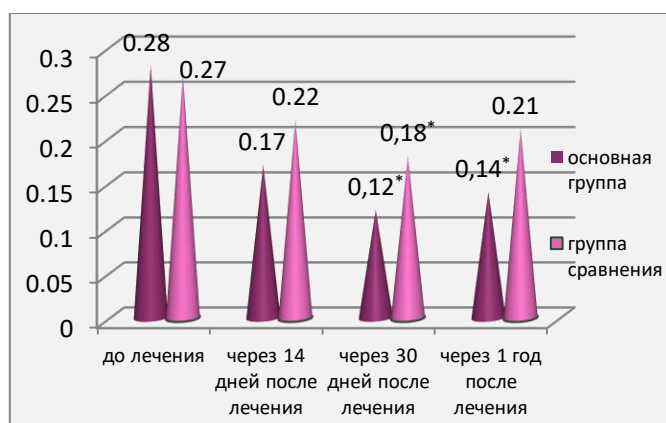


Рисунок 8 – Динамика изменений активности уреазы в процессе лечения, мк-кат/л

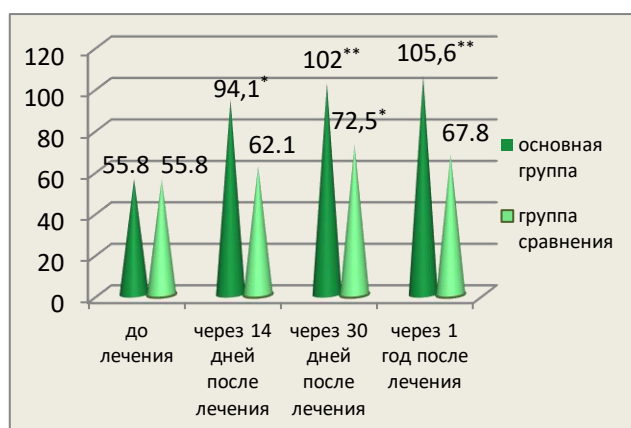


Рисунок 9 - Динамика изменений активности лизоцима в процессе лечения, ед/л

Базовое лечение в группе сравнения через 14 и 30 дней незначительно снизило уровень уреазы и усилило активность лизоцима ($p < 0,05$), но не возвратило оба показателя к норме, подтверждая наличие явлений орального дисбиоза. Рассчитанный СД снизился незначительно. Отдаленные результаты в данной группе выявили снижение активности уреазы, существенных изменений секреции лизоцима не наблюдалось. СД снижен с исходным состоянием в 1,28 раза, что позволяет говорить об ухудшении состояния местного иммунитета и усиленном росте условно-патогенной микрофлоры в СОР (Рисунок 10).

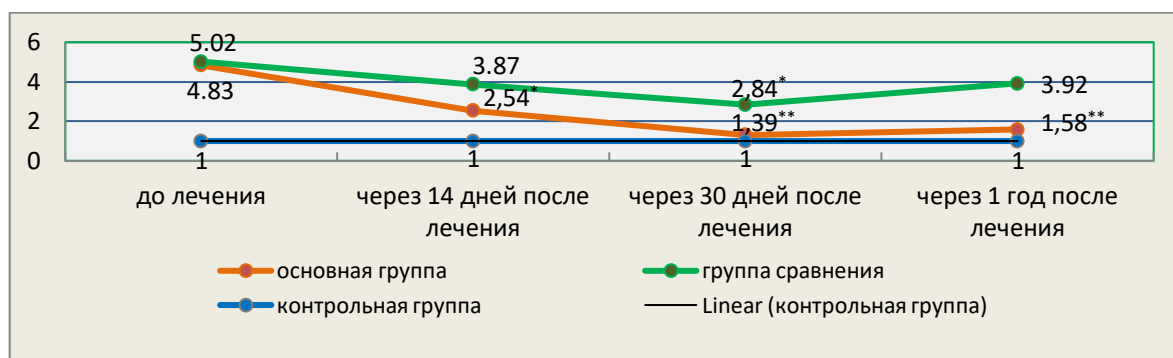


Рисунок 10 – Динамика изменений степени дисбиоза в процессе лечения

Анализ результатов микробиологических исследований микроскопии мазков со СОР выявил у всех пациентов с ХП грамположительные почкующиеся клетки округлой и овальной формы, характерные для дрожжеподобных грибов, а также наличие нитей мицелия.

Изучение влияния «Эноанта» на адгезию кандид к буккальным эпителиоцитам показало, что до добавления пищевого концентрата показатель адгезивной способности кандид составлял (ИА – $22,3 \pm 1,9$). Использование неразведенного «Эноанта» продемонстрировало снижение показателя до (ИА – $2,6 \pm 0,3$), а у разведенного в 5 раз до (ИА – $6,4 \pm 0,4$) ($p < 0,02$). Менее выраженным антиадгезивным эффектом обладал «Эноант» в разведении в 10 раз ($13,5 \pm 1,1$) ($p < 0,01$). Это доказывает, что пищевой концентрат в разведении 1:5 способен препятствовать адгезии грибов р. *Candida* на эпителиоцитах и снижает вероятность развития кандидозов СОР (Рисунок 11, 12).

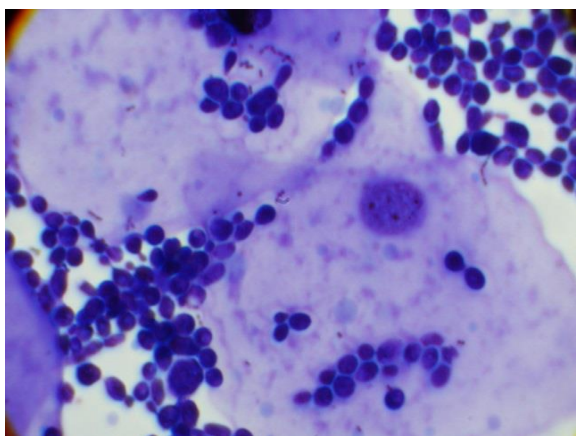


Рисунок 11 – Адгезия кандид на буккальном эпителии (ув. 100×10, окраска генцианвиолетом)

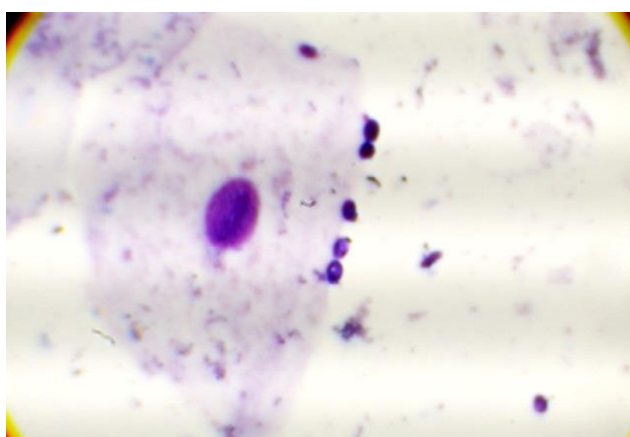


Рисунок 12 – Действие разведения концентрата «Эноант» 1:5 на адгезивные свойства грибов р. *Candida* (Ув. 100×10, окраска генцианвиолетом)

В ходе проведенных экспериментов исследования влияния «Эноанта» на формирование биопленок грибами р. *Candida* при внесении пищевого концентрата в разведениях 1:5 и 1:10 одновременно с культурой установлено его ингибирующее действие на процесс формирования биопленок – достоверное снижение биопленкообразования (в 2,2 и 2,5 раза, соответственно) по отношению к контролю ($p < 0,02$, $p < 0,01$).

При внесении «Эноанта» в разведениях 1:5 и 1:10 в частично сформированную (7 часов роста без концентрата) биоплёнку кандид ее плотность уменьшилась в 1,04 раза по сравнению с контрольным образцом, при этом результаты не были статистически достоверными – значимой разницы в концентрациях «Эноанта» не было выявлено.

На основании проведенных исследований установлено, что «Эноант» способен снижать процесс формирования и разрушать уже сформированные биопленки кандид, а также предупреждать формирование новых (Рисунок 13).

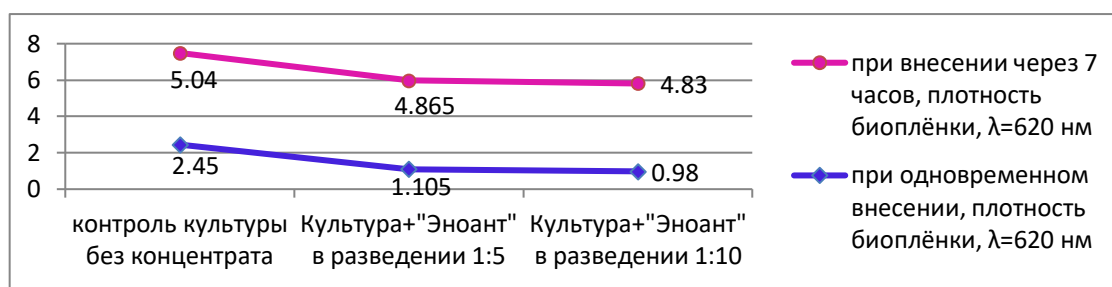


Рисунок 13 – Плотность биоплёнок при действии «Эноанта» в разведении 1:5 или 1:10 и контроль культуры без концентрата, нм

Учитывая способность грибов р. *Candida* обладать разной чувствительностью к противогрибковым средствам, нами было проведено изучение влияния на рост кандид пищевого концентрата «Эноант», содержащего полифенолы винограда (Рисунок 14).

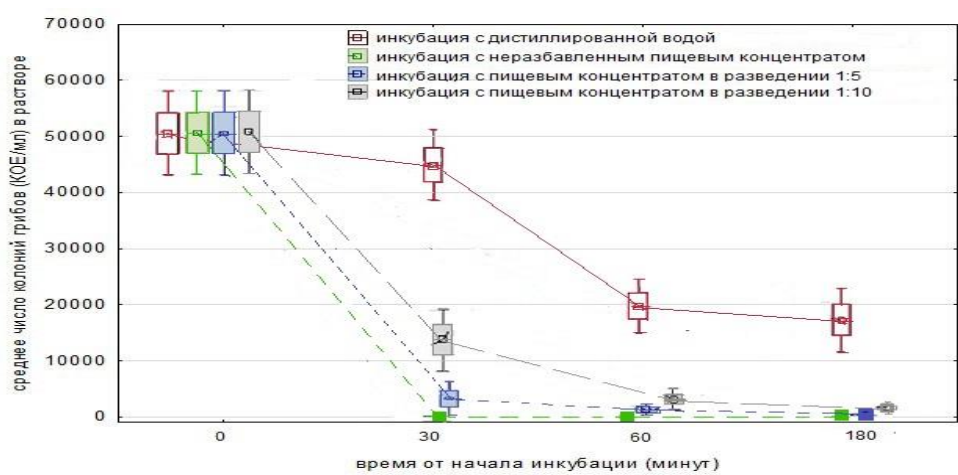


Рисунок 14 – Влияние концентрата «Эноант» на рост грибов р. *Candida*

На основании полученных результатов можно заключить, что применение «Эноанта» без разведения полностью подавляет рост грибов р. *Candida*, но способно оказывать раздражающее действие на СОР. Разведение концентрата 1:10 продемонстрировало значимое уменьшение числа колоний грибов, но не полное их подавление. Разведение 1:5 приводило к подавлению колоний грибов р. *Candida*, дальнейшего их роста не наблюдалось, поэтому является рекомендованным для выраженного терапевтического эффекта.

При бактериологическом исследовании отделяемого СОР у всех пациентов с ХП до проведения лечебно-профилактических мероприятий отмечался усиленный рост дрожжеподобных грибов р. *Candida* ($p < 0,01$). Полученные данные через 14 дней выявили постепенное снижение количества колоний грибов в основной группе ($p < 0,01$), наилучшие результаты элиминация грибов р. *Candida* были зафиксированы на 30 день исследований. Снижение микробной обсемененности кандидами сохранилось через 12 месяцев, что свидетельствует о выраженном противогрибковом эффекте и пролонгированном действии предложенного нами комплекса лечения. При этом у пациентов группы сравнения число колоний кандид снизилось незначительно, в отдаленные сроки терапии отмечался рост грибковой

микробиоты, что свидетельствует о высокой степени контаминации грибами р. *Candida* и устойчивости к препаратам базового лечения ($p < 0,01$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Количество грибов р. *Candida* у больных хроническим панкреатитом после лечения, КОЕ/мл ($M \pm m$)

№	Группы наблюдений	n	До лечения	Через 14 дней	Через 30 дней	Через 1 год
1.	Основная	46	$(4,2 \pm 0,64) \times 10^6$	$(2,4 \pm 0,44) \times 10^4$	$110 \pm 39^*$	$160 \pm 69^*$
2.	Сравнения	38	$(4,1 \pm 0,52) \times 10^6$	$(7,6 \pm 0,59) \times 10^4$	$1500 \pm 199^*$	$1800 \pm 259^*$

Примечание - * - $p < 0,01$ – достоверность отличий полученных данных по сравнению с исходным состоянием

Заключение. Таким образом, в качестве перспективных средств лечения и профилактики грибковых поражений СОР при хроническом заболевании ПЖ следует рассмотреть пищевой концентрат «Эноант» и синбиотик «Мультифлора», которые нормализуют патологические изменения в полости рта и предупреждают повторное возникновение кандидозов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки рта на фоне хронического панкреатита при проведении клинических исследований установлено: ухудшение гигиенического состояния в 1,92 раза, рост пробы Шиллера-Писарева в 2,06 раза, снижение скорости стимулированной саливации в 1,84 раза и нестимулированной саливации – в 2,09 раза, сдвиг рН в кислую сторону – снижение показателей в 1,24 раза.

2. Результатами бактериологического исследования у пациентов с хроническим панкреатитом доказан усиленный рост дрожжеподобных грибов рода *Candida* в полости рта до показателей $4,2 \times 10^6$ КОЕ/мл, что подтверждает диагноз хронический кандидоз слизистой оболочки рта. Выявлена способность грибов рода *Candida* in vitro к адгезии на эпителиоциты слизистых оболочек (ИА – $22,3 \pm 1,9$) и к образованию биопленок кандидами.

3. В ходе биохимического исследования нестимулированной ротовой жидкости у пациентов на фоне хронического панкреатита наблюдается значительное увеличение активности маркеров воспаления: эластазы в 3,45 раза и МДА в 1,87 раза; снижение антиоксидантного фермента каталазы в 3,5 раза; снижение индекса АПИ, отражающего значительные сдвиги антиоксидантно-прооксидантного баланса в 6,25 раза.

4. Доказано, что хронический панкреатит сопровождается существенными изменениями ферментативной активности ротовой жидкости – ростом показателя активности микробной обсемененности слизистой оболочки рта – уреазы в 2,55 раза, при одновременном снижении секреции фермента антимикробной защиты – лизоцима в 2,1 раза, возникает стойкое нарушение

микробиоценоза полости рта, степень дисбиоза увеличивается в 5,02 раза. Установлено, что оральный дисбиоз усугубляет течение и снижает эффективность лечения хронических кандидозов.

5. Применение предложенного нами комплекса лечебных мероприятий нормализует активность МДА, эластазы и каталазы, восстанавливает антиоксидантную защиту, способствует выраженному снижению уреазы и значительному усилению секреции лизоцима, нормализации орального микробиоценоза.

6. Установлено ингибирующее действие пищевого концентрата на рост, процесс формирования биопленок и адгезивные свойства грибов рода *Candida* in vitro. При бактериологическом исследовании отделяемого слизистой оболочки рта после применения «Эноанта» и «Мультифлоры» выявлена тенденция к уменьшению обсемененности грибами до значений, соответствующих нормофлоре (160 ± 69) КОЕ/мл, которая сохранялась на протяжении всего лечения.

7. Результаты клинико-лабораторных исследований в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения установлено, что разработанный нами лечебно-профилактический комплекс лечения хронического кандидоза слизистой оболочки рта при хроническом панкреатите обладает пролонгированным фунгицидным эффектом в отношении грибов рода *Candida*, выраженными антидисбиотическими свойствами, высокой антиоксидантной активностью, оказывает стимулирующее действие на функциональную активность слюнных желез и нормализацию кислотно-щелочного баланса. Данный комплекс может быть рекомендован к назначению для лечения и профилактики рецидивов кандидозов слизистой оболочки рта на фоне хронического панкреатита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с кандидозами слизистой оболочки рта необходимо учитывать наличие общесоматической патологии, которая способствует возникновению грибковых инфекций в полости рта и снижает эффективность лечения.

2. Определение скорости слюноотделения и изменений pH ротовой жидкости может служить критерием, подтверждающим наличие клинических проявлений заболевания.

3. Изучение биохимических и микробиологических показателей ротовой жидкости, выявление нарушений микробиоценоза является необходимым при диагностике кандидной инфекции слизистой рта.

4. Пациентам, принимающим препараты для лечения грибковых поражений слизистой оболочки рта на фоне хронического панкреатита, необходимо назначать про- и пребиотики, обладающих фунгицидным действием.

5. Для эффективности лечения хронических кандидозов слизистой оболочки рта рекомендовано применять пищевой концентрат «Эноант» в разведении 1:5 (прием внутрь и в виде полосканий рта) и синбиотик

«Мультифлора» по 2 капсулы в день в течение 1 месяца. Для дальнейшей профилактики лечения кандидозов слизистой полости рта курс рекомендовано повторить через 6 месяцев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Романенко, И. Г. Изменения слизистой оболочки полости рта при панкреатитах / И. Г. Романенко, Я. А. Лавровская // Матеріали ювілейної IV міжнародної конференції країн СНД «Стоматологічне здоров'я загальносоматичний статус людини» : 10–12 листопада 2011 р., м. Київ // Современная стоматология. – 2011. – № 5(59). – Киев. – С. 110.

2. Лавровская, Я. А. Изучение активности каталазы слюны для оценки состояния антиоксидантных систем у больных с хроническим панкреатитом / И. Г. Романенко, Я. А. Лавровская // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Місце та роль медицини в ХХІ ст.» : 30-31 березня 2012. – Одеса. – С. 36.

3. Лавровская, Я. А. Изучение изменений микробиоценоза полости рта при хроническом панкреатите / И. Г. Романенко, Я. А. Лавровская // Материалы открытой научно-практической конференции «Человек и микроорганизмы – параллельные миры», посвященной 125-летию со дня основания Института микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова НАМН Украины : 19 апреля 2012, Симферополь // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – Т. 2, № 1-2 (5-6). – С. 191.

4. Романенко, И. Г. Изучение состояния антиоксидантно-прооксидантной системы слизистой оболочки полости рта у больных хроническим панкреатитом / И. Г. Романенко, Я. А. Лавровская // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві». – Південна фундація медицини : 1-2 лютого 2013. – Одеса. – С. 40 - 42.

5. Романенко, И. Г. Определение активности лизоцима ротовой жидкости как показателя антимикробной защиты у больных хроническим панкреатитом / И. Г. Романенко, Я. А. Лавровская // V Стоматологічний міжнародний конгрес «Клінічна пародонтологія – погляд у майбутнє» : 11-12 квітня 2013, Київ // Новини стоматології. – 2013. – № 2 (75). – С. 11- 12.

6. Романенко, И. Г. Изучение уровня маркеров воспаления ротовой жидкости у больных хроническим панкреатитом / И. Г. Романенко, А. П. Левицкий, Я. А. Лавровская // Вісник стоматології. – 2013.– № 4 (85).– С. 76-79.

7. Лавровская, Я. А. Изучение показателей микробной обсемененности и антимикробной защиты слизистой оболочки полости рта у больных хроническим панкреатитом / Я. А. Лавровская, И. Г. Романенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17, № 2 (66). – С. 87 - 89.

8. А. с. 56575 Украина. Метод диагностики воспалительных процессов слизистой оболочки полости рта у больных хроническим панкреатитом /

Лавровська Я. А., Лавровська О. М., Придатко І. С. Україна. – № 56904; Заявл. 23. 07. 14; Опубл. 22. 09. 14. – 2 с.

9. Романенко, И. Г. Особенности проявления хронического панкреатита у стоматологических больных / И. Г. Романенко, Я. А. Лавровская, О. М. Лавровская // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 7-5 (38). – С. 49-51.

10. Лавровская, Я. А. Особенности течения заболеваний слизистой оболочки полости рта на фоне хронического панкреатита (обзор литературы) / Я. А. Лавровская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 3 (51). – С. 18-22.

11. Лавровская, Я. А. Кандидоз слизистой оболочки рта при дисбиотических изменениях / Я. А. Лавровская, И. Г. Романенко, О. М. Лавровская, И. С. Придатко // Крымский терапевтический журнал. – 2017. – №3(34). – С. 27-30.

12. Лавровская, Я. А. Биохимические маркеры воспаления слизистой оболочки полости рта у пациентов с хроническим панкреатитом / Я. А. Лавровская, И. Г. Романенко, О. М. Лавровская // Стоматология. – 2017. – Т. 95, № 6-2. – С. 12.

13. Особенности лечения кандидозов слизистой оболочки полости рта на фоне хронического панкреатита / Я. А. Лавровская [и др.] // Успехи медицинской микологии. – 2018. – Т. 18. – С. 329-331.

14. Лавровская, Я. А. Влияние пищевого концентрата «Эноант» и синбиотики «Мультифлора» на активность фермента эластазы в ротовой жидкости у больных хроническим панкреатитом / Я. А. Лавровская // Актуальные вопросы медицинской профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний : сборник статей международной научно-практической конференции 2-й кафедры терапевтической стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» : 17 мая 2019. – Минск. – С. 72-74.

15. Лавровская, Я. А. Коррекция антиоксидантной защиты слизистой оболочки рта при хроническом панкреатите / Я. А. Лавровская, И. Г. Романенко, О. М. Лавровская // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 274-279.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПИ	– антиоксидантно-прооксидантный индекс
ИА	– индекс адгезии
КОЕ	– колониеобразующие единицы
МДА	– малоновый диальдегид
ПЖ	– поджелудочная железа
СОР	– слизистая оболочка рта
СД	– степень дисбиоза
ХК	– хронический кандидоз
ХП	– хронический панкреатит