

Н.О. Савичук

## Пробіотикотерапія хронічного кандидозу порожнини рота у дітей

Інститут стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

**Мета:** розробка високоефективного протирецидивного методу лікування пацієнтів з хронічним кандидозом порожнини рота (ХКПР).

**Пацієнти і методи.** Під клінічним спостереженням знаходилась 41 дитина віком 13–15 років (19 хлопчиків, 22 дівчаток) з ХКПР. Діагноз верифікували на підставі даних анамнезу, клінічного і лабораторного обстеження у динаміці. Місцеве лікування передбачало гігієнічну обробку слизової оболонки порожнини рота з використанням 0,1% розчину етонію 3–4 рази на день, через 30–40 хвилин після їжі. До складу комплексного лікування включали пробіотик, що містить *V. subtilis* і *V. licheniformis* (Біоспорин), курсом 7–10 днів, залежно від важкості захворювання.

**Результати.** За даними мікологічних досліджень, через 14 днів після лікування елімінація грибів роду *Candida* з поверхні слизової оболонки порожнини рота зафіксована у 95,1% випадків. Позитивний ефект терапії впродовж шести місяців зберігався у 87,7% дітей; частота рецидивів складала 9,75%. На тлі застосування препарату відбулося відновлення мікроекосистеми порожнини рота за рахунок зменшення частоти виявлення умовно-патогенних бактерій — традиційних асоціантів грибів роду *Candida* та відновлення *Str. salivarius*.

**Висновки.** Застосування Біоспорину у складі комплексного лікування дітей з ХК ПР є високоефективним та приєє елімінації збудників захворювання, але й відновленню нормобіоценозу порожнини рота.

**Ключові слова:** хронічний кандидоз порожнини рота, пробіотики, мікроекосистема порожнини рота.

### Вступ

Проблема профілактики та лікування захворювань, що спричиняються грибами роду *Candida*, залишається актуальною для практичних лікарів різних спеціальностей. У стоматологічній практиці кандидози реєструються у формі гострих та хронічних форм ураження у дітей з перших днів життя та у дорослих. Підрунтам для виникнення кандидозу є пригнічення місцевого та загального імунітету та стійкі порушення системи колонізаційної резистентності слизових оболонок, хронічні захворювання, насамперед ендокринної системи, тощо [5,6].

Зростання питомої ваги важких атипичних клінічних форм уражень з ризиком дисемінації кандидозу, резистентність збудників до традиційної терапії обумовлюють актуальність подальшого вивчення головних патогенетичних механізмів виникнення захворювання та необхідність створення ефективних методів профілактики і протирецидивної терапії [4–6].

У структурі стоматологічних захворювань збільшується питома вага інфекційних та інфекційно-алергічних уражень, що спричиняються асоціацією збудників, до складу яких входять гриби роду *Candida*. Ураження слизової оболонки порожнини рота, губ і шкіри навколоротової ділянки є найпоширенішими і доступними для діагностування клінічними проявами інфекції.

У формуванні кандидозу порожнини рота суттєва роль належить порушенню мікроекосистеми порожнини рота різного ступеня (формуванню дисбіозу). Особливістю функціонування мікроекосистемних асоціацій, до складу яких входять гриби роду *Candida*, є формування синергічних взаємозв'язків, що підвищують спільну здатність асоціації протистояти лікуванню та відтворюватись після завершення терапії. Саме тому **метою** нашого дослідження стала розробка високоефективного протирецидивного методу лікування пацієнтів з хронічним кандидозом порожнини рота (ХКПР) з урахуванням впливу на асоціації грибів роду *Candida* з умовно-патогенними бактеріями.

### Матеріал і методи дослідження

Під клінічним спостереженням знаходилась 41 дитина віком 13–15 років (19 хлопчиків, 22 дівчаток) з діагнозом «Хронічний кандидоз порожнини рота». Клініко-лабораторні дослідження проводили з урахуванням вимог Гельсінської декларації Міжнародної асоціації для лікарів з проведення біометричних досліджень на людях.

Діагноз ХК ПР верифікували на підставі даних анамнезу, клінічного і лабораторного обстеження у динаміці з використанням чинної класифікації.

Лабораторний комплекс діагностичних методів верифікації діагнозу включав цитологічні та мікологічні дослідження. Вивчення біологічного матеріалу на наявність грибів роду *Candida* здійснювали у кілька етапів, які включали забір матеріалу від хворих, мікроскопічне і мікологічне дослідження. Забір матеріалу для цитологічного дослідження, його фарбування і оцінку проводили за традиційними методиками. При цитологічній діагностиці кандидозу враховували головні характеристики життєдіяльності грибів роду *Candida* у поєднанні з кількісним та якісним складом клітин епітелію та інших клітинних елементів. Мікологічні методи дослідження використовували для підтвердження діагнозу кандидозу слизової оболонки порожнини рота і кишечника на підставі виділення культури гриба, її ідентифікації, вивчення видової приналежності грибів роду *Candida*, їх асоціацій з іншими мікроорганізмами. Кількість мікроорганізмів виражали в lg абсолютних чисел на 1 мл (г) досліджуваного матеріалу (lg КУО/мл).

Вирішальними факторами при диференційній діагностиці кандидозу від кандидоносійства вважали: наявність характерних клінічних ознак захворювання; виявлення у цитологічних препаратах ознак інвазивності; діагностування культуральними методами значної (понад 3 lg КУО/мл) кількості колоній грибів роду *Candida* на слизовій оболонці порожнини рота і кишечника (у динаміці спостереження).

Діагноз середньоважкої форми ХК ПР верифікували на підставі наявності в анамнезі даних про перенесену

гостру форму ураження слизової оболонки порожнини рота (СОПР) і губ з наступними рецидивами захворювання; результатів клінічного обстеження з урахуванням відносно стабільного перебігу захворювання; високої (3–5 IgKУО/мл) масивності вегетуючої популяції грибів роду *Candida*; ознак інвазивності грибів роду *Candida* у цитологічних препаратах. Діагноз тяжкої форми ХК ПР верифікували на підставі наявності в анамнезі даних про перенесену гостру форму кандидозу ПР з наступними частими чи безперервними рецидивами і неухильним прогресуванням процесу; масивним (4–6 IgKУО/мл і більше) обміненіям СОПР; ознак інвазивності грибів роду *Candida* у цитологічних препаратах.

На підставі сучасних уявлень про патогенетичні механізми розвитку ХКПР, виділили такі головні напрямки терапії захворювання: ерадикація грибів роду *Candida* з поверхні СОПР та інших можливих ділянок ураження; зменшення ролі мікотичної сенсibiliзації; подолання неадекватного стереотипу імунної відповіді; відновлення нормального мікробіоценозу СОПР і кишечника; корекція метаболічних порушень; усунення чи зменшення впливу несприятливих факторів і нормалізація порушень гомеостазу, які сприяють розвитку захворювання.

З метою ерадикації грибів роду *Candida* з поверхні СОПР та інших можливих ділянок ураження та відновлення нормального мікробіоценозу СОПР і кишечника до складу комплексного лікування включали пробіотик, що містить *B. subtilis* і *B. licheniformis* (Біоспорин). Препарат використовували по 1 дозі двічі на день, до їжі. Препарат попередньо розчиняли в 5 мл кип'яченої води кімнатної температури. При використанні розчин утримували у порожнині рота 2–3 хвилини і ковтали. Інтервал між використанням Біоспорину та вживанням їжі становив не менше 30 хвилин. Тривалість застосування становила 7–10 днів, залежно від ступеня тяжкості ХК ПР.

У складі пробіотика Біоспорину містяться висушені штами аеробних сапрофітів роду *Bacillus*: *B. subtilis* і *B. licheniformis*, що виявляють антагоністичну активність відносно ряду умовно-патогенних та окремих патогенних мікроорганізмів (*Campylobacter*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, ентеропатогенних *E. coli*, золотистого стафілокока, грибів роду *Candida*). Антагоністичні властивості баціл обумовлені продукцією пептидів з антибіотичними властивостями і ферментів, що сприяє підвищенню кислотності середовища та несприятливо позначається на патогенних видах. Препарат може пригнічувати життєдіяльність антибіотикорезистентних штамів. Біоспорин має пози-

тивний вплив на імунну систему за рахунок стимулювання синтезу імуноглобулінів, активації макрофагів, сприяння продукції лізоциму.

Місцеве лікування передбачало гігієнічну обробку слизової оболонки порожнини рота з використанням 0,1% розчину етонію 3–4 рази на день, через 30–40 хвилин після їжі.

Комплекс лікувально-профілактичних заходів включав:

- навчання раціональній гігієні порожнини рота;
- вибір засобів стоматологічної гігієни з урахуванням індивідуальних факторів ризику формування та прогресування стоматологічних захворювань;
- рекомендації щодо заміни зубної щітки;
- стоматологічну санацію;
- рекомендації щодо необхідності збалансованого харчування з урахуванням потреби у нутрієнтах, зменшення кількості простих і швидких вуглеводів та вживання вуглеводів між прийомами їжі.

### Результати дослідження та їх обговорення

До початку лікування у всіх обстежених дітей були виявлені гриби роду *Candida* у великій кількості (6,35±0,80 КУО/мл) на слизовій оболонці порожнини рота, а також асоціації умовно-патогенних бактерій. До складу асоціацій з найвищою імовірністю входили *St. aureus* (46,3%; 3,64±0,22 КУО/мл) та *E. coli* (7,31%; 5,52±0,82 КУО/мл). Згідно з класифікацією [1,2], виявлені субкомпенсовані порушення колонізаційної резистентності порожнини рота (табл.).

Через 14 днів після проведеного лікування встановлено позитивну динаміку мікробіологічних показників. Найближчі позитивні результати включали зменшення частоти виявлення грибів роду *Candida* зі 100% до 4,88%, а кількісних показників обміненіям — з 6,35±0,80 КУО/мл до 3,00±0,30 (p≤0,05). Також відбулося зменшення частоти виявлення та кількісних показників обміненіям *St. aureus* (з 46,3% до 12,3%; з 3,64±0,22 КУО/мл до 3,30±0,30 КУО/мл). Такі умовно-патогенні бактерії, як *Str. haemoliticus*, *St. epidermidis*, *Kl. pneumonia*, *E. coli*, *Ent. cloacae*, *Ps. aeruginosa*, після лікування не висівались.

Через шість місяців після лікування гриби роду *Candida* висівались зі слизової оболонки 12,3% дітей у кількості 3,55±0,31 КУО/мл, а кількість умовно-патогенних бактерій не збільшувалась.

Позитивний вплив лікування на стан мікробіоценозу порожнини рота підтверджується відновленням *Str. salivarius* у всіх обстежених дітей вже через 14 днів після

Таблиця

Стан мікробіоценозу слизової оболонки порожнини рота дітей з хронічним кандидозом порожнини рота (n=41)

Рід (вид) мікроорганізмів	До лікування		Через 14 днів після лікування		Через 6 місяців після лікування	
	част. (%)	кількість IgKУО/мл	част. (%)	кількість IgKУО/мл	част. (%)	кількість IgKУО/мл
<i>Str. salivarius</i>	26,8	2,75±0,10	100*	4,44±0,14*	100	5,05±0,53*
<i>Str. haemolit.</i>	2,45	5,00±0,00				
<i>St. aureus</i>	46,3	3,64±0,22	12,3	3,30±0,30	4,88	3,00±0,30
<i>St. epidermid</i>	2,45	4,00±0,00	–	–	–	–
<i>Kl. pneumon</i>	2,45	4,00±0,00	–	–	–	–
<i>E. coli</i>	7,31	5,52±0,82	–	–	–	–
<i>Ent. cloacae</i>	2,45	5,00±0,500	–	–	–	–
<i>Ps. aerug.</i>	2,45	3,00±0,00	–	–	–	–
<i>Candida</i>	100	6,35±0,80	4,88	3,00±0,30*	12,3	3,55±0,31*
<i>Neiseria</i>	2,45	4,00±0,00	–	–	–	–

Примітка: \* — достовірність різниці з показниками до лікування (p<0,05).

лікування (100%;  $4,44 \pm 0,14$  КУО/мл) зі збереженням позитивної динаміки впродовж наступних шести місяців (100%;  $5,05 \pm 0,53$  КУ $5,05 \pm 0,53$ О/мл). Як зазначають дослідники, відновлення кількісних показників *Str. salivarius* є позитивним прогностичним критерієм [7,8]. *Str. salivarius* складає основу нормоценозу першого порядку у порожнині рота, що визначає стабільність мікроекології порожнини рота [3]. Таким чином, зростання частоти виявлення і кількісних показників *Str. salivarius* у порожнині рота є позитивною прогностичною ознакою стосовно зменшення імовірності рецидиву кандидозу.

Результати мікробіологічних досліджень підтвержені даними клінічного динамічного спостереження. Прояви рецидиву кандидозу порожнини рота впродовж шести місяців після лікування були виявлені у чотирьох (9,75%) дітей.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Савичук Н. О. Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота (Ч. 1) / Н. О. Савичук // Совр. стоматол. — 2011. — № 2. — С. 66—72.
2. Савичук Н. О. Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота — сучасні підходи до корекції (Ч. 2) / Н. О. Савичук // Совр. стоматол. — 2011. — № 3. — С. 87—91.
3. Томников А. Ю. Микрофлора полости рта / А. Ю. Томников, В. И. Корженевич. — ?, 1996. — 19 с.
4. Candida and invasive candidiasis: back to basics / Lim C. S.— Y., R. Rosli, H. F. Seow, P. P. Chong // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. — 2012. — Vol. 31, Issue 1. — P. 21—31.
5. Cannon R. D. Chaffin Colonization is a Crucial Factor in Oral Candidiasis / R. D., Cannon, W. LaJean // Journal of Dental Education. — 2001. — Vol. 65, № 8. — P. 785—787.
6. Cannon R. D. Oral colonization by *Candida albicans* / R. D. Cannon, W. L. Chaffin // Crit. Rev. Oral Biol. Med. — 1999. — Vol. 10. — P. 359—83.
7. Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the In Vitro Growth of *Candida albicans* and Its Protective Effect in an Oral Candidiasis Model / Fiedler T., Catur Riani, Dirk Koczan [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2012. — Vol. 78, № 7. — P. 2190—2199.
8. Podbielski A. Protective Mechanisms of Respiratory Tract *Streptococci* against *Streptococcus pyogenes* Biofilm Formation and Epithelial Cell Infection / A. Podbielski // Appl. Environ. Microbiol. February. — 2013. — Vol. 79, № 4. — P. 1265—1276.

### Пробиотикотерапия хронического кандидоза полости рта у детей

**Н.О. Савичук**

Институт стоматологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

**Цель:** разработка высокоэффективного противорецидивного метода лечения пациентов с хроническим кандидозом полости рта (ХКПР).

**Пациенты и методы.** Под клиническим наблюдением находился 41 ребенок в возрасте 13–15 лет (19 мальчиков, 22 девочки) с ХКПР. Диагноз верифицировали на основании данных анамнеза, клинического и лабораторного обследования в динамике. В состав комплексного лечения включали пробиотик, содержащий *B. subtilis* и *B. licheniformis* (Биоспорин), курсом 7–10 дней, в зависимости от тяжести заболевания.

**Результаты.** По данным микологических исследований, через 14 дней после лечения элиминация грибов рода *Candida* с поверхности слизистой оболочки полости рта зафиксирована в 95,1% случаев. Положительный эффект терапии в течение шести месяцев сохранялся у 87,7% детей; частота рецидивов составила 9,75%. На фоне применения препарата произошло восстановление микроэкологии полости рта за счет уменьшения частоты выявления условно-патогенных бактерий — традиционных ассоциантов грибов рода *Candida* и восстановления *Str. salivarius*.

**Выводы.** Применение Биоспорина в составе комплексного лечения детей с ХКПР является высокоэффективным и способствует не только элиминации возбудителей заболевания, но и восстановлению нормобиоценоза полости рта.

**Ключевые слова:** хронический кандидоз полости рта, пробиотики, микроэкология полости рта.

### Probiotic therapy of chronic oral candidiasis in children

**N.O. Savichuk**

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Institute of Dentistry Kiev, Ukraine

**Objective:** The development of a highly efficient anti-relapsing method of treatment in patients with chronic oral candidiasis (COC).

**Patients and methods.** A total of 41 children with COC in the age 13–15 years (19 boys, 22 girls) were under clinical observation. The diagnosis was verified on the base of history card, clinical and laboratory examination in dynamics. To the complex treatment was included probiotic containing *B. subtilis* and *B. licheniformis* (Biosporin) by the course of 7–10 days, depending on the severity of the disease.

According to the data of mycological researches, after 14 days of treatment the elimination of *Candida* from the surface of the oral mucosa was marked in 95.1 % of cases. The positive effect from the six months therapy was maintained in 87.7 % of children; recurrence rate was 9.75%. In the setting of preparation application was found restoration of the microecology of the oral cavity by reducing the frequency of occurrence of opportunistic bacteria — of traditional *Candida* associants and restoration of *Str. salivarius*.

**Conclusions.** Application of Biosporin in the complex treatment of children with COC is highly effective and contributes not only to the elimination of pathogens, but also to restoration of normobiocenosis of oral cavity.

**Key words:** chronic oral candidiasis, probiotics, microecology, oral cavity.

### Сведения об авторах:

**Савичук Наталья Олеговна** — д.мед.н., проф., зав. каф. стоматологии детского возраста НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 20.03.2014 г.