

ХРОНІЧНИЙ КАНДИДОЗ ПОРОЖНИНИ РОТА, ГУБ ТА ЯЗИКА

Н.О. Савичук,
професор, д-р мед. наук,
завідувач кафедри стоматології дитячого віку
НМАПО ім. П.Л. Шупика

Кандидоз порожнини рота — одна із форм грибкової інфекції, що спричиняється грибами роду *Candida*, може уражати слизову оболонку порожнини рота, протікає в гострій і хронічній формах.

Медична допомога хворим на кандидоз здійснюється згідно із:

- Протоколом надання медичної допомоги «Кандидози слизової оболонки порожнини рота; гострий перебіг; хронічний перебіг» (за спеціальністю «дитяча стоматологія»), «Кандидоз слизової оболонки порожнини рота. Терапевтична стоматологія», затвердженим Наказом МОЗ України № 566 від 23.11.2004 р.;
- Протоколом надання медичної допомоги хворим на кандидоз (за спеціальністю «дерматовенерологія»), затвердженим Наказом МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р.;
- Медико-економічними критеріями надання стоматологічної допомоги. Терапевтична стоматологія. Кандидоз слизової оболонки порожнини рота, затвердженим Наказом МОЗ України № 305 від 22.11.2000 р.;
- Нормативами надання медичної допомоги. Дерматовенерологія. Кандидоз іншої локалізації, затвердженим наказом МОЗ України від 28.12.2002 р. № 507.

Етіологія. Епідеміологія та патогенез. Збудники кандидозної інфекції — дріжджоподібні гриби роду *Candida* відносяться до класу недосконалих грибів. Даний рід грибів ділиться на 30 видів із шістьма варіантами. Найбільш патогенними для людини є види *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*.

Епідеміологія. Гриби роду *Candida* значно поширені в навколишньому середовищі, виявляються в повітрі, у ґрунті, на поверхні овочів і фруктів, у м'ясі, молочних продуктах, кондитерських виробах. До кандидозних інфекцій схильні як люди, так і тварини.

Джерелом інфекції є хворі на кандидоз і його носії. Основними шляхами передачі кандидозу є контактний, повітряно-крапельний, а також через інфіковані предмети та продукти харчування, внутрішньоутробний і при проходженні через родові шляхи. Існують вікові передумови для виникнення захворювання. Найбільш схильні до кандидозної інфекції слизових оболонок і шкіри новонароджені, особливо недоношені діти.

Поширеність носійства грибів роду *Candida* серед людей становить 50–70 %, а серед дітей досягає 80 %. Слід зазначити, що результати клініко-лабораторного обстеження, проведеного Ребровою Р.Н. (1989) у групі здорових людей, дозволили зробити висновок, що тільки у 5 % з них на слизових оболонках виявляються гриби роду *Candida*. Причому повторні мікологічні дослідження були позитивними тільки в 0,5 % випадків. Результати дослідження дозволили зробити висновок, що хронічне носійство грибів у здорових людей не виникає, а можливо, тільки їх транзиторне перебування на слизових оболонках упродовж короткого проміжку часу.

Патогенез захворювання включає формування надмірної грибкової колонізації на тлі пригнічення місцевого та загального імунітету (рис. 1).

Верифікація діагнозу здійснюється на підставі аналізу даних епідеміологічного анамнезу, анамнезу розвитку захворювання, результатів клінічного й лабораторного обстеження.

Дані епідеміологічного анамнезу: контактування з пацієнтами з ознаками рецидиву чи хронічного носійства кандидо-інфекції (наявність у матері перед пологами кандидозного вульвовагініту з наступним виникненням гострої форми кандидозу; порушення правил гігієни догляду за дитиною (“обсмоктування” сосок особами, які доглядають за дитиною, перед введенням у рот дитині; недостатня стерилізація пляшечок, сосок і пустишок, які використовуються для годування дитини; можливі скарги на рецидиви кандидо-інфекції, диспепсії, періоди відставання в наборі маси тіла, прийом антибактеріальних препаратів, ендокринні розлади, перенесені важкі форми інфекційних уражень, ВІЛ-інфекція).

Дані анамнезу розвитку захворювання та клінічного обстеження: наявність характерної для хронічного кандидозу порожнини рота (ХК ПР) динаміки та клінічних проявів захворювання — наявність в анамнезі даних про перенесену молочницю, скарги на періодичну сухість у роті, поява катарально-ерозивних явищ СОПР, червоної облямівки, заїдів; відставання в наборі маси тіла протягом першого року життя, антибіотикотерапія, у першу чергу багаторазова; поява клінічних маркерів чи лабораторно підтверджених даних про формування ендокринопатій.

КЛІНІЧНИЙ СИМПТОМОКОМПЛЕКС У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

Ступінь тяжкості захворювання визначають на підставі частоти рецидивів ХК ПР і можливої залученості в патологічний процес інших органів і систем.

Легка форма — незначні порушення харчування; відсутність ознак диспепсії та порушень у фізіологічно відповідному наборі маси тіла; наявність локалізованих

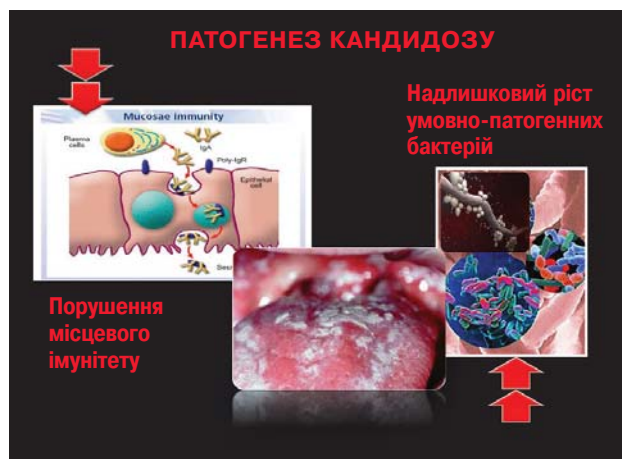


Рис. 1. Патогенез кандидозу порожнини рота.

ерозивних поверхонь, укритих білим чи біло-сірим нальотом на обмежених ділянках; рідко — ознаки кандидо-алергії, наявність клініко-лабораторних маркерів ураження інших органів і систем, обтяженість анамнезу пре-, анте-, інтра- й постнатальних періодів розвитку дитини; відсутність даних анамнезу про використання антибактеріальних препаратів, гормональних середників тощо.

Середньотяжка форма — порушення харчування середньої тяжкості; ознаки диспепсії й порушень у фізіологічно відповідному наборі маси тіла; наявність ерозивних поверхонь, укритих білим чи біло-сірим нальотом, чи бляшок на обмежених ділянках, загальна площа яких не перевищує 1/3 площі СОПР; рідко — ознаки кандидо-алергії, наявність клініко-лабораторних маркерів ураження інших органів і систем, обтяженість анамнезу пре-, анте-, інтра- й постнатальних періодів розвитку дитини; наявність даних про використання антибактеріальних препаратів, гормональних середників тощо.

Тяжка форма — виражені порушення харчування, пов'язані з інтоксикаційною анорексією; поява виражених ознак диспепсії (нетривалого проносу з наступним закрепом, зригування, блювання) і значущих порушень у фізіологічно відповідному наборі маси тіла; наявність ерозивних поверхонь, укритих білим чи біло-сірим нальотом на ділянках, загальна площа яких перевищує 1/3 площі СОПР; можлива наявність ознак кандидо-алергії, клініко-лабораторних маркерів ураження інших органів і систем, обтяженість анамнезу пре-, анте-, інтра- й постнатальних періодів розвитку дитини; наявність даних анамнезу про використання антибактеріальних препаратів або про наявність важких загальносоматичних захворювань (ВІЛ-інфекція, автоімунні ураження, кандидо-ендокринний синдром).

Гострі та хронічні форми кандидозу порожнини рота можуть бути клінічними маркерами дисемінованих і генералізованих форм кандиди-інфекції. Однією з поширених форм дисемінованого кандидозу в дітей грудного віку є гострий кандидоз порожнини рота, що поєднується з пелюшковим дерматитом. Пелюшковий дерматит проявляється ураженням шкіри в альтернативній ділянці, між'ягодичних і пахово-стегнових складках, можливе поширення процесу на шкіру внутрішньої й задньої поверхні стегон, статевих органів, сідниць і живота.

Лабораторний етап верифікації діагнозу:

- дослідження поверхні елементів ураження для виявлення вегетуючих клітин (інвазивних форм грибів роду *Candida*);
- ПЛР з елементів ураження грибами роду *Candida* (результати дослідження отримують протягом 1–24-х годин);
- альтернативні методи дослідження — мікологічні дослідження поверхні елементів ураження шляхом засіву матеріалу, взятого з елементів ураження тампоном (КУО/мл) чи диском (КУО/мм²) (результати дослідження отримують протягом 5–7-и днів) з наступним повторним мікологічним обстеженням через 2–3 тижні;
- додаткові методи дослідження — мікробіологічні дослідження поверхні елементів ураження, інтактної СОПР і кишечнику для з'ясування характеру мікробіоценозу та виявлення можливих асоціантів.

Диференційна діагностика з інвазивними формами дисбіозу СОПР.

Принципи лікування кандидозу порожнини рота

Головними принципами лікування дітей із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота кандидозної етіології є:

1. Урахування значущості та шляхів усунення факторів ризику виникнення та прогресування захворювання.
2. Характер антимікотичної терапії (локальної або системної) у період клінічних проявів, чутливість грибів до певного виду препарату, схема призначення, тривалість застосування.
3. Тактика протирецидивної (підтримуючої) терапії.
4. Обсяг і напрями тактики імунотерапії.
5. Клініко-лабораторний моніторинг ефективності лікування.

Слід зазначити, що вибір тактики лікування кандидозу порожнини рота визначається рядом особливостей:

- 1) ураження порожнини рота доступні для огляду без застосування спеціальної техніки, тобто їх можна оцінити візуально;
- 2) при ураженні порожнини рота високий ризик залучення до патологічного процесу інших слизових оболонок (у першу чергу травних шляхів), червоної облямівки губ і шкіри;
- 3) ділянки ураження в порожнині рота доступні для локального застосування протигрибкових препаратів;
- 4) візуальна («на око») аплікація антимікотичних препаратів у формі мазі/гелю не гарантує повного знищення грибів роду *Candida*, а зниження концентрації препарату по периферії оброблених ділянок значно підвищує ризик формування резистентних штамів;
- 5) локальне й/або системне використання антимікотичних препаратів не вирішує найважливішу проблему патогенезу захворювання — порушення колонізаційної резистентності.

Лікування пацієнтів з легкою формою хронічного кандидозу порожнини рота

Перший етап — у період загострення (амбулаторний):

- 1) здійснення заходів для нормалізації санітарно-гігієнічних норм наглядю за дитиною;
- 2) призначення препарату «Ентерол» по одному пакету два рази на день протягом 14-ти днів (з утриманням у порожнині рота 3–4 хв);
- 3) оброблення СОПР дитини (слабким — 1/4–1/3 ч. л. соди на 0,5 склянки кип'яченої води; 0,1 % розчин етонію) 3–4 рази на день після їжі.

Другий етап — у період реконвалесценції (амбулаторний):

- 1) відновлення колонізаційної резистентності шляхом призначення імунотерапії бактеріального походження — Імудон по 2 табл. 3–4 рази на день упродовж 10–14-ти днів;
- 2) дієтотерапія, корекція харчування.

Лікування пацієнтів із середньотяжкою й тяжкою формами ХКС

Перший етап — у період загострення (стаціонарно):

- 1) призначення антимікотичних препаратів усередину й місцево:
 - флуконазол (діфлюкан, мефлюкон тощо) по 3 мг/кг на добу протягом усього періоду клінічних проявів і наступних 3-х днів;
 - ентерол 1–2 пакетики 1–2 рази на добу протягом усього періоду клінічних проявів і наступних 3-х днів;
 - біоспорин по 1–2 дози 1–2 рази на добу протягом усього періоду клінічних проявів і наступних 3-х днів;
 - додатково (альтернативно, за відсутності ознак супутнього дисбіозу СОПР) кетоконазол (нізорал, кетодерм) — при масі тіла 15–30 кг — по 100 мг один раз на добу при масі тіла, що перевищує 15 кг, — 200 мг один раз на добу протягом 14–21-го дня.

- 2) дезінтоксикаційна ентаральна чи парентеральна терапія в залежності від тяжкості стану пацієнта;
 - 3) знеболююча терапія;
 - 4) місцеве лікування:
 - обезболювання шляхом аплікації 2 % масляного розчину анестезину, мазі «Мефенат»;
 - гігієнічна обробка 2 % розчином Етонію (розчинами ектеріциду тощо).
- Другий етап* – у період реконвалесценції (амбулаторно):
- флуконазол по 50 мг один раз на тиждень чи ентерол по одному пакетику один раз на тиждень, або біоспорин по 1–2 дози один раз на тиждень протягом 8–16-ти тижнів;
 - відновлення колонізаційної резистентності шляхом призначення імуномодуляторів бактеріального походження – Імудон по 2 таб. 3–4 рази на день упродовж 10–14-ти днів;
 - дієтотерапія, корекція харчування.

Лікування пацієнтів з високим ступенем ризику рецидиву кандидозу з явищами диспепсії та кандиди-алергії, залученням до патологічного процесу інших ділянок слизової оболонки, шкіри, інших органів і систем

Перший етап – гострий період (стаціонарний – для альтернативної та тяжкої форм ГКС):

- 1) призначення препаратів з антимікотичною дією:
 - флуконазол (дифлюкан, медофлюкон та ін.) по 3 мг/кг на добу протягом усього періоду клінічних проявів і наступних 3-х днів;
 - ентерол 1–2 пакетики 1–2 рази на добу протягом усього періоду клінічних проявів і наступних 3-х днів;
 - біоспорин по 1–2 дози 1–2 рази на добу протягом усього періоду клінічних проявів і наступних 3-х днів;
- 2) дезінтоксикаційна ентаральна чи парентеральна терапія в залежності від тяжкості стану пацієнта (Дуфалак у віковій дозі);

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віком і статтю

Групи дітей	3–6 років		7–12 років		13–15 років		Разом:	
	хлопч.	дівчат.	хлопч.	дівчат.	хлопч.	дівчат.	хлопч.	дівчат.
ХК ПР	9	9	20	23	19	22	48	54

Таблиця 2

Результати мікологічних досліджень слизової оболонки порожнини рота й кишечника

	Показник	Середньотяжка форма	Тяжка форма
СОПР	частота виявлення, %	100	100
	кількість колоній, lgKVO/мл	4,94±0,14 (n = 84)	6,17±0,22* (n = 65)
Кишечник	частота виявлення, %	61,1	70,4
	кількість колоній, lgKVO/мл	5,13±0,30 (n = 36)	5,28±0,23 (n = 27)

Таблиця 3

Стан мікроекології порожнини рота в дітей із хронічним кандидозом порожнини рота

Вид мікроорганізмів	Діти з ХК ПР (рецидив) (n = 102)		Здорові діти (n = 40)	
	част., %	кількість колоній, lgKVO/мл	част., %	кількість колоній, lgKVO/мл
Str. Salivarius	86,5	3,53±0,15	100	5,38±0,17
Str. Haemoliticus	8,1	4,28±0,45	-	3,68±0,27
St. aureus	28,9	4,70±0,21	15,0	3,10±0,10
St. epidermidis	4,0	5,10±0,58	5,0	2,79±0,19
Enterobacter cl.	4,0	5,65±0,21	-	-
Candida	100	5,47±0,14	15,0	4,87±0,43
Neiseria	3,4	4,80 ±0,39	7,5	3,16±0,16

Стан мікроекології дистальних відділів кишечника в дітей із хронічним кандидозом порожнини рота

Вид мікроорганізмів	Діти з ХК ПР (рецидив) (n = 102)		Здорові діти (n = 40)	
	част., %	кількість колоній, IgКУОмл	част., %	кількість колоній, IgКУОмл
Bifidobacterium	92,1	7,12±0,30	100	7,28±0,11
Lactobacillus	85,7	3,72±0,26	100	9,18 ±0,13
Escherichia Coli	100	8,1±0,11	100	9,25±0,11
Лактулозо-негативна E. Coli	20,6	4,61±0,86	6,25	4,60±1,40
St. Aureus	25,4	4,99±0,35	3,13	3,00±0,00
Str. Epidermidis	9,5	4,87±0,00	-	-
Str. Faecalis	1,6	4,78±0,14	-	-
Candida	69,8	5,10±0,19	6,25	2,68±0,36
Citobacter	1,6	5,60±0,00	-	-
Enterobacter	25,4	5,41±0,55	-	-
Klebsiella	3,2	6,00±1,01	-	-

- 3) знеболююча терапія;
 4) місцеве лікування:
 – знеболення шляхом аплікації 2 % масляного розчину анестезину, мазі «Мефенат»;
 – гігієнічна обробка 2 % розчином Етонію (розчинами ектерициду, альтернат тощо).

Другий етап – період реконвалесценції (амбулаторний):

- у пацієнтів з високим ступенем ризику рецидиву – превентивна альтернативна терапія (флуконазол по 50 мг один раз на тиждень; ентерол по одному пакетику один раз на тиждень; біоспорин одна доза один раз на тиждень упродовж 8–16-ти тижнів);
- відновлення стану колонізаційної резистентності – імуномодулятори бактеріального походження – Імудон по 2 таб. 3–4 рази на день упродовж 10-ти днів. Три курси з перервою у 20 днів;
- полівітамінні комплекси;
- дієтотерапія.

Ефективність указаних протоколів лікування оцінювали в умовах клініки:

- Група спостереження – 102 дитини віком 3–17 років.
- Верифікація діагнозу на підставі результатів клінічного обстеження та даних анамнезу; цитологічних досліджень зішкрябів з поверхні СОПР, мікробіологічних і мікологічних досліджень СОПР, мікробіологічних і мікологічних досліджень дистальних відділів кишечника.
- Діагноз – хронічний кандидоз порожнини рота. Результати лабораторного етапу верифікації діагнозу представлені в таблиці 2.

Мікробіологічними дослідженнями підтверджені значні порушення мікроекології слизової оболонки порожнини рота та дистальних відділів кишечника в дітей із хронічним кандидозом порожнини рота порівняно зі здоровими дітьми (табл. 3, 4).

Схема лікування представлена на рис. 2.

Ураховуючи значні порушення мікроекології порожнини рота та дистальних відділів кишечника, у схему комплексного лікування включали препарат «Імудон®» – імунокоректор із властивостями вакцини. У склад препарату входять лізати бактерій, що є традиційними представниками умовно-патогенної мікрофлори порожнини рота, та збудниками стоматологічних захворювань (рис. 3).

Головними механізмами дії препарату «Імудон®» на стан колонізаційної резистентності порожнини рота є:

- підвищення активності фагоцитів з якісним покращенням фагоцитозу;
- збільшення вмісту у слині лізоциму, який має бактерицидну активність;
- індукція інтерферону;
- стимуляція та збільшення кількості імунокомпетентних клітин, що відповідають за вироблення антитіл;
- утворення sIgA, що відіграє значну роль у системі захисту слизових оболонок.

Препарат сприяє утворенню ендогенних факторів антибактеріального захисту. На відміну від антисептиків Імудон не має негативного впливу на баланс мікрофлори в порожнині рота й нормалізує його, попереджає розвиток ускладнень після антибіотикотерапії. Імудон® має пряму чи опосередковану терапевтичну дію при захворюваннях порожнини рота і глотки, що протікають із симптомами болю, еритеми, гінгівіту, виразок, неприємного запаху з рота.

Для лікування гострих запальних захворювань порожнини рота і глотки дорослим і дітям старше 3-х років Імудон® призначають по одній таблетці до восьми разів на добу. Таблетки слід розсмоктувати не розжовуючи. Інтервал між прийомами повинен становити 2–3 години. Середня тривалість курсу лікування становить 10 днів. Для профілактичного застосування Імудон® приймають по 6 таблеток на добу з інтервалом 3–4 години. Ураховуючи імунобіологічний характер терапевтичного ефекту препарату «Імудон®», рекомендується проводити профілактичні курси лікування 2–3 рази на рік.

**ХРОНІЧНИЙ КАНДИДОЗ ПОРОЖНИНИ РОТА
СХЕМА ЛІКУВАННЯ**

Зменшення кількості грибів на поверхні СОПР:
Діфлюкан — по 3 мг/кг чи Ентерол-250 — по 125-250 мг на день — від 10 днів, під контролем цитологічних досліджень чи ПЛР чи Лактовіт-форте по 1 капс. 3–4 рази на день, 21–28 днів;

Відновлення колонізаційної резистентності:
ІМУДОН по 2 таб. три-чотири рази на день 10 днів; курси повторювали через 3–4 місяці

Місцево: гігієнічна обробка (Етоній 0,1% чи Стоматидин, чи Гівалекс)

ІМУДОН™ у профілактиці і лікуванні захворювань слизової оболонки порожнини рота



Склад препарату «ІМУДОН»

- Lactobacillus acidophilus, delbrueckii ss lactis, helveticus, fermentum;
- Streptococcus pyogenes groupe A, sangius groupe H;
- Staphylococcus aureus;
- Enterococcus faecium;
- Enterococcus faecalis;
- Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae;
- Fusobacterium nucleatum ss fusiforme;
- Corynebacterium pseudodiphtheriticum;
- Candida albicans

Рис. 2. Схема лікування хронічного кандидозу порожнини рота.

Рис. 3. Склад препарату «Імудон®».

Таблиця 5

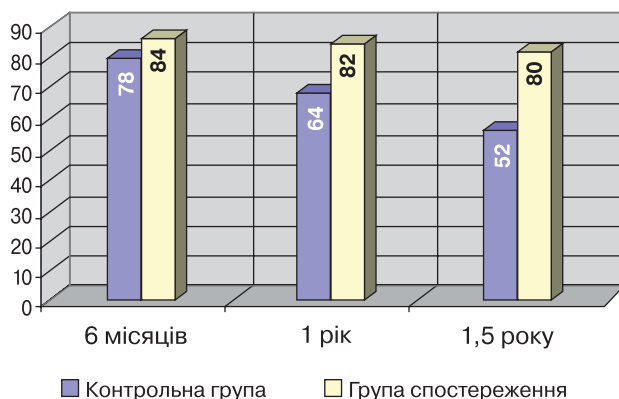
Стан колонізаційної резистентності порожнини рота в дітей із хронічним кандидозом порожнини рота в динаміці лікування

Вид мікроорганізмів	Діти з ХК ПР (рецидив) (n = 102)		Діти з ХК ПР (після лікування) (n = 102)	
	част., %	кількість колоній, ІгКУОмл	част., %	кількість колоній, ІгКУОмл
Str. salivarius	86,5	3,53±0,15	100	5,12±0,19
Str. haemolyticus	8,1	4,28±0,45	-	-
St. aureus	28,9	4,70±0,21	14,0	3,12±0,16
St. epidermidis	4,0	5,10±0,58	6,0	2,20±0,15
Enterobacter cl.	4,0	5,65±0,21	-	-
Candida	100	5,47±0,14	10,0	3,0±0,30
Neiseria	3,4	4,80±0,39	8,0	3,10±0,24

Після прийому препарату «Імудон®» не слід уживати їжу, пити протягом 40-а хвилин і полоскати рот протягом години. Імудон® добре переноситься хворими, побічні ефекти при його застосуванні в рекомендованих дозах розвиваються в поодиноких випадках.

У результаті включення препарату Імудон® у склад комплексного лікування дітей із хронічним кандидозом порожнини рота спостерігалась нормалізація показників колонізаційної резистентності порожнини рота (табл. 5).

Упродовж 18-ти місяців спостереження відсутність рецидивів захворювання підтверджена у 80 % дітей, які отримували лікування за запропонованими протоколами, що включали обов'язкове використання препарату «Імудон®», порівняно із 50 % відсутності рецидивів у дітей, які мали традиційні схеми лікування.



ЛИТЕРАТУРА

1. Генпе Н.А., Белоусова Н.А. Кандидозы // Consilium medicus. – 2010. – № 4.
2. Самсыгина Г.А., Бушлаева Г.Н. Кандидоз новорожденных и детей первых месяцев жизни. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2008.
3. Worthington H.V., Clarkson J.E., Eden T.O.B. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment (Review). The Cochran collaboration. – 2008. – № 3. – 17 с.
4. Elizabeth D., Young P.T., Holmes H. H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children // Editorial Group: Cochrane HIV/AIDS Group. – Published Online: 10 NOV 2010.
5. P.H. Gray, Nourse C.B.. Antifungal agents for the treatment of mucocutaneous candidiasis in neonates and children // Editorial Group: Cochrane Neonatal Group. – Published Online: 21 Jan., 2009.

