

**УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи

ГРАЧЕВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

**Клиника, диагностика и лечение
хронического кандидоза
слизистой оболочки полости рта**

14.00.21 – Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАЕН
Г.И. РОНЬ

Екатеринбург 1999 .

Оглавление

Список используемых сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Обзор литературы. «Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении кандидоза».	
1.1. Общие данные об этиологии и патогенезе кандидоза	12
1.2. Современные представления об иммунопатогенезе кандидозной инфекции	24
1.3. Принципы лечения больных кандидозом слизистой оболочки полости рта	30
Глава 2. Материал и методы исследования.	
2.1. Общая характеристика больных	42
2.2. Методы обследования больных	49
2.3. Микробиологические методы исследования	58
2.3.1. Микроскопическое исследование патологического материала	58
2.3.2. Культуральное исследование выделенных микроорганизмов	59
2.4. Комплексное лечение больных хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта в зависимости от формы и степени тяжести	65
2.5. Статистические методы, используемые для обработки	67
Глава 3. Клиника, диагностика и лечение больных хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта в зависимости от степени тяжести.	
3.1. Клиника, диагностика и лечение больных	

хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести	69
3.2. Клиника, диагностика и лечение больных хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести	77
3.3. Клиника, диагностика и лечение больных хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени	86
Глава 4. Клиника, диагностика и лечение больных хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта в зависимости от степени тяжести.	
4.1. Клиника, диагностика и лечение больных хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести	97
4.2. Клиника, диагностика и лечение больных хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести	105
4.3. Клиника, диагностика и лечение больных хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени	113
Заключение	123
Выводы	135
Практические рекомендации	137
Список литературы	139

Список сокращений

- БСЖ – большие слюнные железы
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИГ – индекс гигиены
- ИЗК – индекс зубного камня
- ИЗН – индекс зубного налета
- КОЕ – колониеобразующие единицы
- МСЖ – малые слюнные железы
- РАМ – реакция адсорбции микроорганизмов
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
- СОПР – слизистая оболочка полости рта
- СС – скорость слюноотделения
- СЦК – средний цитоморфологический коэффициент
- УФО – ультрафиолетовое облучение
- ХККС – хронический кандидоз кожи и слизистых
- ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких

Введение

Высокая распространенность кандидоза слизистой оболочки полости рта и недостаточная эффективность известных методов лечения этого заболевания делает актуальной проблему поиска новых средств и методов лечения больных с данной патологией.

Отмечено /1, 23, 33/, что стоматологические проявления кандидоза вызывают тяжелые страдания у больных, приводящие к изменению психологического статуса и социальной дезадаптации.

Учитывая сложные патогенетические механизмы при кандидозе, большинство исследователей считают целесообразным одновременное воздействие на максимальное число звеньев патогенеза /48, 61, 81, 108, 140/ .

Предложено и изучено большое количество различных схем лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта, однако многие из них недостаточно эффективны и не обеспечивают полного излечения или периоды ремиссий после проведенного лечения незначительны.

В последнее время ряд исследователей исход заболевания связывают со специфической и неспецифической защитой организма при кандидозе слизистой полости рта /22, 23, 33/. Как выяснилось, дефекты, обнаруженные в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета, носят при этом заболевании разноречивый характер. Ряд авторов /140, 152, 197/ вообще приходит к выводу, что выявленные изменения не являются патогномичными для кандидоза и возможны при другой патологии. Изучение основных показателей иммунитета в условиях массового амбулаторного стоматологического приема практически не представляется возможным из-за сложности выполнения большинства этих методов. Это не позволяет широко использовать специфические медикаментозные и

другие лечебные средства с учетом активности факторов, обеспечивающих противомикробную резистентность, что могло бы повысить эффективность лечения кандидоза слизистой полости рта.

Оценка состояния местного иммунитета у пациентов с кандидозом слизистой оболочки полости рта по адсорбционной способности эпителиальных клеток не проводилась.

Другой причиной низкой эффективности предложенных схем лечения, вероятно, может служить и преимущественное использование в лечении кандидоза слизистой полости рта только лекарственных средств, обладающих односторонним, узконаправленным действием.

В лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта важно, чтобы используемые медикаментозные средства, кроме противомикотических свойств, обладали противовоспалительным действием, оказывали противомикробное, антиаллергическое, анальгезирующее действие, ускоряли репаративные процессы, уменьшали явления отека, инфильтрации. Точное и целенаправленное воздействие используемых лекарственных средств на конкретные основные звенья патогенеза заболевания значительно повышает эффективность проводимого лечения. В этом плане представляет интерес использование тизоля (аквакомплекс глицеро-сольвата титана) /84/. Препарат имеет сложный ионный состав, обладает всеми вышеперечисленными свойствами, а также способностью пенетрировать лекарственные вещества, не вызывая аллергических реакций и неприятных ощущений, благодаря этим свойствам для лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта нами использована мазь на основе тизоля с добавлением нистатина.

В литературе имеются сообщения /24, 39, 61, 63, 312/ о таком постоянном признаке кандидоза как сухость в полости рта, но мы не встретили рекомендаций о том, как достичь у пациента чувства «комфорта»

до наступления «микологической санации».

Имеются убедительные данные /38/ о положительном влиянии эубиотика-биоспорина в лечении урогенитального кандидоза. Положительно действуя на репарацию эпителиального слоя слизистых оболочек, биоспорин устраняет выраженность воспаления в ней, а также осуществляет стимуляцию факторов неспецифической и специфической местной защиты, создает максимально благоприятные условия для бесконкурентного восстановления нормального микробного пейзажа. Работ по изучению применения биоспорина в лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта мы не встретили.

Многие исследователи /1, 49/ склонны к тому, что несмотря на давность применения нистатина для лечения и профилактики кандидоза, он является эффективным препаратом для лечения кандидоза желудочно-кишечного тракта. Некоторые штаммы грибов недостаточно чувствительны к препарату, но это в основном госпитальная флора. Для усиления противомикотического действия полиеновые антибиотики целесообразно использовать в комплексе с другими препаратами.

В литературе мы также не встретили обоснование методов лечения в зависимости от степени тяжести и принципов диспансерного наблюдения при кандидозе слизистой оболочки рта.

Цель настоящего исследования:

повышение эффективности лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта и удлинения периодов ремиссий на основе углубленного изучения клинико-лабораторных признаков заболевания, выделения степеней тяжести и использования новых медикаментозных средств.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи:**

1. Изучить клинико-лабораторные особенности течения хронических форм кандидоза слизистой оболочки полости рта.

2. Провести сопоставление клинических и лабораторных методов исследования.
3. Изучить возможность использования показателей реакции адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками слизистой оболочки полости рта для оценки состояния местного иммунитета при кандидозе слизистой оболочки полости рта.
4. Изучить функциональное состояние слюнных желез у больных с хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта.
5. Изучить микрофлору полости рта у больных с хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта.
6. Обосновать выбор метода лечения в зависимости от степени тяжести процесса.
7. Разработать систему диспансерного наблюдения.

Научная новизна:

Впервые на основе проведенных клинико-лабораторных исследований выявлены особенности течения хронических форм кандидоза СОПР, в зависимости от тяжести.

Впервые при кандидозе СОПР с помощью реакции адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками СОПР выявлены особенности изменения местного иммунитета.

Определена степень участия слюнных желез в течении хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта.

Обоснован выбор метода лечения в зависимости от степени тяжести.

Разработано новое противомикотическое средство на основе тизоля с добавлением нистатина для местного лечения кандидоза СОПР (получено положительное решение о выдаче патента от 26 июля 1999 г. по заявке на изобретение № 98106369/14 (006723).

Впервые обоснована кратность диспансерных осмотров в зависимости от тяжести заболевания.

Научно-практическая **значимость** работы:

Выделено три степени тяжести хронических форм кандидоза СОПР - легкая, средняя и тяжелая.

Обоснована целесообразность применения метода оценки уровня местного иммунитета по степени активности реакции адсорбции микроорганизмов эпителиоцитами слизистой оболочки полости рта при кандидозе.

Предложен метод комплексного лечения хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта в зависимости от степени тяжести с использованием нового противогрибкового препарата местного действия (тизол с нистатином), эубиотика - биоспорина, искусственной слюны - бенсилона и нистатина, позволяющий за короткий срок добиться «комфорта» в полости рта, сократить сроки лечения, удлинить период ремиссии.

Апробация:

Материалы исследования представлены на IV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» /Москва, апрель 1997/, на научно – практической конференции стоматологов /Пермь, 1997/, на научно-практической конференции молодых ученых УГМА /Екатеринбург, май 1997/, на конференции стоматологов «Здравоохранение России-97» /Екатеринбург, октябрь 1997/, на V Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» /Москва, апрель 1998/, на II научно – практической конференции молодых стоматологов /Барнаул, 1998/, на 53 научной конференции молодых ученых и студентов /Екатеринбург, апрель 1998/, на юбилейной научно-практической конференции /Екатеринбург, 1998/, на итоговой научно – практической конференции /Екатеринбург, март

1999/. на проблемной комиссии стоматологического факультета УГМА (Екатеринбург, 1999).

Внедрение результатов исследований в практику:

По материалам проведенных исследований составлены методические рекомендации для врачей - «Диагностика, лечение и профилактика орального кандидоза».

Опубликовано по теме диссертации 17 работ.

Получено положительное решение о выдаче патента от 26 июля 1999 г. по заявке на изобретение № 98106369/14 (006723).

Предлагаемая методика обследования больных и лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта внедрена в практику клиники терапевтической стоматологии УГМА.

Результаты исследований используются в лекционном материале и при проведении практических занятий со студентами стоматологического факультета УГМА, при подготовке интернов, клинических ординаторов и практических врачей на кафедре стоматологии ФУВ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Тяжесть течения хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта коррелирует с обсемененностью слизистых оболочек полости рта дрожжеподобными грибами рода *Candida*, степенью распространенности поражений, выраженностью изменений показателей сиалометрии и измененным состоянием локального иммунитета.
2. Рационально оценивать состояние местного иммунитета при кандидозе слизистой оболочки полости рта методом определения адсорбционной способности эпителиоцитов слизистой полости рта.
3. Лечение кандидоза слизистой оболочки полости рта необходимо проводить в зависимости от степени тяжести процесса.
4. При лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта целесообразно

разно использовать тизоль с нистатином, биоспорин, бенсилон, нистатин.

Объем и структура:

Работа изложена на 177 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав, излагающих материалы собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 18 рисунками. Библиографический указатель содержит 228 работ отечественных и 90 иностранных авторов.

Глава 1

Обзор литературы. Современные представления о клинике, методах диагностики и лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта.

1.1. Общие данные об этиологии и патогенезе кандидоза.

Грибковые инфекции в настоящее время являются одной из важнейших проблем здравоохранения. Из потенциальных «болезней будущего» микозы превратились в актуальные «болезни настоящего». Отмечаемый во всем мире рост заболеваемости связан, прежде всего, с иммунодепрессивными воздействиями современной цивилизации на организм человека. Загрязнение окружающей среды, повышение радиационного фона, использование в медицине иммунодепрессантов, цитостатиков, кортикостероидов и антибиотиков широкого спектра действия — это факторы, ослабляющие естественные защитные механизмы человека и способствующие развитию оппортунистических инфекций /1, 49/.

В общей массе висцеральных форм кандидоза ведущими являются не генерализованные формы, которые встречаются редко, а поражения слизистых оболочек. Среди них первое место занимают кандидозные поражения неороговевающего многослойного плоского эпителия (кандидоз полости рта, пищевода) /218/.

Кандидоз занимает третье место среди всех заболеваний слизистой оболочки полости рта. По данным ряда авторов /6, 80, 104/, среди всех клинических форм кандидоза самой частой является кандидоз слизистой оболочки полости рта (44,1%), интертригинозные поражения кожи составляют 18,3%, онихии и паронихии — 17,6%, вагинит — 14,8%, баланит — 2,8% /173/. Опираясь на источники литературы, известно, что среди практически здоровых лиц частота распространения орального кан-

дидоза с 1957 по 1993 год увеличилась с 5,77% до 52,6% /22, 171/.

Начальным и критическим по своему значению этапом колонизации слизистых оболочек грибами рода *Candida*, определяющем возможность дальнейшего развития микотического процесса, является адгезия грибов к поверхности эпителиальных клеток /104, 114, 217, 262, 279/. Основными факторами, определяющими ход адгезии, являются свойства клеток гриба. У грибов рода *Candida* лиганды сосредоточены в наружном волокнисто-зернистом слое их стенки, в состав которого входят структурные белки, секретируемые ферменты и полисахариды /57/. Какие-либо сведения о видовых различиях состава и строения волокнисто-зернистого слоя стенки грибов, которые можно было бы сопоставить с неодинаковыми адгезивными свойствами в литературе отсутствуют. Но есть данные, что имеющие наибольшее патогенетическое значение *Candida albicans* адгезируют на клетках человеческого эпителия в 1,5 раза быстрее, чем другие виды /240, 244, 246, 276, 281, 298/. Многие авторы отмечают, что из полости рта людей выделяется, главным образом, *Candida albicans* /243/. Однако имеются данные о том, что у детей в возрасте от 5 до 10 лет прочие виды *Candida* выделяются не менее часто, чем *Candida albicans* /243/. Сахароза, мальтоза, глюкоза и другие углеводы повышают активность адгезии. Система комплемента, которая активируется маннаном клеточной стенки дрожжей, ингибирует их адгезию /189, 262/.

С дефицитом иммуноглобулина А в сыворотке и секретах авторы связывают облегчение колонизации грибами слизистых оболочек в данных случаях, кроме того, *Candida albicans* вырабатывает протеазы, способные разрушать Ig А, связывающийся с микроорганизмами, и таким образом снимать торможение адгезии.

Candida широко представлены в пищевых продуктах /33/, почве

/79, 80, 134/, реже — в воздухе /104, 164/. Наиболее частый возбудитель кандидоза — *Candida albicans* — чрезвычайно редко встречается во внешней среде, лишь в непосредственном окружении человека и животных /79, 80, 164/ на поверхности кожных покровов и слизистых оболочек /317/. Грибок *Candida* чаще поражает многослойный плоский эпителий, слизистые оболочки рта и влагалища. Эту специфическую органотропность, скорее всего, следует объяснить особенностями химического состава этого эпителия — высоким содержанием в нем гликогена. Известно, что грибок *Candida* характеризуется гликогенофилией /1, 315/, поэтому, кожный покров поражается в 0,5% случаев, а слизистые оболочки — в 52,1 % случаев /1, 34/. Например, со слизистой гортани грибы рода *Candida* выделяются у 5% обследуемых, со слизистой оболочки полости рта — у 35% /10, 54, 56/.

Первичное инфицирование человека может происходить в родовых путях, о чем свидетельствует почти полное совпадение *Candida*-флоры влагалища матери и ротовой полости и кожных покровов ребенка /100, 110, 120, 123, 146, 161, 162, 169, 180/. Значение родовых путей в инфицировании подтверждается увеличением частоты носительства *Candida* на слизистой оболочке влагалища в последней трети беременности с 29% /172, 184/ до 86% /194, 202/.

В последующем инфицирование организма происходит за счет внешней среды родильных домов (руки персонала, белье, соски) /120, 146, 271, 283/.

С наибольшей частотой диагностируется кандидоз слизистой полости рта, несколько реже кандидоз пищевода. Как правило, у больных после проведения интенсивных программ полихимиотерапии /289/, антибактериальной терапии развивается кандидоз слизистой полости рта, который при неадекватном лечении приводит к распространению инфек-

ции и возникновению кандидоза пищевода. С наибольшей частотой поражается средняя и нижняя треть пищевода, при этом глубина инвазии может быть столь выраженной, что нити псевдомицелия прорастают стенки сосудов слизистой оболочки. Попадая в ток крови, грибы могут вызывать развитие диссеминированной инфекции /27, 28, 37, 42, 272/.

Полость рта является основным путем контаминации, начиная с рождения. Условия существования микробов в полости рта исключительно благоприятны.

Важнейшими экологическими детерминантами, обуславливающими обитание в полости рта микроорганизмов, является пища, окислительно-восстановительный потенциал и адгезия /118, 233, 281, 305/.

Кроме того, по мнению многих авторов /35, 63, 170, 249, 305/, на численность микробов в ротовой полости влияют в немалой степени неспецифические факторы: слюна (РН, оптимальное содержание ионов и ферментов), гигиена полости рта, лейкодиapedез, фагоцитоз, иммунные реакции, слущивание эпителиальных клеток, а также антагонистические свойства микроорганизмов /65, 112, 118, 213, 214, 215, 216/.

Выявлена способность ряда грамотрицательных микроорганизмов использовать лизоцим клеток и тканей, что обуславливает ослабление защитных реакций организма. Экспериментально-клиническое изучение этого свойства, получившего название антилизоцимной активности (АЛА), показало, что оно непосредственно относится к вирулентности и персистенции возбудителя. Это свойство выявлено и у дрожжеподобных грибов рода *Candida* /63/.

Сравнительный анализ показал /63/, что грибы с высокой степенью антилизоцимной активности чаще выделяются у детей (50%) и в пожилом возрасте (45,5%), это обусловлено, по-видимому, общим состоянием макроорганизма, незрелостью иммунной системы у детей и

угнетением функциональной активности клеточного иммунитета в пожилом возрасте /288, 296, 302/.

Микробный пейзаж различных отделов полости рта не одинаков /236, 252/. Бедна микроорганизмами гладкая поверхность стенок ротовой полости, на спинке языка обнаруживается большое количество микробных видов. Значительное количество микробов высевается из зубного налета — до нескольких сотен миллионов в 1 мг /118, 235/. При частичной потере зубов увеличивается высеваемость стафилококков, стрептококков, коринебактерий, лептотрихий, лактобацилл, эшерихий и дрожжеподобных грибов /118/.

Многие исследователи изучали микрофлору полости рта при замещении частичной или полной потере зубов ортопедическими конструкциями /118, 204, 205/. Микрофлора при протезировании изменяется динамично. При наличии в полости рта несъемных мостовидных протезов в первые дни после протезирования снижается микробное число. Оно сохраняется на этом уровне первые две недели, а затем количество микроорганизмов вновь повышается, увеличиваясь через 6 месяцев в 1,5 раза /118, 214/.

Ряд авторов /118/ считают, что микротоки, возникающие в полости рта при наличии металлических зубных протезов, могут активировать сапрофитическую микрофлору и угнетать факторы неспецифической защиты слизистой оболочки, и тем самым, вызывать воспалительные заболевания полости рта /250/. При явлениях гальванизма повышается высеваемость стрептококков, коринебактерий, лептотрихий, дрожжеподобных грибов рода *Candida*, то есть, возникает микробный дисбаланс с преобладанием либо уреазопозитивных, либо гликолитических микроорганизмов, вследствие чего pH слюны отклоняется от нормы.

Все указанные факторы приводят к формированию у людей высо-

кого процента кандиданосительства, которое имеет тенденцию к возрастанию /241, 254/. Единственным прямым доказательством кандидозного процесса слизистых оболочек, позволяющим дифференцировать микоз от микозоносительства, является инвазивный метод исследования, при котором в результате гистологического изучения грибы выявляются в тканях макроорганизма и обнаруживается соответствующая защитная реакция /217, 218/. На основании этого было выделено три формы кандидозных поражений слизистых оболочек: поверхностная, интраэпителиальная и глубокая инвазивная.

Некоторые ученые /36/ изучали патоморфогенез кандидоза человека, многие звенья которого остаются недостаточно исследованными до сих пор, на экспериментальных моделях и сформулировали секвенциально-убиквитарную концепцию патогенеза кандидоза. Согласно этой концепции при кандидозе имеет место: 1- адгезия грибов к барьерным системам организма, 2-размножение возбудителя с проникновением его через барьерные системы, 3-взаимодействие грибов с клеточными элементами соединительной ткани, 4-внедрение возбудителя в сосудистое русло, 5-диссеминация грибов по организму с образованием в органах кандидозных очагов поражения /3, 78, 105, 229, 232, 259, 290, 292, 293,

Грибы рода *Candida* являются причиной возникновения ряда тяжелых патологических процессов в тканях и органах человека, в том числе в полости рта, развитию которых, как правило, способствуют определенные отягощающие факторы. Важнейшим фактором увеличения как носительства *Candida*, так и развития кандидоза является интенсивная антибиотикотерапия, что нашло широкое подтверждение в работах отечественных и зарубежных авторов /21, 117/. Решающую роль в развитии кандидоза играет подавление антибиотиками нормальной микрофлоры

макроорганизма, что создает условия для размножения кандиды /21/. Имеются указания ряда авторов на то, что антибиотики (особенно широкого спектра действия) вызывают изменения кишечной флоры до такого состояния, когда появляется недостаток в витаминах комплекса В и это может предрасположить к кандидозам кожи и слизистых оболочек /1, 7, 11, 12, 23/. Установлено стимулирующее влияние на рост и размножение *Candida* ауреомицина, хлортетрациклина, *Candida* способны ассимилировать азот, входящий в состав пенициллина, стрептомицина, ауреомицина, грамицидина, тетрациклина /79/.

Другие же авторы прямого стимулирующего эффекта антибактериальных антибиотиков на *Candida* не выявили, но отмечали увеличение вирулентности гриба на фоне введения животным антибиотиков /120, 203, 270, 308, 309/. Эти результаты исследователи объясняют супрессорным действием антибиотиков на иммунную систему хозяина, что способствует возникновению кандидоза.

Антибиотики тетрациклинового ряда вызывают десквамацию эпителия кишечника, что обеспечивает для *Candida* возможность проникновения в ткани /9, 13/.

Известно, что относительные авитаминозы и в особенности авитаминозы комплекса В наблюдаются при пероральном применении антибиотиков /95, 243, 257, 267/. Исчезновение при этом микроорганизмов из группы кишечной палочки приводит к снижению или прекращению образования витаминов комплекса В. В результате остаются лишь те микроорганизмы, которые нечувствительны к действию антибиотиков и способны развиваться в отсутствие указанных витаминов, в том числе дрожжеподобные грибы рода *Candida* /243/. Особого внимания заслуживает витамин В₂, который не является стимулятором роста *Candida albicans*, но его недостаточность в организме приводит к повышению

восприимчивости кандидозной инфекции /267/.

Ряд авторов указывает на развитие кандидоза при длительном применении высоких доз кортикостероидов /55, 58, 81, 255/. Кортикостероиды вызывают альтерацию лейкоцитов и снижают их фагоцитарную активность, повреждают клетки моноцитарно-макрофагальной системы, снижают уровень комплемента и местную воспалительную реакцию /55/. Общеизвестное в настоящее время иммуносупрессорное действие делает понятной повышенную чувствительность макроорганизма к инфекционным агентам, в том числе и к грибковым, на фоне введения кортикостероидов, что отмечено как в клинике, так и в эксперименте /58, 60, 145, 159/.

Кандидоз возникает и после применения метронидазола, авторы /58/ связывают развитие кандидоза с прямым раздражающим действием препарата на слизистую оболочку и нарушением нормальной местной микрофлоры.

Кандидоз может развиваться и при длительном применении цитостатиков /159, 265, 269, 301/.

Часто кандидоз развивается у реципиентов почечных трансплантатов /25/, у больных с синдромом Шегрена /277, 295, 304, 310/, благоприятным фоном для возникновения и развития кандидоза являются опухоли /247, 258, 268, 274, 301/, тяжелые длительные инфекции (туберкулез) /73, 87, 96, 115, 227, 228/, подострая форма вирусного гепатита В /88/, заболевания крови, /89, 90, 190, 191/, гипопаратиреоз /8/. Более чем у 50% больных сахарным диабетом (независимо от пола и возраста) в слюне находятся дрожжи, преимущественно *Candida albicans* /1, 104, 105, 106, 231/. Ряд авторов /190, 231/ связывают предрасположенность к кандидозу у больных сахарным диабетом с гипергликемией, гликозурией и со вторичной иммунологической недостаточностью вследствие метаболи-

ческих нарушений.

Систематическое (до 1 года) использование контрацептивных препаратов (норэтинодрел, местранол) вызывает гормональные дисфункции, что приводит к увеличению частоты как носительства *Candida*, так и кандидоза влагалища /15, 16, 107, 141, 142, 188/. Считают, что патогенетическую роль при этом играет эстрогенный компонент контрацептивов, приводящий к увеличению концентрации глюкозы в крови и секретах.

Микротравмы, мацерации, повреждения кожи и слизистых различными химическими веществами обеспечивают проникновение *Candida* в ткани /103, 104, 147/.

Изучены особенности клинических проявлений микотических осложнений у ВИЧ инфицированных больных /14, 71, 97, 234, 248, 253, 256, 262, 273, 278, 284, 285, 286, 287, 299, 311/. У данных пациентов наиболее распространенным является кандидоз слизистой полости рта, причем в большей степени у детей, чем у взрослых /14, 70, 92, 239, 273, 307/. Установление связи между СПИД и кандидозом, как СПИД маркерной инфекцией, вызвало внушительный размах экспериментальных работ по выяснению сложных и неясных механизмов генерализованного и висцерального кандидоза /92, 273, 307/. Реже у ВИЧ инфицированных в сочетании с оральным кандидозом встречаются хронические поражения кожи, в основном грибково-бактериальной этиологии, а также онихомикозы /70/. Характерно, что при идентификации вида у данной категории больных, у взрослых чаще встречается грибок *Candida albicans* (около 55% от общего количества) /71/, а все случаи выделения *Candida tropicalis* приходятся на детский возраст /70/.

Многие исследователи отмечают отягощающую роль грибов рода *Candida* в развитии пародонтита, стоматита, лейкоплакии /182/, ромбовидного глоссита, красного плоского лишая /64,105/, а также в течение

заболеваний, вызванных бактериальной и вирусной инфекцией /30,39,81,171,238,264/.

Дрожжеподобные грибы способствуют разрушению зубной эмали и развитию кариеса. Кариозные зубы, в которых вегетируют дрожжевые клетки, можно рассматривать как своеобразную экологическую нишу, благодаря которой они могут участвовать в развитии микотических тонзиллитов и стоматитов. Cannon R., Nand A. /244/ выделили ряд дрожжеподобных грибов из корневых каналов. Ohman S., Osterberg G. /294/ из дентина кариозных зубов выделили на среде Сабуро 6 родов грибов, в том числе и *Candida*. Ими же было доказано, что у европейцев чаще обнаруживались *Candida albicans*, у негров — *Saccharomyces cerevisiae*, что, по данным автора, объясняется употреблением различной пищи.

Ikeda N., Handa Y. /275/ провели микологическое исследование зубных щеток по поводу обсемененности их щетинок грибами рода *Candida*. В 48% случаев щетки были инфицированы.

Ряд авторов /35, 39, 112, 204, 205/ указывает на увеличение обсемененности слизистой оболочки полости рта грибами рода *Candida*, преимущественно *Candida albicans* и развитие стоматита у протезоносителей.

Ряд исследователей /114, 118, 204, 205/ у больных с ортодонтическими конструкциями в зубном налете выявили увеличение всех микроорганизмов: стрептококков, вейлонелл, стафилококков, лактобацилл и дрожжеподобных культур, хотя статистически достоверное увеличение было определено лишь у лактобацилл.

Xu Y., Samaranyake L. /317/ при обследовании 100 пациентов в возрасте от 21 года до 70 лет, пользующихся несъемными зубными протезами, обнаружили у 66% увеличение дрожжеподобных грибов.

По наблюдениям некоторых авторов /213, 214, 215/, при отсутствии

эффективного гигиенического ухода в период иммобилизации челюстей, через месяц после наложения шин, у больных с переломами челюстей в несколько раз возрастало количество дрожжеподобных грибов.

В настоящее время доказано /136/, что любые металлические конструкции в полости рта могут стать причиной патологических процессов слизистой оболочки, в частности, влияя на состав и свойства ротовой жидкости /93/. Так, результаты спектрального анализа слюны /130/ показали, что у лиц с металлическими включениями в полости рта идет постоянное поступление в ротовую жидкость продуктов коррозии металлов (микропримесей железа, меди, хрома и др.), что в свою очередь не может не сказаться на биофизических свойствах слюны.

По наблюдениям отечественных исследователей /93, 130, 136/, длительное присутствие в полости рта металлических конструкций ведет к изменению электролитного баланса слюны, ее электропроводности. По мнению авторов однажды начавшиеся необратимые электрохимические процессы в полости рта стимулируют биохимические процессы, которые приводят к воспалению слизистой оболочки полости рта. Кроме того, установлено /136/, что коррозия металлических зубных протезов ведет к «закислению» слюны, что способствует подавлению кокковой флоры и активизации дрожжевой.

Особую актуальность для больных кандидозом слизистой оболочки полости рта, кандиданосителей, пациентов, входящих в группу риска, приобретает уход за полостью рта.

Уход за полостью рта, по мнению отечественных и зарубежных авторов /200, 213, 214, 215/ прежде всего, подразумевает своевременное и максимально полное удаление зубного налета.

Как показывают многочисленные наблюдения ряда авторов /40, 127, 214/ неудовлетворительная гигиена практически всегда подразуме-

вает изменение микробиологического статуса, при котором в полости рта на фоне увеличения общей микробной массы усиливается патогенная активность микрофлоры, в том числе и условно-патогенной.

При этом наибольшие изменения касаются содержания в слюне кишечной палочки и дрожжеподобных грибов, что свидетельствует о состоянии дисбактериоза /86/, при котором в полости рта создаются условия, провоцирующие возникновение патологических процессов /111, 216/.

Изучено состояние гигиены у большой группы здоровых людей сразу после чистки зубов, отмечено, что половину зубного налета они не счищают, особенно много налета оставалось на язычной стороне. Несомненно, что у лиц с большим количеством ретенционных пунктов в полости рта, а к таким относятся больные с ортопедическими конструкциями, затруднена гигиена и заметно увеличен индекс гигиены.

По мнению отечественных авторов /200, 213, 215/ большого внимания заслуживает профессиональная гигиена, подразумевающая целый комплекс мероприятий. Он включает в себя: удаление зубных отложений, инструктаж и обучение гигиене полости рта, контроль гигиены, обучение приемам самомассажа десен, коррекция функции слюнных желез. Профессиональная гигиена за короткий промежуток времени нормализует основные показатели гигиены и, примерно, в 2 раза улучшает состояние пародонта (РМА).

В нашей стране разработаны и внедрены зубные пасты с выраженным противовоспалительным и противомикотическим действием /226/. Некоторые из них, такие как «Бороглицериновая», «Ягодка», рекомендованы специально для лиц с кандидозом слизистой оболочки полости рта. При грибковых стоматитах, кроме зубных паст, рекомендуется применять противомикотические эликсиры, такие как «Лимонный», кото-

рый в качестве активных компонентов содержит 40% раствор формалина и буру; «Зубной эликсир» содержит цитраль и эвгенол; «Биоэликсир», содержащий прополис; «Эвкалипт» в его состав входят биологически активные вещества растительного происхождения (настой зверобоя, сосновых почек, эвкалипта).

По данным J. Duskoва и Z. Broukal /261/ после обычной чистки зубов с использованием зубной пасты и щетки количество микрофлоры уменьшалось в 2 раза, но уже через 24 часа количественные и качественные показатели микрофлоры приходили к прежнему состоянию.

Другими исследователями /40/ доказано губительное воздействие поддесневых ирригаций 0,02% раствора хлоргексидина на микрофлору, участвующую в развитии заболеваний пародонта, в частности *Candida albicans*.

Н.Г.Балаклиец и соавт. /21/, сравнивая чувствительность микроорганизмов из полости рта от здоровых и больных с ортопедической патологией к дезинфицирующим веществам, отметили, что штаммы, выделенные от последних, более устойчивы к дезинфицирующим веществам.

1.2. Современные представления об иммунопатогенезе кандидозной инфекции.

Клинические и экспериментальные исследования отечественных и зарубежных авторов показали важное значение иммунной системы организма в защите от патогенных грибов. Однако, состояние специфических и неспецифических факторов местного иммунитета при кандидозе ротовой полости изучены недостаточно, что затрудняет правильный выбор средств патогенетической терапии.

Данные о характере изменений различных звеньев иммунитета при кандидозной инфекции чрезвычайно противоречивы и находятся в стадии накопления и изучения /43, 82, 83, 91, 98, 152/. В настоящее время более изученными представляются такие формы кандидозной инфекции (КИ), как хронический кандидоз кожи /151, 152, 153, 154, 155, 156, 220/, диссеминированный кандидоз /195/, хронический вагинальный кандидоз /165/, хронический кандидоз пищевода и желудка /94, 167, 208, 209, 210, 223/, в то время, как и в отечественной, и в зарубежной литературе имеются лишь единичные и фрагментарные сообщения, посвященные кандидозу СОПР и изучению иммунного дисбаланса при данном заболевании /222, 225/.

Грибы *Candida*, превращаясь в мицелиальную форму, затрудняют фагоцитоз, а будучи фагоцитированы, способны блокировать фунгицидные системы макрофага и нейтрофильных гранулоцитов, используя эти клетки для размножения и роста в них /101/. Незавершенный характер фагоцитоза способствует диссеминации возбудителя, а нахождение гриба внутри клетки затрудняет его распознавание и уничтожение. При поверхностном фагоцитозе в зоне контакта гриба и фагоцита накапливаются супероксидные продукты и лизосомальные ферменты, что и в лизосомах при внутриклеточном фагоцитозе /101, 156, 163, 221, 261, 263/.

Известно, что трансферрин сыворотки крови, связывая Fe, лишает микроорганизмы необходимого фактора размножения, поэтому нарушение насыщения валентностей трансферрина ионами железа сопровождается снижением фунгистатического эффекта /266/. Избыток несвязанного железа при снижении уровня трансферрина откладывается в тканях и лишает этим клетки гриба важного метаболического компонента.

Участие иммунной системы в развитии кандидозной инфекции —

малоизученная проблема инфектологии. Существует мнение, что механизмы защиты при этом заболевании складываются из совокупности неспецифических (система комплемента, лизоцим, сывороточные липопротеиды, железосодержащие белки, пероксидазная система фагоцитарных клеток) и специфических клеточных и гуморальных факторов /291, 297, 311, 316/. Так, кандидоз новорожденных связывают /30, 97, 107, 120, 158, 159, 177/ с несовершенством иммунных реакций, отсутствием секреторного JgA, снижением уровня отдельных компонентов комплемента и его общей гемолитической активности, насыщенностью трансферрина железом, резким угнетением хемотаксиса нейтрофилов (до 2-х лет) и моноцитов (до 5-ти лет), сниженной способностью формировать гиперчувствительность замедленного типа /126, 131, 132, 175, 192, 196, 211, 212/ .

Одновременно имеется ряд работ, утверждающих, что ответственность за кандидозную инфекцию несет Т-клеточная функция /41, 99, 102, 103, 158, 186, 187, 230, 282, 313, 314/. Исследовав состояние Т-лимфоцитарного звена, /95, 96, 97, 98, 99, 119, 152, 156, 237, 245/ высказано предположение о наличии первичного дефекта Т-системы иммунитета.

В противоположность этому, описан пациент /119/ с грибковым менингитом, протекающим на фоне нормального Т-клеточного иммунитета.

Есть утверждения /186/, что развитию кандидоза у людей не предшествует первичное поражение Т и В систем иммунитета, выявлена значительная индивидуальная вариабельность в общей реактивности Т и В систем без каких-либо четких закономерностей, но с большим снижением реактивности Т-системы лимфоцитов.

В то же время в 1990 году было обнаружено, что при хроническом кандидозе кожи и слизистых имеет место низкая пролиферативная активность Т-клеток, слабая выраженность или отсутствие гиперчувстви-

тельности замедленного типа, реже выявляется снижение количества Т-лимфоцитов /187/.

При изучении гуморального иммунитета у исследователей сложилось впечатление о том, что реакции гуморального иммунитета при ХККС, как правило, сохранены /152, 187/, в то же время, наиболее характерными изменениями иммунограммы являются увеличение числа В-лимфоцитов, гипериммуноглобулинемия JgA /198/, повышение титра антител к *Candida*, повышение пролиферативного ответа лимфоцитов, повышение реактивности в кожных тестах гиперчувствительности замедленного типа с антигеном *Candida albicans*, снижение таксиса нейтрофилов /124, 125/. В настоящее время имеются сведения о том, что у больных ХККС в сочетании с поражением верхних дыхательных путей обнаружен дефицит JgG /227, 228/.

Изучение показателей иммунитета используется для оценки эффективности лечения кандидоза СОПР. Оценка основана на патологических изменениях иммунного статуса больных кандидозом СОПР /61, 144, 182, 219/. При благоприятном исходе лечения происходит нормализация факторов общего и локального иммунитета. Большинство методов лабораторного изучения активности иммунокомпетентных клеток и других факторов иммунитета из-за сложностей их выполнения не могут быть широко использованы на практике. Наиболее часто изучают фагоцитарную активность лейкоцитов, концентрацию иммуноглобулинов, концентрацию лизоцима и некоторые другие показатели. Это достаточно информативные методы.

Предложен метод оценки уровня неспецифической резистентности организма по показателю активности реакции адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками СОПР /31, 32, 59, 74, 84, 85, 112, 113, 122, 135, 139/.

Явление адгезии микроорганизмов на поверхности эпителиальных клеток СОПР и других слизистых оболочек описаны ранее применительно к оценке выраженности воспалительных явлений и как проявление защитных реакций покровного эпителия. Исследователи наблюдали снижение активности адсорбционной способности эпителиоцитов у обследованных со сниженными показателями иммунитета по причине различных системных заболеваний и под воздействием патогенных факторов /59, 84, 112/.

В литературе мы не встретили сообщений об использовании оценки активности реакции адсорбции микроорганизмов эпителием СОПР для изучения состояния факторов локального иммунитета при кандидозе СОПР. Адсорбционная способность эпителиальных клеток косвенно отражает уровень неспецифической противомикробной резистентности организма больного при лечении кандидоза СОПР.

На основании литературных данных, говорящих об изменениях местного иммунитета при хроническом кандидозе слизистой оболочки полости рта, мы делаем вывод о необходимости воздействия на факторы местного иммунитета.

Почти все исследователи /33,63,81,105/ указывают на такой клинический признак при кандидозе полости рта как сухость.

В исследованиях /24/ было показано, что 6-10% слюны, выделяемой как в состоянии покоя, так и под воздействием стимуляции, приходится на долю МСЖ. Авторами изучена биологическая активность следующих компонентов, выявленных в секретах губных и небных МСЖ: лизоцима, вирус-нейтрализующих антител, антигенов групп крови, ферментов (амилазы и пероксидазы, ариламидазы), белка, мочевины, глюкозы, сиаловых кислот, липидов (нейтральных, гликолипидов, фосфолипидов), аминокислот, калликреиновой активности, а также SIg A. Кроме

биологических компонентов, изучен электролитный состав по содержанию К и Na в секретах МСЖ губ и неба. Таким образом, можно сказать, что МСЖ с рассмотренными анатомо-физиологическими структурами являются не пассивными образованиями слизистой оболочки полости рта, а функциональными органами, поддерживающими гомеостаз вместе с большими слюнными железами (БСЖ) на нормальном уровне, преимущественно за счет секреторного иммуноглобулиноопосредованного иммунитета полости рта.

Хронический кандидоз слизистой оболочки полости рта приводит к нарушению функции слюнных желез, слюны становится мало, меняется ее качественный состав, изменяются защитные свойства [33, 63, 81, 105]. Это заключается в снижении лизоцима – фермента, который регулирует проницаемость клеточных мембран, обладает антимикробным действием; снижается выработка интерферона, который обладает чрезвычайно высокой биологической активностью. Кроме указанных выше компонентов слюна содержит от 1 до 3% иммуноглобулинов, основным из которых является S-Jg A, Jg G, а также клеточные компоненты защиты (лимфоциты, макрофаги и др.). При хроническом кандидозе, по всей видимости, происходят нарушения в слюнных железах, поэтому становится недостаточным содержание S-Jg A в слюне, в результате чего нарушаются защитные механизмы полости рта.

Расстройства слюноотделения, в результате которых нарушается активность антибактериальной системы слюны, основной функцией которой является контроль количественного и качественного состава микрофлоры полости рта, ведут к дисбалансу количества обитающих в полости рта микроорганизмов, которые в норме находятся в состоянии динамического равновесия с данной системой.

1.3. Принципы лечения больных кандидозом.

Для успешного лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта требуется своевременная диагностика, четкая дифференцировка отдельных клинических форм и степеней тяжести данного заболевания, что позволяет осуществлять целенаправленное, патогенетически обоснованное лечебное воздействие и в значительной степени определяет исход данного патологического процесса.

Лечение и профилактика кандидоза слизистой оболочки полости рта требует индивидуального подхода к каждому случаю, так как обычно кандидоз развивается как вторичное заболевание, вызванное снижением иммунологической защиты, которое может быть обусловлено разными причинами /5/.

Местное лечение кандидоза слизистой полости рта предусматривает механическое удаление налета со слизистой, ротовые ванночки, аппликации или туширование слизистой противомикотическими препаратами местного действия.

Для создания губительной для грибов щелочной среды в полости рта применяют щелочные растворы: 2-4% раствор гидрокарбоната натрия, тетраборат натрия (бура), 20% раствор буры в глицерине, 2% раствор борной кислоты /130/.

Для туширования слизистой применяют препараты йода: 1% раствор йодиола, 0,1% раствор йода, раствор Люголя; анилиновые красители: 1-2% раствор метиленового синего, бриллиантовый зеленый, жидкость Кастеллани, 1-2% раствор фуксина, метиленовый фиолетовый, кристаллический фиолетовый, генциановый фиолетовый /130, 173/.

Как противогрибковое средство часто используют 0,5-1% декаминовую мазь, но по данным некоторых авторов /60/ декамин обладает самым слабым противомикотическим действием. Такой препарат, как клот-

римазол (мазь 1%) для лечения микозов используется более 20 лет, в связи с чем к нему выработалась закономерная устойчивость выделяемых штаммов /60/.

Описано применение хлоргексидина биглюконата в комплексном лечении больных хроническим генерализованным кандидозом /180/.

При использовании пимафуцина в виде раствора для местного применения, часто наблюдается раздражение или появляется жжение слизистой оболочки ротовой полости /145/. Однако, некоторые авторы /49/ указывают на то, что при поражении кандидозом слизистой оболочки полости рта у новорожденных и детей раннего возраста (молочнице) наиболее эффективным оказалось применение капель «Пимафуцин» и нативного молочка, адсорбированного на лактозе /69/. Описано успешное применение пимафуцина /162,165/, мебетизола /65/, «Гино-Дактарина» /118/, полижинакса /198/ в лечении вагинального кандидоза.

Полиеновые антибиотики в виде мазей применяют для аппликаций на СОПР: нистатиновая, левориновая, микогептин, амфотерициновая мази. Все они обладают слабой проникающей способностью, так как в качестве их основы используются вазелин или ланолин, т. е. вещества, которые плохо высвобождают введенный в них действующий агент, поэтому для усиления проникающей способности аппликат рекомендуют предварительно смачивать 10% раствором димексида, а сверху нанести мазевую основу /130/.

Используемые местные противомикотические препараты не должны оказывать раздражающего действия, так как это может привести к угнетению естественных факторов защиты, замедлить процессы регенерации. В связи с этим становится актуальным поиск возможности применения «мягких» лекарственных препаратов полифункционального действия.

Нами предложен к применению в качестве основы препарат тизоль. Его основу составляет аквакомплекс глицеросольвата титана. Элемент титан не отнесен к биогенным элементам. Однако, многие авторы /29, 81, 147/ относят его к жизненно необходимым микроэлементам, учитывая электронное строение атома, формы и свойства его соединений, содержание в организме и выполняемые им функции. Он накапливается в плазме крови, печени, железах внутренней секреции /203/. В женском молоке содержится 0,0136% титана, до 1% содержится в гамма-глобулиновой фракции белков крови /81/.

Титан и его соединения оказывают положительное влияние на эритропоэз, увеличивается число эритроцитов, он катализирует синтез гемоглобина. Установлено, что его соединения участвуют в процессах кроветворения, иммуногенеза и не обладают токсическим и кумулятивным действием /81, 147/.

Препараты титана малотоксичны и являются сильными биостимуляторами. Их действие на клеточные мембраны является химическим процессом нулевого порядка, обеспечивает высокий ингредиент концентраций калия и кальция, обеспечивает нейтрализацию «вредного» воздействия неблагоприятных экологических факторов. Комплексоны образуют с титаном растворимые и нерастворимые комплексы. Они могут быть применены при детоксикации организма (выведение ионов тяжелых металлов, токсичных лигандов, радионуклидов), в качестве энтеросорбентов, иммуномодуляторов, антисептиков /81/. Возможно применение тизоля в сочетании с другими лекарственными веществами. В этом случае, благодаря пенетрирующим свойствам, тизоль повышает проницаемость тканей, обладая, в определенной степени, транспортирующими свойствами /29/. Тизоль широко применяется с лечебной целью в таких областях как: дерматология, гнойная, восстановительная и ожоговая

хирургия, гинекология, онкология, ветеринария, косметология. Противогрибкового действия добились введением нистатина.

Тизоль имеет высокую транскутанную и трансмукоидную проводимость, эффективнее ДМСО, не обладает характерным для ДМСО неприятным «чесночным» запахом и не растекается, поскольку не является жидкостью. Кроме того, несмотря на ряд положительных качеств (способность проникать через биомембраны, в том числе через кожный барьер), ДМСО может вызвать зудящий дерматит, тошноту и рвоту, поскольку имеет специфический запах. ДМСО противопоказан при нарушении антитоксической функции печени, выделительной функции почек, при стенокардии, выраженном атеросклерозе, беременности, глаукоме, катаракте. ДМСО может усиливать не только активность, но и токсичность лекарственных веществ. Следует соблюдать осторожность при назначении ДМСО одновременно с другими препаратами. Довольно часто встречается индивидуальная непереносимость ДМСО, что вызывает необходимость проводить лекарственную пробу на переносимость к нему. Надо помнить также, что в ходе лечения возможны аллергические реакции. Тизоль же хорошо сочетается со многими фармакологическими средствами, в том числе и с нистатином, повышает токсикологическую приемлемость для организма лекарственных препаратов. Лекарственные препараты на основе тизоля не имеют аналогов в мире, значительно дешевле импортных /29/.

«Организация лабораторных исследований медицинских препаратов ОЛИМП» в соответствии с приказом МЗ РФ №192 от 16 августа 1993 года за 93\192\1 зарегистрировала препарат под названием «Тизоль» состава см. ВФС 42-2188-93.

Противокандидозное действие антисептиков растительного происхождения стало применяться после внедрения в медицинскую практи-

ку фитонцидов — средств естественного иммунитета высших растений. Установлено фунгистатическое и фунгицидное действие фитонцидов лука и чеснока по отношению к 13 штаммам грибов, патогенных для человека /113/.

В последнее время при лечении кандидозов используют 1% спиртовой раствор сангвиритрина. Препарат выделен из травы маклеи /113/.

С учетом системного характера кандидамикоза, различных осложнений от длительно существующей инфекции (изменения функции почек, печени, кишечника, отставание в физическом и умственном развитии и др.) назначают средства стимулирующей терапии — инъекции биоседа, экстракт алоэ, настойки женьшеня, заманихи, экстракт элеутерококка или сапарал.

В качестве вспомогательной терапии для устранения явлений дисбактериоза, функциональных нарушений пищеварительного тракта авторы /113/ рекомендуют использовать следующий сбор: ягоды можжевельника, листья шалфея, трава тысячелистника, цветки пижмы, листья эвкалипта, соплодия ольхи, почки березы или тополя. Настой перечисленных трав с добавлением 10-20 капель сока подорожника, хлорофиллипта, настойки календулы или эвкалипта используют для полоскания полости рта. Описано применение с настоем перечисленных трав ротокана, представляющего собой комплекс препаратов из ромашки, тысячелистника и календулы, оказывающего бактерицидное, противовоспалительное, антиэкссудативное действие; ротокан повышает уровень обменных процессов в тканях.

Для наружного лечения поверхностных форм кандидоза кожи и слизистых оболочек авторы /113/ применяли хлорофиллипт, розанол, настойки березовых почек, календулы или тополя.

Ряд исследователей при разработке «мягких» противомикотичес-

ких лекарственных форм отобрали вещества природного происхождения, обладающие широким спектром антимикробной активности в сочетании с противовоспалительными, регенерирующими и иммуностимулирующими свойствами, такие как эфирные масла багульника и чабреца /64/.

Ряд авторов /73/ провели поиск противомикотических средств среди природных источников биологически активных веществ. В числе последних ими использовано 255 видов растений, прорастающих и культивируемых на территории Сибири, а также торф и сапропели ряда месторождений Томской области. Выявлены перспективные для практического использования природные средства. В их числе как хорошо известные лекарственные растения (девясил высокий, чистотел большой, горец почечуйный, багульник болотный, береза бородавчатая, алтей лекарственный, ламинария), так и пока неизвестные в официальной медицине виды (черноголовка обыкновенная, лихнис халкедонский, яснотка пятнистая и др.).

Хороший терапевтический эффект был получен исследователями при назначении лечебных ванночек, приготовленных на основе антифунгального сбора, в состав которого вошли: багульник, алтей, девясил, чистотел, фенхель /73/.

Все известные противогрибковые препараты системного действия делятся на несколько групп: аллиламины, антибиотики, пиримидиновые производные, имидазолы, фениловые морфолины, полиеновые макролиды, производные триазолов /8, 28, 46, 47, 48, 68, 116, 117, 145, 166, 174, 175, 176, 190, 196/. На основании биохимических исследований противогрибковые препараты классифицируют в зависимости от механизма действия: препараты, действующие на синтез нуклеиновых кислот и деление клетки гриба; препараты, воздействующие на клеточную стенку грибов;

препараты, тормозящие трансмембранный обмен в клетках грибов /146/.

Различные микозы существенно отличаются друг от друга в зависимости от возбудителя и его устойчивости, локализации, глубины и распространенности процесса, особенностей патогенеза, сопутствующей висцеральной патологии. Соответственно варьируют и методы лечения, применяемые антимикотические препараты, их лекарственные формы и дозы.

После определения этиологического фактора, на основании спектра действия, тяжести патологического процесса индивидуально подбирают самый подходящий препарат, дозу и начинают лечение /2, 146/.

Однако, со времени введения в терапевтическую практику флюконазола (дифлюкана) в 1992 году, появилась реальная альтернатива полиеновым антибиотикам /4, 6, 17, 18, 19, 20, 26, 43, 44, 45, 50, 51, 72, 74, 89, 134, 135, 140, 154, 157, 163, 169, 178, 182/. Несмотря на отсутствие окончательных данных о сравнительной эффективности дифлюкана и других противогрибковых препаратов, в последнее время для лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта неоправданно широко стали использовать именно этот препарат, несмотря на то, что в аннотации указано применение его у больных хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта. Эти показания еще более сужаются, учитывая тяжесть данного заболевания.

Многие исследователи утверждают, что использование полиеновых антибиотиков для лечения кандидоза желудочно-кишечного тракта является целесообразным и эффективным /1, 284/. При упорных течениях необходимо использовать нистатин в комплексе с другими препаратами. Кроме того, нистатин до настоящего времени является самым доступным по цене препаратом, что играет немаловажную роль для пациентов пенсионного возраста, являющихся социально-незащищенными.

ми гражданами нашего общества.

Многочисленные исследования свидетельствуют о нарушениях иммунологической реактивности организма больных кандидозом СОПР /58, 95, 96, 100, 125, 126, 128, 137, 181, 194, 195, 204, 221/. На основании полученных данных авторы обосновывают целесообразность применения иммуномодулирующих препаратов при лечении кандидоза, в том числе и кандидоза СОПР.

При различных микотических заболеваниях объем, схемы и частота иммуно-лабораторного обследования больных могут существенно отличаться соответственно патогенезу и стадии развития заболевания, но, как отмечает К.П. Кашкин (1995), они должны обеспечивать диагностику инфекции, прогнозирование течения и исхода /100/. Осуществляется иммунотропная терапия микотических больных с учетом индивидуальной иммунореактивности пациента, в условиях иммуномониторинга за состоянием основных эффекторных и регуляторных механизмов иммунной системы. В терапии больных кандидозом используют иммуноглобулины, препараты тимуса, интерфероны /181/.

Обсуждаются вопросы иммунотерапии микозов путем стимуляции высокопротективных (опосредованная Т-лимфоцитами активация фагоцитов) и «неоптимальных» механизмов антифунгального иммунитета, путей и средств такой стимуляции в условиях разных иммунодефицитов. Приводятся данные о возможностях стимуляции или потенцирования механизмов антифунгальной резистентности интактного и иммуносупрессивного организма с помощью препаратов разного действия (иммуномедиаторы, специфические иммуноглобулины; жирорастворимые витамины, антибактериальные антибиотики; препараты глюкозаминогликанов) и обсуждаются перспективы их индивидуального или комбинированного применения при терапии различных мико-

зов /137, 239, 248, 257, 277, 297/. Воздействие на локальную и общую иммунологическую реактивность организма повышает эффективность лечения кандидозов.

В качестве иммуномодуляторов предлагают использовать левамизол, тимоген, тималин, Т-активин, тимоптин /149, 150, 151/. Данные препараты регулируют реакции клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической резистентности, стимулируют регенераторные процессы при их угнетении.

При локализованных формах кандидоза курс рекомендуют начинать с неспецифической иммунотерапии: метилурацил, пентоксил, нуклеинат натрия, элеутерококк, аралия, лимонник /222/.

Ряд авторов /221/ предложили метод лимфотропной и эндолимфатической терапии, основанный на сведениях о нарушении барьерно-фильтрационной и иммунологической функций лимфатической системы.

Ряд исследователей рекомендуют применять для лечения, профилактики инфекции и иммунокоррекции в акушерстве и гинекологии, заболеваниях желудочно-кишечного тракта эубиотики /38, 62/. Дисбиотические нарушения облигатного состава микрофлоры полости рта, вызываемые различными неблагоприятными факторами, поддерживают патологические процессы, изменяют нормальную реакцию среды, выполняющую роль естественного защитного барьера, создают реальную угрозу возникновения острых воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта. Для коррекции биоценоза в последние годы предлагается использовать микробные биопрепараты, действующим началом которых являются живые культуры бифидобактерий и лактобактерий различного видового состава. В качестве примера представителей нормальной экзогенной микрофлоры человека можно привести аэробные спорообразующие бактерии рода *Bacillus*. Говоря о естественных

взаимоотношениях человека и бацилл, следует отметить, что в отличие от большинства микроорганизмов бактерии рода *Bacillus* способны обеспечить более интимный контакт с тканями организма, поскольку известной особенностью этих бактерий является способность образовывать споры, сохраняющие жизнеспособность в макроорганизме. Важной особенностью большинства бактерий рода *Bacillus* является их безвредность для теплокровных. Эффективность препарата также проявляется в том, что он обеспечивает благоприятные условия для сохранения, а также для стимуляции роста анаэробной микрофлоры [38, 62]. Учитывая изложенное выше, мы также признаем актуальным поиск оптимальных методов лечения кандидоза, восстановления нормальной микрофлоры полости рта и иммунокоррекции больных с данной патологией новым эубиотиком – биоспорином.

Биоспорин – это медицинский иммуно-биологический препарат на основе ассоциации двух видов *B. Subtilis* и *B. Licheniformis* для коррекции микрофлоры при дисбактериозах. Препарат разработан сотрудниками Института микробиологии и вирусологии им. Д.К.Заболотного НАН Украины. Биоспорин был разрешен к применению в практике здравоохранения РФ приказом Министра здравоохранения от 29.12.92г. №353. В период 1991-1996г.г. сотрудниками Центра Военно-технических проблем биологической защиты НИИ микробиологии была разработана новая отечественная унифицированная технология производства биоспорина. Государственным комитетом санитарно-эпидемиологического надзора РФ выдан сертификат № 508/96 – 00032840; лицензия № 62/243 – 96 от 04.07.1996 Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ, разрешающая производство, хранение и реализацию биоспорина.

Препарат оказывает положительное влияние на иммунную систе-

му организма, повышая неспецифическую резистентность, биоспорин оказывает влияние на фагоцитарное звено иммуногенеза, стимулируя как фагоцитарную функцию клеток, так и метаболическую и секреторную их активность. Иммуномодуляция происходит посредством индукции синтеза эндогенного интерферона, стимуляции активности лейкоцитов крови, синтеза иммуноглобулинов. Этот механизм действия обусловлен, в основном, свойствами используемого штамма *B. Subtilis* и объясняется прямым или же опосредованным контактом соответствующих антигенов с иммунной системой и соответствующими лимфоидными структурами.

Помимо сказанного, препарат обладает бактерицидным и бактериостатическим действием: оказывает определенный детоксицирующий эффект, качественное компенсаторное и количественное влияние на аутомикрофлору. Это действие оказывается за счет образующихся антибиотиков, лизоцима и некоторых иных биологически активных веществ (бактериоцины, каталаза и другие ферменты). Спектр антагонистического действия и уровень синтеза антибиотиков уникальны, благодаря чему в сочетании с продукцией лизоцима и бактериоцинов, стимуляцией синтеза эндогенного интерферона и стимуляции активности макрофагов обеспечивается мощное saniрующее действие биоспорина с конкурентным вытеснением патогенных и условно-патогенных бактерий и дрожжеподобных грибов, создаются максимально-благоприятные условия для бесконкурентного восстановления нормального микробного пейзажа /38/. В литературе мы не встретили данных о применении биоспорина для лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта.

В комплексном лечении кандидоза, кроме антифунгальных и иммуностимулирующих средств широко применяют ферменты, кератопластики, витамины, десенсибилизирующие препараты, препараты железа и каль-

ция /47/.

В последнее время все более широкое применение в комплексном лечении кандидозов находят физиотерапевтические методы. Их использование позволяет в некоторых случаях заменить медикаментозное воздействие или значительно повысить его эффективность, что имеет большое значение, учитывая высокую распространенность лекарственных аллергических заболеваний /106, 171, 174, 175, 176/.

Кроме специфического лечебного действия, физиотерапия стимулирует механизмы саногенеза в организме больного, что обеспечивает более благоприятное течение и исход заболевания. Применяют электрофорез 1% раствора калия иодида, 2% водного раствора карбалкината. УФО оказывает фунгицидное и фунгистатическое действие, причем с увеличением дозы облучения фунгицидное действие проявляется более четко /106/.

Этими же авторами установлено, что электромагнитные волны УВЧ, СВЧ, ДМВ диапазонов не оказывают на грибы рода *Candida* губительного действия, однако не выяснено и стимулирующего влияния этих факторов на рост грибов.

Таким образом, анализ литературы указывает на положительное влияние нистатина при лечении кандидоза желудочно-кишечного тракта, биоспорина при лечении дисбактериозов, тизоля – как пенетранта, и мы сочли возможным предложить новые схемы комплексного лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта с включением этих препаратов в зависимости от степени тяжести патологического процесса.

Глава 2

Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика больных.

На лечении и диспансерном наблюдении в клинике терапевтической стоматологии Уральской государственной медицинской академии в период с 1996 по 1999 г.г. находилось 120 больных (93 женщины и 27 мужчин) кандидозом слизистой оболочки полости рта.

При обследовании больных кандидозом СОПР мы использовали классификацию Н.Д.Шеклакова (1976г.), которая учитывает распространение и глубину кандидозного процесса в органах и тканях.

Для оценки степени тяжести хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта нами предложено использовать следующие дифференциально-диагностические признаки: выраженность клинических симптомов, распространенность процесса, уровень обсемененности тканей полости рта дрожжеподобными грибами рода *Candida*, уровень неспецифической резистентности эпителиальных клеток полости рта.

При хроническом гиперпластическом кандидозе легкой степени тяжести для больных характерны жалобы на незначительный дискомфорт в полости рта, вследствие небольшого зуда или режесухости. Патологический процесс распространяется на одну анатомическую область. Объективно можно видеть: гиперемия слизистой оболочки полости рта, гиперплазию нитевидных и грибовидных сосочков, белые пленки или незначительный налет на слизистой полости рта. При микроскопии - почкующиеся клетки, псевдомицелий в нескольких полях зрения более 15-20. Обсемененность слизистых оболочек составляет $1 \times 10^3 - 1 \times 10^4$ КОЕ на тампоне. Адсорбционная способность эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта: клетки 1 и 2 категории в сумме составляют

более 60%, преобладают клетки 2 категории, что говорит о низкой фагоцитарной активности.

При хроническом гиперпластическом кандидозе средней степени тяжести больные предъявляют жалобы на зуд, жжение, незначительную болезненность, сухость в полости рта. Патологический процесс распространяется на 2-3 анатомические области. При объективном осмотре наблюдается: застойная гиперемия, отечность слизистой оболочки полости рта, белый, плотный, трудно снимаемый налет (рис.1).



Рис.1. Больной С., 63 г. Хронический гиперпластический кандидоз средней степени тяжести.

Сухость в полости рта, слюна пенная, вязкая. При микроскопии: дочерние клетки, псевдомицелий в большинстве полей зрения более 20-30. Обсемененность слизистых оболочек составляет $1 \times 10^4 - 1 \times 10^5$ КОЕ на тампоне. Адсорбционная способность эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта: клетки 1 и 2 категории составляют в сумме более 60%, преобладают клетки 1 категории активности.

При хроническом гиперпластическом кандидозе тяжелой степени пациенты предъявляют жалобы на резкую болезненность, выраженную сухость в полости рта, нестерпимый зуд, снижение вкусовой чувствитель-

ности, обильный белый налет, неприятный запах изо рта. Патологический процесс поражает более 2-3 анатомических областей. При осмотре – выраженная гиперемия, отечность слизистой оболочки полости рта, на слизистой оболочке щек и боковых поверхностях языка видны отпечатки жевательной группы зубов. Большое количество беловато-серого плотного, трудно снимаемого налета с резким неприятным запахом. Сухость слизистых оболочек. Слюна практически отсутствует. При микроскопии: дочерние клетки, псевдомицелий в каждом поле зрения более 30-40. Обсемененность слизистых оболочек составила $1 \times 10^5 - 1 \times 10^6$ КОЕ на тампоне. Адсорбционная способность эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта: клетки 1 и 2 категории в сумме составляют более 70%, превалируют клетки 1 категории активности.

При хроническом атрофическом кандидозе легкой степени тяжести больные жалуются на зуд, жжение, незначительную сухость в полости рта. Патологический процесс распространяется на одну анатомическую область. При осмотре – гиперемия слизистой оболочки полости рта, незначительная атрофия сосочков языка, налета нет. Незначительная сухость в полости рта, слюна вязкая. При микроскопии – почкующиеся клетки, псевдомицелий в нескольких полях зрения более 15-20. Обсемененность слизистых оболочек составляет $1 \times 10^3 - 1 \times 10^4$ КОЕ на тампоне. Адсорбционная способность эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта: клетки 1 и 2 категории в сумме составляют более 65%, превалируют клетки 1 категории активности.

При хроническом атрофическом кандидозе средней степени тяжести пациенты предъявляют жалобы на болезненность, зуд, жжение, сухость во рту, невозможность пользоваться съемными протезами. Патологический процесс распространяется на 2-3 анатомические области. При осмотре – застойная гиперемия, отек слизистой оболочки языка, на

слизистой оболочке щек, боковых поверхностях языка – отпечатки жевательной группы зубов, на спинке языка – гипоплазия или атрофия сосочков языка по всей поверхности, либо в виде участков десквамации. Налета практически нет, может быть его незначительное количество в глубоких складках языка. Выраженная сухость в полости рта. Слюны мало, она пеннистая, вязкая. В углах рта могут быть эрозии. При микроскопии: дочерние клетки, псевдомицелий в большинстве полей зрения более 20-30. Обсемененность слизистых оболочек составляет $1 \times 10^4 - 1 \times 10^5$ КОЕ на тампоне. Адсорбционная способность эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта: клетки 1 и 2 категории в сумме составляют более 80%, преобладают клетки 1 категории (около 60%).

При хроническом атрофическом кандидозе тяжелой степени пациенты жалуются на сухость, вследствие этого затруднения при разговоре и пережевывании пищи, длительно незаживающие трещины в углах рта, резкую болезненность, зуд, жжение, снижение вкусовой чувствительности, невозможность пользоваться съемными протезами. Патологический процесс поражает более 2-3 анатомических областей, характерно прогрессирование процесса. Объективно можно видеть: выраженную гиперемию, отек слизистой оболочки полости рта, ее атрофию, на спинке языка – атрофия всех сосочков, язык гладкий «полированный». Слюна практически отсутствует. В углах рта могут быть эрозии. При микроскопии – дочерние клетки, псевдомицелий в каждом поле зрения более 30-40. Обсемененность тканей составила $1 \times 10^5 - 1 \times 10^6$ КОЕ на тампоне. Адсорбционная способность эпителиальных клеток: клетки 1 и 2 категории составляют в сумме более 90%, незначительно преобладают клетки 1 категории.

Пациентов подразделили на 2 группы в зависимости от клинической формы заболевания:

1. Больные с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта – 62 человека.
2. Больные с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта – 58 человек.

Каждая группа была подразделена на 3 подгруппы в зависимости от тяжести заболевания.

В первую подгруппу вошли 16 пациентов с хроническим гиперпластическим кандидозом легкой степени тяжести.

Во вторую подгруппу - 28 пациентов с хроническим гиперпластическим кандидозом средней степени тяжести.

В третью подгруппу – 18 пациентов с хроническим гиперпластическим кандидозом тяжелой степени.

Четвертая подгруппа составила 15 человек с хроническим атрофическим кандидозом легкой степени тяжести.

Пятая подгруппа - 24 человека с хроническим атрофическим кандидозом средней степени тяжести.

Шестая подгруппа – 19 пациентов с хроническим атрофическим кандидозом тяжелой степени.

Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта по полу и возрасту.

№	Форма заболевания и степень тяжести	Чис. бол.	Возраст – пол											
			до20		20 - 29		30 - 39		40 – 49		50 – 59		60 >	
			Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М
1.	Хр. гиперпластич. канд. СОПР легкой ст. тяжести	16	-	-	3	1	3	-	3	2	2	-	2	-
2.	Хр. гиперпластич. канд. СОПР средней ст. тяжести	28	-	1	2	3	7	3	4	-	4	2	-	2

№	Форма заболевания и степень тяжести	Чис. бол.	Возраст – пол											
			до20		20 - 29		30 - 39		40 – 49		50 – 59		60 >	
			Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М
3.	Хр. гиперпластич. канд. СОПР тяжелой степени	18	-	-	1	1	3	-	6	2	2	1	1	1
4.	Хр. атрофич. кандидоз СОПР легкой ст. тяж.	15	-	-	-	-	-	1	2	-	5	-	7	-
5.	Хр. атрофич. кандидоз СОПР средней ст. тяжести	24	-	-	-	-	4	3	6	1	3	-	5	2
6.	Хр. атрофич. кандидоз СОПР тяжелой степени	19	-	-	-	-	1	-	3	1	6	-	8	-

Как видно из приведенных в таблице 1. данных, среди больных кандидозом слизистой оболочки полости рта преобладали женщины (77,5%).

Тщательный сбор анамнеза у всех больных позволил выявить у них ряд общих заболеваний, оказавших, по нашему мнению, значительное влияние на патогенез кандидоза слизистой оболочки полости рта. Наиболее часто у обследованных больных развитию кандидоза опосредовано способствовали такие соматические заболевания, как хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ)-30,83% , желудочно-кишечного тракта (73,33%), сердечно-сосудистой системы (5,83%), опорно-двигательной системы (16,67%), мочеполовой (11,67%), злокачественные новообразования (1,67%). Эти заболевания, сопровождающиеся биохимическими нарушениями в тканях и средах, ослаблением сопротивляемости макроорганизма, оказали, по нашему мнению, значительное влияние на патогенез кандидоза СОПР, кроме того, пациентки молодого возраста применяют в качестве контрацептивных средств гормональные препараты, больные ХНЗЛ длительное время принимают антибиотики широкого спектра действия, химиотерапевтический курс лиц, страдающих онкологическими заболеваниями, включал в себя цитоста-

тики. Все эти препараты являются иммуносупрессорами, вследствие чего снижают защитные функции организма, в том числе, и по отношению к дрожжевой инфекции, что полностью соответствует литературным данным /1,3,10,11,12/. У большинства больных (61,02%) было длительное (свыше 10 лет) хроническое течение общего заболевания. Больные с длительностью основного заболевания до 5-ти лет составляли 18,36% .

В 25,83% случаев кандидоз СОПР протекал от 5-ти месяцев до 1 года, в 37,5% - более 3-5 лет (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных по длительности течения хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта.

Продолжительность заболевания, лет	Число больных	%
5-12 мес.	31	25,83
1-3 года	42	35,0
3-5 лет	43	35,83
Свыше 5 лет	2	1,67
Установить не удалось	2	1,67

Как видно из таблицы 2, к нам не обращались пациенты у которых продолжительность заболевания кандидозом составила менее 5 месяцев, поэтому у всех пациентов заболевание оценивали как хроническое.

При микробиологических методах обследования у больных с хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта независимо от формы и степени тяжести заболевания выявлено увеличение количества патогенных стафилококков и стрептококков в 62,5% случаев, *Escherichia coli* – в 35,83% , *Klebsiella ozaenae* – в 20,0%.

У 24,17% больных выявлен дисбактериоз кишечника.

40,0% пациентов связывают развитие кандидоза с приемом имму-

нодепрессантов (антибиотиков, гормональных препаратов, цитостатиков, наркотических веществ).

На основании полученных результатов нами был сделан вывод о целесообразности применения бактериотерапии при комплексном лечении больных с хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта. В результате лечения мы добились восстановления нормального микробного пейзажа у всех больных.

Из 120 пациентов, обратившихся на кафедру терапевтической стоматологии, диагноз кандидоз слизистой оболочки полости рта ранее был поставлен 76 больным (63,33%). Последние проводили лечение традиционным способом, используя в качестве противогрибковых препаратов общего действия – нистатин, леворин, низорал, местного действия – нистатиновую мазь, 1% мазь клотримазола. Эффект от лечения отметили 48 пациентов (63,16%). Период ремиссии у них составил 6-8 месяцев – у 11 пациентов (22,92%), 5-7 месяцев – у 11 (22,92%), 4-6 месяцев – у 6 (12,5%), 3-4 месяца – у 10 (20,83%), 2-4 месяца – у 5 больных (10,42%), 2-3 месяца – у 5 пациентов (10,42%).

Эти данные свидетельствуют о низкой эффективности традиционных методов лечения, что побудило нас к поиску новых методов лечения.

2.2 Методы обследования.

Клиническое обследование больных кандидозом слизистой оболочки полости рта начиналось с анализа жалоб (сухость в полости рта, чувство стянутости, зуд, жжение, пощипывание, покалывание, ощущение саднения, неприятный постоянный привкус во рту, снижение вкусовой чувствительности или ее изменение, болезненность), сбора анамнестических данных. В анамнезе жизни обращалось внимание на профессиональные вредности, вредные привычки, сопутствующие и перенесенные заболевания, лекарствен-

ные препараты, применяемые для лечения той или иной патологии. Анамнез заболевания позволял судить о течении процесса в динамике. Отмечалось время появления первых симптомов, по мнению самого больного причины возникновения заболевания, характер его течения, частота обострений. Выявлялась тактика проведенного ранее лечения, его эффективность.

Далее проводился внешний осмотр кожи лица, красной каймы губ, пальпировались околоушные слюнные железы.

При осмотре полости рта отмечалось его гигиеническое состояние, очаги одонтогенной инфекции (наличие кариозных полостей, корней, зубов, заболевания пародонта). Оценивалось состояние протезов (наличие коррозии, вид сплава), выявлялись элементы поражения, характерные для других заболеваний слизистой оболочки полости рта. В очаге поражения кандидозом определялась локализация налета, его цвет, легко или нет соскабливался, что под ним обнаруживали. О распространенности процесса судили по количеству пораженных анатомических областей.

После первичного осмотра пациента мы начинали дополнительные исследования.

Скорость слюноотделения.

Определялось количество (объем) не стимулированной слюны, которую больной собирал путем сплевывания в течение 10 мин. Забор слюны проводили утром, натощак или спустя 1-2 часа после приема пищи. Скорость слюноотделения выражалась отношением полученного объема слюны (мл) ко времени (мин), за которое она была собрана, то есть скорость саливации определяли по следующей формуле:

$$CC = \frac{V}{t},$$

где V – объем выделившейся слюны с точностью до мл, t – время сбора слюны в минутах, CC – скорость саливации.

Скорость секреции слюны в норме составляет 0,4-0,5 мл/мин.

Вязкость слюны оценивалась визуально с помощью шпателя, прикладываемого к поверхности капли секрета, при легком отрыве шпателя от стекла капля легко отделялась. Это состояние оценивалось как отсутствие слизистых тяжей, и вязкость считалась нормальной. Появление слизистых тяжей, обрывающихся на расстоянии 5-10 мм, интерпретировалось как повышенная вязкость, и обозначалась одним знаком «+». Если капля секрета широким тяжом поднималась за шпателем, это трактовали, что вязкость резко повышена, тогда она обозначалась двумя знаками «++».

Гигиеническое состояние полости рта.

Этот показатель оценивался с помощью упрощенного индекса гигиены полости рта G. Green, I. Vernillion - ОНI-S (Oral Hygiene indices-Simplified), который состоит из двух компонентов: индекса зубного налета и индекса зубного камня. Для определения индекса зубного налета йодисто-калиевым раствором смазывались щечные поверхности 16 и 26 зубов, губные поверхности 11 и 31 зубов и язычные поверхности 36 и 46 зубов. Использовали следующую систему оценок: 0 - отсутствие зубного налета (нет окрашивания); 1 - зубной налет покрывает не более 1/3 поверхности зуба; 2 - зубной налет покрывает более 1/3, но не более 2/3 поверхности зуба; 3 - зубной налет покрывает более 2/3 поверхности зуба. Индекс зубного камня определяли, используя тот же раствор на тех же зубах и поверхностях. Использовали следующую систему оценок: 0 - зубной камень не обнаружен; 1 - наддесневой зубной камень покрывает до 1/3 поверхности зуба; 2 - наддесневой зубной камень покрывает от 1/3 до 2/3 поверхности зуба и (или) имеется поддесневой зубной камень в виде отдельных конгломератов; 3 - наддесневой зубной камень покрывает более 2/3 поверхности зуба и (или) имеется поддесневой зубной камень,

который окружает пришеечную часть зуба.

Расчет индекса зубного налета, также как и индекса зубного камня осуществлялся по формуле: ИЗН и ИЗК = $\frac{\Sigma}{n}$,

где ИЗН - индекс зубного налета; ИЗК - индекс зубного камня; Σ - сумма значений индекса у всех зубов, n – количество зубов.

Упрощенный индекс гигиены полости рта получали путем сложения индекса зубного налета и индекса зубного камня. Значение GI интерпретировалось следующим образом:

Индекс 0-0,6 - низкий, гигиена рта хорошая;

0,7-1,6 - средний, гигиена рта удовлетворительная;

1,7-2,5 - высокий, гигиена рта неудовлетворительная;

2,6 и более - очень высокий, гигиена рта плохая.

Оценка реакции адсорбции микроорганизмов эпителиоцитами СОПР.

Для определения степени активности реакции адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками СОПР использовали методику Н.Ф.Данилевского, Т.А.Беленчук (1988) в модификации Е.С.Васильевой (1995).

Эпителий для исследования получали при помощи соскоба СОПР или мазка-отпечатка с внутренней поверхности щеки на предварительно обезжиренном предметном стекле для микроскопии. Стекла после этого высушивали на воздухе и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Микроскопию препаратов проводили при помощи светового микроскопа в жидкой иммерсионной системе с 630 - кратным увеличением.

При микроскопии микропрепарата мазка-отпечатка просматривали 100 эпителиальных клеток. Оценивали целостность структуры эпителиальной клетки, ее размеры, интенсивность окрашивания ядра и цитоплазмы. Цитоплазма эпителиоцита в наших наблюдениях была окрашена

в светло-голубой цвет. Ядро имело фиолетовую окраску, мелкозернистую структуру, округлую форму.

На фоне цитоплазмы клетки хорошо видны окрашенные в интенсивно - фиолетовый цвет микроорганизмы, фиксированные на ее поверхности - кокки, диплококки, палочковидные формы, дрожжеподобные грибы, количество и видовой состав которых варьировали.

Просмотренные эпителиальные клетки распределяли на 4 категории в зависимости от числа адсорбированных на их поверхности микроорганизмов. При микроскопии мазка-отпечатка с 320 - кратным увеличением были одновременно видны эпителиоциты с различным количеством фиксированных на них микроорганизмов, относимые к отдельным категориям адсорбции (рис.2).

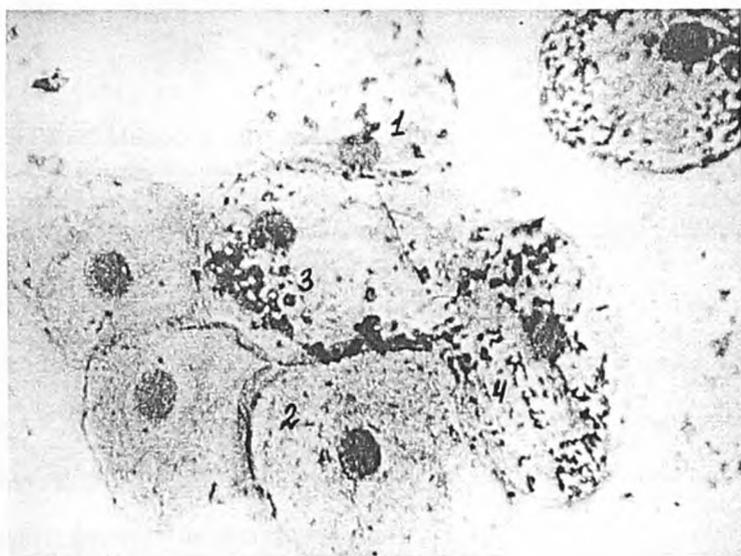


Рис.2. Микрофотография цитограммы мазка-отпечатка с поверхности слизистой оболочки полости рта. Цифрами 1, 2, 3, 4 – обозначены эпителиоциты соответствующих категорий активности реакции адсорбции микроорганизмов.

К I категории активности реакции адсорбции относили эпителиальные клетки, на поверхности которых можно было увидеть не более 10 фиксированных микроорганизмов.

Эпителиоциты правильной полигональной или округлой формы с четкими контурами. Их цитоплазма - светлая, однородная. Ядро округлой формы, небольших размеров, с мелкой зернистостью, окрашено в фиолетовый цвет (рис.3).

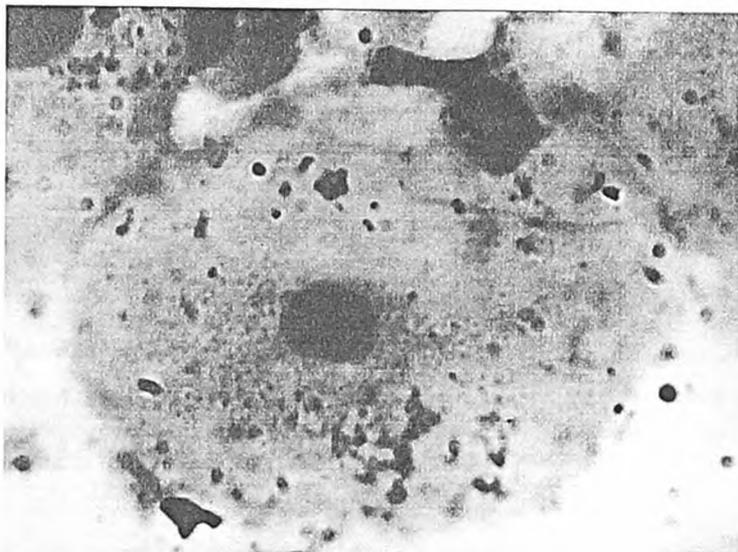


Рис.3. Микрофотография эпителиальной клетки I категории адсорбции. Видны единичные (около 10) адсорбированные на поверхности эпителиоцита микроорганизмы. Контурь клетки и ядра – ровные. Световая микроскопия. 630-кратное увеличение (жидкая иммерсия).

Ко 2 категории по активности реакции адсорбции относили эпителиальные клетки, на поверхности которых адсорбировано от 10 до 50 различных видов микроорганизмов. Клетки при этом чаще имели округлую форму, ядро больших размеров, чуть большей зернистости и более интенсивной фиолетовой окраски (рис.4).

К 3 категории по активности реакции адсорбции относили эпителиальные клетки, на поверхности которых адсорбировано от 50 до 100 микроорганизмов.

Ядро и цитоплазма этих клеток меньше воспринимает окраску. Целостность контуров клеток не нарушена, однако они могут быть несколько деформированы (рис.5).

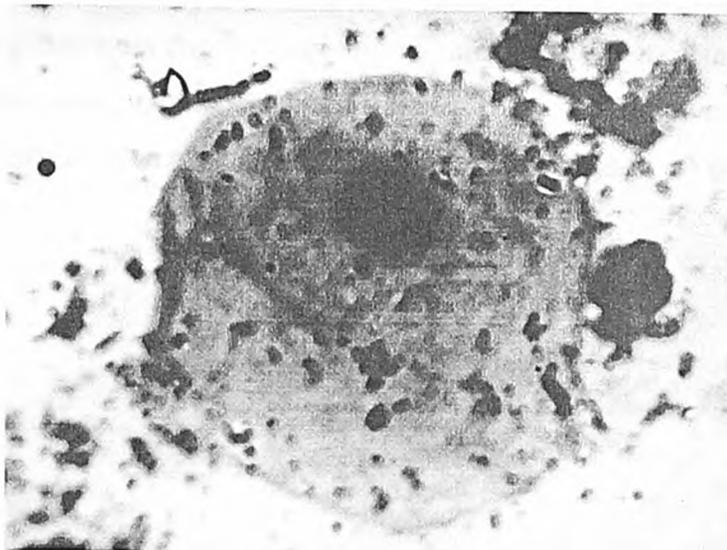


Рис.4. Микрофотография эпителиальной клетки 2 категории активности адсорбции. На поверхности эпителиоцита фиксировано около 40 микроорганизмов. 630-кратное увеличение.

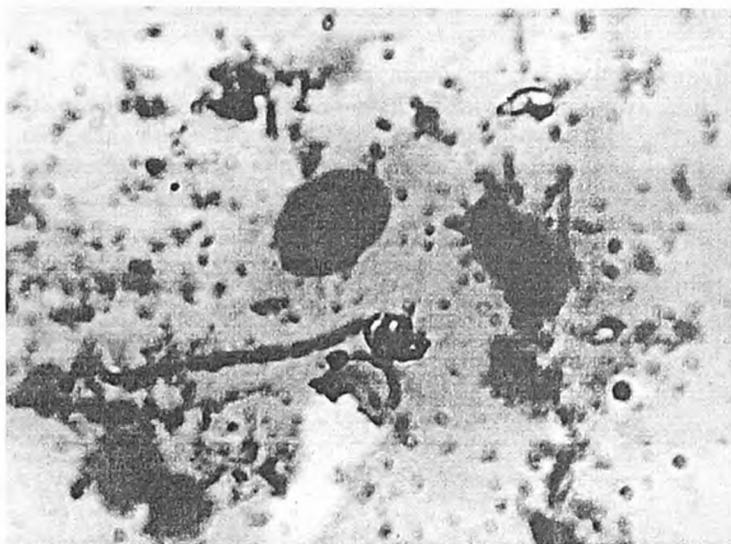


Рис.5. Микрофотография эпителиальной клетки со слизистой оболочки щеки. Эпителиоцит 3 категории активности адсорбции микроорганизмов. На поверхности клетки фиксировано более 50 микроорганизмов. Видны короткие участки мицелия гриба рода *Candida*. 630 – кратное увеличение.

К 4 категории клеток относили эпителиоциты, адсорбировавшие более 100 различных видов микроорганизмов. Такие клетки часто бывают «нашпигованы» микроорганизмами и находятся в состоянии частичной деструкции. Контуры клетки деформированы, оболочка разрушена (рис.6).

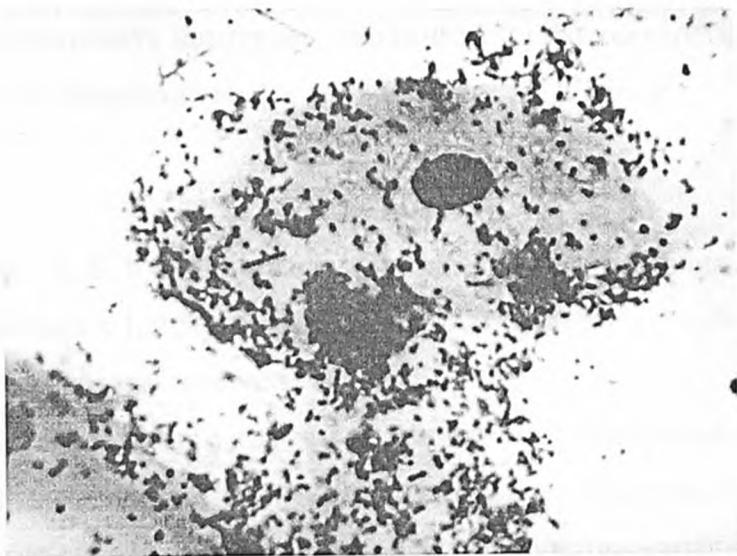


Рис.6. Микрофотография эпителиальной клетки 4 категории активности адсорбции. На поверхности эпителиоцита адсорбировано более 100 микроорганизмов. На фоне цитоплазмы рядом расположенной эпителиальной клетки также видны микроорганизмы в большом количестве. На свободных участках поля зрения микроорганизмов практически нет. 630-кратное увеличение.

После просмотра 100 эпителиальных клеток в мазке-отпечатке и классификации эпителиоцитов по категориям адсорбции, подсчитывали число клеток, относящихся к 1, 2, 3 и 4 категориям и определяли их процентное соотношение.

В тех случаях, когда более 50% эпителиальных клеток из числа просмотренных в мазке-отпечатке относились к 1 и 2 категориям, уровень неспецифической резистентности у данного больного считали неудовлетворительным, или прогностически неблагоприятным.

В случаях преобладания среди просмотренных клеток в процент-

ном соотношении эпителиоцитов 3 и 4 категорий, неспецифическую резистентность считали удовлетворительной, или прогностически благоприятной.

Для количественного выражения результатов оценки использовали средний цитоморфологический коэффициент (СЦК), позволяющий индивидуализировать оценку неспецифической резистентности у больных, который вычисляли по формуле Г.Астальди, Л.Верга:

$$\text{СЦК} = \frac{A \times 1 + B \times 2 + B \times 3 + \Gamma \times 4}{K},$$

где буквами: А, Б, В, Г - обозначено количество эпителиальных клеток, принадлежащих к 1, 2, 3 и 4 категориям по активности адсорбции микроорганизмов, соответственно.

После определения числа клеток, принадлежащих к каждой из условных категорий адсорбции, число клеток 1 категории /А/ умножали на 1, относящихся ко 2 категории /Б/ - умножали на 2, количество эпителиоцитов 3 категории /В/ - умножали на 3, количество клеток 4 категории /Г/ - на 4.

Полученные значения суммировали и делили на число просмотренных клеток, в формуле обозначенной буквой К.

При неудовлетворительном уровне неспецифической резистентности, за счет преобладания эпителиальных клеток 1 и 2 категории, количество которых умножали на цифры 1 и 2 соответственно, сумма значений и величина СЦК была меньше, чем при преобладании клеток 3 и 4 категорий, наблюдавшемся в случаях высокой противомикробной защиты у обследуемых, умножение количества которых на числа 3 и 4 в сумме давало большие значения и величину СЦК. Величина К была практически постоянной и изменялась лишь в тех случаях, когда в мазке-отпечатке наблюдали менее 100 эпителиоцитов.

Стоматологическое обследование проводилось на базе клиники

терапевтической стоматологии Уральской государственной медицинской академии.

2.3. Микробиологические методы исследования.

Включали определение степени обсемененности слизистой оболочки полости рта грибами рода *Candida* и изучение сравнительной оценки противомикотических свойств наиболее часто используемых для лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта мазей.

2.3.1. Микроскопическое исследование.

Проводили при первичном обследовании больных, после завершения лечения для контроля его эффективности и на этапах диспансерного наблюдения в контрольные сроки.

Материалом для исследования служили: налет со слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ, кожи углов рта; чешуйки с красной каймы губ. Данный материал получали при помощи соскоба со СОПР широкой гладилкой, неострым скальпелем или ложечкой Фолькмана на предварительно обезжиренное предметное стекло. Для набухания и прояснения роговых масс к патологическому материалу добавляли 1 каплю 10% едкой щелочи NaOH, накрывали стерильным покровным стеклом, выдерживали 1-2 часа и микроскопировали при помощи светового микроскопа.

Микроскопирование неокрашенных препаратов производили с помощью сухих систем микроскопа: сначала под малым (8×7,10), затем под большим (40×7,10) увеличением.

Окрашивание препаратов проводили 1% спиртовым раствором метиленового синего 5 минут. Микроскопировали при помощи светового микроскопа в жидкой иммерсионной системе, с 630 - кратным увеличением.

При микроскопическом исследовании выявляли клетки дрожжеподобных грибов типичной морфологии (овальные, круглые), в некоторых случаях с почкой (всегда одной), псевдомицелий.

В норме грибы рода *Candida* определяли в соскобах в виде единичных дрожжеподобных клеток /171/.

В начальных стадиях заболевания обнаруживали во многих полях зрения почкующиеся клетки грибов в небольших количествах (15-20), по мере развития кандидоза количество элементов гриба возрастало, кроме обильно почкующихся бластоспор определяли псевдомицелий. При тяжелых хронических формах видны псевдомицелий и почкующиеся дрожжевые клетки более 30-40 во всех полях зрения.

2.3.2. Культуральные исследования.

Проводили для подтверждения диагноза, выделения чистых культур грибов, их идентификации, количественного подсчета колоний и изучения сравнительной оценки эффективности противомикотических мазей в эксперименте.

Культуральные исследования со слизистых оболочек полости рта проводили после предварительной подготовки, которая включала в себя: исключение из ужина (накануне) кисломолочных продуктов, ужин не позднее 18 часов, чистку зубов и тщательное полоскание полости рта; утром за три часа до исследования – полоскание ротовой полости (Реброва Р.Н., 1989).

Забор материала осуществляли до приема пищи и лекарств стерильными ватными тампонами со слизистых оболочек следующих локализаций: слизистая оболочка щек (справа и слева), слизистая оболочка губ (верхняя и нижняя), слизистая оболочка десен (верхней и нижней челюсти), слизистая оболочка твердого и мягкого неба, слизистая оболочка

дна полости рта, слизистая оболочка языка, при этом особенно тщательно протирая спинку языка и область, прилегающую к корню языка, при необходимости – красная кайма губ и углы рта.

1. Тампоны опускали в пробирки с 2 мл жидкой среды Сабуро (с добавлением пенициллина, стрептомицина, сыворотки крови) и после тщательного встряхивания, но не задевая тампоном стенки пробирок, помещали их в термостат и инкубировали при температуре 37°C в течение одного часа.
2. После инкубации проводили 10-кратное разведение: из каждой пробирки забирали по 0,2 мл смыва и переливали в пробирки с 1,8 мл жидкой среды Сабуро с антибиотиками. После забора материала для разведения, пробирки вновь помещали в термостат до 5 суток.
3. Из каждой пробирки с 10-кратным разведением забирали по 0,1 мл смыва и, осторожно покачивая чашки Петри с твердой средой Сабуро, равномерно распределяли взятый материал по поверхности среды. Посев производили из каждой пробирки на две чашки по 0,1 мл. Чашки Петри выдерживали в термостате при температуре 37°C до 5-ти суток при отсутствии роста колоний.
4. Просмотр производили через 24 часа, 48 часов, 72 часа.
5. Учет результатов осуществляли следующим образом:
 - в том случае, если на твердой среде Сабуро колонии не вырастали, а рост обнаруживали только в жидкой среде в пробирках, то результат исследования расценивали – единичные колонии на тампоне и при наличии клинических проявлений повторяли исследования;
 - при росте колоний на твердой среде Сабуро, осуществляли их количественный подсчет и устанавливали количество дрожжеподобных грибов, умножая на 100.

Диагностический титр – 10^2 КОЕ на тампоне.

При выявлении количества колоний менее, чем 10^2 КОЕ на тампоне и при наличии клинических проявлений исследования повторяли.

6. Идентификация рода и вида проводилась при микроскопии чистой культуры. Использовали ускоренный метод идентификации – тест зародышевых трубочек, который положителен только у *Candida albicans*: кусочек выращенной колонии гриба при помощи петли помещали в 0,5 мл сыворотки крови человека. При инкубировании не более 1,5-3-х часов при температуре 37°C в культурах *Candida albicans* наблюдали образование большого числа зародышевых трубочек. При получении отрицательного теста изучали ферментативную активность по сбраживанию сахаров (глюкоза, сахароза, мальтоза, лактоза) (Лещенко В.М., 1985).

Решающим фактором при постановке диагноза кандидоза является:

1. наличие или отсутствие клинической картины болезни;
2. количественный учет выделенных грибов из материала: обнаружение грибов рода *Candida* до 10 колоний при первичном посеве на чашку Петри расценивали как норму, от 10 до 1000 – трактовали как возможный признак кандидоза, более 1000 КОЕ на тампоне интерпретировали как признак кандидоза /171/.

Противогрибковые свойства лечебных медикаментозных средств для местной обработки слизистой оболочки полости рта сравнивали, используя метод лунок. Для этого использовали штаммы дрожжеподобного гриба *Candida albicans*, выделенные от больных. Дрожжеподобные грибы *Candida albicans* выращивали на чашках Петри с плотной средой Сабуро. Суточная культура смывалась физраствором и стандартизировалась. Питательные среды разливали в чашки Петри по 20 мл. После их охлаждения в агаре делали лунки диаметром 6 мм (по 3-4 лунки в каждой

чашке Петри). На поверхность чашек с питательными средами вносили по 1 мл культуры с густой взвеси 1 млрд. микробных тел и распределяли по поверхности шпателем, после чего в каждую лунку вносили исследуемое средство (мази: нистатиновую, клотримазоловую 1%, тизоль с нистатином). Далее чашки Петри ставили в термостат при температуре 37°C. Результаты изучали через 18-24 часа – определяли диаметр зоны отсутствия роста культуры (мм) вокруг лунок. Средний результат вычисляли после 5-ти исследований по формуле:

$$\text{Ср. } d = \frac{\sum d}{5},$$

где Ср. d – средний диаметр зоны отсутствия роста, Σ — сумма диаметров зоны отсутствия роста, d – диаметр зоны отсутствия роста, 5 – количество проведенных исследований.

В таблице 3 приведены данные чувствительности дрожжеподобных грибов рода *Candida* к 1% мази клотримазола, нистатиновой мази и тизолю с нистатином.

Таблица 3

Чувствительность грибов рода *Candida*, выделенных у больных в процессе лечения.

Порядковый номер проведенных исследований	Диаметр зоны отсутствия роста (см.)		
	1% мазь клотримазола	Нистатиновая мазь	Тизоль с нистатином
1	0,8	0,8	1,5
2	0,8	0,5	1,7
3	1,1	0,7	1,5
4	0,9	0,9	2,0
5	1,3	0,5	1,9
	Средний диаметр зоны отсутствия роста (см.)		
	0,98	0,68	1,72

Изучив диаметр зоны отсутствия роста грибов рода *Candida* вокруг лунки с различными противогрибковыми препаратами, можно сделать вывод о наибольшей чувствительности грибов к тизолу с нистатином.

Микробиологическое исследование проводилось на базе кафедры микробиологии и иммунологии УГМА (заведующая кафедрой профессор, д.м.н. Кондрашова З.Н.) совместно с доцентом, к.м.н. В.Ф.Голиковым и на базе Уральского научно – исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ (директор – д.м.н. Кунгуров Н.В.) совместно с руководителем отдела медицинской микологии с.н.с., к.м.н. Будумян Т.М. и заведующей микологической лабораторией к.м.н. Щербаковой Н.В.

Системность микотических поражений исключали у лиц с хроническим гиперпластическим и атрофическим кандидозом средней и тяжелой степени в условиях стационара УрНИИДВиИ (34 пациента). Им помимо вышеперечисленных методов исследования были проведены: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ кала на дисбактериоз, для женщин - консультация гинеколога. В результате обследования специфических изменений не выявлено.

Кроме этого у них оценивали состояние общего иммунитета (зав. иммунологической лабораторией профессор В.В. Базарный).

Для оценки иммунного статуса пациентов перед началом лечения был использован комплекс тестов. Оценку состояния приобретенного иммунитета проводили путем определения абсолютного содержания лимфоцитов (ЛФ), их популяций, субпопуляций и концентрации сывороточных иммуноглобулинов. Систему неспецифической резистентности оценивали путем изучения клеток – фагоцитов при исследовании фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня лизоцима крови. Суб-

популяционный состав лимфоцитов периферической крови исследовали в реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием панели моноклональных антител: LT3 (CD3) – Т-лимфоциты, LT (CD4) – Т-хелперы, LT8 (CD8) – Т-киллеры, 3F (CD19) – В-лимфоциты, LNK-16 (CD16) – NK-клетки производства «Сорбент» (Россия), аттестованных в рамках V Международного рабочего совещания по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека (Boston, USA, 1993).

Определяли концентрацию сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле (Mancini G., 1965) с использованием моноспецифических сывороток (НИИ ЭМ, г. Н.Новгород). Изучали фагоцитарную активность нейтрофилов, используя в качестве объекта фагоцитоза живую культуру *S.aureus* 209. Оценивали лизоцимную активность крови, применяя метод диффузии в агаровом геле с использованием в качестве индикатора живой культуры *M.lysodeicticus* (Muller F. et al., 1989).

Исследовали также противокандидозный иммунитет. Уровень специфически сенсibilизированных лимфоцитов оценивали в реакции торможения адгезии лимфоцитов с кандидозным антигеном. Противокандидозные антитела выявляли методом иммуноферментного анализа. Иммунологические параметры пациентов с кандидозной инфекцией ротовой полости сравнивали с показателями, полученными при иммунологическом обследовании 74 жителей Уральского региона того же возраста, со сходной общесоматической патологией, но без признаков кандидоза.

На консультацию, обследование и лечение сопутствующей общесоматической патологии нуждающиеся больные направлялись в районные поликлиники по месту жительства.

Клинико-инструментальное обследование больных, сиалометрию,

определение гигиенических индексов, оценку уровня противомикробной неспецифической резистентности организма, микробиологические исследования проводили до лечения, в непосредственные сроки (10-14 дней) после лечения, в ближайшие (3-6 месяцев) и отдаленные (1-2 года) сроки.

2.4. Комплексное лечение больных хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта в зависимости от формы и степени тяжести.

После постановки диагноза нами проводилось обучение больного правилам гигиены ротовой полости в условиях быта. С этой целью рекомендовалось:

1. чистить зубы 2 раза в день (утром и вечером) не менее 3-х минут, используя противомикотические зубные пасты «Ягодка», «Бороглицериновая» и эликсиры «Лимонный», «Биоэликсир», «Эвкалипт», «Зубной эликсир», с частой сменой зубных щеток, вследствие их высокой обсемененности дрожжеподобными грибами рода *Candida*.
2. Обрабатывать съемные зубные протезы противомикотическими препаратами местного действия.
3. Удаление остатков пищи после каждого ее приема из межзубных промежутков с помощью зубочисток, флоссов, полосканий.

Важным этапом лечения являлось устранение ятрогенных факторов (лечение кариеса и его осложнений, замена нависающих пломб, восстановление контактных пунктов между зубами, удаление зубных отложений).

Пациентам с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта назначали:

1. При легкой степени тяжести – внутрь – нистатин по 500 000 ЕД × 3

раза в день, курс лечения 5 дней. Биоспорин по 2 дозы 2 раза в день, предварительно препарат держать во рту, затем проглотить; местно – аппликации тизоля с нистатином 4 раза в день после еды, средняя продолжительность воздействия 15-20 минут, ежедневно. Курс лечения 7 дней.

2. При средней степени тяжести – внутрь – нистатин по 500 000 ЕД × 4 раза в день; биоспорин – по 2 дозы 2 раза в день; местно – аппликации тизоля с нистатином. Курс лечения 10 дней.
3. При тяжелой степени – нистатин внутрь по 1 000 000 ЕД × 4 раза в день; биоспорин по 2 дозы 3 раза в день, курс лечения 10 дней; бенсилон (искусственная слюна) по 1 столовой ложке 3 раза в день, 10 минут держать во рту, затем проглотить; местно – аппликации тизоля с нистатином. Курс лечения 10-14 дней.

Пациентам с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта назначали:

1. При легкой степени тяжести – нистатин внутрь по 500 000 ЕД × 4 раза в день; биоспорин по 2 дозы 2 раза в день, курс лечения 7 дней; бенсилон; местно – аппликации тизоля с нистатином. Курс лечения 10 дней.
2. При средней степени тяжести – нистатин внутрь по 500 000 ЕД × 4 раза в день; биоспорин по 2 дозы 2 раза в день, курс лечения 10 дней; бенсилон; местно – аппликации тизоля с нистатином. Курс лечения 14 дней.
3. При тяжелой степени – внутрь нистатин по 1 000 000 ЕД × 4 раза в день; биоспорин по 2 дозы 3 раза в день; бенсилон; местно – аппликации тизоля с нистатином. Курс лечения 14 дней.

Больных наблюдали в динамике. При увеличении обсемененности слизистой оболочки полости рта грибами рода *Candida* с профилак-

ческой целью назначали местно – аппликации тизоля с нистатином, курс 2 недели; биоспорин – в виде ротовых ванночек и внутрь по 2 дозы 2 раза в день, курс 5 дней.

Кроме того, назначали в качестве десенсибилизирующей терапии тавегил по 1 таблетке 1-2 раза в день; препараты железа (вследствие изменений и нарушений в обмене железа при кандидозе) – драже «Ферро-плекс» по 1 драже 3 раза в день, 1 месяц.

Лечение проводилось на кафедре терапевтической стоматологии УГМА и на дому.

Пациентам рекомендовалось:

1. Проводить полноценную гигиену полости рта, включая механическую очистку языка.
2. Полоскание полости рта 2-3 раза в день настоями трав (багульник, алтей, девясил, фенхель), оказывающими противомикотическое, противовоспалительное, бактерицидное действие.
3. Соблюдать диету – ограничение углеводов, употребление пищи богатой белками, витаминами, минеральными солями.

Критерием эффективности проводимого лечения считали исчезновение жалоб у больных, неприятных субъективных ощущений, уменьшение или исчезновение клинических симптомов, улучшение показателей индексной оценки, а также отсутствие нитей псевдомицелия и почкующихся клеточных форм при микроскопическом исследовании и отсутствие роста дрожжеподобных грибов рода *Candida* при культуральном исследовании.

2.5. Статистические методы, используемые при обработке.

Обработку результатов проводили на основе методов вариационной статистики с применением параметрических критериев, используя

компьютерную программу. Вычислялась средняя арифметическая величина и ошибка средней арифметической. Для оценки достоверности различий между двумя средними арифметическими определяли критерий Стьюдента (t) и затем находили величину p (вероятность ошибки). При $p < 0,05$ различия между средними арифметическими считали достоверными.

Глава 3

Клиника, диагностика и лечение больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта в зависимости от степени тяжести.

3.1. Клиника, диагностика и лечение больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести.

В период с 1996 по 1999 годы под нашим наблюдением находилось 16 больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести. Из них 13 женщин (81,25%), средний возраст которых составил 35,3 года и 3 мужчин (18,75%), средний возраст которых — 39,7 года (табл.4). Длительность заболевания от 5 месяцев до 1 года.

Таблица 4

Распределение больных хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести по полу и возрасту.

Заболевание	Пол		Средн. возраст		Распределение по возрасту											
					До 20		20 – 29		30 - 39		40 - 49		50 – 59		60 >	
	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М		
Хр. гиперпластич. кандидоз СОПР легкой степени тяжести	13	3	35,3	39,7	-	-	3	1	3	-	3	2	2	-	2	-

Для этой группы больных характерны жалобы на дискомфорт в полости рта, связанный в 12,5% случаев с незначительным жжением (2 пациента), в 87,5% - с незначительной сухостью (14 больных). Заболевание протекает волнообразно: субъективные симптомы то усиливаются, то практически не беспокоят пациентов.

По данным обследования терапевта, установлено, что наибольшее число больных страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта

— 9 (56,25%), хронические неспецифические заболевания легких зарегистрированы у 4 пациентов (25,0%), сердечно-сосудистая дистония у 3 больных (18,75%), остеохондроз у 5 человек (31,25%).

Стоматологами по месту жительства диагноз: кандидоз слизистой оболочки полости рта поставлен 11 пациентам (68,75%), назначены противогрибковые препараты: низорал, нистатин. Эффект от лечения отметили все пациенты, но периоды ремиссий составили от 6 до 8 месяцев, после чего вновь появились клинические проявления, вследствие чего пациенты были направлены на консультацию на кафедру терапевтической стоматологии УГМА.

Начало болезни 9 пациенток (56,25%) связывают с приемом гормональных контрацептивных препаратов, 3 — с обострением хронического бронхита, остальные затруднились ответить на этот вопрос.

При клиническом стоматологическом обследовании у всех больных выявлены изменения воспалительного характера в полости рта: гиперемия слизистой оболочки, у 8 пациентов (50,0%), отмечается незначительный отек. Характерны локальные поражения тканей полости рта: поражение языка отмечено у 9 больных (56,25%), губ — у 2-х (12,5%), щек — у 5 (31,25%). У 8 пациентов (50,0%) — слюна вязкая. Гиперплазия нитевидных и грибовидных сосочков выявлена у 12 больных (75,0%), незначительный налет — у 9 пациентов (56,25%).

Гигиеническое состояние полости рта у всех пациентов этой группы удовлетворительное. Индекс гигиены по Грину-Вермилиону равен $1,54 \pm 0,03$.

Скорость секреции слюны, в среднем, составила $0,31 \pm 0,02$ мл/мин., что свидетельствует о незначительном снижении слюноотделения по сравнению с нормой 0,40-0,50 мл/мин.

На основании результатов микроскопий 32 мазков-отпечатков,

приготовленных при первичном обследовании 16 больных хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести, выявлена относительно низкая адсорбционная способность эпителиальных клеток. Преобладали клетки, относящиеся ко 2-ой категории активности адсорбции. При отдельном анализе результатов этих наблюдений эпителиоциты 2 категории активности составили, в среднем, $64,03 \pm 0,12\%$ от числа всех эпителиоцитов, 1 категории - $4,72 \pm 0,04\%$, 3 категории - $19,19 \pm 0,17\%$, 4 категории — $12,06 \pm 2,1\%$, СЦК у этой группы больных составил $2,38 \pm 0,19$ усл. ед. (рис. 7).

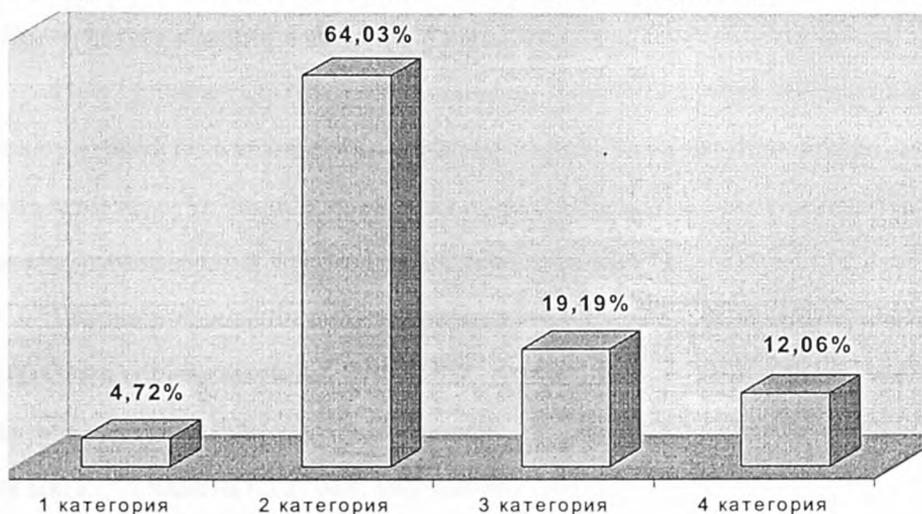


Рис.7. Адсорбционная способность эпителиальных клеток у больных хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести до лечения (%).

При микробиологическом исследовании слизистой оболочки полости рта у всех больных данной группы наблюдения были выделены дрожжеподобные грибы рода *Candida*, дочерние клетки, псевдомицелий. При определении их видовой принадлежности обнаружено, что 100% выделенных дрожжеподобных грибов составили *Candida albicans*. Численность грибов варьировала от 1×10^3 до 1×10^4 КОЕ на тампоне. Отмечали локальное поражение тканей полости рта (табл.5).

Необходимо отметить, что количество клеток грибов на тампоне

из полости рта исследуемых лиц коррелировало с их числом, определяемом при микроскопическом исследовании. У больных данной группы наблюдения определяли, в среднем, $19,7 \pm 1,65$ клеток во всех полях зрения.

Всем больным после завершения обследования проводили лечение по вышеизложенной схеме. Продолжительность лечения составила 7 дней. По окончании курса лечения проводилось стоматологическое и микробиологическое обследование.

После проведенного лечения больные жалоб не предъявляли, исчезли чувство жжения и сухости в полости рта.

При клиническом стоматологическом обследовании слизистая оболочка ротовой полости бледно-розового цвета, влажная, блестящая, отечность отсутствует, налетов нет, у 8 пациентов (50,0%) сохранялась гиперплазия нитевидных и грибовидных сосочков языка.

Гигиенический индекс снизился в 2,1 раза (с $1,54 \pm 0,03$ до $0,73 \pm 0,14$, $p < 0,001$), характеризуя значительные улучшения гигиенического состояния ротовой полости, что способствует уменьшению скорости образования мягкого налета на зубах, улучшению микробиологического статуса, при котором в полости рта на фоне общей микробной массы уменьшается патогенная активность микрофлоры, в том числе и условно-патогенной, в частности дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Улучшению гигиенического состояния полости рта способствует и активизация в 1,2 раза слюноотделения (с $0,31 \pm 0,02$ до $0,38 \pm 0,17$ мл/мин., $p > 0,05$).

Микробиологические исследования у 12 пациентов (75,0%) показали отсутствие на слизистой оболочке полости рта дрожжеподобных грибов рода *Candida*, у 4-х больных (25,0%) обнаруживали единичные клетки дрожжеподобных грибов рода *Candida* (табл.5).

Сравнительная оценка показателей состояния ротовой полости у больных хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести до и после лечения.

Показатели	До лечения	После лечения
ГИ	1,54 ± 0,03	0,73 ± 0,14 (p<0,001)
СС	0,31 ± 0,02	0,38 ± 0,17 (p>0,05)
СЦК	2,38 ± 0,19	2,89 ± 0,09 (p<0,05)
Посев	1×10 ³ – 1×10 ⁴	не обнаружены

При оценке ближайших (3-6 месяцев) и отдаленных (1-2 года) результатов лечения у всех больных данной группы наблюдения рецидивов заболевания не выявлено, то есть после проведенного лечения нам удалось добиться состояния стойкой ремиссии.

Проведенная микробиологическая оценка, оценка гигиенического состояния полости рта, скорости слюноотделения показала, что достоверных различий в полученных после лечения результатах и в различные сроки наблюдения у больных данной группы не выявлено.

Как показали исследования в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения, адсорбционная способность эпителиальных клеток в результате предложенного комплексного лечения активизируется (рис.8).

Количество клеток 3 и 4 категорий после лечения возросло в 2,3 раза и составило 70,83±3,14%, причем преимущественно за счет клеток 3-ей категории активности. При этом количество клеток, относящихся к 1 и 2 категориям, снижается и составляет всего 29,17±2,47%. Средний цитоморфологический коэффициент равен 2,89±0,09 усл. ед. Превалирование клеток 3 категории является благоприятным результатом лечения, так как они способны адсорбировать до 100 микроорганизмов и уничтожать их. Клетки при этом не разрушаются, фагоцитарная реакция имеет

тенденцию к завершению. Исходя из этих данных, мы полагаем, что биоспорин, воздействуя на данный механизм, способствует завершению фагоцитарной реакции. Это соответствует литературным данным о воздействии биоспорина на фагоцитоз [38,62].

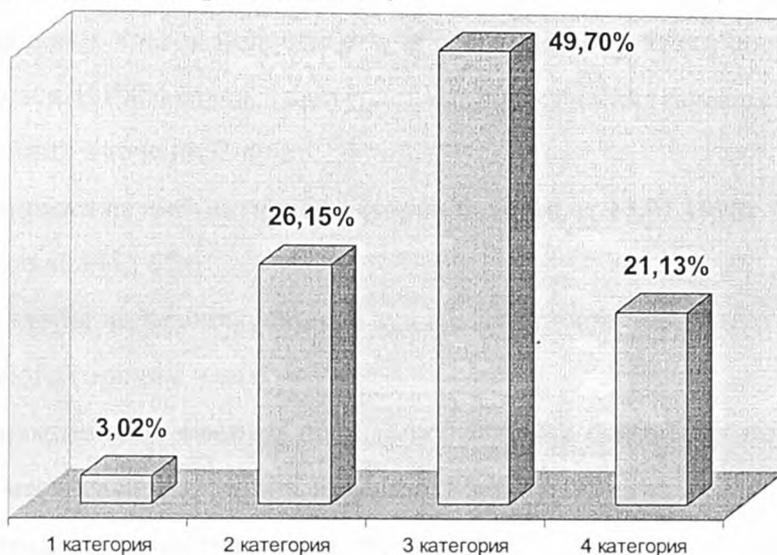


Рис.8. Адсорбционная способность эпителиальных клеток у больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести после лечения (%).

После использования предложенного комплексного лечения хронического гиперпластического кандидоза слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести при микробиологическом исследовании в ближайшие и отдаленные сроки у всех больных дрожжеподобные грибы рода *Candida* не были обнаружены, восстановлен нормальный микробный пейзаж.

Таким образом, полученные данные позволяют отметить, что у больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести после применения разработанной нами схемы комплексного лечения за короткий срок (2-3 дня) субъективно отмечается улучшение состояния, выражающееся в исчезновении дискомфорта в полости рта за счет уменьшения жжения, сухо-

сти. Все это подтверждается по окончании лечения (7 дней) объективными методами исследования: улучшается и стабилизируется гигиеническое состояние полости рта, нормализуется скорость слюноотделения, микробный пейзаж, активизируется неспецифическая резистентность эпителиальных клеток полости рта. Изучаемые показатели достоверно улучшаются. В 100% случаев наступает «микологическая санация» и стойкая ремиссия в течение 2-х лет.

Выписка из амбулаторной истории болезни от 13.01.1998г.

Больная И., 65л.

Жалобы на незначительный зуд в области кончика языка (словно после ожога горячим чаем).

Анамнез заболевания: первые неприятные ощущения появились около 6 месяцев назад, с чем-либо связать заболевание не может. К врачу не обращалась, самостоятельно обрабатывала язык облепиховым маслом. Улучшения не было. В последнее время (3-4 недели) жжение усилилось. Обратилась в поликлинику по месту жительства, откуда и была направлена на консультацию на кафедру терапевтической стоматологии УГМА с диагнозом: глоссалгия?

Объективно: слизистая оболочка преддверия полости рта, собственно полости рта умеренно гиперемирована. Язык обычных размеров, отмечается гиперплазия нитевидных и грибовидных сосочков языка. На спинке языка в области корня небольшое количество налета белого цвета, легко удаляющегося при соскабливании. Слюна вязкая.

Зубная формула:
$$\begin{array}{cccccccc|cccccccc} \overset{\circ}{8} & \overset{c}{7} & \overset{c}{6} & \overset{c}{5} & 4 & \overset{k}{3} & 2 & 1 & | & \overset{k}{1} & 2 & 3 & 4 & \overset{\circ}{5} & 6 & 7 & \overset{\circ}{8} \\ \hline \underset{\circ}{8} & \underset{\circ}{7} & \underset{c}{6} & 5 & 4 & 3 & 2 & 1 & | & 1 & \underset{k}{2} & 3 & 4 & 5 & 6 & 7 & \underset{\circ}{8} \end{array}$$

ИГ=1,3 СС=0,32 мл/мин. СЦК=2,42 усл.ед. Клеток 1 категории — 7; 2 категории — 58; 3 категории — 21; 4 категории — 14.

Посев: слизистая оболочка языка — *Candida albicans* 3×10^3 КОЕ на

тампоне, *Escherichia coli* — 39% от общей микробной массы.

Микроскопия: почкующиеся клетки и нити псевдомицелия более 25 во всех полях зрения.

Диагноз: хронический гиперпластический кандидоз слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести (кандидозный глоссит).

Лечение: 1. Санация полости рта в полном объеме.

2. Обучение гигиене полости рта.

3. Аппликации тизоля с нистатином 4 раза в день после еды, средняя продолжительность воздействия 15-20 минут, ежедневно.

4. Внутрь — нистатин по 500 000 ЕД × 3 раза в день, курс лечения 5 дней.

5. Внутрь — биоспорин по 2 дозы 2 раза в день, предварительно препарат держать во рту, затем проглотить. Курс лечения 7 дней.

6. Тавегил — по 1 таблетке на ночь.

7. Ферроплекс — по 1 драже 3 раза в день. Курс лечения 1 месяц.

28.01.1998г. Жалоб нет. Улучшение отмечает к 3 дню лечения.

Объективно: слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта розового цвета, достаточно увлажнена, блестящая. Язык обычных размеров. Сохраняется гиперплазия нитевидных и грибовидных сосочков языка. Налета нет.

ИГ=0,8 СС=0,35 мл/мин.

Посев: грибы рода *Candida* со слизистой не обнаружены.

14.07.1998г. Жалоб нет.

Объективно: слизистая оболочка полости рта физиологической окраски. ИГ=0,9 СС=0,35 мл/мин. СЦК=2,92 усл.ед. Клеток 1 категории — 3; 2 категории — 24; 3 категории — 51; 4 категории — 22.

Посев: грибы рода *Candida* со слизистой полости рта не обнаружены.

27.01.1999г. Жалоб нет.

Объективно: слизистая оболочка полости рта физиологической окраски. ИГ=0,7 СС=0,37 мл/мин. СЦК=2,99 усл.ед. Клеток 1 категории — 3; 2 категории — 19; 3 категории — 54; 4 категории — 24.

Посев: грибы рода *Candida* со слизистой оболочки полости рта не обнаружены.

3.2. Клиника, диагностика и лечение больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести.

В период с 1996 по 1999 годы под нашим наблюдением находилось 28 больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести. Из них 17 женщин (60,71%), средний возраст которых составил 41,41 года и 11 мужчин (39,29%), их средний возраст - 40,36 года (табл.6). Длительность заболевания от 1 года до 3-х лет.

Таблица 6

Распределение больных хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести по полу и возрасту.

Заболевание	Пол		Средн. возраст		Распределение по возрасту											
					До 20		20 – 29		30 - 39		40 - 49		50 – 59		60 >	
	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М		
Хр. гиперпластич. кандидоз СОПР средней степени тяжести	17	11	41,4	40,4	-	1	2	3	7	3	4	-	4	2	-	2

Все больные предъявляли жалобы на зуд, жжение в полости рта, неприятный запах изо рта, наличие белых пленок на слизистой полости рта, особенно по утрам. Сухость во рту отмечали 19 человек (67,86%), болезненность 11 пациентов (39,29%). 6 больных (21,43%) жаловались на

наличие болезненных трещин в углах рта, покрытых трудно снимаемым белым налетом.

Из анамнеза выявлены следующие соматические заболевания: хронический холецистит — у 12 пациентов (42,86%), хронические неспецифические заболевания легких — у 6 больных (21,43%), хронический колит — у 5-ти (17,86%), остеохондроз — у 9-ти (32,14%), гипертоническая болезнь — у 4-х пациентов (14,29%), дисбактериоз кишечника — у 3 (10,7%).

Жалобы стоматологического характера появились от 1 года до 3-х лет назад. Все пациенты данной группы периодически посещают стоматолога с целью лечения или протезирования зубов: 1 раз в год к стоматологу обращаются 11 человек (32,29%), 2 раза в год — 12 (42,86%), 3 раза в год — 5 пациентов (17,86%).

18 пациентам (64,29%) был поставлен диагноз: кандидоз слизистой оболочки полости рта, но никто из пациентов на учете у стоматолога не состоял. Эти пациенты применяли противогрибковое лечение. Эффект от противомикотического лечения отметили 11 пациентов (61,11%). Период ремиссии составил 5-7 месяцев.

Причиной развития кандидоза слизистой полости рта 14 человек (50,0%) назвали прием медикаментозных средств: на прием гормональных контрацептивных препаратов указали 5 пациенток (35,7%), наркотических веществ — 2 человека (14,29%), антибиотиков — 2 (14,29%), сульфаниламидных препаратов — 5(35,7%); с обострением хронического колита возникновение кандидоза связывают 3 человека (10,71%), по мнению 4-х пациентов (14,29%) причиной болезни стало нервное перенапряжение, остальные больные не смогли указать предположительную причину болезни.

При обследовании нами выявлено: у 12 пациентов (42,86%) сухость губ, у 6-ти человек (21,42%) — заеды в углах рта. Слизистая оболочка полости рта у всех пациентов гиперемирована, отечна; у 16 пациентов (57,14%) — гипертрофия нитевидных сосочков языка, из них у 6-ти больных (37,5%) — гипертрофия грибовидных сосочков. На спинке и корне языка белый плотноватый налет у 16 пациентов (57,14%), у 6-ти больных (21,43%) — белый налет в углах рта, у 9-ти человек (32,14%) — белые пленки на слизистой оболочке щек, ближе к углам рта и по линии смыкания зубов, а также на слизистой оболочке альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти в области премоляров, у 7-и пациентов (25,0%) — на слизистой оболочке верхней и нижней губы. В полости рта - сухость, слюна вязкая, пенистая. В большом количестве мягкий зубной налет, пищевые остатки. Минерализованные зубные отложения в небольшом количестве, желтого цвета, определяются в области центральных зубов нижней челюсти. Частичная потеря зубов, замещенная несъемными ортопедическими конструкциями — у 8-и человек (28,57%).

Гигиеническое состояние полости рта оценивали по результатам гигиенического индекса (ГИ), при помощи сиалометрии определяли скорость слюноотделения. Определяли адсорбционную способность эпителиальных клеток (табл.7).

Проведенная оценка дает основание говорить о хроническом гиперпластическом кандидозе слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести.

Гигиеническое состояние полости рта неудовлетворительное, индекс гигиены высокий ($1,81 \pm 0,05$). Показатели сиалометрии по сравнению с нормой снижены до $0,28 \pm 0,09$ мл/мин. Патологический процесс захватывает несколько анатомических областей. Преобладают клетки, относящиеся к 1 и 2 категории активности адсорбции ($61,17 \pm 2,19\%$), из

них клетки 1 категории — $39,54 \pm 1,27\%$, клетки 2 категории — $21,63 \pm 1,04\%$. Клетки 3 и 4 категорий составляют у не леченных больных $38,83 \pm 2,31\%$, из них клетки 3 категории — $22,36 \pm 1,82\%$, клетки 4 категории — $16,47 \pm 1,38\%$. Средний цитоморфологический коэффициент равен $2,14 \pm 0,14$ (рис.9).

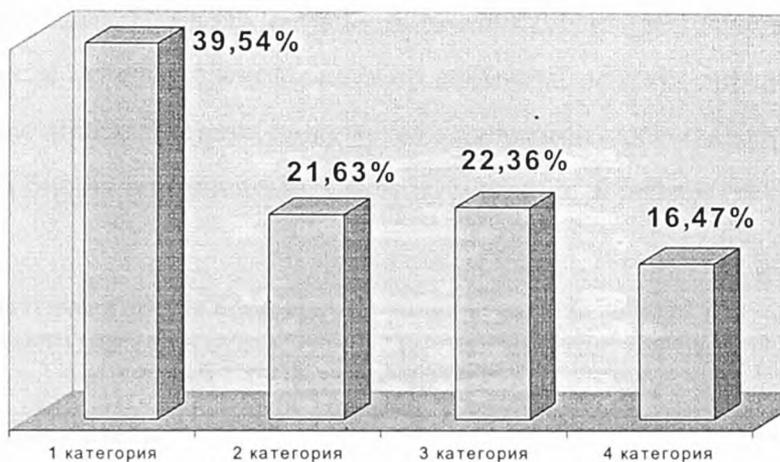


Рис.9. Адсорбционная способность эпителиальных клеток у больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести до лечения (%).

По данным иммунограмм в 45,4% случаев выявили абсолютные Т-лимфоцитопении — снижение $CD3^+$ ($0,45 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ против $1,21 \pm 0,20 \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе, $p < 0,001$).

При микробиологическом исследовании слизистой оболочки полости рта у всех больных данной группы наблюдения были выделены дрожжеподобные грибы рода *Candida*, дочерние клетки, псевдомицелий. В 100% случаев выделенные грибы принадлежали к виду *Candida albicans*. Обсемененность слизистой оболочки полости рта составляла от 1×10^4 до 1×10^5 КОЕ на тампоне. Для больных с хроническим гиперпластическим кандидозом средней степени тяжести были характерны поражения 2-3 анатомических областей: слизистая оболочка языка и щек — у 6 человек (21,43%), языка и десен — у 9 (32,14%), языка и губ — у 7 (25,0%), щеки и

углы рта — у 3-х (10,71%), язык, губы и углы рта — у 3-х (10,71%).

При микроскопическом исследовании у всех больных данной группы наблюдения определялось, в среднем, $29,7 \pm 1,43$ клеток во всех полях зрения.

После обследования всем больным проводили лечение по вышеизложенной схеме. Продолжительность лечения составила 10 дней.

После лечения проводился сбор анамнеза, осмотр, определялись стоматологический статус, количество отделяемой слюны, адсорбционная способность эпителиальных клеток, микробный пейзаж (табл. 7).

Таблица 7

Сравнительная оценка показателей состояния ротовой полости у больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести до и после лечения.

Показатели	До лечения	После лечения
ГИ	$1,81 \pm 0,05$	$0,87 \pm 0,03$ ($p < 0,001$)
СС	$0,28 \pm 0,09$	$0,35 \pm 0,14$ ($p > 0,05$)
СЦК	$2,14 \pm 0,14$	$2,81 \pm 0,24$ ($p < 0,05$)
Посев	$1 \times 10^4 - 1 \times 10^5$	не обнаружены

По окончании курса противогрибковой терапии больные жалоб не предъявляли. Исчезли зуд, жжение, болезненность, запах изо рта, субъективно отмечают усиление слюноотделения.

При осмотре — слизистая оболочка ротовой полости бледно-розового цвета, влажная, блестящая, отечность и налет отсутствуют. У 10 человек сохраняется гипертрофия нитевидных сосочков языка, у 6-ти пациентов — следы после заживления трещин в углах рта.

Анализируя показатели оценки состояния ротовой полости, можно отметить, что в процессе лечения нам удалось значительно улучшить

гигиеническое состояние полости рта ГИ (с $1,81 \pm 0,05$ до $0,87 \pm 0,03$, $p < 0,001$), то есть гигиенический индекс снизился в 2,1 раза.

Скорость слюноотделения увеличилась в 1,25 раза (с $0,28 \pm 0,09$ до $0,35 \pm 0,14$ мл/мин., $p > 0,05$).

При микробиологических исследованиях у 19 пациентов (67,86%) дрожжеподобные грибы рода *Candida* обнаружены не были, у 9-ти больных (32,14%) — единичные клетки, роста нет.

После проведенного лечения нам удалось добиться состояния ремиссии в 100% случаев более 1-2-х лет. Показатели оценки состояния ротовой полости фактически не изменились, то есть достоверных различий в показателях оценки гигиенического состояния полости рта, скорости слюноотделения, микрофлоры полости рта в ближайшие и отдаленные сроки не выявлено.

При оценке показателей адсорбционной способности эпителиальных клеток через 6 месяцев выявлено, что после проведенного лечения преобладают клетки, относящиеся к 3 и 4 категориям. Эти клетки у не леченных больных составляют $38,83 \pm 2,31\%$, после лечения — $69,17 \pm 3,35\%$, преимущественно за счет клеток 3 категории. Клетки 1 и 2 категорий составляют у не леченных больных $61,17 \pm 2,19\%$, то есть до лечения уровень противомикробной защиты был низкий, после лечения адсорбционная способность эпителиальных клеток активизируется, клетки 1 и 2 категории составляют всего $30,83 \pm 1,14\%$, преимущественно за счет клеток 2 категории, СЦК до лечения — $2,14 \pm 0,14$ усл.ед., после лечения — $2,81 \pm 0,24$ усл.ед. Это говорит о высокой фагоцитарной активности эпителиальных клеток после лечения (рис. 10).

Таким образом, в результате предложенного лечения больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести уже к 3-4-у дню у них субъективно отме-

чается улучшение состояния, выражающееся в исчезновении зуда, жжения, болезненности, сухости в полости рта. Наступает стойкая ремиссия в течение 1-2-х лет в 100% случаев. Все это подтверждается объективны-

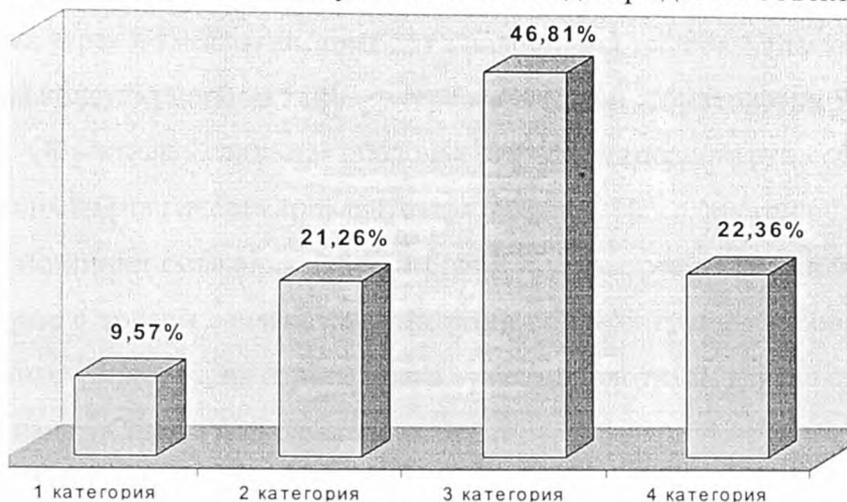


Рис. 10. Адсорбционная способность эпителиальных клеток у больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести после лечения (%).

ми методами исследования: в 100% случаев уменьшается количество зубного налета, улучшается гигиеническое состояние полости рта, увеличивается скорость слюноотделения, нормализуется микрофлора полости рта, после лечения увеличивается количество клеток 3 категории, что говорит о высокой неспецифической резистентности эпителиальных клеток, это является благоприятным фактором, при котором фагоцитоз стремится к завершению.

Выписка из амбулаторной истории болезни от 04.11.1996г.

Больной Я., 36л.

Жалобы на болезненность, жжение, язык «как будто посыпан перцем», белые пленки на щеках, особенно по утрам, сухость.

Анамнез заболевания: неприятные ощущения в полости рта появились около 14 месяцев назад в результате нервного перенапряжения, после чего обострились общесоматические заболевания и появился диском-

форт в полости рта. Стоматологом по месту жительства был поставлен диагноз кандидоз, назначено лечение: нистатин внутрь, обработка слизистой полости рта декаминовой мазью. Отмечает незначительное улучшение, через 3-4 месяца дискомфорт в полости рта усилился. Был направлен на консультацию на кафедру терапевтической стоматологии УГМА.

Объективно: слизистая оболочка преддверия полости рта, собственно полости рта гиперемирована, сухая, отечная. На слизистой оболочке щек, по линии смыкания зубов и ближе к углам рта — белые пленки, которые с трудом снимаются, отпечатки боковой группы зубов. Язык обычных размеров, на спинке языка — белый, плотный, трудно снимаемый налет. Слюны мало, она пеннистая.

Зубная формула: $\begin{array}{cccccccc|cccccccc} \overset{\circ}{8} & \overset{\circ}{7} & 6 & \overset{\circ}{5} & 4 & \overset{\circ}{3} & 2 & 1 & 1 & \overset{\circ}{2} & 3 & 4 & 5 & 6 & 7 & 8 \\ \hline 8 & 7 & 6 & \underset{\circ}{5} & 4 & 3 & 2 & 1 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 & 7 & \underset{\circ}{8} \end{array}$

ИГ=1,84, СС=0,26 мл/мин., СЦК=1,73 усл.ед. Клеток 1 категории — 39; 2 категории — 27; 3 категории — 32; 4 категории — 12.

Посев: слизистая оболочка щек, языка — *Candida albicans* более 1×10^4 КОЕ на тампоне, *Escherichia coli* более 28% от общего микробного числа.

Микроскопия: почкующиеся клетки и нити псевдомицелия более 32 во всех полях зрения.

Диагноз: хронический гиперпластический кандидоз слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести.

Лечение: 1. Санация полости рта в полном объеме.

2. Обучение гигиене полости рта.

3. Внутрь — нистатин по 500 000 ЕД×4 раза в день.

4. Биоспорин — по 2 дозы 2 раза в день, 15 минут держать во рту, затем проглотить.

5. Аппликации тизоля с нистатином - 4 раза в день после еды, сред-

няя продолжительность воздействия 15-20 минут ежедневно. Курс лечения 10-14 дней.

6. Тавегил — по 1 таблетке на ночь.

7. Ферроплекс — по 1 драже 3 раза в день. Курс лечения 1 месяц.

25.11.1996г. Жалоб нет.

Объективно: слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта розового цвета, умеренно увлажнена, отека нет. На спинке языка в области корня сохраняется незначительное количество налета.

ИГ=0,82 СС=0,37 мл/мин.

Посев: грибы рода *Candida* со слизистой оболочки полости рта не обнаружены.

20.05.1997г. Жалоб нет.

Объективно: слизистая оболочка полости рта розового цвета, влажная, блестящая. Язык обычных размеров, отека нет, в области корня языка сохраняется небольшое количество серого, плотного, трудно снимаемого налета.

ИГ=0,87, СС=0,4 мл/мин., СЦК=2,69 усл.ед. Клеток 1 категории — 0; 2 категории — 40; 3 категории — 51; 4 категории — 9.

Посев: грибы рода *Candida* со слизистой оболочки полости рта не обнаружены.

09.12.1997г. Жалоб нет.

Объективно: слизистая оболочка полости рта физиологической окраски, влажная, блестящая. Язык обычных размеров, сосочки выражены хорошо, отечность и налет отсутствуют.

ИГ=0,72, СС=0,4 мл/мин., СЦК=2,7 усл.ед.

Посев: грибы рода *Candida* со слизистой оболочки полости рта не обнаружены.

3.3. Клиника, диагностика и лечение больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени.

В период с 1996 по 1999 годы под нашим наблюдением находилось 18 больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени. Из них 13 женщин (72,22%), средний возраст которых составил 47 лет и 5 мужчин (27,78%), средний возраст которых – 49,2 года (табл. 8). Длительность заболевания наблюдаемых колебалась от 2-х до 4-х лет.

Таблица 8

Распределение больных хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени по полу и возрасту.

Заболевание	Пол		Средн. возраст		Распределение по возрасту											
					До 20		20 – 29		30 - 39		40 - 49		50 – 59		60 >	
	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М		
Хр. гиперпластич. кандидоз СОПР тяжелой степени	13	5	47,0	49,2	-	-	1	1	3	-	6	2	2	1	1	1

Все больные предъявляли жалобы на выраженную сухость, резкую болезненность, зуд, жжение, запах изо рта. Неприятный постоянный привкус во рту отметили 8 человек (44,44%), снижение вкусовой чувствительности 7 пациентов (38,89%), нарушение сна – 11 больных (61,11%).

Общее состояние пациентов оценивали на основании заключения терапевта общего профиля. У 11 пациентов (61,11%) выявлены заболевания кишечника: из них у 7 (63,64%) – дисбактериоз кишечника, у 2 (18,18%) – терминальный илеит, у 2 (18,18%) - хронический колит; у 7 – хронический холецистит (38,89%), хронический панкреатит – у 4 (22,22%), у 8 пациентов (44,44%) – хронический бронхит, у 3-х (16,67%) – хронический пиелонефрит.

Все пациенты периодически посещают стоматолога с целью лече-

ния зубов и профилактических осмотров: 1 раз в год – 13 человек (72,22%), 2 раза в год – 5 человек (27,78%). Диагноз: кандидоз слизистой полости рта был поставлен 10-ти пациентам (55,56%). На учете у стоматолога ни один из пациентов не состоял. Эффект от противомикотического лечения отметили 5 пациентов (50,0%). Период ремиссии составил 2-4 месяца.

Начало болезни 4 пациентки (22,22%) связывают с приемом гормональных контрацептивных препаратов, 3 (16,67%) больных – с приемом антибиотиков по поводу хронических неспецифических заболеваний легких, 6 (33,33%) – с обострением общесоматических заболеваний, 5 (27,78%) – с нервным перенапряжением.

При клиническом обследовании у всех больных обнаруживали выраженную застойную гиперемия слизистой оболочки полости рта, отек, сухость в полости рта, слюна практически отсутствует. На спинке и корне языка у 12 пациентов (66,67%) определяется большое количество серого плотного налета, с неприятным запахом. При соскабливании налет снимается с трудом, под ним обнажается эрозивная, кровоточащая поверхность. Плотные серовато-белые пленки обнаруживаются на слизистой оболочке щек у 8-ми пациентов (44,44%), губ – у 4-х больных (22,22%), десен – у 6-ти человек (33,33%). В большом количестве определяли мягкий зубной налет. Имело место выраженное в различной степени отложение над- и поддесневого зубного камня плотной консистенции, коричнево-желтого цвета с язычной поверхности центральных нижних резцов и апроксимальной поверхности зубов. При осмотре у 9-ти пациентов (50,0%) выявлены ортопедические конструкции.

У всех обследуемых пациентов гигиенический индекс на момент обследования составлял, в среднем, $2,1 \pm 0,3$, что характеризует неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта.

Показатели сиалометрии значительно снижены по сравнению с нормой до $0,12 \pm 0,07$ мл/мин.

Патологический процесс захватывает несколько анатомических областей.

Изучая адсорбционную способность эпителиальных клеток, мы установили, что при хроническом гиперпластическом кандидозе слизистой оболочки полости рта тяжелой степени у обследованных больных выявляются эпителиальные клетки, относящиеся, в основном, к 1 категории (рис. 11).



Рис. 11. Адсорбционная способность эпителиальных клеток у больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени до лечения (%).

В среднем, $46,76 \pm 1,9\%$ клеток из числа просмотренных в микропрепаратах обследованных больных данной группы обладали степенью активности РАМ 1 категории; $27,14 \pm 1,8\%$ - 2 категории, $16,97 \pm 1,4\%$ - 4 категории; $9,13 \pm 0,25\%$ - 3 категории., СЦК, в среднем, равен $1,91 \pm 0,08$ усл.ед. Полученные данные дают основание заключить, что у больных с хроническим гиперпластическим кандидозом тяжелой степени более 70% эпителиальных клеток из числа просмотренных характеризуются низкой неспецифической резистентностью.

У пациентов данной группы отмечали более выраженный специфический гуморальный ответ, что проявлялось более высоким уровнем

противокандидозных антител (lg титра $2,60 \pm 0,20$ против $0,95 \pm 0,55$ в первой группе, $p < 0,01$).

Микробиологические исследования показали, что степень обсемененности грибами слизистых оболочек полости рта у пациентов данной группы высокая от 1×10^5 и выше КОЕ на тампоне (табл. 9).

Проведенная оценка дает основание говорить о хроническом гиперпластическом кандидозе слизистой оболочки полости рта тяжелой степени.

После лечения по предложенной выше схеме, продолжительность которого составили 2 недели, оценивали результаты лечения по состоянию больного, клиническому обследованию, определению адсорбционной способности эпителиальных клеток, результатам микробиологических исследований.

Было установлено, что после проведенного лечения происходит уменьшение воспалительной реакции: исчезает гиперемия, отечность, болевые ощущения, зуд, жжение, налеты, неприятный запах изо рта, восстанавливается вкусовая чувствительность. 4 пациента (22,22%) продолжали жаловаться на незначительный зуд, жжение, сухость в полости рта. При осмотре у них сохраняется умеренная гиперемия слизистой оболочки, налеты, сухость в полости рта. При микробиологическом исследовании обсемененность слизистых оболочек составила 1×10^3 - 1×10^4 КОЕ на тампоне. Через 1-2 недели пациентам провели повторный курс лечения, в результате которого добились «микологической санации».

У 14 пациентов (77,78%) при объективном осмотре слизистая оболочка ротовой полости розовая, достаточно увлажнена, блестящая, отека и налетов нет.

Выявлено достоверное улучшение (в 3 раза) гигиенического состояния полости рта (с $2,1 \pm 0,3$ до $0,7 \pm 0,2$; $p < 0,001$), гигиена полости рта удов-

летворительная.

Скорость слюноотделения активизировалась в 2,4 раза ($0,12 \pm 0,07$ до $0,29 \pm 0,04$ мл/мин., $p < 0,05$).

В данной группе наблюдения микробиологические исследования показали, что у 9-ти больных (50%) после лечения степень обсемененности грибами слизистых оболочек полости рта низкая (до 10 КОЕ на тампоне), в остальных 50% случаев дрожжеподобные грибы рода *Candida* со слизистой оболочки полости рта обнаружены не были (табл. 9).

Таблица 9

Сравнительная оценка показателей состояния ротовой полости у больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени до и после лечения.

Показатели	До лечения	После лечения
ГИ	$2,1 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,2$ ($p < 0,001$)
СС	$0,12 \pm 0,07$	$0,29 \pm 0,04$ ($p < 0,05$)
СЦК	$1,91 \pm 0,08$	$2,55 \pm 0,17$ ($p < 0,01$)

При опросе пациентов данной группы в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения новое появление жалоб наблюдалось спустя 9-12 месяцев у 5-ти пациентов (27,78%). После проведенного лечения нам удалось добиться состояния ремиссии в течение 1-2 лет у 13 пациентов (72,22%), достоверных различий в показателях оценки гигиенического состояния полости рта, скорости слюноотделения, микрофлоры полости рта в ближайшие и отдаленные сроки не выявлено.

Через 6 месяцев после лечения у больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени в мазках – отпечатках со слизистой оболочки полости рта обнаруживали эпителиальные клетки, относящиеся ко всем четырем категориям активности реакции адсорбции (рис.12).

Как видно из рисунка 12, у больных данной группы наблюдения в сумме преобладают клетки 3 и 4 категории активности (58,81%), в то время, как количество эпителиальных клеток 1 и 2 категории активности

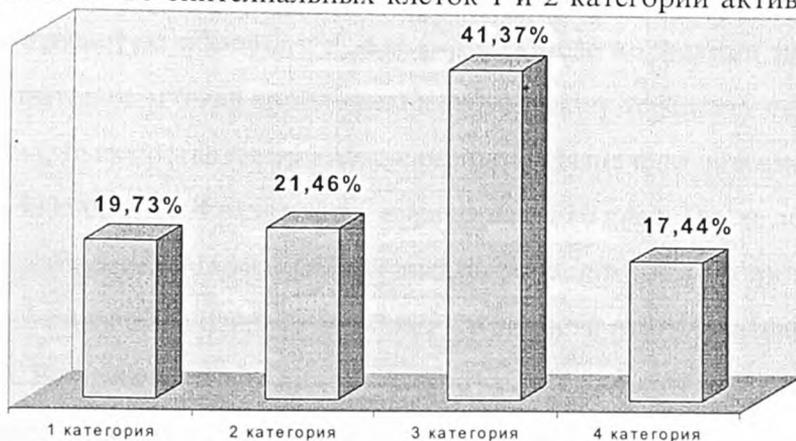


Рис. 12. Адсорбционная способность эпителиальных клеток у больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени после лечения (%).

РАМ составило 41,19%, СЦК составил $2,29 \pm 0,17$ усл.ед. Клетки 3 категории превалируют над клетками 4 категории, что говорит о тенденции к завершению фагоцитоза. Это, несомненно, указывает на эффективность избранного метода лечения.

Таким образом, полученные данные позволили установить, что предложенный метод лечения хронического гиперпластического кандидоза слизистой оболочки полости рта тяжелой степени является эффективным. Субъективно улучшение наступает к 4-5 дню от начала лечения. В результате 2-х недельного курса лечения «положительный» эффект наступает в 77,78% случаев, «частичный» эффект в 22,22%, стойкая ремиссия в течение длительного времени (1-2 года) в 72,22%, ремиссия 9-12 месяцев – в 27,77% случаев.

Выписка из амбулаторной истории болезни от 03.03.1997 г.

Больная К., 73 г.

Жалобы на резкую болезненность, жжение, чувство «перца» на язы-

ке, затрудненность при разговоре, приеме пищи из-за сухости в полости рта.

Анамнез: неприятные ощущения в языке появились 1,5-2 года назад, после того, как был изготовлен новый съемный протез, который травмировал слизистую оболочку полости рта. После коррекции протеза врачом – ортопедом была направлена к стоматологу-терапевту по месту жительства, был поставлен диагноз кандидоз. Назначено лечение: нистатин по 500 000 ЕД × 4 раза в день, курс лечения 10 дней. После лечения отмечает улучшение. Через 3 месяца дискомфорт появился вновь. Самостоятельно смазывала слизистую оболочку полости рта 1% мазью клотримазола. Во время смазывания наступало кратковременное улучшение. В последнее время зуд и болезненность усилились.

Объективно: слизистая оболочка преддверия полости рта, собственно полости рта гиперемирована, сухая, отечна. На слизистой оболочке щек, альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти белые пленки, трудно снимаемые, спинка языка покрыта беловато-серым налетом, который легко удаляется шпателем. Слюны мало.

Зубная формула: $\begin{array}{cccccccc|cccccccc} \overset{\circ}{8} & \overset{\circ}{7} & \overset{\circ}{6} & \overset{\circ}{5} & \overset{\circ}{4} & \overset{\circ}{3} & \overset{\circ}{2} & \overset{\circ}{1} & | & \overset{\circ}{1} & \overset{\circ}{2} & \overset{\circ}{3} & \overset{\circ}{4} & \overset{\circ}{5} & \overset{\circ}{6} & \overset{\circ}{7} & \overset{\circ}{8} \\ \hline \underset{\circ}{8} & \underset{\circ}{7} & \underset{\circ}{6} & \underset{\circ}{5} & \underset{\circ}{4} & \underset{\circ}{3} & \underset{\circ}{2} & \underset{\circ}{1} & | & \underset{\circ}{1} & \underset{\circ}{2} & \underset{\circ}{3} & \underset{\circ}{4} & \underset{\circ}{5} & \underset{\circ}{6} & \underset{\circ}{7} & \underset{\circ}{8} \end{array}$

СС=0,12мл/мин., СЦК=1,85 усл.ед. Клетки 1 категории – 22; 2 категории – 62; 3 категории – 8; 4 категории – 0

Посев: слизистая оболочка щек, языка, десен – грибы рода *Candida* >10⁵ КОЕ на тампоне, *Klebsiella ozaenae* более 34% от общего микробного числа.

Микроскопия: почкующиеся клетки и нити псевдомицелия > 46 во всех полях зрения.

Диагноз: хронический гиперпластический кандидоз слизистой оболочки полости рта тяжелой степени.

Лечение: 1. Нистатин - по 1 000 000 ЕД × 4 раза в день, курс 2 недели.

2. Местно – аппликации тизоля с нистатином 4 раза в день.

3. Бенсилон - по 1 ст. ложке 3 раза в день, 15-20 минут держать во рту, затем проглотить.

4. Биоспорин - по 2 дозы 3 раза в день, курс лечения 10 дней.

5. Тавегил – по 1 таблетке 2 раза в день.

6. Ферроплекс – по 1 драже 3 раза в день. Курс лечения 1 месяц.

18.03.1997 г. Жалоб нет.

Объективно: слизистая оболочка слегка гиперемирована, отечна, незначительное количество налета сохраняется на спинке языка в области корня. СС=0,29 мл/мин. Посев: слизистая оболочка языка – грибы рода *Candida* единичные колонии.

Рекомендации: продолжить аппликации тизоля с нистатином 1 месяц.

09.09.1997г. Жалоб нет.

Объективно: слизистая оболочка полости рта физиологической окраски, умеренно увлажнена, сохраняется незначительная отечность, налетов нет. СС=0,31мл/мин., СЦК=2,36 усл. ед. Клетки 1 категории – 21; 2 категории – 29; 3 категории – 51; 4 категории – 1.

Посев: грибы рода *Candida* со слизистой полости рта не обнаружены.

18.03.1999г. Жалоб нет.

Объективно: слизистая оболочка полости рта физиологической окраски, умеренно увлажнена. СС=0,32мл/мин., СЦК=2,35 усл.ед.

Посев: грибы рода *Candida* со слизистой полости рта не обнаружены.

Выписка из амбулаторной истории болезни от 10.12.97 г.

Больная С., 50 л.

Жалобы на чувство жжения в языке, губах, зуд в деснах, на увеличение языка в размерах, покраснение слизистой оболочки полости рта, на обильный белый налет на спинке языка и белые пленки на слизистой

оболочке щек и губ, сухость в полости рта.

Анамнез: дискомфорт в полости рта ощутила около 2-х лет назад после того, как закончила несколько курсов лечения по поводу лямблиоза. Больная обратилась в поликлинику по месту жительства, где, спустя 6-7 месяцев, был поставлен диагноз – кандидоз и назначено противогрибковое лечение (низорал). Эффекта от лечения больная не отметила. Через 1-2 недели пациентка вновь обратилась к стоматологу-терапевту, который порекомендовал делать аппликации 1% мази клотримазола 2 недели. Эффекта от лечения не было. Болезненность, жжение, сухость в полости рта продолжали усиливаться. Была направлена на консультацию на кафедру терапевтической стоматологии УГМА.

Объективно: красная кайма губ сухая, эрозий в углах рта нет. Слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта ярко-красного цвета, отечна, отпечатки жевательной группы зубов на слизистой оболочке щек по линии смыкания зубов и на боковых поверхностях языка. На слизистой оболочке щек и десен – плотные беловатые пленки, снимающиеся с трудом, спинка и корень языка покрыты большим количеством белого, плотного, трудно снимаемого налета. Слюна практически отсутствует.

Зубная формула:
$$\begin{array}{cccccccc|cccccccc} 8 & \overset{n}{7} & 6 & \overset{c}{5} & 4 & \overset{c}{3} & 2 & 1 & 1 & 2 & 3 & \overset{c}{4} & \overset{n}{5} & \overset{n}{6} & \overset{c}{7} & \overset{o}{8} \\ \hline \underset{n}{8} & \underset{c}{7} & \underset{c}{6} & 5 & \underset{n}{4} & 3 & 2 & 1 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 & 7 & 8 \end{array}$$

ГИ=1,9 СС=0,04мл/мин., СЦК=1,85 усл.ед. Клеток 1 категории – 22; 2 категории – 62; 3 категории – 8; 4 категории – 0.

Посев: слизистая оболочка щек, губ, десен, языка – *Candida albicans* более 1×10^6 КОЕ на тампоне, *Escherichia coli* более 22% от общего микробного числа.

Микроскопия: почкующиеся клетки и нити псевдомицелия более 45-48 во всех полях зрения.

Диагноз: хронический гиперпластический кандидоз слизистой оболочки полости рта тяжелой степени.

Лечение: 1. Нистатин – по 1 000 000 ЕД × 4 раза в день, курс лечения 2 недели.

2. Биоспорин – по 2 дозы 3 раза в день, 15-20 минут держать во рту, затем проглотить.

3. Бенсилон - по 1 столовой ложке 3 раза в день, 15-20 минут держать во рту, затем проглотить.

4. Местно – аппликации тизоля с нистатином 4 раза в день после еды.

5. Тавегил – по 1 таблетке 2 раза в день.

6. Ферроплекс – по 1 драже 3 раза в день. Курс лечения 1 месяц.

26.01.98 г. Жалобы на жжение в полости рта, болезненность, сухость, белые налеты на слизистой полости рта. Объективно: слизистая оболочка преддверия и собственно полости рта гиперемирована, отечна, сухая, на слизистой оболочке губ и щек сохраняются белые пленки, на спинке языка – белый налет.

ГИ=1,2; СС=0,05 мл/мин. Посев: слизистая оболочка губ, щек, языка – *Candida albicans*, более 1×10^3 КОЕ на тампоне.

Рекомендации: продолжить аппликации тизоля с нистатином, через 1 неделю полностью повторить курс лечения.

13.04.98 г. Жалобы на незначительную сухость в полости рта.

Объективно: слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта розовая, умеренно увлажнена, сохраняется незначительная отечность, налетов нет.

ГИ=0,9; СС=0,12 мл/мин. Посев: слизистая оболочка щек, губ, языка – грибы рода *Candida* не обнаружены.

Рекомендации: продолжить курс бенсилонa 1 месяц.

30.12.98 г. Жалоб нет. Объективно: красная кайма губ и слизистая

оболочка полости рта физиологической окраски, достаточно увлажнены, отечность и налеты отсутствуют.

ГИ=0,9; СС=0,19 мл/мин; СЦК=2,56 усл.ед. Клеток 1 категории – 14, 2 категории – 32, 3 категории – 42, 4 категории – 52. Посев: со слизистой оболочки полости рта грибы рода *Candida* не обнаружены.

11.06.99 г. Жалоб нет. Объективно: красная кайма губ и слизистая оболочка полости рта физиологической окраски, достаточно увлажнены, отечность и налеты отсутствуют.

ГИ=0,9; СС=0,20 мл/мин.; СЦК=2,5 усл.ед. Посев: со слизистой оболочки полости рта грибы рода *Candida* не обнаружены.

Глава 4

Клиника, диагностика и лечение больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта в зависимости от степени тяжести.

4.1. Клиника, диагностика и лечение больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести.

В период с 1996 по 1999 годы под нашим наблюдением находилось 15 пациентов с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести. Из них 14 женщин (93,33%), средний возраст которых составил 61,2 года и 1 мужчина (6,67%) в возрасте 49 лет (табл.10).

Таблица 10

Распределение больных хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести по полу и возрасту.

Заболевание	Пол		Средн. возраст		Распределение по возрасту											
					До 20		20 - 29		30 - 39		40 - 49		50 - 59		60 >	
	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М		
Хр. атрофический кандидоз СОПР легкой степени тяжести	14	1	61,2	49	-	-	-	-	-	-	2	1	5	-	7	-

Как следует из таблицы 10, большинство больных имеет возраст старше 50 лет. Длительность заболевания от 6 месяцев до 1,5 лет.

Пациенты обратились в клинику с жалобами на незначительное жжение слизистой оболочки полости рта, болезненность, сухость. Чаще поражаются язык — 9 больных (60,0%) и слизистая оболочка протезного ложа — 6 человек (40,0%).

На диспансерном наблюдении у стоматолога не находился ни один из обследованных нами пациентов, хотя все периодически обращались к стоматологам по поводу лечения, удаления или протезирования зубов, наряду с этим предъявляли жалобы по поводу дискомфорта в полости рта.

Частота обращаемости к стоматологу составляла: 1 раз в год — 2 человека (13,33%), 2 раза в год — 7 человек (46,67%), 3 раза в год — 6 человек (40,00%). Диагноз: кандидоз слизистой оболочки полости рта был поставлен 9 пациентам (60,0%). Эффект от противогрибкового лечения отметили 6 больных (66,67%). Период ремиссии составил от 4 до 6 месяцев.

При сборе анамнеза по заключению терапевта общего профиля у обратившихся пациентов были выявлены сопутствующие заболевания: заболевания кишечника (хронический колит, дисбактериоз) — у 6-ти человек (40,0%), хронический холецистит — у 5 (33,33%), хронический панкреатит — у 3 (20,0%), хронический пиелонефрит — у 3-х (20,0%), остеохондроз — у 6-ти (40,0%), хронический бронхит — у 7-и (46,67%).

Начало болезни 6 пациентов (40,0%) связывают с протезированием, 4 (26,67%) — с обострением основного заболевания, остальные затруднились ответить на поставленный вопрос.

При осмотре у всех пациентов слизистая оболочка гиперемирована, отечна, атрофична. Налетов нет. У 9-ти пациентов (60,0%) — значительная атрофия сосочков языка: из них у 6-ти больных (66,67%) сосочки языка равномерно сглажены, у 3-х (33,33%) — в виде участков десквамации.

Обнаружены отложения мягкого зубного налета, над- и поддесневое зубного камня коричневого цвета, плотной консистенции. Слюны мало, она вязкая. Частичная потеря зубов, замещенная несъемными и съемными ортопедическими конструкциями, изготовленными из сплавов различных металлов и пластмассы — у 11 человек (73,33%).

Гигиеническое состояние полости рта у пациентов с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести было определено у 12 человек (80,0%). Гигиенический ин-

декс равен $1,37 \pm 0,20$. Несмотря на то, что данный показатель ниже, чем у больных с хроническим гиперпластическим кандидозом легкой степени тяжести, но, тем не менее, он трактуется как средний, гигиена полости рта удовлетворительная. Необходимо отметить, что определение его у 3-х пациентов не представлялось возможным из-за отсутствия обследуемой группы зубов. КПУ зубов $15,17 \pm 1,94$. В его структуре преобладала составная «У».

У всех пациентов определяли скорость секреции слюны. При хроническом атрофическом кандидозе слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести она была снижена до $0,28 \pm 0,02$ мл/мин., что существенно ниже нормы (в 1,6 раза), но не достоверно ниже, чем у больных с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести ($0,31 \pm 0,02$ мл/мин.), $p > 0,05$.

При изучении адсорбционной способности эпителиальных клеток было установлено, что для хронического атрофического кандидоза слизистой оболочки полости рта характерны более выраженные изменения со стороны эпителиальных клеток полости рта. Здесь, наряду с деформированными клетками, чаще встречаются клетки с нечеткими или разрушенными мембранами. Ядра деформированы, уменьшены в размерах, часто встречаются ядра, подверженные пикнозу, кариолизису. В цитоплазме эпителиальных клеток обнаруживается большое количество форменных элементов крови, лейкоцитов.

При хроническом атрофическом кандидозе слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести преобладают клетки, относящиеся к 1 и 2 категориям активности ($71,85 \pm 3,41\%$), а клетки 3 и 4 категории составляют $28,15 \pm 1,83\%$, СЦК у этой группы больных составил $2,01 \pm 0,14$ (рис.13).

Полученные данные показывают, что у больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести более 70% эпителиальных клеток из числа просмотренных в соскобах характеризуются низкой неспецифической резистентностью.

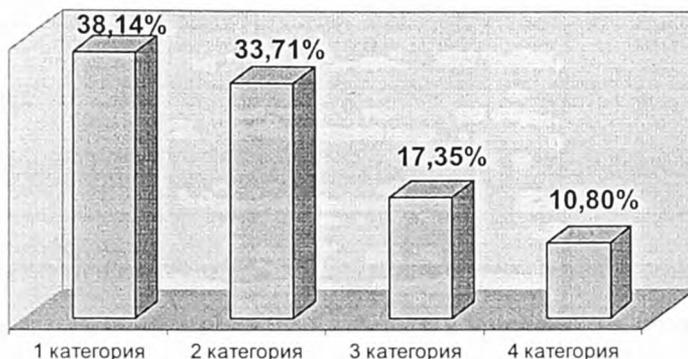


Рис.13. Адсорбционная способность эпителиальных клеток у больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести до лечения (%).

При микробиологическом исследовании у больных данной группы отмечали локализованную обсемененность дрожжеподобными грибами рода *Candida* слизистых оболочек полости рта: слизистая оболочка языка поражена в 60% случаев, протезного ложа - в 40%. По видовой принадлежности выделенные дрожжеподобные грибы в 100% случаев относятся к *Candida albicans*. Численность грибов составила от 1×10^3 до 1×10^4 КОЕ на тампоне (табл.11).

Для лечения была использована предложенная нами схема. Продолжительность лечения составила 10 дней. По окончании курса лечения оценивали результаты, проводя стоматологическое и микробиологическое обследование (табл.11).

Сравнительная оценка показателей состояния ротовой полости у больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести до и после лечения.

Показатели	До лечения	После лечения
ГИ	$1,37 \pm 0,20$	$0,64 \pm 0,15$ ($p < 0,01$)
СС	$0,28 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,04$ ($p < 0,05$)
СЦК	$2,01 \pm 0,14$	$2,57 \pm 0,09$ ($p < 0,01$)
Посев	$1 \times 10^3 - 1 \times 10^4$	Единичные клетки

Анализ полученных данных подтвердил, что гигиенический индекс улучшился в 2,1 раза (с $1,37 \pm 0,20$ до $0,64 \pm 0,15$), скорость слюноотделения в 1,1 раза (с $0,28 \pm 0,02$ до $0,32 \pm 0,04$ мл/мин.), средний цитоморфологический коэффициент в 1,3 раза (с $2,01 \pm 0,14$ до $2,57 \pm 0,09$ усл.ед.), при микробиологическом исследовании после лечения обнаруживали единичные дрожжеподобные клетки. При посеве роста не было.

Больные констатировали улучшение уже к 3-5-у дню после начала лечения. По окончании лечения жжение, болезненность, сухость в полости рта отсутствовали.

При объективном осмотре — слизистая оболочка полости рта розового цвета, достаточно увлажнена, блестящая, у 9-ти пациентов (60,0%) сохраняется атрофия сосочков языка.

Спустя 6 месяцев после лечения один пациент отметил обострение заболевания. Через 1 год процесс обостряется еще у одного больного. Двум данным пациентам были проведены повторные курсы лечения. Ремиссия более 1,5-2-х лет наблюдается у 86,67% пациентов. Достоверных различий в оценке показателей состояния ротовой полости в ближайшие и отдаленные сроки лечения не выявлено.

Через 6 месяцев после лечения у больных хроническим атрофичес-

ким кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести в соскобах обнаруживали эпителиальные клетки, относящиеся ко всем 4 категориям активности (рис. 14).

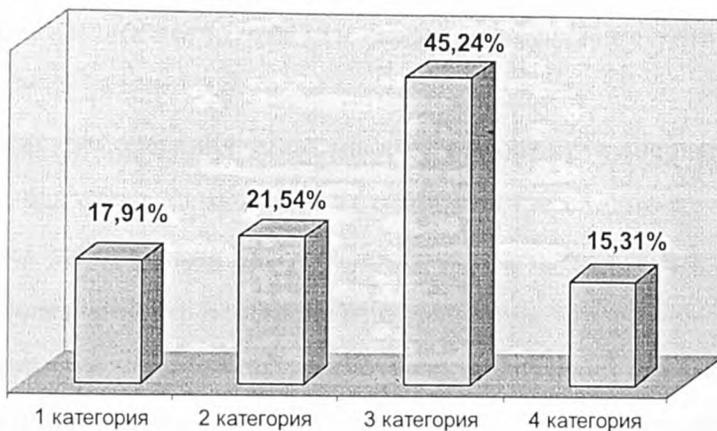


Рис. 14. Адсорбционная способность эпителиальных клеток у больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести после лечения (%).

Однако преобладали клетки 3 и 4 категории активности ($60,55 \pm 4,23\%$). Клетки, относящиеся к 1 и 2 категории, составили $39,45 \pm 2,19\%$, СЦК при этом составил $2,57 \pm 1,21$, что в 1,3 выше, чем до лечения.

Полученные данные приводят к выводу, что применение предложенной схемы лечения активизирует реакцию адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками, причем эффект более выражен у больных молодого возраста (до 40 лет) и менее длительно страдающих данным заболеванием (до 1 года).

Проведенные нами исследования по изучению влияния предложенной схемы лечения больных, страдающих хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести, дают основание заключить, что данный метод лечения является эффективным, так как за короткий срок (10 дней) достигается «микологическая санация» в 100% случаях, стойкий терапевтический эффект и длительная ремиссия в 86,67%.

Выписка из амбулаторной истории болезни от 20.10.1997г.

Больная П., 66л.

Жалобы на зуд, жжение, болезненность, чувство стянутости слизистой оболочки полости рта, сухость, снижение вкусовой чувствительности.

Анамнез заболевания: дискомфорт в полости рта впервые ощутила около 1 года назад, связывает это с сильным стрессом, после которого обострились заболевания желудочно-кишечного тракта и появились жжение и болезненность в полости рта.

Объективно: красная кайма губ физиологической окраски, сухая. Слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта гиперемирована, сухая, атрофичная, слегка отечна. Язык обычных размеров, сосочки сглажены, на спинке языка видны участки десквамации в количестве трех, диаметром 0,5×1,5 см. Около корня языка — небольшое количество желтовато-серого налета. Слюны мало, она пенистая.

Зубная формула: $\begin{array}{cccccccc|cccccccc} \overset{\circ}{8} & \overset{\circ}{7} & \overset{\text{п}}{\underset{\text{п}}{6}} & \overset{\text{п}}{\underset{\text{п}}{5}} & \overset{\text{п}}{\underset{\text{п}}{4}} & 3 & \overset{\text{п}}{\underset{\text{п}}{2}} & 1 & 1 & 2 & \overset{\circ}{3} & \overset{\circ}{4} & 5 & \overset{\text{п}}{\underset{\text{п}}{6}} & \overset{\circ}{7} & \overset{\circ}{8} \\ \hline \overset{\circ}{8} & \overset{\circ}{7} & \overset{\text{п}}{\underset{\text{п}}{6}} & \overset{\text{п}}{\underset{\text{п}}{5}} & 4 & \overset{\circ}{3} & 2 & 1 & 1 & \overset{\text{п}}{\underset{\text{п}}{2}} & 3 & \overset{\circ}{4} & 5 & \overset{\text{п}}{\underset{\text{п}}{6}} & \overset{\circ}{7} & \overset{\circ}{8} \end{array}$

ИГ=1,4 СС=0,19 мл/мин., СЦК=2,24 усл.ед. Клеток 1 категории — 35; клеток 2 категории — 26; клеток 3 категории — 19; клеток 4 категории — 20.

Посев: со слизистой оболочки языка — *Candida albicans* более 1×10^3 КОЕ на тампоне, *Klebsiella ozaenae* 31% от общего микробного числа.

Микроскопия: дочерние клетки, псевдомицелий более 25 во многих полях зрения.

Диагноз: хронический атрофический кандидоз слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести.

Лечение: 1. Нистатин - внутрь по 500 000 ЕД × 4 раза в день, курс лечения 10 дней.

2. Биоспорин - по 2 дозы 2 раза в день, курс лечения 7 дней.
3. Аппликации тизоля с нистатином 10-14 дней.
4. Искусственная слюна - по 1 столовой ложке 3 раза в день
5. Тавегил - по 1 таблетке 1 раз в день.
7. Ферроплекс — по 1 драже 3 раза в день. Курс лечения 1 месяц.

17.11.1997г. Жалоб нет.

Объективно: красная кайма губ, слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта физиологической окраски, умеренно увлажнена, сохраняется незначительная отечность, налетов нет.

ИГ=0,7 СС=0,29 мл/мин. Посев: дрожжеподобные грибы рода *Candida* со слизистой оболочки полости рта не высеяны.

22.04.1998г. Жалоб нет.

Объективно: красная кайма губ, слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта физиологической окраски, умеренно увлажнена, отежности и налетов нет.

ИГ=0,7 СС=0,32 мл/мин., СЦК=2,74 усл.ед. Клеток 1 категории — 14; 2 категории — 17; 3 категории — 50; 4 категории — 19.

Посев: дрожжеподобные грибы рода *Candida* со слизистой оболочки полости рта не высеяны.

04.11.1997г. Жалоб нет.

Объективно: красная кайма губ, слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта физиологической окраски, умеренно увлажнена, отежности, налетов, очагов десквамации нет.

ИГ=0,6 СС=0,30 мл/мин. СЦК=2,68 усл.ед.

Посев: дрожжеподобные грибы со слизистой оболочки полости рта не высеяны.

4.2. Клиника, диагностика и лечение больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести.

За период с 1996 по 1999 годы под нашим наблюдением находилось 24 пациента с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести. Из них 18 женщин (75%), средний возраст которых составил 52,9 года и 6 мужчин (25%), их средний возраст 49 лет (табл.12). Длительность заболевания от 1 года до 3,5 лет.

Таблица 12

Распределение больных хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести по полу и возрасту.

Заболевание	Пол		Средн. возраст		Распределение по возрасту											
					До 20		20 – 29		30 - 39		40 - 49		50 – 59		60 >	
	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М		
Хр. атрофический кандидоз СОПР тяжелой степени тяжести	18	6	52,9	49	-	-	-	-	4	3	6	1	3	-	5	2

Все больные этой группы предъявляли жалобы на жжение, болезненность (13 пациентов — 54,17%), на невозможность пользоваться съемными протезами (7 больных — 29,17%), 21 пациент (87,5%) предъявлял жалобы на сухость в полости рта, 8 человек (33,33%) — на наличие болезненных, длительно незаживающих трещин в углах рта.

По заключению терапевта общего профиля выявлены следующие соматические заболевания: хронический колит — у 9 пациентов (37,5%), из них дисбактериоз кишечника — у 7 (29,16%), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки — у 5 (20,83%), хронические неспецифические заболевания легких — у 7 человек (29,17%), хронический пиелонефрит — у 4 больных (16,17%), злокачественные новообразования — у 2 пациентов (8,33%).

Жалобы стоматологического характера появились от 1 года до 3,5 лет назад. Причиной возникновения данного заболевания 13 человек (54,17%) назвали протезирование, 2 (8,33%) — удаление зубов, 7 (29,17%) — прием медикаментозных препаратов по поводу лечения основных заболеваний, 2 пациента (8,33%) затруднились ответить на поставленный вопрос.

16 пациентов (66,67%) применяли противогрибковые препараты. Из них 9 больных (56,25%) — 1 курс, 7 пациентов (43,75%) — 2 курса. Эффективность от лечения отметили 10 пациентов (62,5%). Ремиссия у них составила 3-4 месяца.

При обследовании нами выявлено: у 8 человек (33,33%) красная кайма губ сухая, покрыта корочками, в углах рта трещины, слизистая оболочка полости рта у всех пациентов гиперемирована, отечна, атрофична, отмечается атрофия сосочков языка: у 13 (54,17%) — в виде участков десквамаций, у 11 пациентов (45,83%) — сосочки языка атрофированы полностью, язык гладкий. У 6-ти пациентов (25%) — в складках языка видно небольшое количество белого плотного налета. В полости рта — сухость, слюна вязкая, пенная.

У пациентов данной группы наблюдения определяется мягкий зубной налет, минерализованные зубные отложения желто-коричневого цвета в области центральных зубов нижней челюсти и моляров верхней челюсти. Частичная потеря зубов, замещенная несъемными ортопедическими конструкциями у 11 человек (45,83%), съемными — у 9-ти пациентов (37,5%).

С помощью индекса гигиены оценивали гигиеническое состояние полости рта у 14 пациентов (58,33%), гигиена полости рта удовлетворительная (ИГ=1,41±0,17). У 10 больных определить гигиенический индекс невозможно из-за отсутствия обследуемой группы зубов. КПУ зубов

16,14±1,31, в его структуре преобладала составная «У».

Скорость слюноотделения у пациентов данной группы наблюдения составила 0,21±0,04 мл/мин., что меньше нормы в 2,1 раза, но не достоверно ниже, чем у больных хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести, $p > 0,05$.

На основании данных микроскопии 56 мазков-отпечатков, приготовленных при первичном обследовании 24 больных хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести, отмечали преобладание в процентном соотношении эпителиоцитов 1 и 2 категории адсорбции микроорганизмов, причем клеток 1 категории активности на 31,48% больше, чем 2-ой, практически не встречали клетки 4 категории (1,16±0,02%), клеток 3 категории — 11,02±1,32% (рис.15).

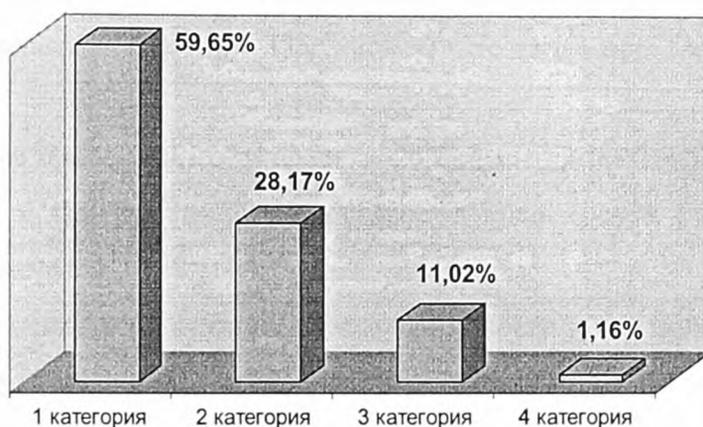


Рис.15. Адсорбционная способность эпителиальных клеток у больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести до лечения (%).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести более 87,82% эпителиальных клеток из числа просмотренных в соскобах характеризуются низкой фагоцитарной активностью.

При анализе иммунограмм отмечали высокое число CD16⁺-лимфоцитов ($0,43 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ против $0,26 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе, $p < 0,05$), в 11,1% случаев выявляли повышение количества CD4⁺-лимфоцитов ($0,65 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$ против $0,32 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе, $p < 0,05$). Сенсибилизация к грибковому антигену выявлялась в 100% случаев.

При микробиологическом исследовании слизистой оболочки полости рта у всех больных данной группы наблюдения были выделены дрожжеподобные грибы *Candida albicans*, дочерние клетки, псевдомицелий ($34,17 \pm 2,14$ клеток во всех полях зрения). Обсемененность слизистой оболочки полости рта составляла от 1×10^4 до 1×10^5 КОЕ на тампоне (табл.13). Патологический процесс распространяется на несколько анатомических областей.

После обследования и установления диагноза всем больным проводили комплексное лечение. Продолжительность лечения составила 14 дней.

После проведенного лечения — 20 пациентов (83,33%) жалоб не предъявляли. Они отметили субъективное улучшение уже к 4-6 дню после начала лечения.

При осмотре — слизистая оболочка полости рта розового цвета, умеренно увлажнена, отечность и налет отсутствуют, сохраняется атрофия сосочков языка и слизистой оболочки полости рта.

4 пациента (16,67%) продолжали жаловаться на жжение, болезненность. При объективном осмотре — слизистая оболочка полости рта гиперемирована, сухая, отечна, на слизистой оболочке щек по линии смыкания боковой группы зубов - отпечатки жевательной группы зубов.

При микробиологическом исследовании обсемененность слизистой оболочки ротовой полости составила 1×10^3 — 1×10^4 КОЕ на тампоне,

что трактовалось как «частичный эффект». Этим пациентам через 1-2 недели провели повторный курс лечения.

У всех больных (24 человека) по окончании курса(ов) лечения оценивали результаты, проводя стоматологическое и микробиологическое обследование (табл. 13).

Таблица 13

Сравнительная оценка показателей состояния ротовой полости у больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести до и после лечения.

Показатели	До лечения	После лечения
ГИ	$1,41 \pm 0,17$	$0,8 \pm 0,11$ ($p < 0,01$)
СС	$0,21 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,03$ ($p < 0,05$)
СЦК	$1,54 \pm 0,9$	$2,47 \pm 0,3$ ($p < 0,01$)
Посев	$1 \times 10^4 - 1 \times 10^5$	единичные клетки

Анализ полученных данных подтвердил, что в процессе лечения нам удалось добиться улучшения гигиенического состояния ротовой полости. Индекс гигиены снизился в 1,8 раза (с $1,41 \pm 0,17$ до $0,8 \pm 0,11$, $p < 0,01$). В 1,2 раза увеличилась скорость слюноотделения.

При микробиологических исследованиях у 13 пациентов (54,17%) дрожжеподобные грибы рода *Candida* не были обнаружены, у 11 больных (45,83%) — единичные клетки, роста нет.

После проведенного лечения нам удалось добиться состояния ремиссии больше 1,5-2-х лет в 83,33% случаев. Через 7 месяцев после лечения обострение заболевания констатировал один пациент. Спустя 1-1,5 года рецидивы отметили 3 человека. Данным больным проведены повторные курсы лечения.

Через 6 месяцев после лечения при микроскопии 52 мазков-отпечатков отмечали увеличение фагоцитарной активности эпителиальных клеток, СЦК, в среднем, равен $2,47 \pm 0,3$. Это в 1,6 раза больше, чем до

лечения. При этом количественно преобладали эпителиоциты 3 и 4 категории адсорбции: $41,22 \pm 0,12\%$ - 3 категории РАМ и $12,31 \pm 1,5\%$ - 4 категории. Эпителиоциты 1 и 2 категории адсорбции составили в сумме $45,47 \pm 0,93\%$. Клетки 1 категории РАМ — $19,43 \pm 0,14\%$, 2 категории РАМ — $26,04 \pm 0,79\%$ (рис.16).

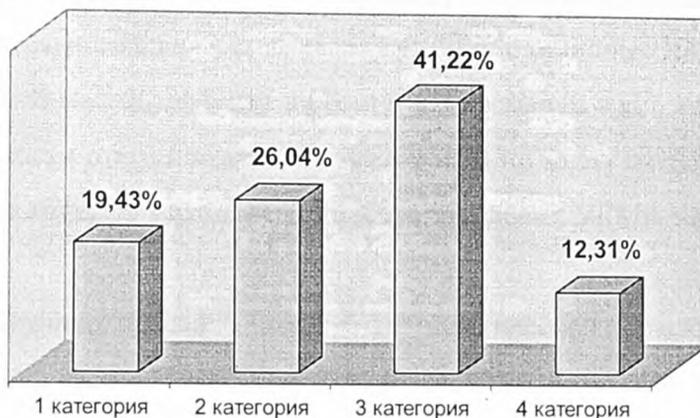


Рис. 16. Адсорбционная способность эпителиальных клеток у больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести после лечения (%).

При оценке гигиенического состояния полости рта, скорости слюноотделения, микробиологических исследований в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения достоверных различий не выявлено.

Таким образом, полученные данные позволили установить, что предложенный комплексный метод лечения хронического атрофического кандидоза слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести является эффективным: использование данного метода дает «положительный эффект» непосредственно после лечения в 83,33% случаев, «частичный эффект» - в 16,67%, стойкую ремиссию в течение длительного времени (более 1,5 — 2-х лет) в 83,33% случаев.

Выписка из амбулаторной истории болезни от 10.02.1997г.

Больная Ч., 64г.

Жалобы на постоянный зуд, жжение в языке, длительно непрохо-

дящие заеды в углах рта, сухость в полости рта.

Анамнез: дискомфорт в полости рта впервые ощутила 1,5 года назад. С чем-либо связать затруднилась. Стоматологом по месту жительства был поставлен диагноз — кандидозный глоссит. Принимала низорал, отмечает улучшение, но через 4 месяца зуд и жжение появились вновь. Занималась самолечением, смазывала слизистую оболочку полости рта нистатиновой мазью, эффекта не было. Со временем зуд, жжение, сухость в полости рта усилились. Стоматологом по месту жительства направлена на кафедру терапевтической стоматологии УГМА на консультацию.

Объективно: красная кайма губ физиологической окраски, на нижней и верхней губе — сухие корочки, в углах рта — эрозии, покрытые белым налетом, слабомокнущие. Слизистая оболочка преддверия полости рта, собственно полости рта гиперемирована, сухая, отечна. Отпечатки зубов на слизистой оболочке щек, по линии смыкания боковой группы зубов. Язык увеличен в размерах, отечен, на боковых поверхностях — отпечатки жевательной группы зубов. Сосочки языка атрофированы, сглажены. Язык ярко гиперемирован. В складках языка — небольшое количество налета белого цвета. Слюны мало, она вязкая, пенистая.

Зубная формула: $\begin{array}{cccccccc|cccccccc} \overset{\circ}{8} & \overset{c}{7} & \overset{n}{6} & \overset{c}{5} & 4 & 3 & 2 & 1 & 1 & \overset{k}{2} & \overset{o}{3} & \overset{o}{4} & \overset{k}{5} & \overset{o}{6} & 7 & \overset{o}{8} \\ \hline \underset{o}{8} & \underset{o}{7} & \underset{n}{6} & \underset{c}{5} & \underset{n}{4} & 3 & \underset{k}{2} & \underset{k}{1} & \underset{k}{1} & \underset{k}{2} & 3 & \underset{o}{4} & 5 & \underset{o}{6} & 7 & \underset{o}{8} \end{array}$

ИГ=1,31, СС=0,25 мл/мин., СЦК=2,0 усл.ед. Клеток 1 категории — 41; 2 категории — 29; 3 категории — 19; 4 категории — 11.

Посев: углы рта, слизистая оболочка языка — грибы *Candida albicans* более 1×10^4 КОЕ на тампоне, *Klebsiella ozaenae* 21% от общего микробного числа.

Микроскопия: почкующиеся клетки и нити псевдомицелия более 35 во всех полях зрения.

Диагноз: хронический атрофический кандидоз слизистой оболочки полости рта средней степени тяжести.

Лечение: 1. Нистатин - внутрь по 500 000 ЕД × 4 раза в день, курс лечения 14 дней.

2. Биоспорин - по 2 дозы 2 раза в день, курс лечения 10 дней.

3. Аппликации тизоля с нистатином 14 дней.

4. Искусственная слюна - по 1 столовой ложке 3 раза в день

5. Тавегил - по 1 таблетке 2 раза в день.

6. Ферроплекс — по 1 драже 3 раза в день. Курс лечения 1 месяц.

03.03.1997г. Жалоб нет.

Объективно: красная кайма губ, слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта физиологической окраски, эрозии в углах рта эпителизировались. Отечности слизистой оболочки не наблюдается, язык обычных размеров, сохраняется атрофия сосочков языка, слизистая достаточно увлажнена.

ИГ=0,9 СС=0,30 мл/мин. Посев: дрожжеподобные грибы рода *Candida* со слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ не обнаружены.

10.09.1997 г. Жалоб нет.

Объективно: красная кайма губ, слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта физиологической окраски, отека нет, сохраняется атрофия сосочков языка, слизистая достаточно увлажнена.

ИГ=0,8 СС=0,30мл/мин., СЦК=2,66 усл.ед. Клеток 1 категории — 16; 2 категории — 21; 3 категории — 44; 4 категории — 19.

Посев: со слизистой оболочки полости рта высеяны *Candida albicans* 12 КОЕ на тампоне.

Лечение: с целью профилактики — биоспорин по 2 дозы 1 раз в

день в течение 5 дней; аппликации тизоля с нистатином в течение 10-14 дней.

14.04.1998 г. Жалоб нет.

Объективно: красная кайма губ, слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта физиологической окраски, отека нет, сохраняется атрофия сосочков языка, слизистая достаточно увлажнена.

ИГ=0,8 СС=0,35 мл/мин., СЦК=2,66 усл.ед.

Посев: дрожжеподобные грибы рода Candida со слизистой оболочки полости рта не высеяны.

4.3. Клиника, диагностика и лечение больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени.

В период с 1996 по 1999 годы под нашим наблюдением находилось 19 пациентов с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени. Из них 18 женщин (94,73%), средний возраст которых составил 57,6 лет и 1 мужчина в возрасте 56 лет (табл.14). Длительность заболевания наблюдаемых колебалась от 2-х до 5,5 лет.

Таблица 14

Распределение больных хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени по полу и возрасту.

Заболевание	Пол		Средн. возраст		Распределение по возрасту											
					До 20		20 - 29		30 - 39		40 - 49		50 - 59		60 >	
	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М		
Хр. атрофический кандидоз СОПР тяжелой степени	18	1	57,6	49	-	-	-	-	1	-	3	-	6	1	8	-

Все больные предъявляли жалобы на нестерпимый зуд, жжение, резко выраженную болезненность, сухость губ и слизистой оболочки

полости рта, вследствие этого на затруднения при разговоре и приеме пищи, нарушение сна.

Общее состояние пациентов оценивали на основании заключения терапевта общего профиля: у 5 (26,32%) — хронические неспецифические заболевания легких, у 7-и пациентов (36,84%) — хронический холецистит, у 4-х (21,05%) — хронический пиелонефрит, у 8 (42,11%) — хронический колит, из них у 6 (31,58%) — дисбактериоз кишечника.

Все пациенты периодически посещают стоматолога с целью лечения, удаления зубов и протезирования: 1 раз в год — 11 человек (57,89%), 2 раза в год — 8 человек (42,11%). Диагноз: кандидоз слизистой оболочки полости рта был поставлен 12 пациентам (63,16%). Эффект от противогрибкового лечения отметили 5 человек (41,67%). На учете у стоматолога по поводу данного заболевания не состоит ни один из пациентов. Период ремиссии составил 2-3 месяца.

Начало болезни 8 человек (42,11%) связывают с обострением основного общесоматического заболевания, 9 пациентов (47,37%) — с протезированием, 1 больной (5,27%) — с нервным перенапряжением.

При клиническом обследовании у всех больных обнаруживали сухость красной каймы губ, корочки, в углах рта — эрозии (9 человек — 47,37%), застойную гиперемию, отек, атрофию слизистой оболочки полости рта, ее сухость, слюна отсутствует, сосочки языка полностью атрофированы, язык гладкий, «полированный», на боковых поверхностях языка и слизистой оболочке щек по линии смыкания зубов — отпечатки жевательной группы зубов. Имело место выраженное в различной степени отложение мягкого зубного налета, над- и поддесневого зубного камня плотной консистенции, темно-коричневого цвета. У 15 человек (78,95%) — ортопедические конструкции: из них у 11 пациентов (73,33%) — съемные, у 4-х (26,67%) — несъемные.

С помощью индекса гигиены у 10 больных (52,63%) оценили гигиеническое состояние полости рта, у 9 человек (47,37%) определить гигиенический индекс невозможно из-за отсутствия обследуемой группы зубов. КПУ зубов $19,21 \pm 1,24$, в его структуре преобладает составная «У». Гигиенический индекс средний ($1,17 \pm 0,14$), гигиена полости рта удовлетворительная.

Показатели сиалометрии у больных в данной группе наблюдения по сравнению с нормой снижены в 6,43 раза — $0,07 \pm 0,01$ мл/мин.

Изучая адсорбционную способность эпителиальных клеток, мы установили, что при хроническом атрофическом кандидозе слизистой оболочки полости рта тяжелой степени у обследованных больных в основном выявляются эпителиальные клетки, относящиеся к 1 категории (рис.17).



Рис. 17. Адсорбционная способность эпителиальных клеток у больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени до лечения (%).

В среднем, $51,32 \pm 3,17\%$ клеток из числа просмотренных в микропрепаратах обследованных больных данной группы обладали степенью активности РАМ 1 категории, $41,14 \pm 3,05\%$ - 2 категории, $4,79 \pm 1,64\%$ - 3 категории, $2,75 \pm 1,83\%$ - 4 категории, СЦК, в среднем, равен $1,56 \pm 0,18$ усл.ед. Полученные данные дают основание заключить, что у больных

с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени более 92% эпителиальных клеток из числа просмотренных характеризуются низкой неспецифической резистентностью.

При анализе иммунограмм у 42,9% пациентов отсутствовал диагностически значимый уровень лимфоцитов, sensibilizированных к кандидозному антигену. У 36,4% пациентов наблюдали абсолютный Т-лимфоцитоз ($1,63 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ против $1,21 \pm 0,20 \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе, $p < 0,05$). Фагоцитарная активность нейтрофилов низкая, что проявлялось в низком фагоцитарном индексе ($79,5 \pm 4,2\%$ против $90,5 \pm 2,55\%$ в контрольной группе, $p < 0,05$).

Микробиологические исследования показали, что патологический процесс захватывает несколько анатомических областей, степень обсемененности грибами слизистых оболочек полости рта у пациентов данной группы высокая от 1×10^5 и выше КОЕ на тампоне (табл. 15).

При микроскопическом исследовании у всех больных хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени определяли, в среднем, $45,2 \pm 2,46$ клеток во всех полях зрения.

Проведенная оценка дает основание говорить о хроническом атрофическом кандидозе слизистой оболочки полости рта тяжелой степени.

Всем больным проводили комплексное лечение, после чего оценивали результаты.

5 больных (26,32%) отметили «частичное» улучшение, то есть по сравнению с состоянием до лечения появилась «комфортность» в полости рта: исчезла болезненность, практически прекратилось жжение, меньше стала беспокоить сухость. У данных пациентов сохраняется умеренная гиперемия слизистой оболочки, незначительный отек, сухость в полости рта. При микробиологическом исследовании обсемененность

слизистых оболочек полости рта составила $1 \times 10^3 - 1 \times 10^4$ КОЕ на тампоне.

Через 1-2 недели пациентам провели повторный курс лечения, в результате которого достигли полной «микологической санации».

Установили, что в результате лечения у 14 пациентов (73,68%) исчезли жжение, болезненность, отечность, гиперемия, вследствие достаточной увлажненности пациенты отметили «комфортность» в полости рта. При осмотре слизистая оболочка ротовой полости розовая, достаточно увлажнена, блестящая, сохраняется атрофия сосочков языка.

Достоверно улучшилось гигиеническое состояние полости рта (с $1,17 \pm 0,14$ до $0,7 \pm 0,41$, $p < 0,05$), гигиена полости рта удовлетворительная.

Скорость слюноотделения активизировалась в 1,9 раза (с $0,07 \pm 0,01$ мл/мин. до $0,13 \pm 0,03$ мл/мин., $p < 0,05$).

При микробиологических исследованиях у 12 пациентов (63,16%) обсемененность слизистых оболочек составила до 10 КОЕ на тампоне, у 7 больных — дрожжеподобные грибы рода *Candida* со слизистых оболочек не высевались (табл. 15).

Таблица 15

Сравнительная оценка показателей состояния ротовой полости у больных хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени до и после лечения.

Показатели	До лечения	После лечения
ГИ	$1,17 \pm 0,14$	$0,7 \pm 0,4$ ($p < 0,05$)
СС	$0,07 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,03$ ($p < 0,05$)
СЦК	$1,56 \pm 0,18$	$2,41 \pm 0,17$ ($p < 0,01$)
Посев	$1 \times 10^5 >$	до 10

В ближайшие и отдаленные сроки наблюдения, спустя 7-9 месяцев, рецидив заболевания отметили 6 пациентов (31,58%). В результате предложенного комплексного лечения нам удалось добиться состояния

ремиссии в течение 1-2-х лет у 13-ти пациентов (68,42%), достоверных различий в показателях оценки гигиенического состояния полости рта, скорости слюноотделения, микрофлоры полости рта в ближайшие и отдаленные сроки не выявлено.

Через 6 месяцев после лечения больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени в мазках-отпечатках со слизистой оболочки полости рта в $40,83 \pm 3,14\%$ обнаруживали эпителиальные клетки 3 категории активности (рис.18).

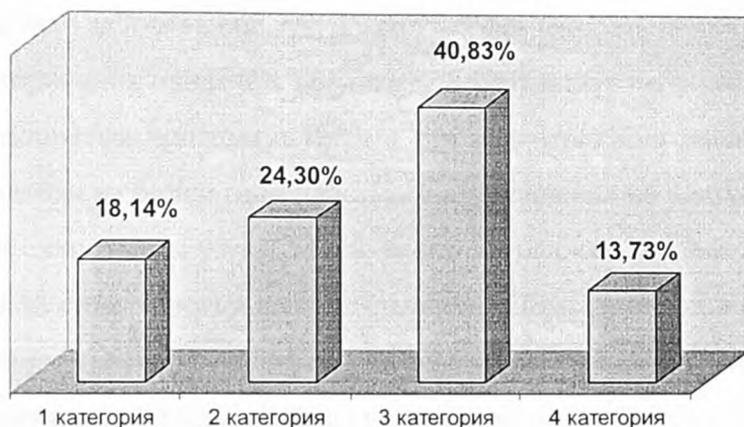


Рис. 18. Адсорбционная способность эпителиальных клеток у больных с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени после лечения (%).

Более 54% составляют клетки 3 и 4 категории адсорбции, в то время как количество клеток 1 и 2 категории не превышает 46%, СЦК составил $2,41 \pm 0,17$ усл.ед. Превалируют клетки 3 категории, что говорит о тенденции к завершению фагоцитоза и указывает на эффективность метода лечения.

Таким образом, полученные данные позволили установить, что предложенный метод лечения хронического атрофического кандидоза слизистой оболочки полости рта тяжелой степени является эффективным. Использование подобного метода лечения дает «положительный» эффект в 73,68% случаев, «частичный» эффект — в 26,32%, стойкую ремиссию в

течение длительного времени (1-2 года) в 68,42%, ремиссию 7-9 месяцев в 31,58% случаев.

Выписка из амбулаторной истории болезни от 06.07.1998г.

Больная Т., 54г.

Жалобы на сухость в полости рта, в результате этого затрудненное открывание рта, невозможность пережевывания пищи, болезненность, зуд, жжение в области языка, твердого неба, длительно незаживающие заеды в углах рта.

Анамнез заболевания: зуд, жжение, болезненность появились после протезирования около 2-х лет назад. В результате чего невозможно было пользоваться протезами. Врач — ортопед через полгода изготовил новые протезы из бесцветной пластмассы, улучшения не наступило, наоборот, все симптомы усугубились. Была направлена на кафедру терапевтической стоматологии на консультацию. Дома полоскала рот содовым раствором, отваром шалфея, ромашки. Улучшения не было.

Объективно: красная кайма губ сухая, на нижней губе — корочки. В углах рта — слабо мокнущие эрозии, покрытые небольшим количеством белого, трудно снимаемого налета. Слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта гиперемирована, ярко-красного цвета, сухая, отечная, атрофичная. Язык слегка увеличен в размерах за счет отека, сосочки языка полностью атрофированы, язык гладкий «лакированный», ярко-красного цвета. Слюна практически отсутствует.

Зубная формула:
$$\begin{array}{cccccccc|cccccccc} \overset{\circ}{8} & \overset{\circ}{7} & \overset{\circ}{6} & \overset{\circ}{5} & \overset{\circ}{4} & \overset{\text{к}}{3} & \overset{\text{к}}{2} & \overset{\text{к}}{1} & \overset{\text{к}}{1} & \overset{\text{к}}{2} & \overset{\text{к}}{3} & \overset{\circ}{4} & \overset{\circ}{5} & \overset{\circ}{6} & \overset{\circ}{7} & \overset{\circ}{8} \\ \hline \underset{\circ}{8} & \underset{\circ}{7} & \underset{\circ}{6} & \underset{\circ}{5} & \underset{\circ}{4} & \underset{\text{к}}{3} & \underset{\text{к}}{2} & \underset{\text{к}}{1} & \underset{\text{к}}{1} & \underset{\text{к}}{2} & \underset{\text{к}}{3} & \underset{\circ}{4} & \underset{\circ}{5} & \underset{\circ}{6} & \underset{\circ}{7} & \underset{\circ}{8} \end{array}$$

СС=0,05мл/мин., СЦК=1,59 усл.ед. Клеток 1 категории — 52; 2 категории — 39; 3 категории — 7; 4 категории — 2.

Посев: эрозии в углах рта, слизистая оболочка губ, твердого неба, языка — *Candida albicans* более 1×10^5 КОЕ на тампоне, *Escherichia coli*

21% от общего микробного числа.

Микроскопия: почкующиеся клетки, нити псевдомицелия во всех полях зрения более 45.

Диагноз: хронический атрофический кандидоз слизистой оболочки полости рта тяжелой степени.

Лечение: 1. Нистатин - внутрь по 1 000 000 ЕД × 4 раза в день, курс лечения 14 дней.

2. Биоспорин - по 2 дозы 3 раза в день, курс лечения 14 дней.

3. Аппликации тизоля с нистатином 14 дней.

4. Искусственная слюна - по 1 столовой ложке 4 раза в день

5. Тавегил - по 1 таблетке 2 раза в день.

6. Смазывание красной каймы губ аеколом.

7. Ферроплекс — по 1 драже 3 раза в день. Курс лечения 1 месяц.

27.07.1998 г. Отмечает некоторое улучшение, но продолжает беспокоить зуд, сухость в полости рта. Во время приема пищи стала пользоваться протезами.

Объективно: красная кайма губ физиологической окраски, корочек нет. Эрозии в углах рта эпителизовались. Слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта умеренно гиперемирована, отечна, атрофична, сухая. Сохраняется атрофия сосочков языка. Слюны очень мало, она пенистая. СС=0,08 мл/мин. Посев: слизистая оболочка языка — *Candida albicans* более 1×10^3 КОЕ на тампоне. Микроскопия: почкующиеся клетки и псевдомицелий более 35 во всех полях зрения.

Рекомендации: продолжать аппликации тизоля с нистатином, через 1 неделю курс лечения повторить.

26.08.1998 г. Жалобы на сохраняющуюся сухость в полости рта.

Объективно: красная кайма губ, слизистая оболочка преддверия

полости рта и собственно полости рта физиологической окраски, умеренно увлажнена, отеков нет. Язык обычных размеров, сохраняется атрофия сосочков языка.

СС=0,2мл/мин. Посев: дрожжеподобные грибы рода *Candida* со слизистой оболочки полости рта не обнаружены.

17.02.1999 г. Жалобы на вновь появившийся дискомфорт в полости рта: жжение, болезненность.

Объективно: слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта гиперемирована, отечна, умеренно увлажнена. Язык обычных размеров, по всей поверхности — атрофия сосочков языка.

СС=0,2мл/мин. Посев: слизистая оболочка языка, твердого неба — *Candida albicans* более 1×10^4 КОЕ на тампоне. Микроскопия: почкующиеся клетки, нити псевдомицелия более 30 во многих полях зрения.

Диагноз: хронический атрофический кандидоз средней степени тяжести.

Лечение: 1. Нистатин — внутрь по 500 000 ЕД \times 4 раза в день, курс лечения 10 дней.

2. Биоспорин — по 2 дозы 2 раза в день, курс лечения 7 дней.

3. Аппликации тизоля с нистатином 10-14 дней.

4. Искусственная слюна — по 1 столовой ложке 3 раза в день.

5. Тавегил — по 1 таблетке 1 раз в день.

11.03.1999 г. Жалоб нет.

Объективно: красная кайма губ, слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта физиологической окраски, достаточно увлажнена, отеков нет. Язык обычных размеров, сохраняется атрофия сосочков языка. СС=0,28мл/мин, СЦК=2,53 усл.ед. Клеток 1 категории — 20; 2 категории — 25; 3 категории — 37; 4 категории — 18.

Посев: дрожжеподобные грибы рода *Candida* со слизистой оболоч-

ки полости рта не высеяны.

30.06.1999 г. Жалоб нет.

Объективно: красная кайма губ, слизистая оболочка преддверия полости рта и собственно полости рта физиологической окраски, достаточно увлажнена, отеков нет. Язык обычных размеров, сохраняется атрофия сосочков языка. СС=0,30мл/мин., СЦК=2,49 усл.ед.

Посев: дрожжеподобные грибы рода *Candida* со слизистой оболочки полости рта не высеяны.

Заключение

За период с 1996 по 1999 г.г. нами обследовано 120 больных хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта. Показатели обследования сравнивали с нормой, результаты лечения сравнивали с данными предыдущих лечений этих же больных.

Обследование и лечение больных проводилось совместно с терапевтами общего профиля, гастроэнтерологами, дерматологами, гинекологами.

Диагноз хронического кандидоза был поставлен на кафедре терапевтической стоматологии УГМА на основании общепризнанных критериев (наличие клинической картины болезни, обсемененности дрожжеподобными грибами рода *Candida* слизистых оболочек полости рта в количестве $1 \times 10^3 - 1 \times 10^6$ КОЕ на тампоне).

Кроме общепринятых методов клинико-микробиологического обследования стоматологических больных кандидозом слизистой оболочки полости рта использовали сиалометрию, изучали адсорбционную способность эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта, гигиеническое состояние полости рта.

Данные об обсемененности тканей слизистой оболочки полости рта, о степени их увлажненности и выраженности факторов локальной противомикробной резистентности по показателям реакции адсорбции микроорганизмов эпителиоцитами изучали при первичном обследовании больных, в непосредственные сроки (10-14 дней) после проведенного лечения, а также в ближайшие (3-6 месяцев) и отдаленные (1-2 года) сроки наблюдения.

При клиническом обследовании больных с хроническими формами кандидоза слизистой оболочки полости рта мы оценивали степень

тяжести процесса, для чего разработали критерии тяжести течения заболевания. Для оценки степени тяжести течения кандидоза СОПР использовали следующие дифференциально-диагностические признаки: выраженность клинических симптомов, распространенность процесса, уровень обсемененности тканей полости рта грибами рода *Candida*, уровень неспецифической резистентности эпителиальных клеток полости рта.

В зависимости от формы и степени тяжести заболевания больных разделили на 6 групп. Пациентам, в зависимости от тяжести заболевания проводилось предложенное нами комплексное лечение.

Заболевание преимущественно отмечалось у женщин (77,5% случаев) средний возраст которых составил 49,24 года. Среди обследованных нами больных в 51,66% случаев (62 человека) диагностирован хронический гиперпластический кандидоз (у 16 пациентов - легкой степени тяжести, у 28 – средней степени тяжести и у 18 – тяжелой степени), в 48,33% (58 больных) – хронический атрофический кандидоз (у 15 - пациентов легкой степени тяжести, у 24 – средней степени тяжести, у 19 – тяжелой степени).

Предрасполагающими факторами развития хронического гиперпластического кандидоза слизистой полости рта наиболее часто являлись обострение соматических заболеваний (25,49%), прием медикаментозных препаратов (47,06%), а хронического атрофического кандидоза – протезирование (27,66%), обострение соматических заболеваний (25,53%), прием медикаментозных препаратов (25,53%).

При выяснении жалоб внимание больных, в основном, обращалось на жжение и степень увлажненности слизистой оболочки рта. Сухость слизистой оболочки отмечали 94 человека, из них 39 больных хроническим гиперпластическим кандидозом, 55 - хроническим атрофическим кандидозом. Объективно это выражалось в значительном снижении сек-

реции слюны у этих больных по сравнению с данными, полученными у пациентов, не имеющих подобных жалоб. Но и в случаях, когда больные не отмечали уменьшения количества секрета, мы выявили снижение скорости слюноотделения как у больных хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта, так и у больных хроническим атрофическим кандидозом. Данные сиалометрии отражают тяжесть течения хронического кандидоза СОПР. Скорость саливации ниже при тяжелой степени течения процесса.

Из сопутствующей патологии у больных хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта превалируют заболевания кишечника, хронические неспецифические заболевания легких. На долю одного больного приходится, в среднем, по 2-3 сопутствующих заболевания. Это приводит к значительному снижению иммунитета, что проявляется высокой частотой возникновения кандидоза слизистой оболочки полости рта.

При индивидуальном анализе иммунограмм выявили отклонения за пределы диапазона нормальных значений хотя бы одного из параметров у 80,0% больных кандидозом.

Анализ параметров иммунного статуса группы больных хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта в целом в сравнении со значениями группы контроля выявил наличие определенных иммунных сдвигов, характерных для кандидозной инфекции.

Так, наблюдали существенное снижение процентного содержания CD4⁺ - лимфоцитов с $32,1 \pm 1,2$ до $23,4 \pm 1,7\%$ ($p < 0,001$), что отразилось в изменении иммунорегуляторного показателя (соотношения основных субпопуляций Т-лимфоцитов) с $1,9 \pm 0,19$ до $1,1 \pm 0,12$ ($p < 0,001$). Кроме того, у больных хроническим кандидозом ротовой полости был значительно выше уровень содержания иммуноглобулинов класса М ($2,4 \pm 0,19$ г/л против $1,53 \pm 0,09$ г/л ($p < 0,001$)).

Признаки наличия специфических противокандидозных иммунных реакций наблюдали у большинства обследованных больных. Высокий уровень сенсibilизированных лимфоцитов был выявлен у 61,5% пациентов, специфический гуморальный ответ – у 80,0%.

Сравнительный анализ иммунологических показателей больных с хроническим гиперпластическим и атрофическим кандидозом с группой контроля выявил некоторые отличия иммунологических реакций. Так пациенты с хроническим атрофическим кандидозом ротовой полости, в среднем, имели более высокое число CD16⁺-лимфоцитов ($0,43 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ против $0,26 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе, $p < 0,05$) и у них в 11,1% случаев выявляли повышение количества CD4⁺-лимфоцитов ($0,65 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$ против $0,32 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ в группе контроля, $p < 0,05$). Тогда как у больных с гиперпластической формой кандидоза в 2,7 раза чаще (у 45,4% пациентов против 16,7%) выявляли абсолютные Т-лимфоцитопении – снижение числа CD3⁺-лимфоцитов ($0,45 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ против $1,21 \pm 0,20 \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе, $p < 0,01$).

При сравнении иммунологических параметров пациентов, различающихся по степени тяжести заболевания, также выявили некоторые отличия.

Пациенты с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта тяжелой степени имели более выраженный специфический гуморальный ответ, что проявлялось более высоким уровнем противокандидозных антител (Ig титра $2,6 \pm 0,20$ против $0,95 \pm 0,55$, $p < 0,01$).

У больных с хроническим атрофическим кандидозом ротовой полости тяжелой степени в 42,9% случаев отсутствовал диагностически значимый уровень лимфоцитов, сенсibilизированных к кандидозному антигену, в то время как у больных с заболеванием средней тяжести

сенсibilизация к грибковому антигену выявлялась в 100% случаев. Кроме того, у 36,4% пациентов с хроническим атрофическим кандидозом тяжелой степени наблюдали абсолютный Т-лимфоцитоз ($1,63 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ против $1,21 \pm 0,20 \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе, $p < 0,05$), отсутствующий у больных со средней тяжестью инфекционного процесса. Фагоцитарная активность нейтрофилов низкая, что проявлялось в низком фагоцитарном индексе ($79,5 \pm 4,2\%$ против $90,5 \pm 2,55\%$ в контрольной группе, $p < 0,05$).

Выявили связь между вероятностью возникновения рецидива кандидозной инфекции и иммунным статусом пациентов. В группе пациентов с благоприятным исходом лечения у 28,6% больных отсутствовали диагностически значимые титры противокандидозных антител, тогда как у пациентов, у которых возникли рецидивы, выраженный специфический гуморальный ответ наблюдали в 100% случаев. В группе пациентов, у которых возник рецидив заболевания, также чаще отмечали интенсивный клеточный ответ, что проявлялось в более частом (в 4,3 раза) выявлении высокого процентного содержания CD3⁺-лимфоцитов (60,0% против 13,6%) и увеличении числа CD16⁺-лимфоцитов выше нормальных значений у 20,0% пациентов данной группы.

Наши исследования соответствуют литературным данным.

Механизмы патогенеза кандидоза сложны, недостаточно изучены, однако большинство исследователей также /66,79,80,222/ отмечают нарушения иммунного статуса у этих больных. При этом следует учитывать, что состояние противомикробной защиты значительно влияет на течение и исход кандидоза слизистой оболочки полости рта. Но иммунитет слизистой оболочки полости рта не является простым отражением иммунитета всего организма. Он обусловлен самостоятельной системой, которая оказывает существенное воздействие на формирование общего иммунитета /85,87/. По данным литературы /93,101,102/ у больных с хро-

ническим течением в большинстве случаев наблюдают угнетение неспецифической резистентности, проявляющееся в снижении количества и активности лизоцима сыворотки крови, содержания иммуноглобулинов, изменении показателей фагоцитарной активности лейкоцитов в сторону снижения активности реакции, уменьшении процента фагоцитирующих лейкоцитов, снижении показателей завершенности стадий фагоцитоза, ферментного статуса иммунокомпетентных клеток и другие отклонения.

По данным литературы известно, что при кандидозе полости рта изменяются защитные свойства слюны. Это выражается в снижении лизоцима – фермента, который регулирует проницаемость клеточных мембран, обладает антимикробным действием. Уменьшается выработка интерферона, который обладает чрезвычайно высокой биологической активностью. Плазматические клетки, чувствительные к бактериям ротовой полости, продуцируют иммуноглобулины, которые мигрируют в слюнные железы и участвуют в выработке S - Jg A в ответ на специфические антигены бактерий и грибов. Вероятно, при кандидозе происходят морфологические нарушения в слюнных железах и, по всей видимости, этим обуславливается недостаточное содержание S – Jg A в слюне, в результате чего нарушаются защитные механизмы полости рта.

Анализируя данные литературы, мы можем отметить, что при кандидозе в полости рта страдают звенья местного иммунитета.

Для изучения показателей, характеризующих состояние локального иммунитета в полости рта, общей неспецифической резистентности организма больного предложено большое количество методик [113, 182].

Чтобы расширить представления о факторах местного иммунитета в полости рта у больных хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта, мы предложили использовать метод адсорбционной способности эпителиальных клеток СОПР.

При оценке наших результатов отмечено, что метод адсорбционной способности эпителиоцитов у больных хроническим кандидозом СОПР отражает степень тяжести течения процесса, вследствие этого неспецифическая резистентность у больных хроническим кандидозом СОПР до лечения, особенно при среднетяжелой и тяжелой степени была снижена. При анализе показателей РАМ прослеживалась общая тенденция более выраженного увеличения количества клеток 1 и 2 категорий активности РАМ (60-90%), что говорит об их низкой фагоцитарной активности. После лечения степень адсорбционной способности эпителиоцитов увеличилась у больных всех групп наблюдения, в процентном соотношении преобладали клетки 3 категории активности РАМ. Они сохраняли преимущественно целостность, и только незначительная их часть была несколько деформирована, с увеличенными ядрами. Эти клетки адсорбировали от 50 до 100 микроорганизмов и отвечали за завершенность фагоцитарной реакции, что говорит об их высокой фагоцитарной активности. Снижение активности процессов противомикробной резистентности при хроническом кандидозе СОПР, отмеченное в выполненной нами работе, доказывает необходимость использования медикаментозных средств, обладающих иммуномоделирующим действием.

Чаще всего хронический кандидоз слизистой оболочки полости рта развивался у лиц с несанированной полостью рта (68%). Индекс гигиены у больных хроническим гиперпластическим кандидозом СОПР до лечения высокий ($1,82 \pm 0,17$), гигиена полости рта неудовлетворительная, у больных с хроническим атрофическим кандидозом СОПР – средний ($1,32 \pm 0,04$), гигиена полости рта удовлетворительная, то есть хорошей гигиены полости рта мы не встретили. Вероятно, это связано с болезненностью, а также с тем, что практически у всех пациентов происходит нарушение процесса слюноотделения. Слюны мало, она пенистая, вязкая

или совсем отсутствует. Вследствие этого нарушаются процессы самоочищения полости рта, кроме того, любая форма замещения утраченных зубов сопровождается введением в полость рта инородного тела, что также затрудняет уход за полостью рта. Кроме того, кариозные зубы, патологические зубодесневые карманы, в которых вегетируют дрожжевые клетки, многие исследователи рассматривают как экологическую нишу, благодаря которой дрожжеподобные грибы могут участвовать в развитии кандидоза СОПР. После лечения ИГ у больных хроническим гиперпластическим и атрофическим кандидозом СОПР соответственно равен $0,8 \pm 0,03$; $0,7 \pm 0,05$; что расценивали как удовлетворительную гигиену полости рта.

Чаще всего при любой форме хронического кандидоза СОПР отмечали множественные поражения слизистой полости рта. Но можно отметить, что хронический гиперпластический кандидоз наиболее часто локализуется на слизистой оболочке языка (46,94%), щек (39,8%), десен (29,59%), хронический атрофический кандидоз чаще поражает слизистую оболочку языка (45,92%) и протезного ложа (26,53%).

Анализ противомикотических свойств различных препаратов для местной обработки СОПР в эксперименте методом лунок показал, что чувствительность дрожжеподобных грибов рода *Candida*, к изучаемым средствам неоднозначна, более активной в отношении *Candida albicans* является мазь на основе тизоля с нистатином. Можно предположить, что резистентность дрожжеподобных грибов рода *Candida* к нистатиновой и 1% клотримазоловой мази выше, чем к тизолю с нистатином за счет нарушений в системе специфического транспорта данных препаратов в клетку гриба, т.к. мазевой основой нистатиновой и клотримазоловой мази является вазелин, а тизоля с нистатином – тизоль, который является пенетрантом, то есть, повышает проницаемость тканей, обладает транс-

портирующими свойствами; в данном случае тизоль хорошо сочетается с нистатином, образуя с ним комплексное соединение, облегчает транспортировку нистатина к патологическому очагу, легко высвобождает его, обеспечивает избирательность действия. Тизоль с нистатином - препарат, обладающий полифункциональным действием, оказывает противовоспалительное, антиаллергическое, бактерицидное, противогрибковое, иммуномодулирующее и анальгезирующее действие/84/.

Полученные данные оценки эффективности применения тизоля с нистатином для местного медикаментозного воздействия на слизистую оболочку полости рта при хроническом кандидозе СОПР и в целях профилактики данного заболевания позволяют считать эффективным его использование.

Учитывая высокую резистентность к лечению дрожжеподобных грибов рода *Candida*, рекомендуем использовать при лечении кроме местных противогрибковых препаратов (тизоль с нистатином) и общее лечение (нистатин).

Просматривая мазки, мы обнаружили кроме дрожжеподобных грибов рода *Candida* патогенные стафилококки и стрептококки, *Escherichia coli*, *Klebsiella ozaenae*. Наши исследования подтверждаются литературными данными /1,39,61/, указывают на изменение антибактериальной защиты тканей и органов полости рта за счет высокой обсемененности полости рта микроорганизмами, значительными отклонениями биоценоза. Выявляется ассоциативный дисбактериоз с одностипной направленностью повышенного содержания микроорганизмов, а именно дрожжеподобных грибов рода *Candida*, что способствует хронизации воспалительного процесса.

Помимо того, чтобы оказать воздействие на дрожжеподобные грибы рода *Candida*, нам необходимо повлиять на недостающие звенья

в цепи иммунных реакций в полости рта, а также добиться «комфорта» в полости рта, улучшить показатели гигиены полости рта, восстановить нормальную микрофлору. Для этого мы предложили использовать в комплексном лечении хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта эубиотик – биоспорин и искусственную слюну. Применение биоспорина позволило добиться восстановления нормального микробного пейзажа у больных с хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта, то есть, включение в комплексную терапию хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта факторов, стимулирующих местный иммунитет, направленных на восстановление аутофлоры желудочно-кишечного тракта и полости рта, и повышающих колонизационную резистентность эпителиоцитов, способствует более эффективному лечению хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта.

После предложенного комплексного лечения нам удалось добиться «микологической санации» при хроническом гиперпластическом кандидозе легкой степени тяжести в 100% случаев, средней степени тяжести – в 100%, тяжелой степени – в 77,78%; при хроническом атрофическом кандидозе легкой степени тяжести – в 100% случаев, средней степени тяжести – в 83,33%, тяжелой степени – в 73,68%. Состояния ремиссии до 2-х лет – при хроническом гиперпластическом кандидозе слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести – в 100% случаев, средней степени тяжести – в 100%, тяжелой степени – в 72,22%; при хроническом атрофическом кандидозе слизистой оболочки полости рта легкой степени тяжести – в 86,67% случаев, средней степени тяжести – в 83,33%, тяжелой степени – в 68,42%.

При хроническом кандидозе слизистой оболочке полости рта со стабильным течением (хронический атрофический кандидоз слизистой

оболочки полости рта средней и тяжелой степени) проводили повторные курсы лечения с перерывами между курсами 1-2 недели.

Не меньший интерес представляют вопросы диспансерного наблюдения. В литературе мы не встретили данных по этому вопросу.

Мы разработали систему диспансерных осмотров, кратность которых зависит от степени тяжести хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта. Учитывая индивидуальные особенности каждого пациента, основываясь на сопоставлении сроков ремиссии, мы предлагаем следующую кратность профилактических осмотров: при легкой степени тяжести – 1 раз в год, при средней степени тяжести – 1 раз в 6 месяцев, при тяжелой – 1 раз в 3 месяца.

Предложенная нами схема обследования и комплексного лечения хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта предусматривает не только микробиологическую оценку слизистой полости рта на предмет обсемененности дрожжеподобными грибами рода *Candida*, но и оценку локального иммунитета, функционального состояния малых слюнных желез и терапевтическое воздействие медикаментозными средствами, способствующими излечению хронического кандидоза СОПР в более короткие сроки.

Предложенная система диспансерных осмотров, кратность которых зависит от степени тяжести хронического кандидоза СОПР и противорецидивное лечение, позволили удлинить периоды ремиссий с 1 года до 2-х лет и более.

Таким образом, полученные данные позволяют отметить, что предложенные методы лечения хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта в зависимости от формы и степени тяжести дают положительный эффект. Больные отмечают с 3-5 дня (в зависимости от степени тяжести процесса) исчезновение зуда, жжения, болевых ощущений, не-

приятного запаха изо рта, уменьшение ощущения сухости, большую «комфортность» в полости рта. Важно, что в процессе лечения нам удалось значительно улучшить гигиеническое состояние полости рта, добиться увеличения секреции слюноотделения, микологической санации, нормализовать микрофлору полости рта. При определении адсорбционной способности эпителиальных клеток наблюдалось уменьшение количества микроорганизмов, завершение фагоцитарной реакции, то есть увеличилась фагоцитарная активность эпителиоцитов. Это говорит об эффективности предложенных методов лечения.

Выводы

1. Установлено, что хронический кандидоз слизистой оболочки полости рта протекает стадийно. На основании сопоставления клинико-лабораторных исследований выделено три степени хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта: легкая, средняя и тяжелая.
2. У больных, страдающих хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта, отмечаются изменения местного иммунитета. Активность реакции адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками слизистой оболочки отражает тяжесть течения хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта.
3. Впервые установлено функциональное изменение состояния слюнных желез, носящее временный характер: при хроническом гиперпластическом кандидозе легкой степени тяжести скорость слюноотделения снижена в 1,5 раза; средней степени тяжести — в 1,6 раза; тяжелой степени — в 3,8 раза; при хроническом атрофическом кандидозе легкой степени тяжести — в 1,6 раза; средней степени тяжести — в 2,1 раза; тяжелой степени — в 6,4 раза.
4. Обосновано лечение в зависимости от степени тяжести заболевания и установлена эффективность различных доз используемых препаратов.
5. Предложен новый препарат для местного лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта — тизоль с нистатином и доказана его эффективность.
6. Выявлено положительное влияние зубиотика биоспорина на нормализацию микрофлоры полости рта у больных с хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта.
7. Обоснована кратность диспансерных осмотров в зависимости от степени тяжести перенесенного заболевания: при легкой степени

тяжести — 1 раз в год, при средней степени тяжести — 1 раз в 6 месяцев, при тяжелой — 1 раз в 3 месяца.

8. Система диспансерного наблюдения и курсы противорецидивного лечения позволили удлинить периоды ремиссий до 2-х лет при хроническом гиперпластическом кандидозе легкой и средней степени тяжести — в 100% случаев, тяжелой степени — в 72,22%; при хроническом атрофическом кандидозе легкой степени — в 86,67%, средней степени тяжести — в 83,33%, тяжелой степени — в 68,42%.

Практические рекомендации

1. Диагноз кандидоза слизистой оболочки полости рта должен основываться на клинической симптоматике, подтвержденной лабораторными методами (бактериоскопическими, бактериологическими).
2. При назначении лечения необходимо учитывать степень тяжести заболевания.
3. Для определения тяжести заболевания и контроля в процессе лечения рекомендуем применять метод определения адсорбционной способности эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта.
4. При лечении хронического кандидоза СОПР рекомендуем использовать тизоль с нистатином в виде аппликаций для медикаментозной обработки слизистой полости рта 3 раза в день после еды по 15-20 минут.
5. Для восстановления нормального микробного пейзажа и с целью иммунокоррекции рекомендуем применять эубиотик биоспорин.
6. При явлениях сухости в полости рта целесообразно применять искусственную слюну бенсилон – по 1 столовой ложке 3-4 раза в день, 10 минут держать во рту, затем проглотить.
7. Для лечения кандидоза наряду с имеющимися противомикотическими средствами и методами лечения рекомендуем использовать следующие схемы лечения: пациентам с хроническим гиперпластическим кандидозом слизистой оболочки полости рта
 - при легкой степени тяжести – внутрь – нистатин по 500 000 ЕД x 3 раза в день, курс – 5 дней; биоспорин по 2 дозы 2 раза в день, предварительно препарат держать во рту, затем проглотить; местно – аппликации тизоля с нистатином 4 раза в день после еды, средняя продолжительность воздействия 15-20 минут, ежедневно. Курс лечения 7 дней.

- при средней степени тяжести – внутрь – нистатин по 500 000 ЕД × 4 раза в день; биоспорин – по 2 дозы 2 раза в день; местно – аппликации тизоля с нистатином. Курс лечения 10 дней.
- при тяжелой степени – нистатин внутрь по 1 000 000 ЕД × 4 раза в день; биоспорин по 2 дозы 3 раза в день, курс лечения 10 дней; бенсилон (искусственная слюна) по 1 столовой ложке 3 раза в день, 10 минут держать во рту, затем проглотить; местно – аппликации тизоля с нистатином. Курс лечения 10-14 дней.

Пациентам с хроническим атрофическим кандидозом слизистой оболочки полости рта

- при легкой степени тяжести – нистатин внутрь по 500 000 ЕД × 4 раза в день; биоспорин по 2 дозы 2 раза в день, курс лечения 7 дней; бенсилон; местно – аппликации тизоля с нистатином. Курс лечения 10 дней.
 - при средней степени тяжести – нистатин внутрь по 500 000 ЕД × 4 раза в день; биоспорин по 2 дозы 2 раза в день, курс лечения 10 дней; бенсилон; местно – аппликации тизоля с нистатином. Курс лечения 14 дней.
 - при тяжелой степени – внутрь нистатин по 1 000 000 ЕД × 4 раза в день; биоспорин по 2 дозы 3 раза в день; бенсилон; местно – аппликации тизоля с нистатином. Курс лечения 14 дней.
8. Больным хроническим кандидозом слизистой оболочки полости рта необходимо проводить диспансерные осмотры в зависимости от степени тяжести заболевания: при легкой степени тяжести – 1 раз в год, при средней степени тяжести – 1 раз в 6 месяцев, при тяжелой – 1 раз в 3 месяца.

Литература

1. Абашидзе Н.О. Автореферат дисс.... к. м. н. «Диагностика и лечение орального кандидоза». - Тбилиси, 1997, 36 с.
2. Алексанян Л.А., Прохорович Е.А., Кривцова Е.В. Принцип назначения антимикробных препаратов в практике врача-стоматолога. // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - М., 1998, с. 8.
3. Алферов В.П., Романюк Ф.П., Корнишева В.Г., Бубнова Л.Н. Катамнез больных хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек. // III Международный микологический симпозиум. – СПб., 1995, с. 6.
4. Анкирская А.С., Зайдиева Я.З., Латыпова Н.Х., Фурсова С.А. Опыт применения одной дозы дифлюкана для лечения кандидозного вульвовагинита. // Вестник дерматологии венерологии. - 1994, № 2, с. 28-30.
5. Антонов В.Б. Превентивная фармакотерапия микозов в группах риска. // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 1998, с. 251.
6. Антонов В.Б., Баранцевич Е.П., Мирзабалаева А.К. и др. Клиническое применение дифлюкана при поверхностных и глубоких микозах: Методические рекомендации. – СПб., 1995, 17 с.
7. Антонов В.Б., Мирзабалаева А.К., Шевеляков М.А. Диагностика сочетанных микотических поражений органов пищеварения и гениталий у женщин. // Вестник дерматологии венерологии. - 1994, № 2, с. 18-19.
8. Антонов В.Б., Шевеляков М.А. Особенности антимикотической терапии при кандидозе желудка. // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - М., 1998, с. 13.

9. Антонов В.Б., Шевяков М.А., Чернопятава Р.М., Загорская Е.А. Кандидоз слизистых оболочек органов пищеварения как маркер злокачественных новообразований. // Клиническая медицина. - 1993. 71, № 6, с. 42-43.
10. Антоньев А.А., Бульвахтер Л.А. Кандидоз у беременных и новорожденных. – М., 1982, с. 3.
11. Антоньев А.А., Мареева Е.Б. Кандидоз мочеполовой системы у женщин. // Фельдшер и акушер. - 1990, № 7, с. 21-28.
12. Антоньев А.А., Толстова Н.И. Кандидоз, его лечение и профилактика. // Современные проблемы дерматовенерологии. - Курск, 1994, с. 15-16.
13. Анторов В.Б., Яробкова Н.Д. Варианты кандидасепсиса и их лечение. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1994, № 2, с. 8-9.
14. Аравийский Р.А., Рахманова А.Г., Гяургиева О.Х., Фомин Ю.А. Клинические проявления микотических осложнений у ВИЧ инфицированных. // III Международный микологический симпозиум. - СПб., 1995, с. 14.
15. Ахрарова Л.М. Дисс.... к. м. н. «Комплексная терапия больных кандидозным вульвовагинитом: Клинико-лаб. и электрон.-микроскоп. исследования». – М., 1993, 108 с.
16. Ахрарова Л.М. Комплексная терапия больных кандидозным вульвовагинитом: Клинико-лабораторные и электронно-микроскопические исследования. – М., 1993, 14 с.
17. Ахрарова Л.М., Кизыма Л.А., Лещенко В.М. Новое в терапии больных кандидозным вульвовагинитом. // IX Всесоюзный съезд дерматовенерологов, Алма-Ата. - М., 1991, с. 8.
18. Ахрарова Л.М., Кизыма Л.А., Суколин Г.И. Лечение кандидозного

- вильвовагинита. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1993, № 2, с. 78.
19. Байрамова Г.Р. Лечение больных вагинальным кандидозом препаратом дифлюкан. // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - М., 1998, с. 473.
20. Бакланова О.В., Скосырева А.М., Падейская Е.Н. Сравнительная оценка активности кетоконазола, интраконазола и 5-фторцитозина на модели кандидозного энцефаломенингита мышей. // Хим.-фармац. журнал. - 1994. 28, № 3, с. 9-13.
21. Балаклиец Н.Г., Днестранская Л.И., Балаклиец Т.И. и др. Чувствительность к антибиотикам и дезинфицирующим веществам условно-патогенной микрофлоры, выделенной из полости рта больных с ортопедической патологией. // Стоматология. - 1991, т. 70, № 6, с. 45-48.
22. Банченко Г.В. Проблемы заболеваний слизистой оболочки полости рта. // Зубоврачебный вестник. - 1993, № 2, с. 13-19.
23. Банченко Г.В. Проблемы заболевания слизистой оболочки полости рта. // Зубоврачебный вестник. - 1993, № 3, с. 33-35.
24. Банченко Г.В., Рабинович И.М., Терехова Н.В., Филоненко О.Ф. Анатомо-физиологическая характеристика малых слюнных желез слизистой оболочки полости рта. // Стоматология. - 1991, № 2, с. 90-93.
25. Баран Е.Я., Кудрявская В.М. Кандидоз у реципиентов почечных трансплантатов. // II конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР. - Псков, 1989, с. 65-66.
26. Баранцевич Е.П. Эффективность дифлюкан в терапии больных хроническим кандидозом кожи и слизистых. // IX Всесоюзный съезд дермато-венерологов, Алма-Ата. - М., 1991, с. 154.
27. Баранцевич Е.П., Караев З.О. Кандидоз пищевода у больных гемоб-

- ластозами. // Российский медицинский журнал. - 1992, № 1, с. 57-58.
28. Баранцевич Е.П., Низамутдинова А.С., Курпилянская О.Д. Опыт лечения кандидоза верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных гемобластозами дифлюканом. // III Международный микологический симпозиум. - СПб., 1995, с. 19.
29. Башева Е.А., Петренко О.В. Опыт применения препарата «Тизоль» в физиотерапевтической практике. // Доктор Лэндинг. - 1996, № 4, с. 63-64.
30. Белая Т.Г., Рутковская В.П., Гасич Е.Л., Коломиец А.Г. Клиника герпетической инфекции в полости рта новорожденных. // Здоровоохранение Белоруссии. - 1991, № 7, с. 31-33.
31. Беленчук Т.А. Определение неспецифической резистентности организмов по степени активности реакции адсорбции микроорганизмов клетками эпителия слизистой полости рта. /Методики диагностики, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний. Киев.-1990. с.51-52.
32. Беленчук Т.А., Самойлов Ю.А., Захарова С.М., Мартынюк И.О. Метод определения неспецифической резистентности организма по степени активности реакции адсорбции микроорганизмов клетками эпителия слизистой полости рта. Бюлл. Изобр.-1987. №34. А.с.№1337717.
33. Белоусов О.С., Семенычев А.Г., Малкина А, Я, Канкян А.П., Банченко Г.В. Дрожжевая инфекция слизистой оболочки полости рта. // Биология. - Армения, 1989, №11, с. 1034-1037.
34. Белуха У.К., Лукьянова А.С., Епишева Л.В., Арушанова И.Р. Поражение кожи при сахарном диабете. // Медицинский журнал Узбекистана. - 1990, № 112, с. 49-51.

35. Беляков С.А., Шумский А.В. Химическая металлизация пластиночных протезов в комплексном лечении и профилактике кандидоза слизистой оболочки полости рта: Сборник научных трудов Самарского медицинского института «Актуальные вопросы стоматологии». - Самара, 1992, с. 31-33.
36. Белянин В.Л. Принципы моделирования оппортунистических инфекций, вызываемых условно-патогенными грибами рода *Candida*. // III Международный микологический симпозиум. – СПб., 1995, с. 23.
37. Белянин В.Л., Аравийский Р.А., Костин И.А., Индикова М.Г., Реванова Е.С. Оппортунистическая инфекция, вызываемая условно патогенными грибами, как проявление иммунодефицита. VIII Всесоюзный съезд патологоанатомов. - Тбилиси, 1989, с.157-158.
38. Бенедиктов И.И., Сысоев Д.А. К вопросу применения биоспорина в акушерской практике. Сборник материалов научно-практической конференции «Перспективы использования эубиотика «Биоспорин» в практике здравоохранения и военно-медицинской службы». – Екатеринбург 1997, с.15-18.
39. Бойко Г.И. Автореферат дисс.... к. м. н. «Комплексная химиотерапия кандидоза слизистой оболочки полости рта». – Минск, 1987, 20 с.
40. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. - М.: Медицина, 1991, 304 с.
41. Бранцевич Е.П., Антонов В.Б., Шляхто Е.В. Дифлюкан в терапии кандидоза у больных гемобластозами. // IV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - Москва, 1997, с. 188.
42. Бульвахтер Л.А. Проблемы ранней диагностики кандидо-инфекции. // IX Всесоюзный съезд дермато-венерологов, Алма-Ата. - М., 1991, с. 62.

43. Бульваaxter Л.А., Писарева О.В., Лузина Ф.А. К формированию групп риска по кандидозной инфекции детей в возрасте до трех лет с учетом иммуногенетических показателей. // VI Всесоюзного съезда дермато-венерологов, Челябинск. - М., 1989, ч. 2, с. 311-312.
44. Бурова С.А. Лечение и профилактика системных микозов. // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 1998, с. 35.
45. Бурова С.А. Эффективность и переносимость дифлюкана, при лечении системных микозов. // III Международный микологический симпозиум. - СПб., 1995, с. 29.
46. Бурова С.А., Бирюкова Н.Н. Применение дифлюкана в микологии. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1994, № 2, с.25-27.
47. Бурова С.А., Воинова Г.В., Курбатова И.В. Современное состояние вопроса системных микозов. // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 1998, с. 36.
48. Бурова С.А., Меркулова Е.А. Опыт лечения грибковой инфекции в стоматологии. // Стоматология. - 1994, № 2, с. 85-87.
49. Бурова С.А., Буслаева Г.Н., Шахмейстер И.Я. Для тех, кто лечит грибковые заболевания. // Приложение к журналу «Здоровье» – 1999, с. 53-54.
50. Буслаева Г.Н., Долгина Е.Н., Самсыгина Г.А., Белоусов Ю.Б. Клиника, иммунологическая характеристика и особенности терапии кандидозов у новорожденных детей. // III Международный микологический симпозиум. - СПб, 1995, с. 31.
51. Буслаева Г.Н., Самсыгина Г.А., Бимбасова Т.А. и др. Терапия поверхностного кандидоза у новорожденных и детей раннего возраста. // IV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М.,

1997, с. 214.

52. Буслаева Г.Н., Чечкова О.Б., Першина Г.Д., Блинер Н.М. Сравнительная характеристика эффективности противогрибковых препаратов, применяемых для профилактики развития кандидоза у новорожденных детей. // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 1998, с. 260.
53. Бухарович А.М., Трефаненко С.Ф. Комплексное лечение смешенной гонорейно-кандидозной инфекции мочеполовых органов у женщин: Сб. науч. тр. Горьк. н.-и. кожно-венерол. ин-т. - 1988, с. 39-42.
54. Быков В.Л. Дисс.... к. м. н. «Патоморфогенез кандидоза при эндокринных нарушениях». – Л., 1988, 587 с.
55. Быков В.Л. Морфологический анализ влияния кортикостероидов на развитие и течение кандидозного вагинита. // Акушерство и гинекология. - 1989, № 2, с. 35-37.
56. Быков В.Л. Морфофункциональный анализ состояния некоторых эндокринных желез при кандидозной инфекции. // Проблемы эндокринологии. - 1993, № 2, с. 46-48.
57. Быков В.Л., Корнев Н.Р., Величко Е.В. Адгезивные взаимодействия грибов рода *Candida* с эпителиальными клетками слизистых оболочек человека. // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. - 1985, № 10, с. 88-94.
58. Быков В.Л., Пахомова Е.Н. Морфогенез кандидоза слизистых оболочек при введении иммунодепрессантов. // Арх. патологии. - 1990, 52, № 1, с. 28-31.
59. Васильева Е.С., Мальчикова Л.П., Лисицина Т.С., Ивченко О.И. Реакция поглощения микроорганизмов эпителием слизистой полости рта у больных сиалозами при хроническом панкреатите. /Организация и

- профилактика в стоматологии. Мат. конф. стом. Екатеринбург,-1993 с.185-188.
60. Винокурова С.М., Милашенко Т.В., Поляков С.З., Житжухина И.П. Особенности иммунного статуса новорожденных детей, представляющих группу риска для развития глубоких форм кандидоза. // III Международный микологический симпозиум. – СПб., 1995, с. 34.
61. Вишняк Г.Н., Харламова К.Е. Кандидозные поражения слизистой оболочки полости рта: Лекция. – М.: ЦОЛИУВ 1989, 16с.
62. Венгеров Ю.Я., Ефремова Л.В., Бургасова О.А., Аликеева Г.К., Кудрявцев А.Е. Опыт применения биоспорина в лечении некоторых инфекционных болезней. Сборник материалов научно-практической конференции «Перспективы использования эубиотика «Биоспорин» в практике здравоохранения и военно-медицинской службы». – Екатеринбург 1997, с.19-21.
63. Волосевич Л.И., Шерemet З.А. Значение дрожжеподобных грибов рода *Candida* в клинике кандидоза слизистой оболочки полости рта. // Врачебное дело. - 1989, № 10, с. 114-116.
64. Галлямова А.В. Частота скрытого кандидоза среди больных со стоматологической патологией: Современные вопросы стоматологии (Материалы XI региональной юбилейной научно-практической конференции стоматологов). – Ижевск 1997, с.97-98.
65. Гемонов В.В., Могильный М.Л. Защитные свойства поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки полости рта. // Стоматология. - 1996, № 3, с. 4-6.
66. Герасимова М.М., Гуляйкина Г.В. Роль специфических иммунологических тестов в диагностике микогенной аллергии. // III Международный микологический симпозиум. – СПб., 1995, с. 36.

67. Гладышев В.В., Головкин В.В., Дюдюон А.Д. Некоторые особенности биофармацевтических исследований новых лекарственных форм в терапии дерматофитий кожи и мочеполового кандидоза женщин и мужчин. // III Международный микологический симпозиум. – СПб., 1995, с. 37.
68. Гладышев В.В., Печерский П.П., Головкин В.А., Федотов В.П., Кечин, И.Л. Разработка и исследование вагинальных таблеток с мебетизолом на основе твердых дисперсий. // Хим. - фармац. журнал. - 1991. 25, № 9, с. 54-57.
69. Глазкова Л.К., Герасимова Н.М., Терешина Л.П. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике вульвовагинального кандидоза: Информационный лист № 1. - Екатеринбург, 1997.
70. Горшкова Г.И., Богомолова Т.С. Микрофлора больных с иммунодефицитными состояниями. // III Международный микологический симпозиум. - СПб., 1995, с. 39.
71. Горшкова Н.В., Лесовой В.С., Козырева О.А. Кандидоз у ВИЧ инфицированных больных. // III Международный микологический симпозиум. - СПб., 1995, с. 40.
72. Гузюкина Е.П., Дмитриева Н.В., Климов А.А., Дмитриев А.В., Вахонина Т.В., Гоменюк О.Б. Эффективность препарата нативного маточного молочка, адсорбированного на лактозе, при кандидозной инфекции у недоношенных новорожденных. // Апитерапия сегодня. - Рыбное, 1993, Сб. 2, с. 23-26.
73. Гяургиева О.Х., Иванова Л.А., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М. Диагностика и лечение микотических осложнений у больных туберкулезом легких. // Проблемы туберкулеза. - 1995, № 1, с. 54-55.
74. Данилевский Н.Ф., Беленчук Т.А., Самойлов Ю.А. Определение не-

- специфической резистентности организма по степени активности реакции адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками слизистой оболочки полости рта. /Морфология. Республиканский межведомственный сборник. Киев. «Зборовья»-1988. Вып. II. с.10-13.
75. Девицкая И.П., Каликина Т.А., Горяйнова А.Н. Терапия дифлюканом системных кандидозов у детей. // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 1998, с. 266.
76. Дмитрук С.Е., Милевская С.Г., Дмитрук В.С., Карбышев А.В. Растительные средства в терапии микозов. // III Международный микологический симпозиум. - СПб., 1995, с. 44.
77. Дмитриева Н.В., Соколова Е.Н., Махова Е.Е., Петухова И.Н. Опыт применения дифлюкана (флюконазол) у больных вагинальным кандидозом. // Антибиотики и химиотерапия. - 1993. 38, № 12, с. 39-41.
78. Довжанский С.И., Оркин В.Ф., Мышкина А.К., Павленко Л.Б. Вторичная кандидозная инфекция у больных хроническими дерматозами. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1989, № 11, с. 41-45.
79. Елинов Н.П. Вопросы дерматомикологии. - М., 1956, с. 143-149.
80. Елинов Н.П. Патогенные дрожжеподобные организмы. - М.: «Медицина», 1964, с. 26-38, 124-125.
81. Епишев В.А. Грибковые заболевания полости рта. // Медицинский журнал Узбекистана. - 1992, № 6, с. 51-53.
82. Ергембаев К.Е., Белоскурская Г.И., Айтбембетов Б.Н. Фагоцитарная и адсорбционная способности клеток слизистой полости рта у рабочих фосфорного производства. //Здравоохран. Казахстана,-1984. №5. с.49-52.
83. Ефремушкин Г.Г., Кузнецова А.В., Нагин А.П., Кравцов Л.И. Слу-

- чай кандидозного сепсиса у больного с хронической грибковой инфекцией, вторичным иммунодефицитом и синдромом Иценко-Кушинга. // Клиническая медицина. - 1991. 69, № 4, с. 93-94.
84. Жолнин А.В., Носова Р.Л., Василенко Л.Н. О биогенности титана и биологическом действии соединений титана и возможностях их применения в медицине: Сб. науч. тр. Челябинского мединститута «Актуальные вопросы практической и теоретической медицины». - 1995, с. 146.
85. Загнат В.Ф., Дмитриева Н.А., Беленчук Т.А., Самойлов Ю.А., Захарова С.М., Мартынюк И.О. Способы оценки местных защитных факторов в полости рта. /Новые методы диагностики и результаты их внедрения в стоматологическую практику. Тр. ЦНИИС.-М.,-1991. с.43-46.
86. Земская Е.А. Автореферат дисс.... к. м. н. «Характеристика микробной флоры полости носа, рта и зева при деформациях лица и челюстей: профилактика гнойно-воспалительных осложнений». – М., 1969, 13 с.
87. Зуфаров С.А., Рахматуллаев Ф.Т. Кандидозы слизистой оболочки протезного ложа у больных туберкулезом легких: Сб. науч. тр. «Теория и практика стоматологии» 1 Ташкентского государственного медицинского института, 1991, с. 63-66.
88. Ибрагимов Г.Г. Кандидозный сепсис как осложнение подострой формы вирусного гепатита В. // Азербайджанский медицинский журнал. - 1990, № 1, с. 59-61.
89. Иванова Л.А. Автореферат дисс.... к. м. н. «Функция щитовидной железы, толерантность к глюкозе при кандидозах».– Л., 1988, 24 с.
90. Иванова Л.А., Сильницкий П.А., Караев З.О., Яробкова Н.Д., Вели-

- канова Л.И. Функциональное состояние щитовидной железы и толерантность к глюкозе у больных кандидозом. // Казанский медицинский журнал. - 1989. 70, № 3, с. 190-192.
91. Игнатьева С.М. Антигенно-активные компоненты *Candida albicans* и разработка тест-систем для диагностики кандидоза. – Л., 1990, с. 21.
92. Извекова И.Я. Дисс.... к. м. н. «Клиника, иммунология и лечение кандидозного менингоэнцефалита у детей раннего возраста». – Екатеринбург, 1995, 205 с.
93. Калиниченко Т.П., Чистохвалов В.В. Изменение лизоцимной активности смешаной слюны при пародонтите под влиянием несъемных протезов, изготовленных из различных сплавов металлов. // Аномалии и деформации зубочелюстной системы. – М., 1992, с. 21-22.
94. Калистратов К.Г., Гомес Л.А., Запруднов А.М., Щербаков П.Л., Ярцев М.Н. Исследование желудочно-кишечного тракта у детей с первичными иммунодефицитными состояниями: Клинико-эндоскопические сопоставления. // Педиатрия. - 1993, № 5, с. 39-41.
95. Караев З.О. Дисс. док. «Исследование механизма нарушения иммунореактивности организма при применении антибиотиков». - Баку, 1974.
96. Караев З.О. Микозы легких, вызываемые условно-патогенными грибами: Обзор. // Терапевтический архив. - 1990.62, № 11, с.137-141.
97. Караев З.О., Гяургиева О.Х., Соболев А.В., Соколова Г.А., Власюк В.В. Диагностика и лечение микотических осложнений у ВИЧ инфицированных лиц. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1994, № 2, с. 22-23.
98. Караев З.О., Сардыко Н.В., Лебедева Т.Н. и др. Состояние иммунной системы у больных кандидозом. // Микробиология, эпидемиология и

- иммунология. - 1987, № 11, с. 63-67.
99. Караев З.О., Крылов В.А., Никифоров Ю.Ф., Покровская О.Л. Характер перестройки Т и В систем иммунитета у больных поверхностным и висцеральным кандидозом. // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. - 1982, № 10, с. 52-55.
100. Касымбекова К.Т., Малкина А.Я. Значение различных категорий носителей дрожжеподобных грибов рода кандиды в колонизации новорожденных. VI Всероссийский съезд дерматологов и венерологов, Челябинск. - М., 1989, ч. 2, с. 319-319а.
101. Кацитадзе А.Г., Хомасуридзе Л.А., Шарашенидзе В.Н., Мжаванадзе Н.В. Влияние низорала и тинидазола на фагоцитарную активность нейтрофилов больных рубромикозом и кандидозом. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1990, № 12, с. 20-24.
102. Кашкин К.Н., Кубась В.Г. Молекулярные механизмы патогенеза и иммунитет при кандидозе. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1982, № 6, с. 22-29.
103. Кашкин К.П. Иммунология микозов: стратегия обследования и лечения. // III Международный микологический симпозиум. – СПб., 1995, с. 58.
104. Кашкин П.Н., Шеклаков Н.Д. Руководство по медицинской микологии. – М., 1995, с. 137-162.
105. Кащук Р.А. Автореферат дисс.... к. м. н. «Клиника, патогенез и лечение красного плоского лишая и кандидоза слизистой оболочки полости рта». – М., 1997, с. 16-21.
106. Кизыма Л.А. Автореферат дисс.... к. м. н. «Комплексное лечение и профилактика рецидивов кандидозных вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста». – М., 1993. 15 с.

107. Кизымов Ю.А. Дисс.... к. м. н. «Комплексное лечение и профилактика кандидозных вульвовагинитов». – М., 1993. 157 с.
108. Кириллов В.А., Преображенский В.Н., Касаткин Н.Н., Сероштанова А.Ф. Сравнительная оценка различных методов лечения больных кандидозом пищевода. // Клиническая медицина. - 1989. 68, № 4, с. 58-60.
109. Кирьянова В.В., Чилина Г.А., Горшкова Г.И. О влиянии физических факторов на дрожжеподобные грибы рода Candida. // III Международный симпозиум. – СПб., 1995, с. 62.
110. Климов А.А. Автореферат дисс.... к. м. н. «Аутомикрофлора кожи и грибы рода кандиды при воспалительных заболеваниях респираторного тракта у детей дома ребенка». – М., 1991, 15 с.
111. Колесников С.Н. Дисс.... к. м. н. «Коррекция полости рта у больных с внутриротовыми шинирующими конструкциями при челюстной фиксации». – Ижевск, 1997, 139 с.
112. Колонизационная резистентность пищеварительного тракта: Методические рекомендации /под ред. Крамарь О.Г./ . Волгоград, 1992, с.18.
113. Козицына С.И., Терновская Л.Н. Адсорбционная способность эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта при некоторых стоматологических заболеваниях. /Организация и профилактика в стоматологии. Мат. конф. стоматологов. Екатеринбург, 1993, с.131-133.
114. Кондрашоава З.Н., Голиков В.Ф., Козлов А.П., Ронь Г.И. Микробиология и иммунология полости рта: Метод. пособ. - Екатеринбург, 1996, 60 с.
115. Коптюбенко С.А. Комплексная диагностика кандидоза у больных нагноительными заболеваниями легких. // II Всесоюзная конферен-

- ция. - Барнаул, 1988, ч. 1, с. 101-103.
116. Корсун В.Ф., Ситкевич А.Е., Ефимов В.В. Лечение кожных болезней препаратами растительного происхождения: Справочник. – Минск: «Беларусь», 1995, с. 171-172.
117. Кочеткова М.Г. Автореферат дисс.... д. м. н. «Латентный кандидоз органов полости рта у рабочих производства антибиотиков». – М., 1995, с. 8-13.
118. Крамарь В.С., Перов Ю.А., Крамарь О.Г., Чижилова Т.С. Колонизация микроорганизмами полости рта: Метод. рекомендации. – Волгоград, 1989, с. 3.
119. Кубась В.Г., Рыбальченко О.В., Никифорова Н.А., Данилова О.П. Морфологические и антигенные изменения грибов рода *Candida* в процессе трансформации. // III Международный микологический симпозиум. - СПб., 1995, с. 73.
120. Кузнецова Л.К., Кашищян Е.С., Бутина М.В., Пашина Т.В., Сотникова Л.В. Кандидозные менингиты у новорожденных. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1994, № 2, с. 32-33.
121. Кулагин В.И., Хамаганова И.В., Войнич З.В., Колибрина А.М. «Гино-Дактарин» в лечении вагинального кандидоза. // Современные проблемы дерматовенерологии. - Курск, 1994, с. 32.
122. Кумина Е.М., Терновская Л.Н., Ронь Г.И., Станилевич Н.П. Адсорбционная способность эпителиальных клеток слюны, как метод скринингового обследования больных с заболеваниями щитовидной железы. /Диагностика и лечение воспалительных и дистрофических заболеваний челюстно-лицевой области. Сб. научн. тр. Смоленск,- 1988. с.90-93.
123. Кушнир А.С., Андриуца В.Н., Гормалюк Е.К. Кандидоз полости рта

- у детей. – Кишинев, 1989, № 1, с. 45-46.
124. Лебедева Т.Н. Соболев А.В., Чернопятава Р.М. Показатели гуморального иммунного ответа к *Candida albicans* в серодиагностике кандидоза. // III Международный микологический симпозиум. – СПб., 1995, с. 78.
125. Лебедева Т.Н. Функциональная зрелость антител у больных хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек. // IX Всесоюзного съезда дермато-венерологов, Алма-Ата. - М., 1991, с. 261.
126. Лебедева Т.Н., Мирбалладзе А.К., Чернопятава Р.М., Караев З.О. Специфические циркулирующие иммунные комплексы и титры антител при кандидозе. // Микробиология, эпидемиология и иммунология. - 1992, № 11-12, с. 41-42.
127. Левицкий А.П., Мизина И.К. Зубной налет. – Киев: Здоровье, 1987, 80с.
128. Лещенко В.М. Влияние средств современной терапии на показатели иммунной реактивности организма при экспериментальном кандидозе и аспергиллезе. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1983, № 8, с. 19.
129. Литовская А.В. Иммунологические нарушения при воздействии грибов и критерии риска развития патологии. // III Международный микологический симпозиум. - СПб., 1995, с. 81.
130. Лосева Е. Ю., Лазарева И.М. Изучение микро- и макро-элементарного состава ротовой жидкости у лиц, пользующихся металлическими протезами. // Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых: Актуальные проблемы стоматологии. - Спб., 1996, с. 37-38.
131. Лукашков В.М., Глушко Н.И., Фаттахова Ф.А. Грибковые аллергены. Производственный выпуск препаратов. Диагностика и лечение

- аллергических заболеваний. // III Международный микологический симпозиум. - СПб., 1995, с. 82.
132. Лукашков В.М., Глушко Н.И., Фаттахова Ф.А., Малова А.А., Шайхразиева В.И., Паршакова Р.А., Гребенкина Т.Р. Грибковые аллергены, производственный выпуск препаратов, диагностика и лечение аллергических заболеваний. // III Международный микологический симпозиум. – СПб., 1995, с. 82.
133. Лукиных Л.М. Заболевания СОПР: Учебное пособие. – Н.Новгород, 1993, 212 с.
134. Любимова А.В. Эпидемиология кандидозной инфекции. // Окружающая среда и здоровье человека. - СПб, 1993, с. 110-112.
135. Максимовский Ю.М., Робустова Т.Г., Чукаева Н.А., Понякина И.Д. Оценка иммунного статуса больных острым и обострившимся хроническим периодонтитом. // Стоматология. М.,-1991. с.26-29.
136. Марков Б.П., Джириков Ю.А. Профилактика непереносимости металлических включений в полости рта. // Стоматология. - 1995, т. 74, № 1, с. 52-54.
137. Мартынчук Н.В. Дисс.... к. м. н. «Клиника, диагностика и лечение кандидозного кольпита у больных миомой матки». – М., 1991, 136 с.
138. Мартынчук Н.В. Клиника, диагностика и лечение кандидозного кольпита у больных миомой матки. – Л., 1991, 23 с.
139. Маянский А.Н., Воробьева О.Н., Малышева Э.Ф., Малышев Ю.В. Взаимоотношения между естественной адгезией бактерий к буккальному эпителию у человека. /Журнал микробиологии. М.,-1987. с.18-20.
140. Медведев Ю.А., Хисматуллина З.Р., Муфазалова Н.А. Сравнительная активность иммунных реакций разных типов при защите от пато-

- генных и условно-патогенных грибов и перспективы иммуномодуляции в комплексной терапии микозов при различных иммунодефицитах. // III Международный микологический симпозиум. - СПб., 1995, с. 87.
141. Минскер О.Б., Егорова Е.В. Грибковые и некоторые паразитарные заболевания женских половых органов. М., «Медицина», 1988, с.17-23.
142. Мирзабалаева А.К. Автореферат дисс.... к. м. н. «Клинико-иммунологическая характеристика кандидоза гениталий у женщин репродуктивного возраста». – Спб., 1992, 20 с.
143. Мирзабалаева А.К. Основные принципы лечения хронического кандидоза гениталий у женщин. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1994, № 2, с. 20-22.
144. Миронова Л.Г. Автореферат дисс.... к. м. н. «Клинико-морфологическая характеристика микозов и псевдомикозов челюстно-лицевой области и слизистой оболочки полости рта». – М., 1987, с. 20-23.
145. Молостова Т.Н. Автореферат дисс.... к. м. н. «Применение отечественного ингаляционного глюкокортикоида будесонида в лечении больных бронхиальной астмой». – М., 1992, 24 с.
146. Мороз Е.Я. Дисс.... к. м. н. «К вопросу о кандидозах у детей». - Свердловск, 1960, с. 137.
147. Мукхамадеев Р.К. Возрастные особенности кандидозной патологии у доярок. // 53-й научная конференция молодых ученых БГМИ. - Барнаул, 1988, с. 96.
148. Николаева Н.В., Альперович Б.Р., Созинов В.Н. Лекарственные препараты зарубежных фирм в России: Справочник. – М.: Астра Фарм Сервис, 1993, 720 с.

149. Новицкий Р. Современные методы терапии грибковых дерматозов. // Новости фармации и медицины. - 1996, № 2-3, 34-41.
150. Новый уральский препарат «Тизоль»: Хроника уральской онкологии. // Доктор Лэндинг. - 1995, № 6, с. 14.
151. Оркин В.Ф. Вторичный кандидоз кожи и слизистых оболочек у больных хроническими дерматозами: патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Метод. рекомендации. - Саратов, 1991, с. 91.
152. Оркин В.Ф. Иммунные сдвиги и их коррекция при вторичном кандидозе у больных хроническими дерматозами. // Бактериально-вирусные инфекции. - Саратов, 1993, ч. 3, с. 40-44.
153. Оркин В.Ф. Особенности кандидозной инфекции кожи, слизистых оболочек у больных хроническими дерматозами: Учеб. - метод. пособие. - Саратов, 1992, 31 с.
154. Оркин В.Ф. Особенности клинической картины кандидоза кожи и слизистых оболочек у больных хроническим дерматозом. // Врачебное дело. - 1992, № 5, с. 78-80.
155. Оркин В.Ф. Особенности патогенеза, клиника, течение кандидозной инфекции кожи и слизистых оболочек у больных хроническими дерматозами. // IX Всесоюзный съезд дермато-венерологов, Алма-Ата. - М., 1991, с. 292.
156. Оркин В.Ф. Патогенетические механизмы кандидозной инфекции кожи и слизистых оболочек у больных хроническими дерматозами: Межвуз. науч. сб. - Саратов, 1991, с. 142-151.
157. Пауков С. Применение нитрата эконазола («Гино-Певарил») в терапии влагалищных микозов при беременности: Обзор. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1995. 1, № 2, с. 36-41.

158. Пахомова Е.Н., Быков В.Л. Кандидоз слизистых оболочек при экспериментальной иммунодепрессии. // VI Всероссийский съезд дерматологов и венерологов, Челябинск. - М., 1989, ч. 2, с. 335.
159. Пахомова Е.Н., Полякова М.И., Быков В.Л., Караев З.О. Влияние цитостатиков и кортикостероидов на фагоцитарную и фунгицидную активность нейтрофильных гранулоцитов. // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. - 1991. № 2, с. 66-68.
160. Пашинян М.Г. Ламизил-высокоэффективный антимикотический препарат широкого спектра действия: Тезис. докл. «Научно-практическая конференция, посвященная 75-летию ЦНИКВИ». - М., 1996, с. 66-67.
161. Писарева О.В. Автореферат дисс.... к. м. н. «Распространенность дрожжеподобных грибов среди новорожденных и детей раннего возраста: \Патогенные механизмы формирования кандидоза». - М., 1990, 15 с.
162. Писарева О.В. Обследование на кандидоз-инфекцию детей раннего детского возраста. // VI Всероссийский съезд дерматологов и венерологов, Челябинск. - М., 1989, ч. 2, с. 335-336.
163. Погорельская С.А., Литовская А.В. Динамика иммунологических показателей при стимуляции кандидозным антигеном *in vivo*. // Микробиология, эпидемиология и иммунология. - 1989, № 11, с. 57-60.
164. Погорельская С.А., Мокеева Н.В., Макарова И.Б. Высеваемость грибов рода *Candida* со слизистой носоглотки у контактирующих с продуктами производства микробного белка. // Микробиология, эпидемиология и иммунология. - 1991, № 3, с. 24-26.
165. Полякова И.А. Кандидоз вульвы и влагалища у беременных, особенности клинических проявлений и лечения. // IX Всесоюзный съезд

- дермато-венерологов, Алма-Ата. - М., 1991, с. 75.
166. Полякова И.А., Караев З.О. Дифлюкан в лечении хронического вульвовагинита. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1994, № 2, с. 31-32.
167. Преображенский В.Н., Касаткин Н.Н., Климов Н.П. Новые подходы к лечению больных кандидозом пищевода. Конференция МЗ РСФСР. - 1989, с.109-110.
168. Прилепская В.Н., Пикуза В.В. Применение пимафуцина в лечении вагинального кандидоза.// Клиническая фармакология и терапия. - 1994. 3, № 1, с. 85.
169. Пронина Е.В. Результаты изучения катамнеза детей, получавших лечение дифлюканом в период новорожденности. // IV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 1997, с. 230.
170. Рабинович И.М., Белецкая Л.В., Куренкова Л.Г., Банченко Г.В. Иммунологический анализ слизистой оболочки полости рта и малых слюнных желез в норме. // Здравоохранение Таджикистана. - 1989, № 4, с. 108-109.
171. Реброва Р.Н. Грибы рода *Candida* при заболеваниях негрибковой этиологии. - М.: Медицина 1989, 114 с.
172. Репина М.А., Садовый О.Т., Сафронова М.,М. Роль физических факторов в комплексном лечении хронического кандидозного вульвовагинита: III Съезд акушеров-гинекологов Узбекистана. - Ташкент, 1990, с. 255-257.
173. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: Руководство для врачей. – Санкт-Петербург-Москва-Харьков-Минск, 1998, 196 с.
174. Романенко И.М. Использование фукоцицина и нистатиновой мази при УЗ-терапии кандидоза. // IX Всесоюзный съезд дермато-венеро-

- логов, Алма-Ата. - М., 1991, с. 318.
175. Романенко И.М. Лечение больных с аллергическими проявлениями кандидоза. // VI Всероссийский съезд дерматологов и венерологов, Челябинск. - М., 1989, ч. 2, с.
176. Романенко И.М. О противокандидозной активности некоторых красителей. // Дерматология и венерология: Респ. межвед. сб. МЗ УССР. - Киев, 1991, вып. 26, с. 16-17.
177. Романенко И.М. Сравнительная оценка фармакокинетики амфотерицина в коже и подкожной жировой ткани при использовании его наочно и методом фонофореза. // Фармакология и токсикология. - 1991. 54, № 5, с. 50-51.
178. Романенко И.М., Аравийский Р.А. Сравнительное содержание амфотерицина в коже и подкожной жировой ткани при применении амфотерициновой мази наочно, методом фонофореза и с предварительной обработкой диметилсульфоксидом. // Антибиотики и химиотерапия. - 1991. 36, № 9, с. 29-31.
179. Романенко И.М., Кулага В.,В. О кандидозах в регионе Донбасса и экспериментальном лечении их методом фонофореза амфотерициновой мазью: Сб. науч. тр. сотр. ин-та. - Луганск, 1990, с. 87-89.
180. Романюк Ф.П. Автореферат дисс.... к. м. н. «Клинико-иммунологическая характеристика кандидозов у детей». – Л., 1990, 24 с.
181. Романюк Ф.П., Игнатъева С.М., Барклай-де Толли М.Н. Антифунгальная терапия кандидоза почек у детей. // IV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 1997, с. 231.
182. Русак М.К., Яробкова Н.Д., Каспина А.И. Клиника, диагностика и лечение кандидоза слизистой оболочки полости рта: Пособие для врачей. – Спб, 1992, 19с.

183. Самбукова Г.А., Степанова Ж.В. Применение хлоргексидина биглюконата в комплексном лечении больных хроническим генерализованным (гранулематозным) кандидозом. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1989, № 6, с. 49-51.
184. Самсыгина Г.А. Иммунокорректирующая терапия тяжелых форм кандидоза новорожденных. // IV Международный микологический симпозиум. – СПб., 1997, с. 233.
185. Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н. Использование дифлюкана для лечения кандидоза детей первых недель жизни. // Педиатрия. - 1994, № 1, с.86-87.
186. Сардыко Н.В. Функциональная активность Т-лимфоцитов при кандидозе. // Микробиология, эпидемиология и иммунология. - 1992, № 4, с. 66-70.
187. Сардыко Н.В., Фролова Е.В., Голикова Е.А., Голубева Т.Н. Субклеточные изменения в иммунной системе при хронических формах кандидоза. // III Международный микологический симпозиум. – СПб., 1995, с. 146.
188. Сафронова М.М. Автореферат дисс.... к. м. н. «Хронический кандидозный вульвовагинит: вопросы патогенеза, клиники, лечения». – Л., 1991, 22 с.
189. Сафронова М.М. Хронический вульвовагинит: вопросы патогенеза, клиники. – Л., 1991, 167с.
190. Сильницкий Н.А., Соколова Г.А., Мирзабалаева А.К., Шевяков М.А., Ворохобина Н.В. Кандидоз у больных сахарным диабетом I типа. // III Международный микологический симпозиум. – СПб., 1995, с. 119.
191. Сильницкий П.А., Караев З.О., Иванова Л.А., Соколова Г.А. Эн-

- докринная система и кандидоз. // III Всесоюзный съезд эндокринологов. - Ташкент, 1989, с. 332-333.
192. Соболев А.В. Автореферат дисс.... к. м. н. «Клинико-иммунологическая характеристика, некоторые аспекты профилактики аллергических заболеваний, вызванных грибами рода Candida». – Л., 1989, 16 с.
193. Соболев А.В., Митрофанов В.С., Зуева Е.В. Этиологическое и патогенетическое лечение микозов и микогенной аллергии. // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 1998, с. 199.
194. Соколова Г.А., Караева З.О., Хачатурян Р.Е., Сардыко Н.В., Сильницкий П.А. Функции эндокринной системы и иммунной системы при хроническом кандидозе наружных гениталий у женщин. // Акушерство и гинекология. - 1989, № 7, с. 52-54.
195. Степанова Ж.В. Автореферат дисс.... к. м. н. «Клиника. Патогенез и терапия хронического генерализованного (гранулематозного) кандидоза». - М., 1988, 30 с.
196. Степанова Ж.В. Стандартный кандида альбиканс аллерген в терапии больных хроническим кандидозом. // IX Всесоюзный съезд дерматологов, Алма-Ата. - М., 1991, с. 337.
197. Степанова Ж.В., Иванова А.Л., Резайкина А.В. Новые подходы к назначению иммуномодуляторов больным хроническим гранулематозным кандидозом. // III Международный микологический симпозиум. – СПб., 1995, с. 128.
198. Степанова Ж.В., Лещенко Г.М. Иммуноглобулины сыворотки крови у больных хроническим кандидозом. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1985, № 5, с. 65-66.
199. Степанова Ж.В., Сухалин Г.И., Климова И.Я., Куколева Л.И. Новое в лечении больных хроническим генерализованным (гранулема-

- тозным) кандидозом. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1994, № 2, с. 27-28.
200. Стрекотина Э.В. Гигиена полости рта в профилактике стоматологических заболеваний: Методические рекомендации. - Екатеринбург, 1997, 6 с.
201. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М. Опыт лечения полижинаксом бактериальных и смешанных микотических вагинитов. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1995. 1, № 2, с. 83-87.
202. Суколин Г.И., Рукавишникова В.М. Клиинко-лабораторные особенности кандидозного вульвовагинита. // Современные проблемы дерматовенерологии. - Курск, 1994, с. 29.
203. Суколин Г.И., Смирнова Л.Е., Сулейманов С.Ш. Кожно-слизистый кандидоз у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. // IX Всесоюзный съезд дермато-венерологов, Алма-Ата. - М., 1991, с. 340-341.
204. Темирбаев М. Этиология, патогенез, клиника протезных стоматитов, пути профилактики и лечения: Эксперим. - клинич. исслед. - М., 1990, с. 35.
205. Темирбаев М. Этиология, патогенез, клиника протезных стоматитов, пути профилактики и лечения: Эксперим. - клинич. исслед. - Алма-Ата, 1990, с. 299.
206. Гизоль (аквакомплекс глицеросольвата титана): Временная фармакопейная статья. – ВФС-2-2188-93, с. 12.
207. Тузанкина И.А., Синявская О.А. Реабилитационные мероприятия и подходы к иммуномодулирующей терапии у больных с нарушениями противoinфекционной защиты. // III Международный микологичес-

- кий симпозиум. – СПб., 1995, с. 132.
208. Уланова В.И. Автореферат дисс.... к. м. н. «Роль грибов кандида в течении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки». – Л., 1990, 15 с.
209. Уланова В.И. Дисс.... к. м. н. «Роль грибов кандида в течении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки». – Л., 1990, 154 с.
210. Уланова В.И., Лаковников Е.А., Кандидозные поражения желудка у человека и животных: Труды. -1988, вып. 29, с. 39-40.
211. Устинович А.К. О кандидозной инфекции у детей раннего возраста. // Здравоохранение Белоруссии. - 1988, № 10, с. 68-69.
212. Файзулина Р.М., Струговец Л.И., Еникеева Д.Н., Казан А.Е., Малиевская Н.Ш. Кандиданосительство как один из факторов риска алергизации детей: Сб. науч. тр. Башкирского государственного медицинского института. - Уфа, 1990, с. 23-24.
213. Федоров Ю.А. Гигиенические средства для ухода за полостью рта. – Л.: Медицина, 1984, 94 с.
214. Федоров Ю.А., Каспина А.И. Состояние гигиены полости рта у больных с переломами нижней челюсти: Сб. науч. тр. «Вопросы стоматологии». – Алма-Ата, 1982, с. 140-146.
215. Федоров Ю.А., Корень Б.Н. Основы гигиены полости рта. – Л.: Медицина 1973, 213с.
216. Хазанова В.В., Земская Е.А., Дмитриева Н.А. Микробная флора и гуморальные факторы защиты при одонтогенных воспалениях в челюстно-лицевой области. // Стоматология. -1994, т. 73, №1, с. 17-19.
217. Хмельницкий О.К. Гистологическая диагностика поверхностных и глубоких микозов. – Л., 1973, с. 21-24.

218. Хмельницкий О.К., Аравийский Р.А., Экземпляров О.К. Кандидоз. – Л., 1984, с 31-35.
219. Храмов В.А., Гаврикова Л.М. Определение уреолитической и гликолитической активности ротовой жидкости человека. // Стоматология. - 1996, № 3, с. 7-9.
220. Чернопятова Р.М., Караев З.О. Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек: висцеральные проявления заболеваний. // IX Всесоюзный съезд дермато-венерологов, Алма-Ата. - М., 1991, с. 369-370.
221. Черствой Е.Д., Клецкий С.К., Летковская Т.А. Патоморфология и некоторые вопросы патогенеза кандидоза у детей в современных условиях. // Здравоохранение Белоруссии. - 1988, № 10, с. 66-68.
222. Чумаков А.А., Бойкова С.П., Миринова Л.Г., Золотова Л.А. Экспериментальный кандидоз слизистой полости рта в условиях подавления лейкопоза. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1989. 77, № 7, с. 112-114.
223. Шевяков М.А. Дисс.... к. м. н. «Кандидоз пищевода: клиника, диагностика, лечение». – Спб., 1993, 147 с.
224. Шумский А.В., Пожарицкая М.М., Юрченко Е.В. Противогрибковая и иммуномодулирующая лимфотропная терапия кандидоза СОПР. // Стоматология. - 1996, № 4, с. 17-19.
225. Юрченко Е.В., Шумский А.В., Пашенко В.В., Гребнев Е.Н. Иммунокоррегирующая терапия лимонной кислотой при кандидозе полости рта. // Самарскому государственному медицинскому институту-университету – 75. - Самара, 1994, с. 198-199.
226. Яковлева В.И., Трофимова Е.К., Давидович Т.П., Просверяк Г.П. Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний. – Минск, 1995, с. 470-473.

227. Яробкова Н.Д. Дисс.... к. м. н. «Микотические поражения органов дыхания, вызываемые условно-патогенными грибами: клинические исследования». – Л., 1990, 478 с.
228. Яробкова Н.Д., Антонов В.Б., Чернопотова Р.М. Возрастные факторы риска микотических заболеваний органов дыхания: Сб. науч. тр. ВНИИ пульмонологии. - Л., 1990, с. 46-50.
229. Ablashi DV., Vernbaum J., Di Paolo JA. Human herpesvirus 6 as potential copathogen. // Trends Microbiol. - 1995, vol. 3, № 8, p. 324-327.
230. Ahlfors E., Jonsson R., Czerkinsky C. Experimental T cell-mediated inflammatory reaction in the murine oral mucosa. Immunohistochemical characterization of resident and infiltrating cells. // Clin Exp Immunol. - 1996, vol. 104, № 2, p. 297-305.
231. Aly FZ., Blackwell CC., MacKenzie DA., Weir DM. Identification of oral yeast species isolated from individuals with diabetes mellitus. // Mycoses. - 1995, vol. 38, № 3-4, p. 107-10.
232. Antolin J., Amerigo MJ., Cantabrana A. and other. Systemic lupus erythematosus: clinical manifestations and immunological parameters in 194 patients. Subgroup classifications of SLE. // Clin Rheumatol. - 1995, vol. 14, № 6, p. 678-685.
233. Bailey A., Wadsworth E., Calderone R. Adherence of *Candida albicans* to human buccal epithelial cells: host-induced protein synthesis and signaling events. // Infect Immun. - 1995, vol. 63, № 2, p. 569-572.
234. Banting DW., Greenhorn PA., McMinn JG. Effectiveness of a topical antifungal regimen for the treatment of oral candidiasis in older, chronically ill, institutionalized, adults. // J Can Dent Assoc. - 1995, vol. 61, № 3, p. 199-200.
235. Beighton D., Ludford R., Clark DT. and other. Use of CHROMagar

- Candida medium for isolation of yeasts from dental samples. // J Clin Microbiol. - 1995, vol. 33, № 11, p. 3025-3027.
236. Belz GT., Heath TJ. Intercellular and lymphatic pathways of the canine palatine tonsils. // J Anat. - 1995, vol. 187, Pt. 1, p. 93-105.
237. Bogstedt AK., Nord CE., Hammarstrom L. Lack of effect of orally administered human serum immunoglobulin on the normal human oral and intestinal microflora. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. - 1995, vol. 14, № 1, p. 61-64.
238. Boyle RK. A review of anatomical and immunological links between epidural morphine and herpes simplex labialis in obstetric patients. // Anaesth Intensive Care. - 1995, vol. 23, № 4, p. 425-432.
239. Braegger CP., Albisetti M., Nadal D. Extensive esophageal candidiasis in the absence of oral lesions in pediatric AIDS. // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 1995, vol. 21, № 1, p. 104-106.
240. Braga PC., Dal Sasso M., Maci S. and other. Inhibition of Candida albicans adhesiveness to human buccal and vaginal cells by sub-inhibitory concentrations of rilopirox. // Arzneimittelforschung. - 1995, vol. 45, № 1, p. 84-87.
241. Buchanan JA., Hasan AS., Churchill L., Fortune F. Atypical palatal ulceration. // Postgrad Med. - 1995, vol. 71, № 831, p. 55-56.
242. Cane RG., Rodrigues Toledo J., Falczuk A. and other. Quantitative risk analysis applied to innocuity and potency tests on the oil-adjuvanted vaccine against foot and mouth disease in Argentina. // Rev Sci Tech. - 1995, vol. 14, № 4, p. 1097-1119.
243. Cannon RD., Holmes AR., Mason AB., Monk BC. Oral Candida: clearance, colonization, or candidiasis? // J Dent Res. - 1995, vol. 74, № 5, p. 1152-1161.

244. Cannon RD., Nand AK., Jenkinson HP. Adherence of *Candida albicans* to human salivary components adsorbed to hydroxylapatite. // *Microbiology*. - 1995, vol. 141, Pt 1, p. 213-219.
245. Carbonare SB., Arslanian C., Silva ML. and other. The antimeningococcal vaccine VAMENGOC B-C induced poor serum and salivary antibody response in young Brazilian children. // *Pediatr Infect Dis J*. - 1995, vol. 14, № 9, p. 797-803.
246. Cassels FJ., Hughes CV., Nauss JL. Adhesin receptors of human oral bacteria and modeling of putative adhesin-binding domains. // *J Ind Microbiol*. - 1995, vol. 15, № 3, p. 176-185.
247. Chakraborty A., Chakrabarty NG., Chattopadhyay U. AD. Prolactin response of NK cells, but not of LAK cells, is deficient in patients with carcinoma of oral cavity and during aging. // *Int J Cancer*. - 1996, vol. 66, № 1, p. 65-69.
248. Coates E., Slade GD., Goss AN., Gorkic E. Oral conditions and their social impact among HIV dental patients. // *Aust Dent J*. - 1996, vol. 41, № 1, p. 33-36.
249. Cuida M., Brun JD., Tynning T., Jonsson R. Calprotectin levels in oral fluids: the importance of collection site. // *Eur J Oral Sci*. - 1995, vol. 103, № 1, p. 8-10.
250. Curran TM., Lieou J., Marguis RE. Arginine deiminase system and acid adaptation of oral streptococci. // *Appl Environ Microbiol*. - 1995, vol. 61, № 12, p. 4494-4496.
251. Cutando A., Silvestre FJ. Melatonin: implications at the oral level. // *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. - 1995, vol. 38, № 3-4, p. 81-86.
252. Darwazeh AM., al-Bashir A. Oral candidal flora in healthy infants. // *J Oral Pathol Med*. - 1995, vol. 24, № 8, p. 361-364.

253. De Bernardis P., Chiani P., Cissozzi M., Pellegrini G. and others. Elevated aspartic protease secretion and experimental pathogenicity of *Candida albicans* isolates from oral cavities of subjects infected with human immunodeficiency virus. // *Infect Immun.* - 1996, vol. 64, № 2, p. 466-471.
254. De Arruda MS., Montenegro MR. The hamster cheek pouch: an immunologically privileged site suitable to the study of granulomatous infections. // *Rev Inst Med trop Sao Paulo.* - 1995, vol. 37, № 4, p. 303-309.
255. Deslauriers N., Coulombe C., Carre B., Goulet JP. Topical application of a corticosteroid destabilizes the host-parasite relationship in an experimental model of the oral carrier state of *Candida albicans*. // *FEMS IMMUNOL Med Microbiol.* - 1995, vol. 11, №1, p. 45-55.
256. Diz Dios PD., Alvarez Alvarez J., Fernandez Peijoo J., Castro Ferreira M. Fluconazole response patterns in HIV-infected patients with oropharyngeal candidiasis. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* - 1995, vol. 79, № 2, p. 170-174.
257. Doudall HT., Smith L., Duncan C. and other. The effect of amoxycillin on salivary nitrite concentrations: an important mechanism of adverse reactions? // *Br J Clin Pharmacol.* - 1995, vol. 39, № 4, p. 460-462.
258. Enwonwu CO., Meeks VI. Bionutrition and oral cancer in humans. // *Crit Rev Oral Biol Med.* - 1995, vol. 6, № 1, p. 5-17.
259. Eversole LR. Inflammatory diseases of the mucous membranes. Part 1. Viral and fungal infections. // *J Calif Dent Assoc.* - 1994, vol. 22, № 4, p. 52-57.
260. Fargeaud D. Selection of vaccine strains of foot and mouth disease virus for use in southern Africa. // *Rev Sci Tech.* - 1995, vol. 14, № 5, p. 521-538.
261. Galperin MY., Lassiter M., Taylor KG., Doyle RJ. Chemiluminescent

- detection of dextran bound to streptococcal glucan-binding lectin. // *Anal Biochem.* - 1995, vol. 225, № 1, p. 185-187.
262. Garcia-Hermoso D., Dromer F., Improvisi L. and other. Pluconazole concentrations in from AIDS patients with oropharyngeal candidosis refractory to treatment with flucanazole. // *Antimicrob Agents Chemother.* - 1995, vol. 39, № 3, p. 656-660.
263. Gardner EM., Ross AC. Immunologic memory is established in nursling rats immunized with tetanus toxoid, but is not affected by concurrent supplementation with vitamin A. // *Am J Clin Nutr.* - 1995, vol. 62, № 5, p. 1007-1012.
264. Godowski KC, Wolff ED., Thompson DM., Housley CJ. and other. Whole mouth microbiota effects following subgingival delivery of sanguinarium. // *J Periodontol.* - 1995, vol. 66, № 10, p. 870-877.
265. Gorogh T., Lippert BM., Gottschlich S., Folz B., Werner JA. [Establishment and characterization of 2 cell lines of squamous epithelial carcinoma of the mouth floor and tongue]. // *Laryngorhinootologie.* - 1995, vol. 74, № 11, p. 684-690.
266. Hirota K., Kanitani H., Nemoto K., Ono T., Miyake Y. Cross-reactivity between human sialyl Lewis (x) oligosaccharide and common causative oral bacteria of infective endocarditis. // *FEMS Immunol Med Microbiol.* - 1995, vol. 12, № 2, p. 159-164.
267. Holmes AR., Cannon RD., Jenkinson HF. Interactions of *Candida albicans* with bacteria and salivary molecules in oral biofilms. // *J Ind Microbiol.* - 1995, vol. 15, № 3, p. 208-213.
268. Hoppe JE., Priess D., Niethammer D. Orointestinal yeast colonization of paediatric oncologic patients during antifungal prophylaxis: results of quantitative culture and *Candida* serology and comparison of three poly-

- enes. // *Mycoses*. - 1995, vol. 38, № 1-2, p. 41-49.
269. Hoppe JE., Klingebiel T., Niethammer D. Orointestinal yeast colonization of paediatric bone marrow transplant recipients: surveillance by quantitative culture and serology. // *Mycoses*. - 1995, vol. 38, № 1-2, p. 51-57.
270. Horzinec MC. The beginnings of animal virology in Germany. *Arch Virol*. - 1995, vol. 140, № 6, p. 1157-1162.
271. Hou JW., Wang JK., Chou CC., Wang TR. Microdeletion of chromosomal region 22q11 in DiGeorge syndrome: report of a case. // *J Formos Med Assoc*. - 1995, vol. 94, № 4, p. 200-202.
272. Hoxie DA., Dillon MC., Tuckson WB., De Sai RM. Profuse bleeding in epiphrenic diverticula: an unusual finding. // *J Natl med Assoc*. - 1995, vol. 87, № 5, p. 373-375.
273. Hussain LA., Lehner T. Comparative investigation of Langerhans' cells and potential receptors for HIV in oral, genitourinary and rectal epithelia. // *Immunology*. - 1995, vol. 85, № 3, p. 475-484.
274. Ikeda N., Downer MC., Ishii T. and other. Annual screening for oral cancer and precancer by invitation to 60-year-old residents of a city in Japan. // *Community Dent Health*. - 1995, vol. 12, № 3, p. 133-137.
275. Ikeda N., Handa Y., Khim SP. and other. Prevalence study of oral mucosal lesion in a selected population. // *Community Dent Oral Epidemiol*. - 1995, vol. 23, № 1, p. 49-54.
276. Imbert-Bernard C., Valentin A., Mallie V., Bastide JM. Involvement of *Candida albicans* cell wall proteins in the adherence of blastospores to human buccal epithelial cells. // *Exp Mycol*. - 1995, vol. 19, № 4, p. 247-253.
277. Ishida M., Yamada Y., Nakazaki S., Kawami M., Ebihara I. [Progressive pulmonary fibrosis in a case of Sjogren's syndrome with asbestos exposure]. // *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. - 1995, vol. 33, № 2, p.

144-149.

278. Johnson EM., Warnock DW., Lucer J. and other. Emergence of azole drug resistance in *Candida* species from HIV-infected patients receiving prolonged fluconazole therapy for oral candidosis. // *J Antimicrob Chemother.* - 1995, vol.35, № 1, p. 103-114.
279. Jones GW., Clewell DB., Charles LG., Vickerman MM. Multiple phase variation in haemolytic, adhesive and antigenic properties of *Streptococcus gordonii*. // *Microbiology.* - 1996, vol. 142, Pt 1, p. 181-189.
280. Kelso JM., Jones RT., Tellez R., Yunginger JW. Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 1995, vol. 74, № 5, p. 391-396.
281. Lee KK., Yu L., Macdonald DL., Paranchych W., Hodges RS., Irvin RT. Anti-adhesin antibodies that recognize a receptor-binding motif (adhesin epitope) inhibit pilus/fimbrial-mediated adherence of *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* to asialo-GM1 receptors and human buccal epithelial cell surface receptors. // *Can J Microbiol.* - 1996, vol. 42, № 5, p. 479-486.
282. Lu C., Yin D., Cao D. [Application of T-subgroup cells assay immunology of oral-maxillofacial cancer]. // *Chung Hua Kou Chiang Hsuen Tsa Chih.* - 1995, vol. 30, № 1, p. 29-31.
283. Matee MI., Simon E., Christensen MP., Kirk K. and other. Association between carriage of oral yeasts and malnutrition among Tanzanian infant aged 6-24 months. // *Oral Dis.* - 1995, vol. 1, № 1, p. 37-42.
284. McCullough M., Hume S. A longitudinal study of the change in resistance patterns and genetic relationship of oral *Candida albicans* from HIV-infected patients. // *J Med Vet Mycol.* - 1995, vol. 33, №1, p. 33-37.
285. McCullough M., Ross b., Reade PC. Characterization of genetically dis-

- tinct subgroup of *Candida albicans* strains isolated from oral cavities of patients infected with human immunodeficiency virus. // *J Clin Microbiol.* - 1995, vol. 33, №3, p. 696-700.
286. McCullough M., Ross B., Reade PC. Oral *Candida albicans* from patients infected with the human immunodeficiency virus and characterization of a genetically distinct subgroup of *Candida albicans*. // *Aust Dent J.* - 1995, vol. 40, № 2, p. 91-97.
287. McNeil J., Kan V. Oral yeast colonization of HIV-infected outpatients [letter]. // *AIDS.* - 1995, vol. 9, № 3, p. 301-302.
288. Medaglini D., Pozzi G., King TP., Fischetti VA. Mucosal and systemic immune responses to a recombinant protein expressed on the surface of the oral commensal bacterium *Streptococcus gordonii* after oral colonization. // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 1995, vol. 92, № 15, p. 6868-6872.
289. Mielke-Ibrahim R., Deppe W., Lucking CH. [Brachial plexus lesions and rhabdomyolysis following heroin abuse. Indications for an immunological cause]. // *Dtsch Med Wochenschr.* - 1995, vol. 120, № 3, p. 55-59.
290. Milner BI., Plezia RA. Toxic exposure sing: Desert Shield/Desert Storm. // *Cutis.* - 1995, vol. 55, № 5, p. 289-290.
291. Mitsudo K., Kobayashi M., Tohnai I. and other. Electron-microscopic and immunohistochemical studies of Langerhans cells and Thy-1-positive cells in mouse tongue epithelium subjected to local hyperthermia. // *Arch Oral Biol.* - 1995, vol. 40, № 6, p. 533-538.
292. Noriega FR., Losonsky G., Wang JY., Formal SB., Levine MM. Further characterization of delta aroA delta virG *Shigella flexneri* 2a strain CVD 1203 as a mucosal *Shigella* vaccine and as a live-vector vaccine for delivering antigens of enterotoxigenic *Escherichia coli*. // *Infect Immun.* - 1996, vol. 64, № 1, p. 23-27.

293. Ogutcen-Toller M. Detection of Epstein-Barr virus earlyhe replicative phase using monoclonal antibody BZ-1 in hairy leukoplakia and other hyperkeratotic oral mucosal lesions: a retrospective study. // *J Nihon Univ Sch Dent.* - 1996, vol. 38, № 1, p. 37-48.
294. Ohman SC., Osterberg T., Dahlen G., Landahl S. The prevalence of *Staphilococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* spesies, and *Candida* species and their relation to oral mucosal lesions in a group of 79-year-olds in Goteborg. // *Acta Odontol Scand.* - 1995, vol. 53, № 1, p. 49-54.
295. Oxhol P., Asmussen K. Classification of disease manifestations in primary Sjoren's syndrome: present status and a new proposal. // *Clin Rheumatol.* - 1995, 14 Suppl 1:3-7.
296. Panzenbeck MJ., Loughnan CL., Madwed JB. and other. Captopril-induced hypotension is inhibited by the bradykinin blocker HOE-140 in Na(+) – depleted marmosets. // *Am J Physiol.* - 1995, vol. 269, (№ 4, Pt 2), p. H1221-H1228.
297. Perez Filgueira DM., Berinstein A., Smitsaart E., Borca MV., Sarid AM. Isotype profiles induced in Balb/c mice during foot and mouth disease (FMD) virus infection or immunization with different FMD vaccine formulations. // *Vaccine.* - 1995, vol. 13, № 10, p. 953- 960.
298. Polacheck I., Antman A., Barth I., Sagi E., Giloh H. Adherence of *Candida albicans* to epithelial cells: studies using fluorescently labelled yeasts and flow cytometry. // *Microbiology.* - 1995, vol. 141, Pt 7, p. 1523-1533.
299. Reichart PA., Philipsen HP., Schmidt-Westhausen A., Samaranayake LP. Pseudomembranous oral candidiasis in HIV infection: ultrastructural findings. // *J Oral Pathol Med.* - 1995, vol. 24, № 5, p. 276-281.
300. Rizzo LV. The use of oral tolerance as a for ocular autoimmunity. // *Braz J med Biol Res.* - 1995, vol. 28, № 8, p. 931-936.

301. Samaranayake LP., Hamilton D., MacParlane TW. The effect of indigenous bacterial populations on buccal epithelial cells on subsequent microbial adhesion in vitro. // *Oral Microbiol Immunol.* - 1994, vol. 9, № 4, p. 236-240.
302. Schiappacassi M., Rieder Rojas E., Carrillo E., Campos R. Response of foot-and-mouth disease virus C3 Resende to immunological pressure exerted in vitro by antiviral polyclonal sera. // *Virus Res.* - 1995, vol. 36, № 1, p. 77-85.
303. Sciubba JJ. Oral leukoplakia. // *Crit Rev Oral Biol Med.* - 1995, vol. 6, № 2, p. 147-160.
304. Shoaih BO., Patten BM. Human adjuvant disease: presentation as a multiple sclerosis-like syndrome [see comments] CM – Comment in: *South Med.* - 1996, vol. 89, № 2, p. 251-252; SO - *South Med.* - 1996, vol. 89, № 2, p. 179-188.
305. Smith DJ., Taubman MA. Development of salivary IgA antibody to oral streptococcal antigens associated with virulence. // *Adv Exp Med Biol.* - 1995, vol. 371B, p. 1141-1143.
306. Soderberg C., Larsson S., Rozell BL. and other. Cytomegalovirus-induced CD13-specific autoimmunity—a possible cause of chronic graft-vs-host disease. // *Transplantation.* - 1996, vol. 61, № 4, p. 600-609.
307. Souza Filho FJ., Lopes M., Almeida OP., Scully C. Mucocutaneous histoplasmosis in AIDS. // *Br J Dermatol.* - 1995, vol. 133, № 3, p. 472-474.
308. Spath EJ., Smitsaart E., Casaro AP. and other. Immune response of calves to foot-and-mouth disease virus vaccine emulsified with oil abjuvant. Strategies of vaccination. // *Vaccine.* - 1995, vol. 13, № 10, p. 909-914.
309. Stram Y., Molad T., Chai D., Gelman B., Yadin H. Detection and subtyping of foot-and-mouth disease virus in infected cattle by polymerase

- chain reaction and amplified VP1 sequencing. // *Y Vet Diagn Invest.* - 1995, vol. 7, № 1, p. 52-55.
310. Sumida T., Matsumoto I., Namekawa T., Kita Y. [Molecular mechanism on Sjogren's syndrome]. // *Nippon Rinsho.* - 1995, vol. 53, № 10, p. 2395-2400.
311. Sweet SP., Cookson S., Challacombe SJ. *Candida albicans* isolates from HIV-infected and AIDS patients exhibit enhanced adherence to epithelial cells. // *J Med Microbiol.* - 1995, vol. 43, № 6, p. 452-457.
312. Teare JP., Speeding C., Whitehead MW., Greenfield SM., Challacombe SJ., Thompson RP. Omeprazole and dry mouth. // *Scand J Gastroenterol.* - 1995, vol. 30, № 3, p. 216-218.
313. Van Lierop MJ., Nilsson PR., Wagenaar JP. and other. The influence of MHC polymorphism on the selection of T-cell determinants of FMDV in cattle. // *Immunology.* - 1995, vol. 84, № 1, p. 79-85.
314. Van Lierop MJ., Wagenaar JP., van Noort JM., Hensen EJ. Sequences derived from the highly antigenic VP1 region 140 to 160 of foot-and-mouth disease virus do not prime for a bovine t-cell response against intact virus. // *J Virol.* - 1995, vol. 69, № 7, p. 4511-4514.
315. Vickerman MM., Sulavik MC., Clewell DB. Oral streptococci with genetic determinants similar to the glucosyltransferase regulatory gene, *rgg*. // *Infect Immun.* - 1995, vol. 63, № 11 p. 4524-4527.
316. Wakata N., Sumiyoshi S., Tagaya N., Okada S. and other. A case of myasthenia gravis accompanied by invasive thymoma, alopecia areata and dry mouth. // *Clin Neurol Neurosurg.* - 1995, vol. 97, № 2, p. 161-163.
317. Xu YY., Samaranayake LP. Oral *Candida albicans* biotypes in Chinese patients with and without oral candidosis. // *Arch Oral Biol.* - 1995, vol. 40, № 6, p. 577-579.

318. Yoneda K., Yamamoto T., Ueta E., Nakao K., Osaki T. Influence of aging and chemoradiotherapy on leucocyte function in oral cancer patients. // Eur j Cancer Oncol. - 1995, vol. 31B, № 2, p. 144-150.



Т.Н. Стати /

марта 1999 г.

АКТ

**внедрения практических результатов научно-исследовательской работы
Грачевой Н.В. «Клиника, диагностика и лечение хронического кандидоза
слизистой оболочки полости рта» в лечебную деятельность.**

1. *Наименование объекта, на котором внедрены мероприятия:* Клиника терапевтической стоматологии Уральской государственной медицинской академии.
2. *Краткое описание и преимущества внедренных мероприятий:* Рекомендовано проводить лечение хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта в зависимости от степени тяжести.
3. *Дата внедрения:* 20 марта 1999 г.
4. *Основные показатели, характеризующие результаты внедрения мероприятий:* Наблюдается удлинение периодов ремиссий в течение двух лет наблюдения.
5. *Медико-социальный эффект от внедрения:* Будет улучшено качество лечения хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта.

Ответственные за внедрение:

Зав. отделением, к.м.н.

Н.Н. Костромская

Автор внедрения

Н.В. Грачева

Типовая форма Р №10
Главный врач НПЦ «Бонум»
(должность руководителя, лечебное
учреждение, где внедрены результаты н/и
работы)

М.П.

18 января 1999 г.

АКТ

**внедрения практических результатов научно-исследовательской
работы Грачевой Н.В. « Клиника, диагностика и лечение
хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта» в
лечебную деятельность.**

1. *Наименование объекта, на котором внедрены мероприятия:*
НПЦ «Бонум», отделение терапевтической стоматологии
2. *Краткое описание и преимущества внедренных мероприятий:*
Рекомендовано проводить лечение хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта в зависимости от степени тяжести.
3. *Дата внедрения:* 18 января
4. *Основные показатели, характеризующие результаты внедрения мероприятий:* Наблюдается удлинение периодов ремиссий в течение двух лет наблюдения.
5. *Медико-социальный эффект от внедрения:* Будет улучшено качество лечения хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта.

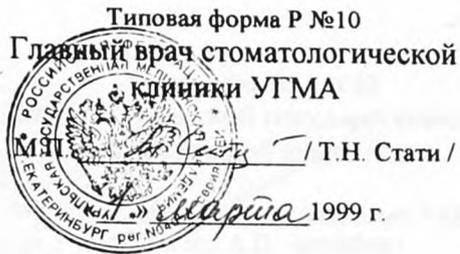
Ответственные за внедрение:

Зав. отделением

Л.И. Юрьева

Автор внедрения

Н.В. Грачева



АКТ

внедрения практических результатов научно-исследовательской работы Грачевой Н.В. «Клиника, диагностика и лечение хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта» в лечебную деятельность.

1. *Наименование объекта, на котором внедрены мероприятия:* Клиника ортопедической стоматологии Уральской государственной медицинской академии.
2. *Краткое описание и преимущества внедренных мероприятий:* Рекомендовано проводить лечение хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта в зависимости от степени тяжести.
3. *Дата внедрения:* 24 февраля
4. *Основные показатели, характеризующие результаты внедрения мероприятий:* Наблюдается удлинение периодов ремиссий в течение двух лет наблюдения.
5. *Медико-социальный эффект от внедрения:* Будет улучшено качество лечения хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта.

Ответственные за внедрение:

Зав. отделением

В.В. Карасева

Автор внедрения

Н.В. Грачева

Типовая форма Р №10
Ректор Уральской государственной
медицинской академии



/академик РАЕН,
профессор А.П. Ястребов /

« 6 » сентября 1999 г.

АКТ

внедрения практических результатов научно-исследовательской работы Грачевой Н.В. «Клиника, диагностика и лечение хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта» в учебно-педагогическую деятельность.

1. *Наименование объекта, на котором внедрены мероприятия:* Кафедра терапевтической стоматологии Уральской государственной медицинской академии.
2. *Краткое описание и преимущества внедренных мероприятий:* Рекомендовано лечение хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта в зависимости от степени тяжести.
3. *Дата внедрения:* сентябрь 1999 года.
4. *Основные показатели, характеризующие результаты внедрения мероприятий:* Наблюдается удлинение периодов ремиссий в течение двух лет наблюдения.
5. *Медико-социальный эффект от внедрения:* Будет улучшено качество лечения хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта.

Ответственные за внедрение:
доцент по учебно-методической
работе кафедры тер. стоматологии
УГМА, к.м.н.

Т.М. Еловицова

Автор внедрения

Н.В. Грачева



Типовая форма Р №10
Ректор Уральской государственной
медицинской академии

/академик РАЕН, профессор
А.П. Ястребов /

« 6 » сентября 1999 г.

АКТ

**внедрения практических результатов научно-исследовательской работы
Грачевой Н.В. «Клиника, диагностика и лечение хронического кандидоза
слизистой оболочки полости рта» в учебно-педагогическую деятельность.**

1. *Наименование объекта, на котором внедрены мероприятия:* Кафедра ортопедической стоматологии Уральской государственной медицинской академии.
2. *Краткое описание и преимущества внедренных мероприятий:* Рекомендовано лечение хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта в зависимости от степени тяжести.
3. *Дата внедрения:* сентябрь 1999 г.
4. *Основные показатели, характеризующие результаты внедрения мероприятий:* Наблюдается удлинение периодов ремиссий в течение двух лет наблюдения.
5. *Медико-социальный эффект от внедрения:* Будет улучшено качество лечения хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта.

Ответственные за внедрение:

Ассистент кафедры
ортопедической стоматологии,
ответствен. за учебно-методическую
работу

Автор внедрения

И.Ю. Гринькова
Н.В. Грачева

И.Ю. Гринькова

Н.В. Грачева