

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНЗДРАВА РОССИИ**

На правах рукописи

УДК: 616.314-76:615.462

ДЗГОЕВА ДИАНА КАЗБЕКОВНА

**ОЗОНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КАНДИДОЗА
СОПР В АСПЕКТЕ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ**

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.14 — Стоматология

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент

заведующий кафедрой стоматологии № 3

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская
государственная

медицинская академия»

Золоев Родион Владимирович

Научный консультант: доктор медицинских наук,

профессор, заведующий кафедрой
терапевтической

стоматологии ГБОУ ВПО «Ставропольская

государственная медицинская академия»

Караков Карен Григорьевич

Оглавление

Список сокращений.....	Ошибка! Закладка не определена.
Введение.....	Ошибка! Закладка не определена.
ГЛАВА I.....	Ошибка! Закладка не определена.
Обзор литературы.....	Ошибка! Закладка не определена.
1. Краткая характеристика основных проблем диагностики и лечения орального кандидоза.....	Ошибка! Закладка не определена.
2. Виды кандидоза полости рта.....	Ошибка! Закладка не определена.
3. Факторы риска развития кандидоза СОПР.....	Ошибка! Закладка не определена.
4. Лечение кандидоза слизистой оболочки полости рта.....	Ошибка! Закладка не определена.
5. Физико-химические свойства озона.....	Ошибка! Закладка не определена.
6. Влияние озона на организм человека и механизмы его лечебного действия.....	Ошибка! Закладка не определена.
7. Применение озонотерапии в стоматологии.....	Ошибка! Закладка не определена.
ГЛАВА II.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.1. Объем и объект стоматологического обследования...	Ошибка! Закладка не определена.
2.2. Методика стоматологического обследования и регистрации данных	Ошибка! Закладка не определена.
2.2.1.Общеклиническое обследование пациентов....	Ошибка! Закладка не определена.
2.2.2.Специальные методы исследования.....	Ошибка! Закладка не определена.

- 2.3. Методика озонотерапии слизистой оболочки полости рта..... **Ошибка! Закладка не определена.**
- 2.4. Методика оценки качества жизни с помощью опросника ОНП-14
..... **Ошибка! Закладка не определена.**
- 2.5. Статистическая обработка данных .. **Ошибка! Закладка не определена.**
- ГЛАВА III..... **Ошибка! Закладка не определена.**
3. Результаты обследования пациентов. **Ошибка! Закладка не определена.**
- 3.1. Результаты клинического исследования пациентов..... **Ошибка! Закладка не определена.**
- 3.2. Данные лабораторной диагностики **Ошибка! Закладка не определена.**
- ГЛАВА IV..... **Ошибка! Закладка не определена.**
4. Исследование влияния озонотерапии на состояние полости рта у пациентов с кандидозом СОПР на раннем этапе..... **Ошибка! Закладка не определена.**
- 4.1. Динамика клинических симптомов на фоне озонотерапии и без нее
..... **Ошибка! Закладка не определена.**
- 4.2. Влияние медицинского озона на состояние локального иммунитета полости рта **Ошибка! Закладка не определена.**
- 4.3. Влияние озонотерапии на микрофлору СОПР. **Ошибка! Закладка не определена.**
- 4.4. Сравнительная эффективность лечения кандидоза СОПР с применением озонотерапии и традиционных методов лечения, оценка пролонгированного эффекта (6 месяцев)..... **Ошибка! Закладка не определена.**
- ГЛАВА V..... **Ошибка! Закладка не определена.**
5. Исследование качества жизни в основной и контрольной группе до и после лечения **Ошибка! Закладка не определена.**

ГЛАВА VI.....	87
6. Клинические примеры использования озонотерапии в лечении кандидоза СОПР	87
ГЛАВА VII	Ошибка! Закладка не определена.
Заключение.....	Ошибка! Закладка не определена.
Выводы.....	Ошибка! Закладка не определена.
Практические рекомендации.....	Ошибка! Закладка не определена.
Список литературы:.....	Ошибка! Закладка не определена.

Список сокращений

а/б - эффект – антибактериальный эффект

АОС– антиоксидантная система

АФК– активные формы кислорода

ВАК РФ– Высшая аттестационная комиссия Российской Федерации

ВИЧ– вирус иммунодефицита человека

ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав;

ВОЗ– Всемирная Организация здравоохранения

ЗЧА — зубочелюстные аномалии

ГБ– гипертоническая болезнь

ГКС– глюко-кортико стероиды

ЖКТ– желудочно-кишечный тракт

иХЛ– иммуно-хемилюминесценция

КОЕ– колониеобразующая единица

Ксб– коэффициент сбалансированности факторов местного иммунитета

ЛП– липопротеины

ЛС– лекарственные средства

лХЛ – люминолзависимая хемилюминесценция

МКБ-10– Международная классификация болезней

МПО – миелопероксидаза

мРНК– матричная рибонуклеиновая кислота

НВ - гепатит В

НГ – нейтрофильных гранулоцитов

ПОЛ– перекисное окисление липидов

ПЦР– полимеразная цепная реакция

РФ – Российская Федерация

СД– сахарный диабет

ССС – сердечно – сосудистая система

СОГМА– Северо-Осетинская государственная медицинская академия

СОПР – слизистая оболочка полости рта;

СПИД– синдром приобретенного иммунодефицита человека

сХЛ – спонтанной хемиллюминесценции

США– Соединенные Штаты Америки

УФ– ультрафиолет

ФР – физиологический раствор

ХЛ– хемиллюминесценция

АВС-транспортеры –

CDR – Candida drug resistance

CPITN– community periodontal index of treatment needs

ЕРР – электронный парамагнитный резонанс

Ig G–иммуноглобулин класса G

Ig A–иммуноглобулин классаA

MDR1– multidrug resistance 1

MF-транспортеры –

ОНIP-14– Oral Health Impact Profile-14

ВВЕДЕНИЕ

Состояние вопроса

Инфекционные заболевания полости рта и глотки (фарингит, глоссит, стоматит и гингивит) — одна из наиболее частых причин обращения пациентов к участковым терапевтам, оториноларингологам, педиатрам. Учитывая, что данный вид патологии наиболее распространен среди людей молодого, трудоспособного возраста и детей, поиск оптимальных средств и методов лечения является актуальным.

Более того, среди актуальных проблем современной стоматологии заболевания слизистых оболочек, в том числе вызванных условно-патогенной флорой (Ронь Г.И., 2007; Дмитриева Л.А., 2002; Каргальцева Н.М., 2001; Negroni M., 2002), занимают одно из ведущих мест (Прокопенко В.Д. и др., 2002). Среди них заболеваемость оральным кандидозом превалирует и не имеет тенденции к снижению (Серикова О.В., 2006; Недосеко В.Б., 2002; Леонтьев В. К., 2002; Williams D.W., 2000). Встречаемость кандидоза СОПР у пожилых и курильщиков достигает 24 и 38% соответственно (Guggenheimer J., Moore P., 2000). У больных сахарным диабетом, по данным отечественных ученых, этот показатель составляет 25,3 и 43,1% для истинного и латентного кандидоза соответственно (Злобина О.А., Рединова Т.Л., 2001), по другим данным — 67%. Особенно уязвимой группой пациентов для данной патологии являются беременные (Кравченко О.В., 2006; Valimma H. et al., 2004; Струкова Р.Л., 2004). Также большую группу риска составляют онкологические больные (Wahlin Y.B., 1988). Достоверных данных по кандидозу СОПР в РСО-Алания недостаточно.

На сегодняшний день основной метод лечения кандидоза СОПР — антибиотикотерапия, как местная, так и общая. Известно, что данный метод имеет определенные ограничения.

В настоящее время становятся все более востребованными современные методы щадящей санации полости рта, основанные на улучшении физиологических показателей.

В связи с этим особую актуальность приобретает метод озонотерапии, преимуществами которого являются:

- относительная простота применения;
- широкий диапазон терапевтического действия;
- антибактериальный эффект, сравнимый с антибиотикотерапией (Безрукова И.В., Грудянов А.И., 2002);
- отсутствие формирования резистентности и побочных эффектов;
- противовоспалительный потенциал (Безрукова И.В., 2002);
- антигипоксический, дезинтоксикационный, иммунокорректирующий эффект;
- отсутствие канцерогенных свойств (Перетягин С.П., 1991; Контрощикова К.Н., 2003; Гречканев Г.О., 1995; Voci V. et al., 1996).

Тем не менее имеется недостаточное количество данных по эффективности и особенностям применения озонотерапии в зависимости от основной/фоновой патологии, общего состояния организма и стоматологического статуса.

Цель исследования

Цель исследования — обоснование использования озono-воздушной смеси в комплексном лечении больных кандидозом СОПР, изучение механизмов и оценка клинической эффективности лечения кандидоза СОПР.

Задачи исследования

1. Провести лечение кандидоза слизистой оболочки полости рта с использованием озона в основной группе.

2. Изучить влияние медицинского озона на состояние локального иммунитета полости рта.
3. Выявить особенность влияния озонотерапии на микрофлору СОПР.
4. Сопоставить эффективность лечения кандидоза СОПР с применением озона и с использованием традиционных методов.
5. Провести социологическое исследование качества жизни в основной и контрольной группе до и после лечения
6. Разработать рекомендации по клиническому использованию озона при лечении указанной патологии.

Новизна исследования

На основе клинических и лабораторных наблюдений за грибковым поражением слизистой оболочки полости рта и за влиянием озона при лечении кандидоза получены новые данные об эффекте озонотерапии, а также разработан комплекс рекомендаций по рациональному применению данного вида терапии в лечении кандидоза СОПР.

Практическая значимость

Применение озонотерапии в качестве методики терапии кандидоза СОПР позволит существенно повысить эффективность лечения, снизит лекарственную нагрузку на пациентов, что, в свою очередь, позволит добиться повышения экономической эффективности лечения.

Апробация материалов диссертации

Апробация диссертации состоялась 28.06.2013 г. на межкафедральном совещании кафедр пропедевтики стоматологических заболеваний с курсом стоматологии ФПДО, ортопедической и терапевтической стоматологии, хирургической стоматологии и стоматологии детского возраста ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую работу стоматологической клиники ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 — в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Личное участие автора

Автор провела лечение 86 пациентов, а также сделала лонгитюдный анализ эффективности лечения, влияния на качество жизни и статистический анализ в основной и контрольной группе.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 115 страницах, иллюстрирована 11 таблицами и 36 рисунками и состоит из введения, трех глав: обзор литературы, материалы и методы исследований, а также из результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы включает 132 источник, из них 19 отечественных.

ГЛАВА I

Обзор литературы

1. Краткая характеристика основных проблем диагностики и лечения орального кандидоза

В настоящее время распространенность грибковых инфекций слизистых оболочек продолжает расти. Данная тенденция связана с появлением новых технологий лечения, повышающих выживаемость пациентов с иммунодефицитными состояниями, а также с использованием широкого спектра инвазивных процедур и сильнодействующих антибиотиков (Fridkin S.K., Jarvis W.R., 1996; Richardson M.D., 2005; Hobson R.P., 2003; Banerjee S.N. et al., 1991; Pfaller et al., 1998). Большинство микозов вызвано дрожжеподобными грибами рода *Candida*, которые в том числе являются причиной множества нозокомиальных инфекций (CDC, 2001; Eggimann et al., 2003; Ruhnke, 2006). Рост числа кандидозов, вызванных другими видами — *Candida glabrata* и *Candida parapsilosis*, — связан в основном с широким использованием антифунгинальной терапии в профилактических и терапевтических целях (Fridkin, Jarvis, 1996; Ruhnke, 2006; Richardson, 2005). Кандидоз полости рта — один из наиболее распространенных видов патологий, вызываемый грибами рода *Candida*, особенно у новорожденных, лиц старшего возраста и ВИЧ-инфицированных. Инфекционным агентом при данной патологии наиболее часто выступает *C. albicans*, а также и другие виды, такие, как *C. glabrata*, *Candida tropicalis*, *C. parapsilosis*, *Candida krusei* и *Candida dubliniensis* (Akpan, Morgan, 2002; Coogan et al., 2006; Thompson et al., 2010). Факторами риска развития кандидоза слизистых оболочек выступают патогенные характеристики грибов, такие, как способность к адгезии к СОПР, формирование гиф и связывание фибронектина, а также состояние ротовой полости/хозяина (использование протезов, функциональная недостаточность слюнных желез, старческий возраст, прием антибиотиков и наличие фоновых хронических заболеваний) (Akpan, Morgan, 2002; Fanello et al., 2006).

Лечение кандидоза полости рта основано на гигиенических процедурах и использовании антифунгинальных агентов. При этом прогноз выздоровления в целом благоприятен, но неверно поставленный диагноз, нерациональное использование терапевтических средств или неправильное назначение лечения, а также персистенция факторов риска определяют развитие рекуррентной инфекции (Акрап, Morgan, 2002). Эпизоды повторного кандидоза у иммунокомпрометированных пациентов определяются характеристиками клеток эпителия полости рта, а также генотипическими и фенотипическими перестройками клеток гриба, особенно включенных в состав биопленок (Samaranayake et al., 2001; Samaranayake et al., 2003; Thompson et al., 2010).

На полторы сотни известных видов *Candida* приходится около 20 видов возбудителей кандидоза. Из них наиболее часто у больных выделяют восемь видов, лидируют четыре — *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*. Кандидоз полости рта (код МКБ-10: В37.0) в большинстве случаев вызывает *C.albicans*. Этот вид возбудителя обнаруживается в полости рта у около 60% здоровых взрослых, чаще у женщин и курящих мужчин. Другие виды кандид составляют от 10 до 20% всех случаев орального кандидоза. На втором месте находится *C.glabrata*, особенно у пожилых пациентов. Реже встречаются *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* (последняя выявляется у почти 50% грудных детей-кандидоносителей). При кандидозе полости рта у ВИЧ-инфицированных, больных сахарным диабетом и онкологических больных чаще появляются редкие виды кандид — *C.sake*, *C.rugosa* и др. (Левончук Е.А., 2006).

Candida spp. растут быстро, в среднем за 48 ч, и дают типичные гладкие, светлые дрожжевые колонии. При изучении первичной культуры под микроскопом установить вид выделенного возбудителя трудно. Все виды *Candida* — это дрожжевые грибы, существующие преимущественно в форме почкующихся клеток. При этом многие образуют псевдомицелий — вытянутые, а не округлые видоизмененные дрожжевые клетки. От настоящего мицелия они отличаются тем, что не имеют истинных

перегородок — септ. В месте перегородки псевдогрибы сужены, здесь же обычно имеются скопления почкующихся клеток. *C. albicans* — единственный в роде *Candida* вид, способный к образованию истинного мицелия и хламидоконидий. Часть видов *Candida* не образует и псевдомицелия, а только почкующиеся клетки (например, *C. glabrata*) (Левончук Е.А., 2006).

У грибов имеется два типа резистентности: врожденная, как, например, у *C. krusei* к флуконазолу, а также приобретенная после антифунгинального лечения, как было показано для *C. albicans* у ВИЧ-инфицированных при лечении азолами (Yang, Lo, 2001).

Устойчивость к терапии определяется различными механизмами и в некоторых случаях совокупностью нескольких механизмов. Так, резистентность к азоловым антибиотикам может определяться избыточной продукцией, изменением или замещением ферментов группы цитохром P450. С другой стороны, азол может быть поврежден, исключен или заблокирован клеткой (Yang, Lo, 2001; Sanglard, Odds, 2002). Способность клетки исключать азол из цитоплазмы основана на активности белков-переносчиков двух семей: суперсемейства ABC-транспортеров и суперсемейства MF-белков. Гены резистентности к ЛС у *Candida* (*CDR, Candida drug resistance*) кодируют белки суперсемейства ABC-транспортеров. Установлено, что присутствие CDR мРНК в цитоплазме гриба коррелирует с резистентностью к азолам. Специфические аллели генов, кодирующих белки суперсемейства MF, а именно MDR1 (*multidrug resistance 1*), отвечают за резистентность грибов вида *C. albicans* к флуконазолу (Yang, Lo, 2001).

Учитывая сказанное, представляется несомненной необходимость исследования восприимчивости грибов к антимикотикам при планировании терапии. Тем не менее данный анализ на сегодняшний день проводится реже, чем для выбора антимикробного средства, несмотря на то что резистентность микозов к терапии можно предотвратить только путем выбора адекватного вида лечения.

Для контроля осложненных грибковых инфекций авторы подчеркивают необходимость быстрого определения штаммов, корректной оценки полученных данных, а также комплексной оценки сопутствующих течению микоза факторов. Если данный анализ не проводился на этапе постановки первичного диагноза, необходимо исследовать механизмы резистентности микроорганизмов, не отвечающих на терапию, для дальнейшей направленной терапии (Rex, Pfaller, 2002).

В настоящее время существует много молекулярных технологий, направленных на исследование генома грибов рода *Candida*, одни из них основаны на методе ПЦР, другие — на методе культивирования штаммов для дальнейшего анализа отдельных колоний. Данные методики могут быть также использованы при исследовании механизмов резистентности данных микроорганизмов (López-Ribot et al., 2000). Различные модификации данных методик широко используются для достижения различных целей, в том числе в эпидемиологических исследованиях (Vasquez et al., 1991; Chen et al., 2005).

Тем не менее, несмотря на подтвержденную эффективность, данные методики до сих пор не стандартизированы и являются достаточно дорогостоящими и сложными в использовании.

Таким образом, масштаб проблемы грибкового поражения слизистых оболочек в современном мире очевиден. Учитывая проблему резистентности микроорганизмов, лекарственная терапия микозов без уточнения индивидуальной восприимчивости штаммов представляется серьезной проблемой и может способствовать развитию рекуррентной инфекции. С другой стороны исследование индивидуальной восприимчивости штаммов также имеет ряд методологических несовершенств, что затрудняет подбор оптимального препарата.

2. Виды кандидоза полости рта.

Наиболее частые проявления кандидоза СОПР — это хейлит, гингивит, глоссит и стоматит (Campisi G. et al., 2002).

Для стоматита типичны такие внешние проявления, как гиперемия, умеренная отечность языка, наличие белого творожистого легко снимающегося налета на слизистых оболочках щек, мягкого нёба, языка, внутренней поверхности губ. Под налетом часто обнаруживаются эрозивные поверхности. Субъективно отмечаются сухость во рту, ощущение жжения и болезненность мягких тканей полости рта, боль в горле при глотании.

Глоссит характеризуется такими симптомами, как складчатый язык, белесоватый налет на спинке языка и по его бокам, сглаженность или атрофия сосочков (Bedini A. et al., 2006).

Для гингивита характерны покраснение слизистой оболочки десен и ее разрыхление, а также боль при приеме пищи.

При кандидозном хейлите поражается красная кайма и внутренняя слизистая оболочка губ. Наиболее часто встречается эрозивная форма с характерными эрозиями в углах рта, радиарными трещинами на губах и застойной отечностью тканей. Кандидозный хейлит часто протекает с множественными обострениями и характеризуется длительным течением и устойчивостью к проводимой терапии (Норе С.К., Wilson M., 2003). При этом может формироваться микрохейлит губ, по поводу которого больные нередко не обращаются к врачу.

3. Факторы риска развития кандидоза СОПР

Способность *Candida* присоединяться к тканевой поверхности — необходимое условие для успешного комменсализма, а также активного присутствия во время инфекции. В полости рта удаление слабо прикрепленных грибов рода *Candida* за счет физического промывания слюной или за счет отшелушивания эпителиальных клеток с поверхности слизистых оболочек служат важными факторами в защите организма против чрезмерно быстрого роста грибов рода *Candida*. Таким образом, возросшая толерантность грибов рода *Candida* к описанным выше факторам защиты организма может трактоваться как фактор вирулентности.

Адгезия данных микроорганизмов к эпителиальным клеткам человека осуществляется через слабые обратимые взаимодействия, включающие гидрофобные и электростатические силы (Cotter G., Kavanagh K., 2000). Данные силы определены средой ротовой полости, тем не менее, исследования показали, что гидрофобность клеточной поверхности в большей степени определяет вирулентность штамма (Hazen K.C., 1989).

Специфическое взаимодействие между *Candida* и рецепторами клеток хозяина обеспечивается сильной ковалентной связью. За синтез гликопротеинов, участвующих в клеточной адгезии *C. albicans*, отвечают гены семьи ALS (Hoyer L.L., 2001) и HWP1 (Staab J.F. et al., 1999). Кроме того, взаимодействие *C. albicans* с бактериями ротовой полости может способствовать формированию биопленки на протезах и зубном налете (Silverman R.J. et al., 2010).

Биопленку можно определить как микробный пул, который часто (но не всегда) прикреплен к твердой поверхности. Микроорганизмы биопленки заключены в экстраклеточный полисахаридный матрикс, который ими же и синтезируется.

Грибы рода *Candida* успешно формируют биопленки (Ramage G. et al., 2006; Silva S. et al., 2010), что связано как с повышенной экспрессией факторов вирулентности (Rajendran R. et al., 2010), так и со сниженной чувствительностью к антимикробным агентам (Nett J.E. et al., 2010). Пленки грибов рода *Candida* образуются на многих медицинских, в том числе протезных, поверхностях (Crump J.A. et al., 2006).

Кандидоз полости рта — распространенная оппортунистическая инфекция. Предрасположенность к колонизации полости рта грибами рода *Candida* возрастает с такими состояниями, как ксеростомия (Radfar L. et al., 2003), иммунодефицит (Gulec A.T. et al., 2003; Aguirre-Urizar J.M. et al., 2004; Campisi G. et al., 2002; Margiotta V. et al., 1999; Soysa N.S., Saramanayake L.P., 2004), ношение зубных протезов (Lyon J.P. et al., 2006; Gumru B. et al., 2006) и табакокурение (Soysa N.S., Ellepola A.N., 2005). Кроме того, установлено,

что углеводная диета (Pizzo G. et al., 2000; Jin Y. et al., 2004) и сахарный диабет (Manfredi M. et al., 2004; Belazi M. et al., 2005; Manfredi M. et al., 2006) предрасполагают к кандидозу СОПР.

С увеличением продолжительности жизни предполагается увеличение подверженности населения кандидозу, также и в силу расширения использования ЛС в целом (Tanida T. et al., 2001, 2003). Так, в развитых странах растет распространенность сахарного диабета (СД) и гипертонической болезни (ГБ), и 88% людей старше 65 лет принимают сразу несколько лекарственных средств (ЛС). Также растет количество людей, принимающих иммуносупрессорную терапию (Greenberg M.S., 2005). В сложившейся ситуации авторы видят необходимость определения группы риска развития кандидоза СОПР для разработки адекватной программы профилактики.

В настоящий момент существует множество моделей поиска факторов риска развития кандидоза СОПР, и вопрос выбора методики стоит достаточно остро. Так, классические методы статистического анализа имеют свои ограничения (Ellepola A.N., Samaranyake L.P., 2000; Pankhurst C.L., 2006; Arkell S., Shinnick A., 2003; Akpan A., Morgan R., 2002; Sherman R.G. et al., 2002; Samaranyake Y.H., Samaranyake L.P., 2001). С другой стороны, анализ нелинейных связей и комплексных взаимодействий крайне сложен (Grossi E., 2006).

С помощью традиционного статистического анализа установлено, что факторами предрасположенности, а также хронизации данной инфекции являются: возраст, курение, ксеростомия или гипосаливация, ношение зубных протезов, прием антибиотиков, заболевания эндокринной системы, иммунодефицитные состояния и малигнизация (Ellepola A.N., Samaranyake L.P., 2000; Pankhurst C.L., 2006; Arkell S., Shinnick A., 2003; Akpan A., Morgan R., 2002; Sherman R.G. et al., 2002; Samaranyake Y.H., Samaranyake L.P. et al. 2001).

С использованием более продвинутых математических методик установлено, что количественные и качественные изменения состава слюны

играют ведущую роль в развитии кандидоза полости рта (Soysa N.S. et al., 2004; Torres S.R. et al., 2003; Worthington H. et al., 2007). Слюна содержит разнообразные противогрибковые агенты, такие, как трансферрин, лактоферрин, секреторный иммуноглобулин А и др.

Уровень слюнообразования постепенно уменьшается с возрастом, что связано со старческой гипофункцией слюнных желез, вследствие хронических состояний, а также приема ЛС (Tanida T. et al., 2001). Более 400 видов ЛС могут привести к ксеростомии или гипофункции слюнных желез (Sreebny L.M. et al., 1992; Sreebny L.M., Schwartz S.S., 1997), особенно у людей пожилого возраста (Atkinson J.C., Fox P.C., 1992; Meurman J.H., Namalainен P., 2006).

Уход за протезом также является важным фактором угрозы развития кандидоза полости рта (Ramage G. et al., 2004; Sakki T.K. et al., 1997). Микрофлора, способствующая развитию протезного стоматита, содержит как бактерии, так и грибы рода *Candida* (Lyon J.P. et al., 2006; Lamfon H. et al., 2005). Учитывая, что большинство пациентов пожилого возраста часто пренебрегают гигиеной зубного протеза, многие исследователи относят зубные протезы к резервуару грибковой инфекции (Kulak-Ozkan Y. et al., 2002; Marchini L. et al., 2004), поэтому отнесение факта ношения зубных протезов к риску развития кандидоза становится неудивительным.

4. Лечение кандидоза слизистой оболочки полости рта

Преимущество в лечении кандидоза полости рта отдается элиминации всех установленных предрасполагающих факторов. Сбор наиболее полной истории болезни, таким образом, — важнейший этап в лечебном процессе.

Рекомендации по улучшению гигиены полости рта и, соответственно, чистке зубного протеза включают регулярное и частое использование чистящих средств с антигрибковыми свойствами, такими, как 1% препараты гипохлорита натрия.

При наличии металлических частей в конструкции протеза рекомендуется использовать хлоргексидин (0,2%), для предотвращения изменения цвета

протеза, но необходимо учитывать, что есть данные о том, что хлоргексидин также может вызывать изменение цвета зубов и слизистых оболочек (Mohammadi Z., Abbott P.V., 2009).

В случае когда нет возможности элиминировать этиологический фактор развития кандидоза полости рта, например при лейкемии или СПИДе, на первый план выходит направленная антигрибковая терапия.

Как физическая, так и химическая эрадикация грибов рода *Candida* в ротовой полости достигается достаточной гигиеной полости рта, которая включает чистку зубной щеткой и использование антимикробных ополаскивателей. При этом отмечается, что использование электрической зубной щетки может быть гораздо более эффективным в плане удаления биопленки по сравнению с обычной щеткой (Hope S.K., Wilson M., 2003). Что касается ополаскивателей, то для антимикотической активности в них добавляют такие активные вещества, как триклозан, хлоргексидина биглюконат и эфирные масла. Также они могут содержать натуральные экстракты растений, такие, как тимол, эвкалипта экстракт и биофлавоноиды. Установлено, что данные растительные ингредиенты имеют прямое антикандидозное действие *in vitro* через разрушение клеточной мембраны и подавления ферментов гриба (Filoche S.K. et al., 2005; Fine D.H., 1988).

Если сравнивать антифунгинальные препараты с антибактериальными, то их количество гораздо меньше, что связано, во-первых, с относительно меньшей историей развития данной области фармакологии, а во-вторых, с тем, что грибы, в отличие от бактерий, являются эукариотическими организмами, и, соответственно, многие клеточные звенья, на которые можно было бы воздействовать, у них идентичны с таковыми в организме хозяина.

В лечении кандидоза наиболее часто используются два класса антимикотических средств: полиены и азолы. Отличие состоит в клеточной мишени, на которую направлено действие препарата.

К полиеновым антибиотикам относятся амфотерицин В, нистатин и др. Действие данных препаратов направлено на прямое связывание с эргостеролом, который найден в мембранах клеток микроорганизма. Данный процесс приводит к вытеканию цитоплазмы из клетки и ее разрушению (Sanglard D., Bille J., 2002). У млекопитающих эквивалент эргостерола грибов — холестерол, аффинность которого к полиенам гораздо ниже, что определяет относительную нетоксичность препарата для организма человека. Тем не менее более высокие концентрации полиенов являются токсичными для человека. Использование полиеновых антибиотиков ограничено плохой абсорбцией в кишечнике, и, таким образом, основным методом их применения служит аппликация на пораженную поверхность слизистой оболочки таблеток или суспензий. Полиеновые антибиотики часто используются при лечении хронического эритематозного кандидоза. Так, амфотерицин-В часто используется для лечения упорного кандидоза полости рта у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.

В отличие от полиеновых антибиотиков азоловые препараты больше фунгистатические, чем фунгицидные (Andes D., 2003). Механизм воздействия заключается в ингибировании цитохром Р450-зависимого фермента, вовлеченного в синтез эргостерола. Данный процесс характеризуется замедлением клеточного роста и нарушением проницаемости клеточной мембраны. Поскольку данный вид ЛС обладает лишь статическим эффектом, терапия в этом случае должна сопровождаться элиминированием предрасполагающих факторов в организме хозяина/человека. Для лечения кандидоза полости рта наиболее часто используются флуконазол и итраконазол, данные ЛС хорошо всасываются в ЖКТ, и, следовательно, пероральное применение данных препаратов высокоэффективно (Nimmi M. et al., 2010). Более того, флуконазол в высоких дозах секретируется со слюной и, таким образом, является наиболее подходящим для лечения орального кандидоза (Force R.W., Nahata M.C., 1995).

К сожалению, в последнее время наблюдается рост резистентности грибов рода *Candida* к азоловым антибиотикам, что можно объяснить несколькими механизмами. К ним относятся: увеличение продукции цитохром Р450-зависимого фермента, изменение структуры данного фермента, что делает его менее восприимчивым к азолам, удаление азолов из клетки с использованием белковых помп, а также включение стеролов, альтернативных эргостеролу, в клеточную мембрану микроорганизмов (White T.C. et al., 2002). Имеются данные, что некоторые виды гриба рода *Candida* изначально более устойчивы к азоловым антибиотикам, чем другие виды. Например, 35 и 75% штаммов вида *C. glabrata* и *C. krusei* соответственно резистентны к флуконазолу, что способствует росту роли данных видов грибов в современных микозах человека (Redding S.W. et al., 2000; Krcmery V., Barnes A.J., 2002).

Относительно недавно как альтернатива азолам и полиеновым антибиотикам появился новый класс антифунгинальных препаратов — эхинокандины (Bal A.M., 2010). Действие эхинокандинов направлено на подавление активности D-глюкансинтазы, фермента, который необходим для строительства стенки клетки гриба. Этот фермент отсутствует у человека и у других млекопитающих, следовательно, эхинокандины для них нетоксичны. Способ применения эхинокандинов, таких, как каспофунгин, микафунгин и другие, ограничен большой молекулярной массой и является парентеральным.

Успешное лечение кандидоза затруднено также наличием биопленки. Биопленки грибов рода *Candida* проявляют более высокую толерантность к механической и химической элиминации. Для борьбы с этим используется несколько стратегий: во избежание адгезии *Candida* к поверхности протеза используется технология его покрытия с помощью различных антифунгинальных агентов (Chandra J. et al., 2005; Price C.L. et al., 2005; Pusateri C.R. et al., 2009; Redding S. et al., 2009), использование агентов, вызывающих распад биопленки (Ramage G. et al., 2002), также используются

пробиотики, которые вызывают дополнительное воздействие на колонию грибов рода *Candida* внутри ротовой полости и увеличивают показатели локального иммунитета (Meurman J.H., 2005; Van der Mei H.C. et al., 2000; Hatakka K. et al., 2007).

Таким образом, кандидоз полости рта — комплексная проблема на различных этапах ведения пациента, и современные методы терапии кандидоза СОПР, учитывая сказанное выше, нуждаются в дальнейшей оптимизации и в привлечении дополнительных методов воздействия.

5. Физико – химические свойства озона

Слово озон происходит от греческого «*ozein*», что значит ароматный. Озон (так же известный, как трехатомный кислород) является аллотропной модификацией кислорода, в природе выделяющийся в атмосфере под воздействием электрических разрядов молний, также под воздействием ультрафиолета. Озон — часть атмосферы земли (New York: Barnes & Noble, Inc, 1968).

Озон имеет свойство задерживать повреждающее ультрафиолетовое излучение, которое находится в световом спектре излучения солнца. Физические свойства озона: голубой опалесцирующий газ, сжижающийся под воздействием очень низких температур.

Озон нестабилен и быстро превращается в двухатомный газ и свободный кислород. Благодаря своему свойству высвободить активный кислород, озон используется в медицине как бактерицидное, фунгицидное противовирусное и гемостатическое средство (Garg R., Tandon S., 2009). Медицинский озон производят из чистого медицинского кислорода, для этого используются специальные устройства, обеспечивающие электрический разряд в атмосфере кислорода.

Медицинский озон — это смесь чистого кислорода и чистого озона в пропорции 0,05–5% озона к 95–99,95% кислорода. Из-за нестабильности молекулы озона медицинский озон должен изготавливаться непосредственно перед использованием. Менее чем через 1 ч после приготовления в озонкислородной смеси половина озона превращается в кислород. Как результат — невозможность хранения озона в течение длительного времени. Для предотвращения распада озона его могут смешивать с жидкостями.

6. Влияние озона на организм человека и механизмы его лечебного действия.

В стоматологии аппликации озона применяются в силу его физико-химических свойств. Известен ряд воздействий озона на организм человека, к ним относятся: иммуностабилизирующее и анальгезирующее действие, антигипоксическое и детоксицирующее, биоэнергетическое и биосинтетическое (активация метаболизма углеводов, белков, жиров) и другие действия (Seidler V., Linetskiy I., Hubalkova H., 2008).

Антимикробный эффект. Озон оказывает разрушающее воздействие на бактерии, грибы и вирусы. Данное воздействие на бактерии осуществляется за счет разрушения цитоплазматических мембран в процессе озонирования двойных связей, а также за счет озон-индуцированного изменения внутриклеточных органелл. Данное воздействие неспецифическое и селективно для микробных клеток, данный процесс не затрагивает клетки тела человека из-за их высокой антиоксидативной активности. Озон очень эффективен в плане воздействия на антибиотикорезистивные штаммы микроорганизмов. Антимикробная активность возрастает в жидкой среде при кислом рН. При вирусной инфекции воздействие озона обеспечивается благодаря интолерантности инфицированных клеток к пероксидам и изменению активности обратной транскриптазы, которая участвует в синтезе вирусных белков (Seidler V., Linetskiy I., Hubalkova H., 2008).

Будучи очень сильным оксидантом, он соединяется с биомолекулами, содержащими цистерин, цистеин, метионин, гистидин (все они компоненты

мембран бактериальных клеток), основной мишенью в данном случае являются тиоловые группы аминокислот.

Исследования показали, что аппликация озона на несколько секунд останавливает все жизненные функции бактерии, при этом у микроорганизмов отсутствуют ресурсы борьбы с данным видом воздействия. Грамположительные бактерии более чувствительны к воздействию озона, чем грамотрицательные. Среди кариесогенных бактерий *Streptococcus mutans* и *Streptococcus sobrinus* наиболее чувствительны к воздействию озона. Озон легко реагирует с полиненасыщенными жирными кислотами, которые выделяются на поверхности бактериальной оболочки. Озон также реагирует с другими составляющими бактериальной стенки (Teresa B., Wolanska E., Cieszko-Buk M., 2008).

Что касается высоких концентраций озона, то при них озон в тысячу раз превосходит другие антибактериальные агенты. В концентрации, используемой при лечении, — 25 мг/мл газа озон эффективно убивает бактерии, грибы, вирусы и паразитов (Mollica P., Harris R., 2010). Одна молекула озона по своему воздействию эквивалентна от 3000 до 10 000 молекул хлорина и убивает патогенные микроорганизмы в 3500 раз быстрее (Mollica P., Harris R., 2010). Исследования показали, что за 10 с озон убивает 99,9% грибов, бактерий и вирусов (Ozone dental therapy, 2010).

Из-за своих исключительных бактерицидных свойств и высокой окислительной способности озон все чаще используется при очистке питьевой и хозяйственной воды. Часть озона реагирует непосредственно с растворенными в воде веществами. Данные прямые реакции озона протекают медленно и избирательно. Часть озона распадается.

Озон также используется в некоторых окислительных реакциях в органической химии, где окислительные характеристики озона можно использовать для взаимодействия с веществами, которые с трудом окисляются. Во всех случаях необходим постоянный аналитический контроль озона в рабочем помещении.

Свободные радикалы, возникающие при распаде озона

При распаде озона в водном растворе возникают гидроксильные (-OH^\bullet) и пероксидные ($\text{-O}^2\sim$) радикалы, которые очень реактивны, поэтому продолжительность их жизни кратковременна. Они окисляют неорганические и органические вещества. УФ-излучение ускоряет распад озона и последующие реакции возникших радикалов. Данная комбинация делает возможным расщепление высокотоксичных полихлорированных бифенилов EPR-спектроскопия.

Озон является диамагнитным, но продукты его распада — гидроксильные (-OH^\bullet) и пероксидные ($\text{-O}^2\sim$) радикалы — парамагнитные, поэтому существует возможность их идентифицировать и измерить концентрацию методом электронного парамагнитного (спинового) резонанса, EPR (ESR). В основе метода использование ловушек радикалов (spin traps): при контакте кратковременно активного радикала с ловушкой возникает «взрослая особь» (adult), продолжительность жизни которой возрастает на период более 40 мин, что позволяет измерить концентрацию adults, идентифицировать и наблюдать за этими радикалами. Метод позволяет изучить свободные радикалы в газообразном, жидком или твердом состоянии, а также их структуру.

Для измерений с использованием EPR-спектроскопии необходим образец минимального объема 0,3 мл для веществ, находящихся в газообразном и жидком состоянии, или приблизительно 50 мг — для твердых веществ. Данный метод не является деструктивным, поэтому образец после измерений может быть использован для других целей.

В медицине метод EPR-спектроскопии активно используется: для идентификации опухолевых клеток, для контроля за ходом фотодинамической терапии рака кожи, изучения физиологических и нейрофизиологических процессов, регистрации содержания свободных радикалов в крови и тканях пациентов, наблюдения за развитием ишемии и реперфузии, для контроля свободных радикалов в лабораторных

исследованиях *in vivo* и т.д. Идентификация и обнаружение свободных радикалов в найденных зубах доисторических животных являются относительно точным методом определения возраста находки. Также по зубам лиц, подвергшихся радиоактивному облучению при ядерном взрыве или в случаях аварии на атомной станции, можно определить степень радиоактивного облучения.

Впервые озон был использован в медицине физиотерапевтом Альбертом Вольфом (Albert Wolf) в 1915 г. в Берлине при лечении кожных болезней. В годы Первой мировой войны немецкая армия использовала озон при лечении ранений и инфекций, полученных во время военных действий. Первое серьезное исследование об использовании озона в области медицины связано с именем немецкого дантиста Е.А. Фишера (Dr. E.A. Fischer), который использовал озонированную воду для дезинфекции. Впоследствии пациент дантиста Фишера, известный хирург доктор Пайр (Dr. Paug) использовал метод ректального введения озона при лечении язвенного колита.

Использование озона при лечении онкологических заболеваний связано с именами О. Варбурга (O. Warburg), В. Забле (W. Zable), П.Г. Сигера (P.G. Seeger), А. Варро (A. Varro) и Г. Веркмастера (H. Werkmeister).

Идея использования озона при лечении СПИДа принадлежит Хорсту Киефу (Dr. Horst Kief). На Международном конгрессе, посвященном ВИЧ-инфекции, в Стокгольме в 1988 г. доктор М. Гарпендале (Dr. M. Garpendale) из Госпиталя ветеранов г. Сан-Франциско впервые сообщил об открытии феномена инактивации вируса СПИДа под воздействием озона.

Первая публикация на тему озона вышла в 1991 г. В результате проведенных исследований были сделаны выводы, что для инактивации 99% вируса достаточно всего лишь 0,5 цг озона на 1 мл человеческой сыворотки, а для 100% ликвидации вируса необходима концентрация 4 цг/мл сыворотки, причем данная концентрация безвредна для здоровых клеток. Российский московский вирусологический институт подтвердил, что озон в концентрации 4 цг/мл сыворотки может применяться для лечения СПИДа.

Он разлагает культуру и разрушает частицы вируса в течение нескольких минут. Эффективность озона при лечении СПИДа, НВ и герпеса подтвердили канадская армия и исследования, проведенные в Америке, Японии и Германии.

Принцип применения озона в медицине заключается в использовании доз O_3 , в газообразном виде, в смеси с кислородом или водой, или маслами, насыщенными указанной смесью. Данные смеси активизируют иммунную и репаративную системы организма, а также улучшают функции кровяных телец. Кроме данного непрямого воздействия, озон еще уничтожает бактерии, вирусы и плесень, вызывая их окисление или распад.

Высокие концентрации и дозы озона оказывают токсичное воздействие, поэтому очень важно выбрать правильный способ его применения и дозирования. Выбор оптимальной концентрации и дозы является предметом многих современных исследований и одновременно объектом критики использования озона в медицине. Количество публикаций, посвященных озонотерапии, с каждым годом растет, и с этим связано также предложение и спрос на разные виды медицинских озонаторов, а также на аппараты для контроля концентрации и дозирования озона.

Токсичность озона хорошо известна, неоднократно исследовалась и описана в литературе. Она связана с образованием активных кислородных радикалов — суперокисный анион, гидроксильный радикал, синглетный кислород ($1O_2$), перекись водорода H_2O_2 и $HOCl$, которые разрушают мембраны клеток и их органелл.

Эпителий дыхательных путей реагирует на высокую концентрацию озона в три фазы. В первой фазе, непосредственно после воздействия, образуются перекиси и альдегиды, которые активируют внутриклеточные ферменты, продуцирующие воспалительные медиаторы и цитокины. Во второй фазе увеличивается активность нейтральных эндопептидаз, а в третьей, поздней, фазе происходит инфильтрация тканей эозинофилами и моноцитами.

Озон обладает также противоопухолевым действием, подавляя опухолевый метаболизм (Applied ozone systems, 2010).

Озон предупреждает повторную колонизацию микроорганизмов на 4–6 нед (Baysan A. et al., 2000; Holmes J., 2004).

Иммуностимулирующий эффект. Озон влияет на систему клеточного и гуморального иммунитета. Он стимулирует пролиферацию иммунокомпетентных клеток и синтез иммуноглобулинов. Он также активирует функцию макрофагов и увеличивает чувствительность микроорганизмов к фагоцитозу (Seidler V. et al., 2008). В ответ на такую активацию озоном иммунные клетки организма продуцируют специфические мессенджеры — цитокины. Эти молекулы, в свою очередь, активируют другие остальные клетки, запуская иммунный каскад, который способствует защите организма. Таким образом, аппликации озона крайне полезны для активации иммунитета у пациентов со сниженным иммунным статусом и (или) иммунным дефицитом (Seaverson K. et al., 2010). Озон провоцирует синтез биологически активных веществ, таких, как интерлейкины, лейкотриены и простагландины, которые играют ведущую роль в снижении процессов воспаления и заживления ран (Seidler V. et al., 2008). В высоких концентрациях озон обладает иммунодепрессивным действием, тогда как в низких концентрациях эффект противоположный (Teresa B. et al., 2008).

Антигипоксический эффект. Озон способствует подъему парциального давления кислорода в тканях и улучшает транспортировку кислорода кровью, что в результате приводит к изменению клеточного метаболизма — активации аэробных процессов (гликолиза, цикла Кребса, окислительных процессов жирных кислот) и использованию энергетических ресурсов. Повторяющиеся воздействия низких доз озона активируют ферменты: супероксиддисмутазу, каталазы, дегидрогеназу и глутатионпероксидазы. Данные соединения являются частью сложных ферментных систем, которые защищают организм от воздействия бескислородных активных радикалов. Озон также препятствует агрегации эритроцитов и увеличивает их контактную

поверхность для транспорта кислорода. Его способность стимулировать циркуляцию крови используется в лечении нарушения циркуляторной функции сердечно-сосудистой системы (ССС) (Seidler V. et al., 2008). Озон улучшает метаболизм воспаленных тканей путем увеличения их оксигенации и снижения местных воспалительных процессов. Изменяя свойства мембран эритроцитов и увеличивая их негативный заряд, озон влияет как на изменение структуры, так и на эластичность клетки. Это, в свою очередь, улучшает капиллярный кровоток. Увеличивая концентрацию 2,3-дифосфоглицерата, озон изменяет конфигурацию эритроцитов, что позволяет им передать кислород клеткам воспаленных тканей (Teresa B. et al., 2008).

Биосинтетический эффект. Озон активирует механизмы синтеза белков, увеличивает количество рибосом и митохондрий в клетках. Эти изменения в клетке объясняют подъем функциональной активности и потенциала регенерации тканей и органов (Seidler V. et al., 2008).

Озон вызывает секрецию вазодилататоров, таких, как NO, который отвечает за расширение артериол и венул (Seidler V. et al., 2008).

Озон также активирует ангиогенез (Teresa B. et al., 2008).

Озон при воздействии на органический субстрат тканей зуба интенсифицирует процессы реминерализации (Lynch E., 2004).

Применение озонотерапии в стоматологии

Свойства озона таковы, что позволяют применять его практически в каждой стоматологической процедуре как вспомогательный метод. Антибактериальная мощь озона, превосходящая таковую у других антисептиков, делает его хорошей альтернативой и (или) вспомогательным средством при стандартной антибиотикотерапии.

Из соображений безопасности озон в виде газа не рекомендован к использованию внутри ротовой полости. Только растворенный в воде или масле озон использовался ранее и используется в настоящее время в

стоматологии. Современное стоматологическое оборудование на данный момент позволяет использовать дозированно озон в виде газа в тех процедурах, где диффузия играет важную роль, например, манипуляции с костной тканью.

Согласно данным исследователей (Krammer F., 1983), озон в форме озонированной воды может быть использован:

как мощный дезинфектант;

гомеостатическое средство;

для очистки ран;

как средство, улучшающее заживление ран;

как средство, активирующее метаболизм;

как ополаскиватель полости рта (особенно при гингивитах, парадонтитах, стоматомикозах или стоматите);

как спрей для очистки области стоматологических манипуляций, дезинфекции слизистой оболочки полости рта;

для очистки полости рта при установленных ортодонтических и ортопедических конструкциях и для лечения болевого синдрома в полости рта.

К целям озонотерапии, по мнению исследователей, относятся (Mollica P., Harris R., 2010).

1. Элиминация патогенетических факторов.
2. Восстановление необходимого кислородного обмена.
3. Стимулирование развития физиологичного биотопа.
4. Улучшение гемодинамики.
5. Стимуляция гуморальной антиоксидантной системы.

В стоматологии озон используется в следующих областях.

Пародонтология — гингивиты, пародонтиты, периимплантиты, хирургические разрезы, профилактика.

Дентальная патология и патология полости рта — кариес, трещины эмали, лечение корневых каналов, отбеливание зубов, гиперчувствительность зубов, абсцесс, гранулема, фистула, афты, герпесная инфекция, стоматит, кандидоз СОПР

Хирургия — имплантация, реимплантация, экстракция, лечение ран, коагулопатии.

Протезирование и репаративная стоматология — дезинфекция.

Ортодонтия и ортопедия — тризм, релаксация, дисфункция ВЧС.

К формам применения озона относятся:

- *газообразный озон*. Газообразный озон наиболее часто используется в реставрационной стоматологии и в эндодонтии. Поверхностное нанесение газообразной формы может быть с помощью открытой системы или импульсами во избежание ингаляции и побочных эффектов. Озон применяется в неинвазивной терапии кариеса как дезинфектант, используемый перед пломбировкой и для лечения гипоминерализации эмали (Nogales C.G. et al., 2008).

- *озонированная вода*. Озонированная вода очень эффективный антибактериальный, антимикотический и противовирусный агент, кроме того, она дешевле ЛС. Озонированная вода менее токсична, чем газообразный озон (Nogales C.G. et al., 2008; Azarpazhooh A., Limeback H., 2008; Huth K.C. et al., 2006), и эффективна в контроле инфекции полости рта (Holmes J., 2004).

- *озонированное масло*. Озонированное мало эффективно против таких микроорганизмов, как Staphylococci, Streptococci, Enterococci, Pseudomonas, Escherichia coli и особенно Mycobacteria (Nogales C.G. et al., 2008; Sechi L.A.

et al., 2001; Rodrigues K.L et al., 2004), а также использовалось в лечении микозов (Nogales C.G. et al., 2008; Sechi L.A. et al., 2001).

Таким образом, по ряду причин в настоящее время наблюдается кризис антибиотикотерапии. Многие микроорганизмы приобретают устойчивость к имеющимся классам антибиотиков. Кроме того, растет количество людей с иммунодефицитным состоянием. Очевидно, появление новых классов препаратов решает проблему лишь отчасти, так как микроорганизмы имеют свойство вырабатывать резистентность к терапии лекарственными средствами. Особенно это касается грибов рода *Candida*, которые лидируют как этиологический фактор развития нозокомиальных инфекций.

В данной ситуации перспективным представляется принципиально иной способ воздействия на микроорганизмы, к которому в силу его неспецифичности приспособляемость невозможна. Одним из таких методов является озонотерапия, эффективность и разностороннее положительное действие которой подтверждено многочисленными исследованиями. Несмотря на это, озонотерапия в РФ по опыту прошедших лет используется недостаточно.

ГЛАВА II.

2.1. Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленной цели в ходе работы было отобрано 86 пациентов, из них 46 женщин и 40 мужчин (табл. 1, рис. 1), в возрасте 21–58 лет, со средним возрастом — 39 лет (табл. 2, рис. 2). Исследование проводилось в 2010–2012 гг. на базе Северо-Осетинской государственной медицинской академии (СОГМА).

Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Основной критерий отбора пациентов — наличие кандидоза слизистой оболочки полости рта как вторичной патологии на фоне общего заболевания.

Таблица 1. Распределение пациентов по полу

Пол	Кол-во ответов	%
Муж.	40	46,5
Жен.	46	53,5
Всего	86	100,0

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту

Возраст	Кол-во	%
До 35	15	17,4
35–44	40	46,5

От 45 до 58	31	36,1
Всего	86	100,0

Все пациенты методом рандомизации разделены на две группы, основную и контрольную, члены 1-й группы, в количестве 42 человек, получали озонотерапию в качестве дополнения к основному лечению, членам 2-й группы (44 пациента) лечение проводилось лишь консервативными методами, в качестве плацебо использовался метод орошения ротовой полости физиологическим раствором.

Проводилась как местная, так и системная консервативная терапия кандидоза слизистой оболочки полости рта. Пациентам назначали антисептические полоскания 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата по 10-15 мл в течение 30-60 сек. после приёма пищи 3 раза в день. Аппликации суспензией 2,5% пимафуцина (действующее вещество натамицин) по 1 мл 4-6 раз в сутки. Полоскания 10% раствором календулы по одной чайной ложке на стакан теплой воды 2 раза в день после еды.

У пациентов с хроническими формами кандидоза проводилась системная терапия дифлюканом по 50 – 100 мг в сутки. Первый день – 100 мг в день, затем по 50 мг в сутки в течение 10 дней.

Витаминотерапия: дексамевит по одному драже 2-3 раза в день, курс лечения месяц.

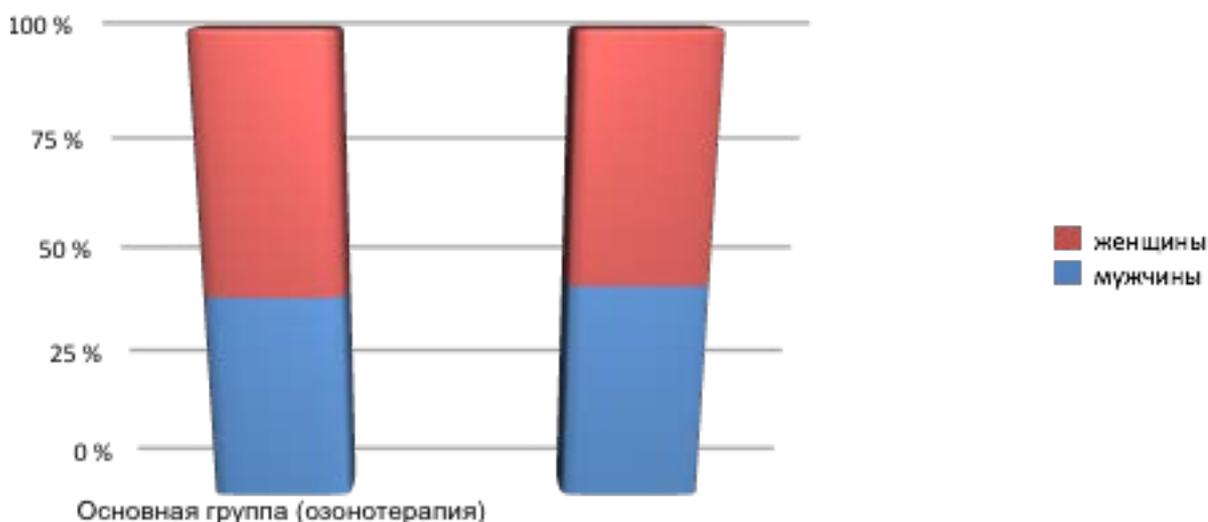


Рис. 1. Распределение пациентов по полу в основной и контрольной группах

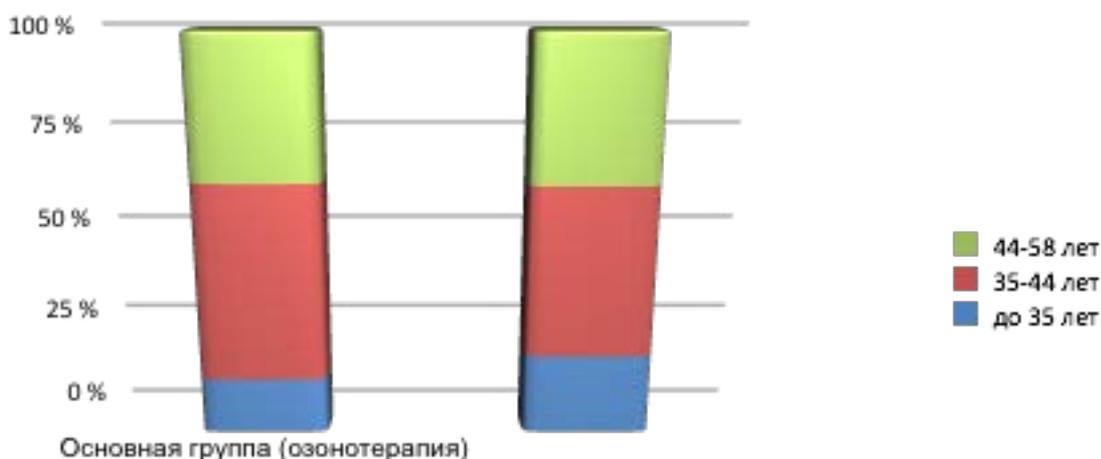


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту в основной и контрольной группах

У всех пациентов проведен детальный сбор анамнеза, а также полное стоматологическое обследование.

Пациенты наблюдались регулярно в течение 6 мес с интервалом в 1 мес. Курс лечения — 15 дней, что составило ранний срок наблюдения.

При повторных визитах во время лечения перед процедурой озонотерапии в регистрационную карту вносились обновления. Также проводилась оценка концентрации *C. albicans* в ротовой полости путем повторного взятия материала со слизистой оболочки на бактериологическое исследование.

2.2. Методика стоматологического обследования и регистрации данных

2.2.1.Общеклиническое обследование пациентов

Клиническое обследование проводили в рекомендованной экспертами ВОЗ последовательности. Пациенты проконсультированы терапевтом, гастроэнтерологом, эндокринологом, кардиологом.

Регистрация стоматологического статуса проводилась в индивидуальной карте обследованного «Карта для оценки стоматологического статуса» с использованием стандартных индексов ВОЗ, разработанных для отдельных возрастных групп.

Заполняемая карта аналогична карте, которая использовалась при разработке и реализации Российской программы изучения стоматологической заболеваемости населения России (Кузьмина Э.М., 1997).

Обследование проводилось в строгой последовательности. Начинали с верхней челюсти, осматривая ее справа налево; при переходе на нижнюю челюсть осмотр проводили слева направо. Принадлежность зубов определялась в соответствии с международным обозначением зубов по инструкции ВОЗ, в соответствии с которой зубной ряд делится на 4 сегмента. Постоянные зубы верхней челюсти с правой стороны относятся к первому сегменту; с левой стороны — ко второму сегменту; зубы нижней челюсти слева — к третьему, а справа — к четвертому. Для временной окклюзии были приняты следующие номера сегментов: 5, 6, 7, 8... Индивидуальный номер зуба составлялся из номера сегмента и порядкового номера зуба.

Внеротовое обследование

При проведении внеротового обследования обращали внимание на общий вид кожных покровов (голова, шея, руки), околоротовую область (нос, щеки, подбородок), на состояние верхней и нижней губы, красной каймы губ,

носогубных складок, изменение в цвете, отек, шелушение, образование ангулярных трещин. Исследовали область височно-нижнечелюстного сустава и околоушной слюной железы.

Регистрировали признаки поражения: изъязвления, раны, эрозии, трещины, увеличение лимфатических узлов, злокачественные новообразования, другие припухлости лица и челюстей.

При оценке ВНЧС отмечали симптомы патологических изменений, выявленные при опросе пациента (затрудненное открывание или закрывание рта; болезненность при открывании рта, щелканье, ограничение подвижности), а также при объективном осмотре (щелканье, болезненность при пальпации, ограничение подвижности).

Внутриротовое обследование

Осмотр слизистой оболочки полости рта

Осмотр слизистой оболочки и мягких тканей полости рта проводился в следующей последовательности: красная кайма и слизистая оболочка губ, щек, переходной складки, десен, ретромолярной области, языка, дна полости рта, твердого и мягкого нёба с учетом состояния и локализации.

Использовались следующие коды и критерии.

Состояние	Локализация
0 — отсутствие признаков поражения	0 — красная кайма губ
1 — злокачественная опухоль	1 — переходная складка
2 — лейкоплакия	2 — губы
3 — красный плоский лишай	3 — ретромолярная область
4 — стоматит (афтозный, герпетический, травматический)	4 — слизистая оболочка щек
5 — острый некротический гингивит	5 — дно полости рта
6 — кандидоз	6 — язык

7 — абсцесс

7 — твердое и мягкое нёбо

8 — другие заболевания

8 — альвеолярный гребень/десна

9 — не регистрируется

9 — не регистрируется

Оценка пародонтального статуса, потребность в лечении

Пародонтальный статус пациента оценивали с помощью пародонтального пуговчатого зонда по индексу CPITN (Ainamo et al., 1982), трансформированному в CP1, который позволяет выявить следующие признаки патологии тканей пародонта:

- кровоточивость десен;
- над и (или) поддесневой зубной камень;
- пародонтальные карманы различной глубины (4–5 мм, 6 мм и более).

Полость рта условно делили на секстанты, включающие следующие группы зубов: 18–14; 13–23; 24–28; 38–34; 33–43; 44–48. Секстант осматривали, если в нем присутствовали два зуба и более, не подлежащих удалению. Осматривали 10 индексных зубов: 17, 16, 11, 26, 27, 37, 36, 31, 46, 47.

Уровень интенсивности признаков поражения пародонта

Уровень интенсивности Кровоточивость десен Зубной камень

Низкая	0,0–0,5 секстантов	0,0–0,5 секстантов
Средняя	0,6–1,5 секстантов	0,6–2,5 секстантов
Высокая	>1,6 секстантов	>2,6 секстантов

Кроме того, оценивалось состояние твердых тканей зубов, наличие флюороза, а также регистрировали наличие съемных и несъемных протезов на верхней и на нижней челюсти.

2.2.2. Специальные методы исследования

Исследование локального иммунитета полости рта

Материалом для исследования служила ротовая жидкость. Сбор ротовой жидкости осуществлялся натошак, утром, без стимулирования, в количестве 3–5 мл. Ротовую жидкость до исследования хранили в холодильнике при –20 °С.

Определение активности лизоцима

Активность лизоцима (в процентах) определяли нефелориметрическим методом. Проведено 172 исследования уровня лизоцима в ротовой жидкости больных кандидозом СОПР (Дорофейчук В.Г., 1968).

Определение иммуноглобулинов ротовой жидкости

Количество иммуноглобулинов в ротовой жидкости определяли методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini, A. Carbonara (1965) с использованием методических рекомендаций Е.В.Чернохвостовой, С.И. Гольдерман (1975). Иммуноглобулины определяли в надосадочной жидкости, их концентрацию выражали в граммах на литр (г/л). Всего проведено 172 исследования концентраций иммуноглобулинов А, М, G, секреторного иммуноглобулина А.

Учитывая функциональные взаимосвязи между лизоцимом и иммуноглобулинами, для интегральной оценки защитной функции организма использовали коэффициент сбалансированности факторов местного иммунитета (Ксб), разработанный В.Г. Дорофейчук и соавт. (1968).

Расчет Ксб проводился по формуле: $K_{сб} = IgG * 40 / (IgA * 0,6 * л.а.)$,

- IgG и IgA — концентрация иммуноглобулинов;
- л.а. — лизоцимная активность;
- 40 и 0,6 — условные нормы лизоцимной активности и соотношения IgG / IgA, постоянные величины.

Выделены следующие критерии сбалансированности факторов местного иммунитета: 0,1–1,0 — сбалансированность не нарушена; Ксб в пределах 1,1–2,0 — пограничная группа, нуждающаяся в оптимизации местного иммунитета; Ксб = 2,1 или выше свидетельствует о дисбалансе и снижении защитной функции.

Определение активности миелопероксидазы

Активность миелопероксидазы (МПО) определялась спектрофотометрическим способом по методу Negro et al. (1983). В качестве основного реагирующего компонента реакционной смеси, определяющего чувствительность реакции, использован ортодианизин (3,3-диметоксибензидин) («Sigma», США). Исследования проводились до лечения и по окончании курса лечения больных. Всего проведено 172 исследования активности миелопероксидазы.

Регистрация хемилюминесценции нейтрофилов ротовой полости

Получение оральных нейтрофилов проводили утром, натощак. Промывные воды, полученные с помощью полоскания полости рта 10 мл физиологического раствора (ФР) в течение 2 мин, помещали в центрифужные пробирки и дважды отмывали ФР (320 g, 2 мин). Нейтрофилы забирали пастеровской пипеткой и взвешивали в растворе Хенкса без фенолового красного, в концентрации 5×10^5 кл/мл.

Забор материала проводили до начала лечения и по окончании курса лечения.

В силиконизированные флаконы вносили 1 мл взвеси оральных нейтрофилов ($0,5 \times 10^6$ кл), полученных из смывов ротовой полости, и 0,1 мл раствора люминола (конечная концентрация 104). Для стабилизации спонтанной хемилюминесценции (сХЛ) флаконы выдерживали 15 мин при 37 °С. Затем проводилась регистрация спонтанной и индуцированной хемилюминесценции нейтрофилов ротовой жидкости. Измерение люминолзависимой хемилюминесценции (лХЛ) проб проводили на 3-

анализаторе (з-д «Медприбор, Киев). В каждый флакон (изучаемой индуцированной реакции) вносили по 0,1 мл стимулятора (опсонизированный зимозан). В контроле (спонтанная реакция) стимулятор заменяли раствором Хенкса без фенолового красного. Флаконы в промежутках между измерениями инкубировали при 37 °С. Измерения проводили в течение 4 с, через каждые 5 мин, и заканчивали через 20 мин после прохождения пика хемилюминесценции. Результаты выражали в тыс. имп/мин.

Микробиологическое исследование

*Исследование обсемененности ротовой полости *C.albicans**

Количество дрожжеподобного гриба *C. albicans* устанавливали по количеству колоний на 1 мл смыва со слизистой оболочки полости рта и дальнейшего подсчета количества колоний на питательной среде Сабуро.

Пациенты ополаскивали рот 10-миллиметровым образцом фосфатно-буферного солевого раствора в течение 1 мин, а затем выплевывали в стерильную стеклянную тару. В течение 1 ч образцы высевали на агар Сабуро, после чего происходила инкубация при 37 °С в течение 48 ч аэробно. Для оценки концентрации *C. albicans* в ротовой полости подсчитано количество колоний, присутствующих на среде.

2.3. Методика озонотерапии слизистой оболочки полости рта

В основной группе в качестве дополнения к традиционному лечению применяли процедуры озонотерапии с периодичностью 1 раз в день в течение 15 дней.

Процедура озонотерапии заключалась в полоскании полости рта 200 мл физиологического раствора в течение 2 мин, насыщенного озоном в концентрации 3–5 мг/л.

Озонирование физиологического раствора осуществляли на медицинской озонотерапевтической установке «Медозонс БМ АОР-01-АРЗ-01».

Вода насыщается озоном в течение 8–10 ч.

2.4. Методика оценки качества жизни с помощью опросника ОНП-14

Все испытуемые до начала лечения, а также после него прошли анкетирование с помощью наиболее часто используемого опросника ОНП-14, определяющего уровень качества жизни, связанного со стоматологическим здоровьем.

Анкета состоит из 3 блоков — проблемы при приеме пищи, проблемы при общении, проблемы в повседневной жизни.

Анкета валидизирована в нашей стране (Смирнягина В.В., 2007) и состоит из 3 блоков — проблемы при приеме пищи, проблемы при общении, проблемы в повседневной жизни.

Данный опросник удобен тем, что он содержит всего 14 вопросов, при этом получаемые результаты воспроизводимы (Slade G.D., 1997).

Пациенты заполняли опросник самостоятельно согласно инструкции, данной исследователем.

В таблице 3 приведены вопросы, задаваемые пациентам при анкетировании.

Таблица 3. Вопросы анкеты ОНП-14

1. Вы потеряли вкус к пище из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
2. Испытываете ли вы болевые ощущения в полости рта?
3. Вызывает ли у вас затруднение прием пищи из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
4. Питаетесь ли вы неудовлетворительно из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?

5. Приходится ли вам прерывать прием пищи из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
6. Испытываете ли вы неудобства из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
7. Испытываете ли вы затруднения при произношении слов из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
8. Чувствуете ли вы себя стесненным при общении с людьми из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
9. Ставят ли проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами вас в неловкое положение?
10. Приводят ли проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами вас к повышенной раздражительности при общении с людьми?
11. Испытываете ли вы затруднения в обычной работе из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
12. Мешают ли проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами вам отдыхать/расслабляться?
13. Становится ли ваша жизнь менее интересной из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
14. Приходится ли вам полностью «выпадать из жизни» из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?

Примечание. «Никогда» — 0, «редко» — 1, «иногда» — 2, «довольно часто» — 3, «очень часто» — 4 балла.

Следовательно, более высокие баллы соответствовали более низкому качеству жизни, связанному со стоматологическим здоровьем.

2.5. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 17.0.

Для всех данных проверяли их распределение на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае если $p > 0,05$, нулевая гипотеза о нормальности распределения не отвергалась, и данные представлялись в виде среднего \pm стандартное отклонение от среднего: Mean \pm Std.Dev. В случае когда $p < 0,05$, нулевая гипотеза о нормальности распределения отвергалась, и данные представлялись в виде медианы, 25 и 75% квартилей: Me (25%; 75%).

Для оценки межгрупповых различий в выделенных группах по количественным показателям применяли критерий Краскела–Уоллиса. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При принятии гипотезы о наличии различий между группами дальнейший анализ проводили путем сравнения выборок попарно с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. При этом оценка различий между выборками производилась с применением поправки Бонферрони, и различия считались статистически значимыми при $p < p_0/n$, где p_0 — исходно заданный уровень статистической значимости, равный 0,05; n — количество парных сравнений.

Корреляционный анализ проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (R).

Для оценки достоверности данных по осложнениям нами использован критерий знаков Z, который применяется при оценке достоверности различия в связанных совокупностях. Z-критерий используется при анализе качественных признаков, которые затруднительно измерить числами и которые не связаны между собой никакими арифметическими соотношениями, упорядочить их также нельзя, в отличие от количественных признаков (критерий Стьюдента). Z-критерий аналогичен критерию

Стьюдента. Z-критерий позволяет также подсчитать, какая доля от общего количества объектов приходится на то или иное значение (169).

При сравнении долей, т.е. проверке нулевой гипотезы о равенстве долей, использовался критерий Z (разность выборочных долей, деленная на стандартную ошибку разности выборочных долей).

Для проверки значимости критерия Z проводили проверку нормальности распределения признака: при значениях $n \cdot p$ и $n \cdot (1-p)$, которая должна быть > 5 , где p — выборочная доля; n — число наблюдений; S — стандартное отклонение выборки. Если хотя бы для одной выборки это условие не выполняется, то критерий Z неприменим, и нужно пользоваться точным критерием Фишера.

При проведении расчетов производилось вычисление выборочных долей p_1 и p_2 (согласно группам сравниваемых признаков). Поскольку стандартная ошибка — это стандартное отклонение всех возможных значений p , полученных по выборкам заданного объема, и дисперсия разности равна сумме дисперсий, стандартная ошибка разности долей равна

$$S_{p_1 - p_2} = \sqrt{S_{p_1}^2 + S_{p_2}^2}$$

Вычисление S_{p_1} и S_{p_2} :

$$S_{p_1} = \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1}} ; \quad S_{p_2} = \sqrt{\frac{p_2(1-p_2)}{n_2}} .$$

Формула для вычисления Z:

$$Z = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{S_{p_1}^2 + S_{p_2}^2}} .$$

Далее проводили сравнение Z с табличными значениями уровней значимости t (критерий или доверительный коэффициент Стьюдента). Для

медико-биологических исследований использовали доверительную вероятность $p = 95\%$, при котором $Z = 1,96$.

Оценка достоверности результатов исследования (средняя ошибка показателя) вычислялась по формуле:

$$m = \pm \sqrt{\frac{pq}{n}}, \text{ где:}$$

n — количество наблюдений выборочной совокупности;

p — изучаемый относительный показатель осложнений;

q — альтернативный признак ($100-p$).

При определении необходимого объема выборки пациентов и получения репрезентативных данных использовалась статистическая формула:

$$n = \frac{pq t^2 N}{N \Delta^2 + pq t^2},$$

где:

N — генеральная совокупность;

n — количество наблюдений выборочной совокупности;

p — изучаемый относительный показатель;

q — альтернативный признак ($100 - p$);

Δ — предельно допустимая ошибка.

ГЛАВА III

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

3.1. Результаты клинического исследования пациентов

Для выполнения поставленной нами цели в ходе работы стоматологического кабинета было отобрано 86 пациентов, из них 46 женщин и 40 мужчин, в возрасте 21–58 лет, со средним возрастом 39 лет.

В данной группе констатированы следующие виды кандидоза: острый псевдомембранозный кандидозный стоматит, острый эритематозный (атрофический) кандидозный стоматит, хронический гиперпластический кандидозный стоматит, хронический эритематозный кандидозный стоматит (табл. 4).

Таблица 4. Распределение пациентов с кандидозом СОПР по клиническим формам

Диагноз	Пол		Возраст		Всего	
	муж.	жен.	до 35	35–58	абс.	%
Острый псевдомембранозный кандидозный стоматит	8	12	13	7	20	23,3
Острый эритематозный (атрофический) кандидозный стоматит	11	7	–	18	18	20,9

Хронический гиперпластический кандидозный стоматит	12	13	9	16	25	29,1
Хронический эритематозный кандидозный стоматит	9	14	2	21	23	26,7
Всего абс. %	40	46	24	62	86	
	46,5	53,5	17,4	82,6	100	

В исследуемой группе острый псевдомембранозный кандидозный стоматит выявлен у 20 пациентов (23,3%), острый эритематозный (атрофический) кандидозный стоматит — у 18 (20,9%), хронический гиперпластический кандидозный стоматит — у 25 (29,1%), хронический эритематозный кандидозный стоматит встречался в 26,7% случаев (23 пациента).

Кандидоз слизистой оболочки полости рта у обследованных пациентов в большинстве случаев возникает на фоне какого-либо хронического заболевания.

Почти у всех пациентов при дальнейшем обследовании выявлены хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринной, сердечно-сосудистой систем (табл. 5).

Таблица 5. Распределение пациентов по фоновой патологии

Диагноз	Сопутствующие заболевания				Всего абс.
	ЖКТ	СД	Заболевания ССС	Заболевания щитовидной железы	
Острый псевдомем- бранозный стоматит	2	14	1	–	17
Острый эритемато- зный (атрофиче- ский) стоматит	6	–	8	–	14
Хроничес- кий гиперплас- тический стоматит	23	–	–	1	24
Хроничес- кий эритемато- зный стоматит	–	4	8	10	22
Всего	31	18	17	11	77

абс.					100
%	40,3	23,4	22,1	14,3	

У 77 из 86 пациентов кандидоз полости рта протекал на фоне хронического заболевания. При этом заболевания ЖКТ встречались в 40,3%, на втором месте по распространенности фоновой патологии находился сахарный диабет (23,4%), далее следовали заболевания сердечно-сосудистой системы и щитовидной железы — 22,1 и 14,3% соответственно.

На фоне хронических заболеваний ЖКТ чаще встречался хронический гиперпластический кандидозный стоматит (23 пациента), на фоне СД — острый псевдомембранозный (14 пациентов), на фоне заболеваний щитовидной железы — хронический эритематозный (10 человек). Данное распределение — скорее всего особенность выборки.

При остром псевдомембранозном кандидозном стоматите пациенты (20 человек) предъявляли жалобы на сухость во рту, ощущения жжения и болезненность языка. При осмотре выявлялись творожистые белые налеты на слизистой оболочке мягкого нёба, щек, внутренней поверхности губ, языке. По результатам сбора анамнеза у больных выявлялись сопутствующие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический эрозивный гастрит — у 2 человек), сахарный диабет — у 14 пациентов, заболевания щитовидной железы выявлено у 1 пациента с псевдомембранозным кандидозным стоматитом. Учитывая общее количество пациентов со стоматитом в выборке (20 человек), установлено, что 85% таких пациентов имеют сопутствующие хронические заболевания.

При остром эритематозном (атрофическом) кандидозном стоматите у пациентов наблюдались болезненность, жжение, сухость в полости рта, огненно-красная окраска слизистой оболочки полости рта. При локализации на языке его спинка малиново-красного цвета, сухая, блестящая, нитевидные сосочки атрофированы. Налет отсутствовал или сохранялся в глубоких

складках. У 77,8% пациентов острый эритематозный (атрофический) кандидозный стоматит развивался на фоне хронического заболевания ЖКТ (у 8 человек) и щитовидной железы (у 6 человек).

При хроническом гиперпластическом кандидозном стоматите наблюдалось образование на гиперемированной слизистой оболочке рта толстого слоя плотно спаянного с ней налета в виде узелков или бляшек. Налет обычно располагался на спинке языка. Предъявлялись жалобы на сухость во рту, жжение, а при наличии эрозий — на болезненность. В 96% случаев хронический гиперпластический кандидозный стоматит развивался на фоне общей патологии (ЖКТ — у 23 человек и заболеваний щитовидной железы — у 1 человека).

Хронический эритематозный кандидозный стоматит встречался в 26,7% (у 23 пациентов выборки). В 22 из 23 случаев хронический эритематозный кандидозный стоматит развивался на фоне общей патологии — СД (у 4 человек), заболеваний ССС (у 8 человек), щитовидной железы (у 10 человек). Основные признаки — сухая ярко-красного цвета, гиперемированная и отечная слизистая оболочка полости рта. Налет, определяющийся в складках твердого нёба, который легко снимался, в углах рта эрозии, покрытые белым налетом.

Диагноз кандидоза СОПР подтверждался при микологическом исследовании смыва со слизистой оболочки полости рта, мазка из зева и языка.

Пациенты после курса лечения наблюдались в течение 6 мес с интервалом в один месяц.

Во время повторных визитов перед процедурой озонотерапии в регистрационную карту вносились дополнения.

3.2. Данные лабораторной диагностики

Исследование локального иммунитета полости рта

Определение активности лизоцима и иммуноглобулинов ротовой жидкости

Оценка факторов неспецифической защиты у пациентов с кандидозом СОПР представляется информативной, особенно в плане прогнозирования рецидивов исследуемой патологии.

У всех пациентов до начала лечения определен уровень лизоцима и иммуноглобулинов ротовой полости. Далее для контроля состояния местной резистентности полости рта, а также для оценки эффективности озонотерапии проводились контрольные исследования на 5-е, 10-е и 15-е сутки лечения. Затем для контроля пролонгированной эффективности лечения исследования проводились через каждый месяц в течение полугода. Сравнительный анализ до лечения основной и контрольной группы по активности лизоцима приведен на рис. 3.

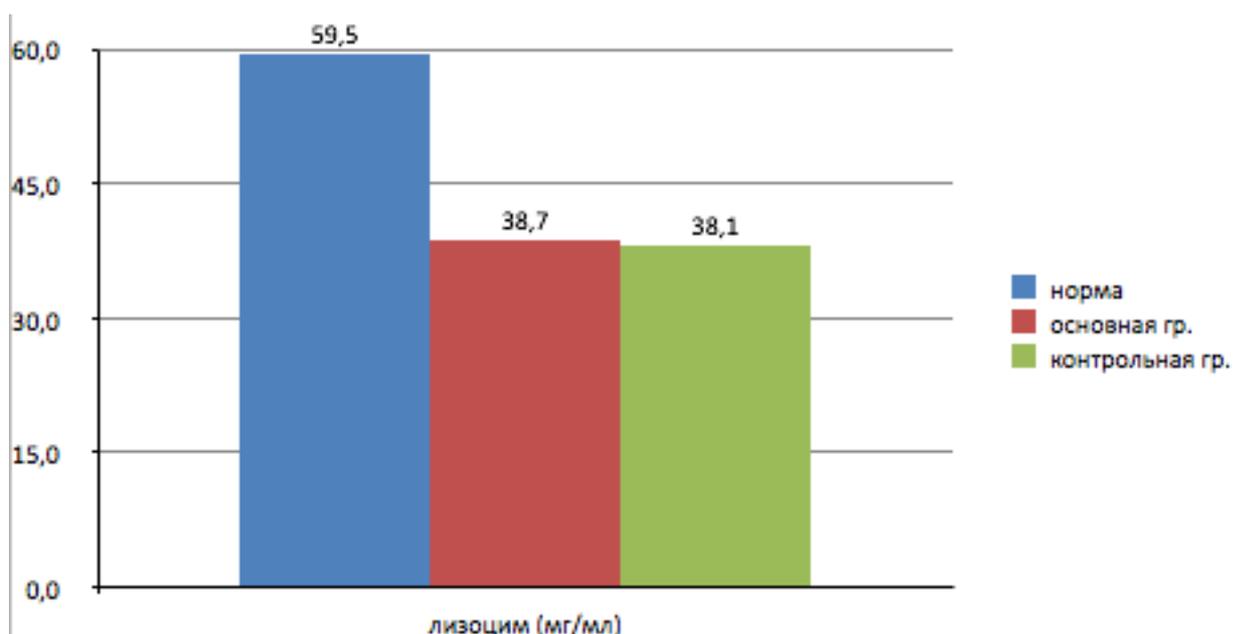


Рис. 3. Активность лизоцима в основной и контрольной группе до лечения.

Между исходными показателями в основной и контрольной группе до лечения достоверных различий не выявлено. При этом между показателями основной и контрольной группы и значениями нормы установлены

достоверные различия ($p < 0,001$). Отмечено снижение лизоцимной активности на 20,8–21,4% ($p < 0,001$) у пациентов с кандидозом СОПР.

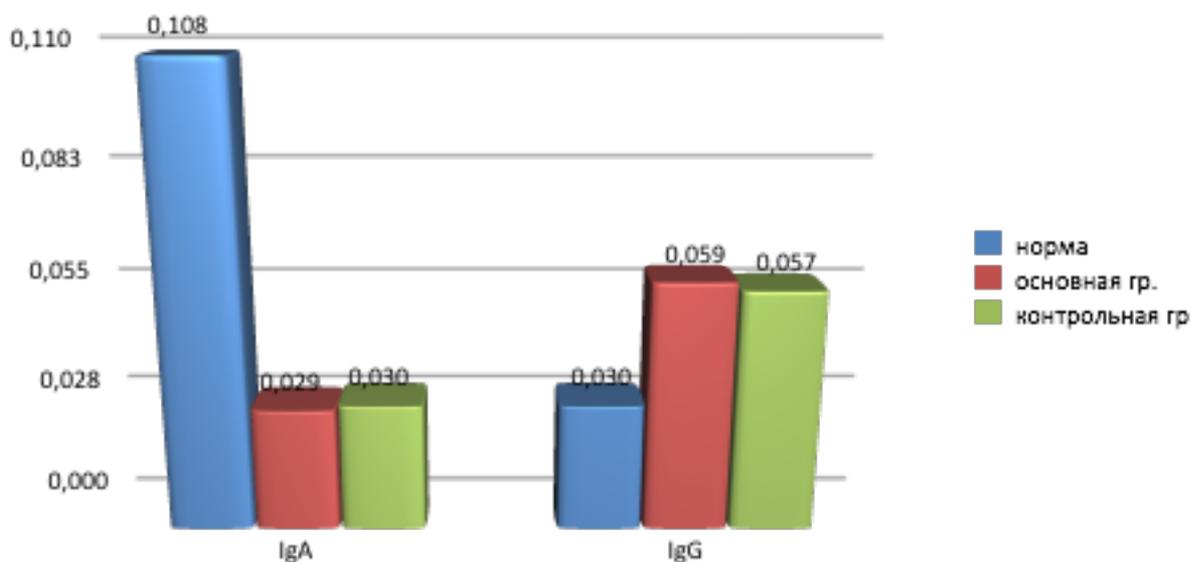


Рис. 4. Показатели IgA и IgG в основной и контрольной группе до начала лечения

Как в основной, так и в контрольной группе установлено изменение показателей уровня IgA и sIgA у пациентов с кандидозом СОПР на 73,1 и 58,2% соответственно, что может быть обусловлено местной реакцией на инфекционный процесс (рис. 4).

Лизоцим вместе с иммуноглобулинами класса А составляют основу местной защиты полости рта. Данные компоненты неспецифического ответа являются нейтрализаторами повреждающего действия компонентов иммунного ответа и сдерживающим фактором для IgG.

Повышение уровня IgG на 93,3% у пациентов с кандидозом СОПР относительно нормальных значений демонстрирует разбалансированное состояние местного иммунитета. Преобладание IgG над IgA — следствие повышенной антигенной нагрузки, так как IgG играют важную роль в формировании противoinфекционного иммунитета.

Учитывая, что местный иммунитет полости рта — сложная система, и составить представление о сбалансированности его функционирования лишь

по отдельным параметрам невозможно, целесообразно ввести интегральный показатель. К такому показателю относится коэффициент сбалансированности факторов местного иммунитета полости рта (Ксб). Для большинства здоровых людей данный показатель составляет 0,6. Показатели 1,1–2,0 характеризуют группу риска; 2,1 и более — группу больных, у которых отмечается неблагоприятное состояние местного иммунитета полости рта.

Изначальные показатели Ксб в основной и контрольной группе представлены на рис 5.

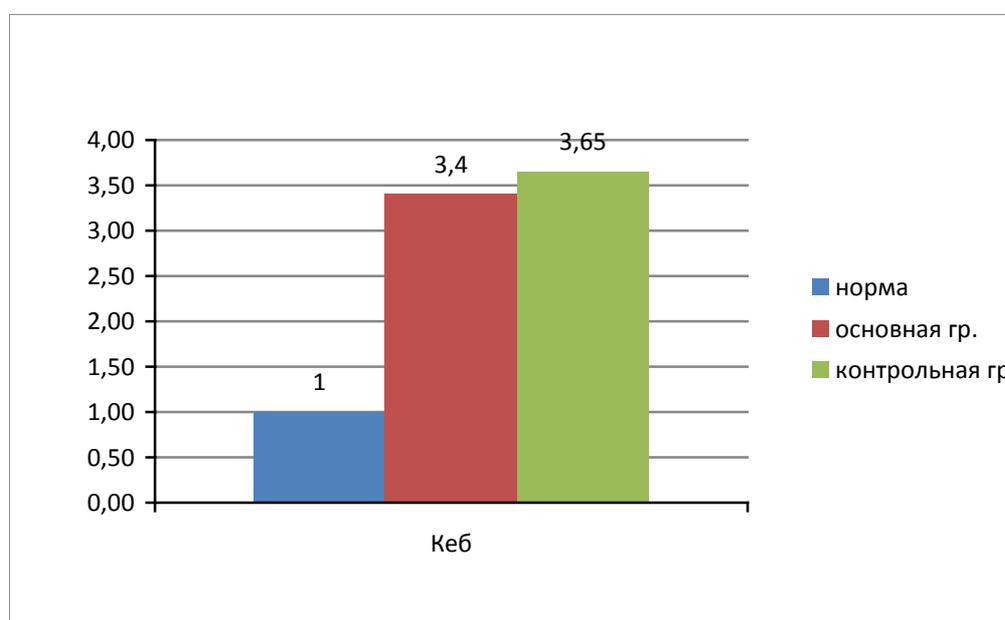


Рис. 5. Показатели коэффициента сбалансированности факторов местного иммунитета полости рта у пациентов с кандидозом СОПР

В ходе исследования установлено, что пациенты, страдающие различными формами кандидоза СОПР, входят в группу, характеризующую неблагоприятным состоянием полости рта, коэффициент 3,5 свидетельствует о нарушении оптимального соотношения факторов местного иммунитета.

Определение активности миелопероксидазы

Миелопероксидаза — один из ведущих антимикробных факторов, кроме того, она также оказывает непосредственное действие на микроорганизмы,

связываясь с отрицательно заряженными компонентами оболочки и нарушая ее проницаемость.

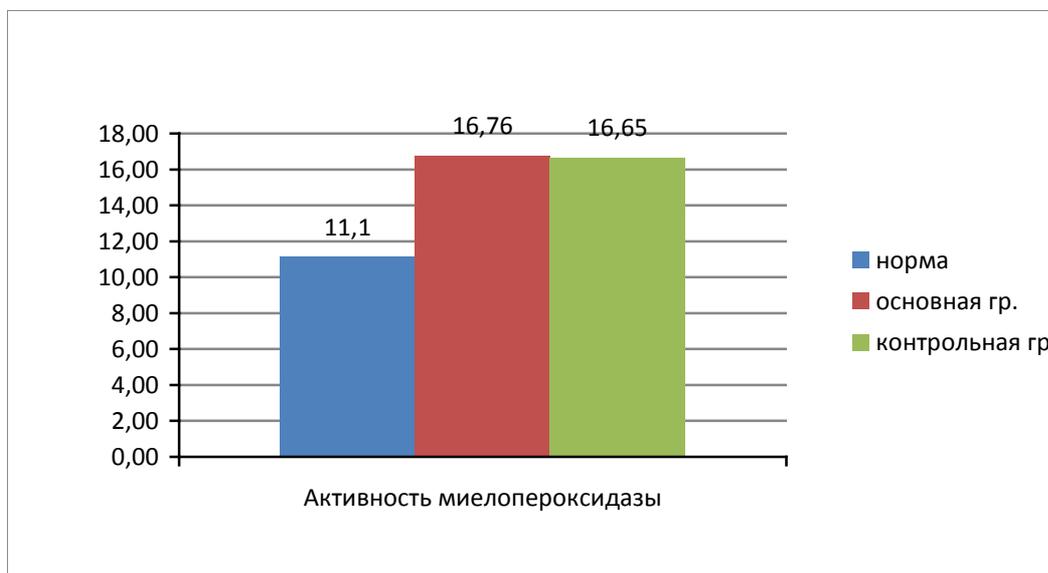


Рис.6. Активность миелопероксидазы у пациентов с кандидозом СОПР

В исследуемой группе пациентов активность миелопероксидазы повышена в 1,5 раза, что свидетельствует, скорее, о вялотекущем процессе, чем о стрессорной реакции (рис. 6).

Регистрация хемилюминесценции нейтрофилов ротовой полости

Исследовали функциональную активность оральных нейтрофилов, как до начала лечения с помощью традиционных методов, также и озонотерапии, так и после (табл. 6). Исследована способность нейтрофильных гранулоцитов (НГ) к одному из важнейших saniрующих свойств — респираторному взрыву.

Таблица 6. Показатели функциональной активности нейтрофилов ротовой полости в основной и контрольной группе до начала лечения, а также в норме

Группа	Максимальная амплитуда светимости (A_{max}), отн.ед.	Светосумма свечения (S), отн.ед.
Норма	2,9±0,04	7,2±0,10
Основная	4,1±0,2**	10,8±0,5*
Контрольная	3,7±0,5**	9,5±0,12*

*Отличия достоверны относительно контрольной группы, $p < 0,001$.

** Отличия достоверны от нормы $p < 0,05$.

Установлено, что показатели хемилюминесценции у больных обеих групп до лечения были достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$; $p < 0,01$), что связано с воспалительным процессом.

Микробиологическое исследование

*Исследование обсемененности ротовой полости *C.albicans**

Таблица 7. Обсемененность *C. albicans* в основной и контрольной группе и в норме

Группа	<i>Candida</i>
Норма (для ротовой жидкости и др.)	До 10^2 КОЕ/мл
Основная	10^6 КОЕ/мл
Контрольная	10^6 КОЕ/мл

Микробиологическое исследование показало, что обсемененность ротовой полости *C. albicans* исследуемых групп значительно превышает норму (10^6 КОЕ/мл) и относится к группе тяжелых.

Таким образом, проведенные в рамках работы первоначальные исследования группы пациентов с различными формами кандидоза полости рта показали отклонения от нормы по всем параметрам, и, что особенно важно для составления длительного прогноза, обнаружен существенный дисбаланс в системе регионарного иммунитета.

ГЛАВА IV

4. Исследование влияния озонотерапии на состояние полости рта у пациентов с кандидозом СОПР на раннем этапе.

Дальнейший повторный сбор данных на раннем этапе проходил в течение 15 дней от начала лечения. Данные собирались после 5-го дня лечения, затем после 10-го дня терапии и после 15-го дня от начала лечения. Оценивалась эффективность лечения кандидоза СОПР с помощью озонотерапии в ранние сроки.

4.1. Динамика клинических симптомов на фоне озонотерапии и без нее

Для оценки динамики клинических симптомов использовался процентный показатель распространенности субъективных и объективных симптомов в основной и контрольной группе (рис. 7).

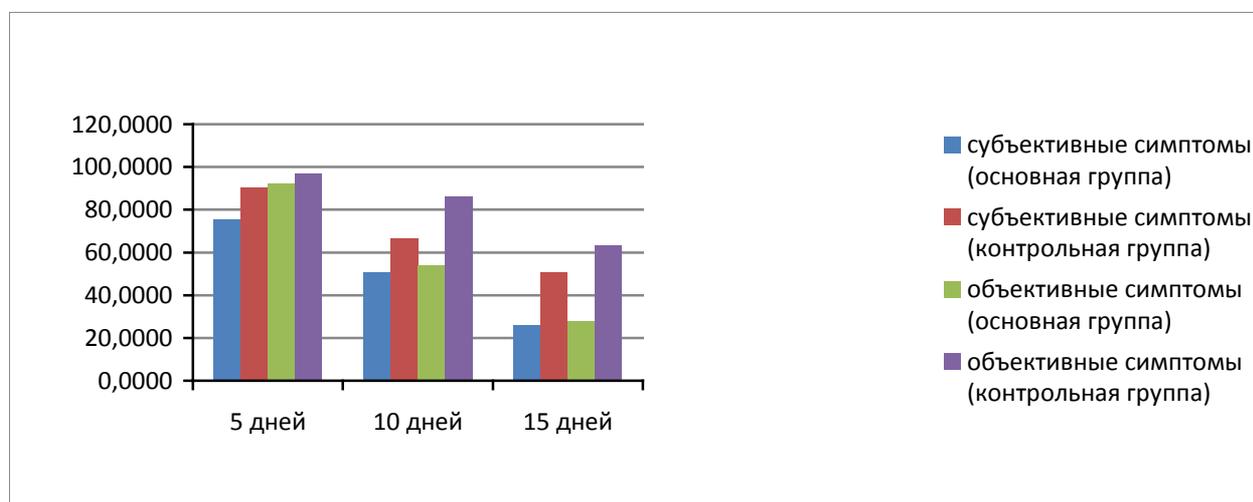


Рис. 7. Динамика субъективных и объективных симптомов в течение первых 15 дней от начала лечения у пациентов в основной и контрольной группе

Из диаграммы видно, что в основной группе объективные и субъективные симптомы снижаются быстрее и к концу 15-дневного срока

достигают значительно более низких значений — 26,1 и 27,8% для субъективных и объективных симптомов соответственно.

4.2. Влияние медицинского озона на состояние локального иммунитета полости рта

Динамика активности лизоцима и иммуноглобулинов ротовой жидкости на протяжении курса лечения озоном (на 5-й, 10-й и 15-й день от начала лечения)

Сравнительный анализ показателей местного иммунитета между группами во время лечения (на 5-й, 10-й и 15-е сутки) выявил достоверные изменения по уровню лизоцима ($p < 0,01$), иммуноглобулинов ($p < 0,01$) и Ксб ($p < 0,05$). После проведенного лечения (в основной группе — озонотерапия, в группе сравнения — антибактериальное лечение) выявлена различная динамика его показателей (рис. 8).

На 5-е сутки от начала лечения в основной группе активность лизоцима выросла на 3,8 единиц, тогда как в контрольной группе – на 1 единицу.

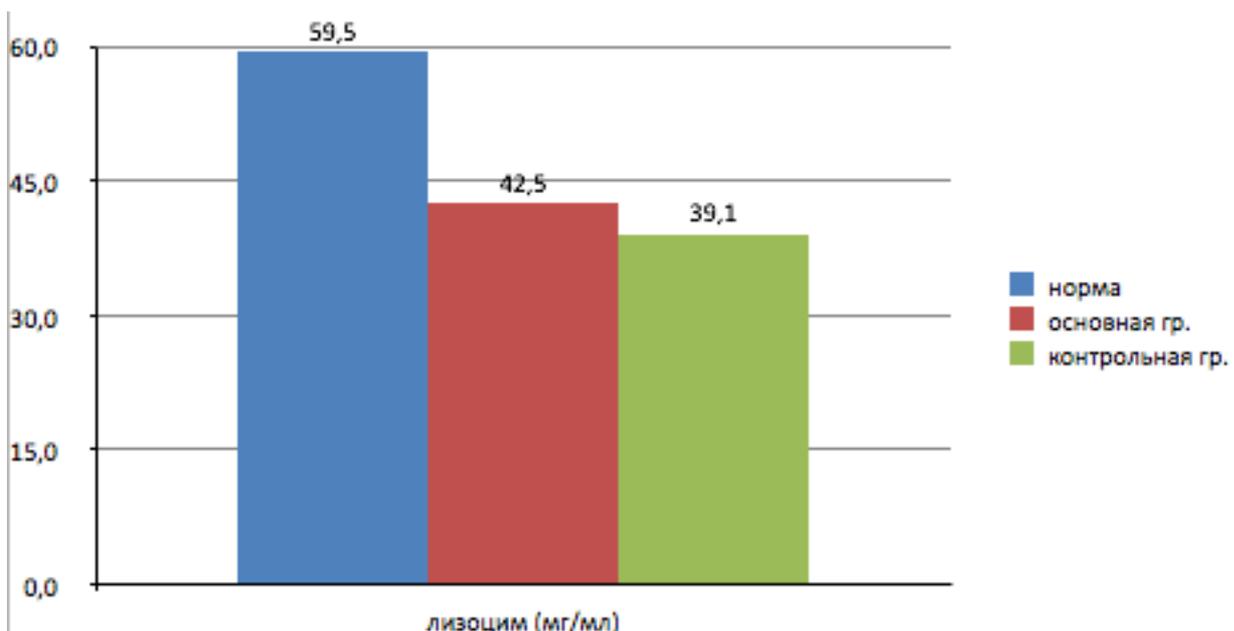


Рис. 8. Активность лизоцима у пациентов в основной и контрольной группе после 5 дней лечения

Далее активность лизоцима определена также на 10-е сутки от начала лечения (рис. 9).

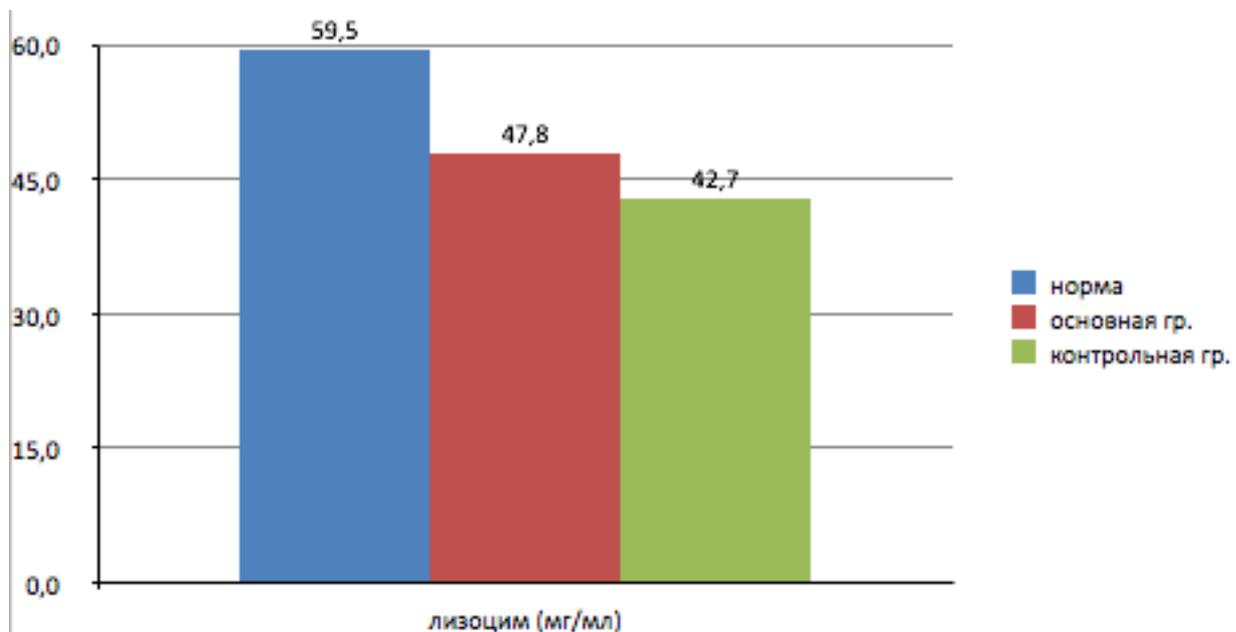


Рис. 9. Активность лизоцима у пациентов в основной и контрольной группе после 10 дней лечения

Измерения показали, что темпы роста активности лизоцима в группе с применением озонотерапии в качестве дополнительной меры превышают темпы роста в контрольной группе. За 5 дней показатель в основной и контрольной группе вырос еще на 5,3 и 3,6% соответственно.

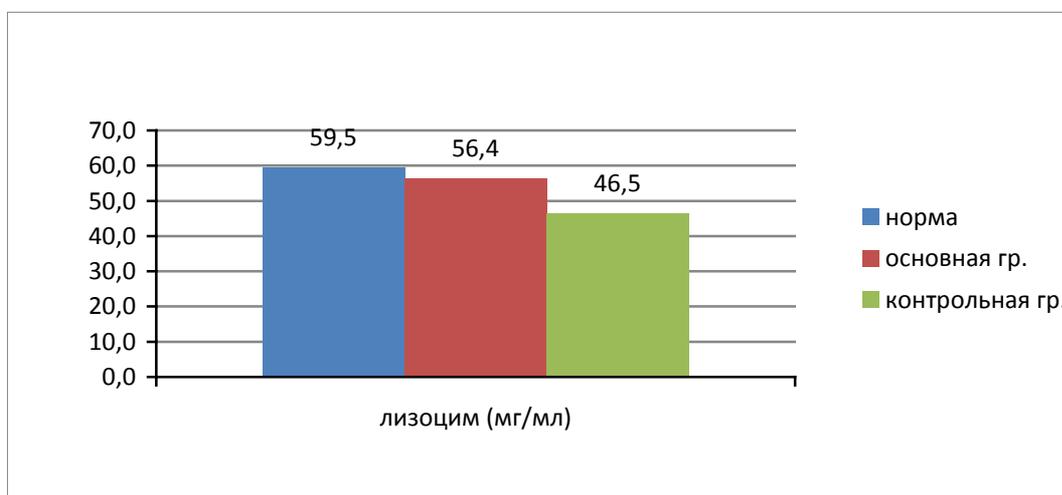


Рис. 10. Активность лизоцима у пациентов в основной и контрольной группе после 15 дней лечения

К 15-му дню после начала терапии увеличение активности лизоцима сохранялась, и в основной группе по-прежнему показатели обгоняли таковые в группе контроля. Активность лизоцима выросла на 8,6 единиц в основной группе и на 3,8% — в контрольной группе.

По окончании курса озонотерапии на 15-е сутки установлено повышение уровня лизоцимной активности на 17,7% ($p < 0,001$) относительно исходных значений, что свидетельствует о положительном влиянии озонотерапии (рис. 10). В контрольной группе данный показатель повысился на 8,4%.

Известно, что лизоцим, оказывая мембраностабилизирующее действие, замедляя скорость ПОЛ и препятствуя разветвлению цепи свободнорадикального процесса, оказывает выраженное противоотечное действие. Это подтверждалось при осмотре: повышение показателей активности лизоцима в основной и контрольной группе визуально сопровождалось снижением силы воспалительного процесса.

Далее оценивалась динамика показателей IgA и IgG на 5-й день после начала терапии.

Интересным представляется то, что после 5 дней от начала терапии показатели изменились только в основной группе — уровень IgA вырос, а уровень IgG снизился (рис. 11).

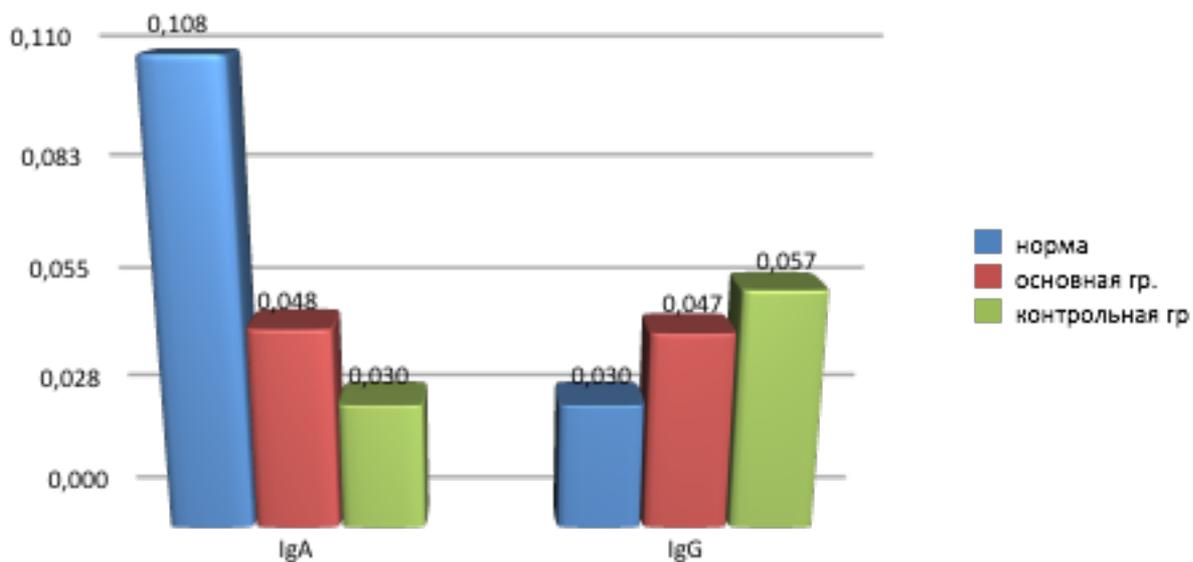


Рис. 11. Уровень содержания IgA и IgG у пациентов в основной и контрольной группе после 5 дней лечения

На 10-й день после начала терапии тенденция сохранилась — в группе с применением озонотерапии показатели IgA и IgG повысились. В контрольной группе также наметилась положительная тенденция, но на 10-й день показатели в этой группе достигли лишь уровня показателей 5-го дня в основной группе — 0,047 и 0,047 соответственно (рис. 12). Показатели основной группы составили 0,067 и 0,038 соответственно.

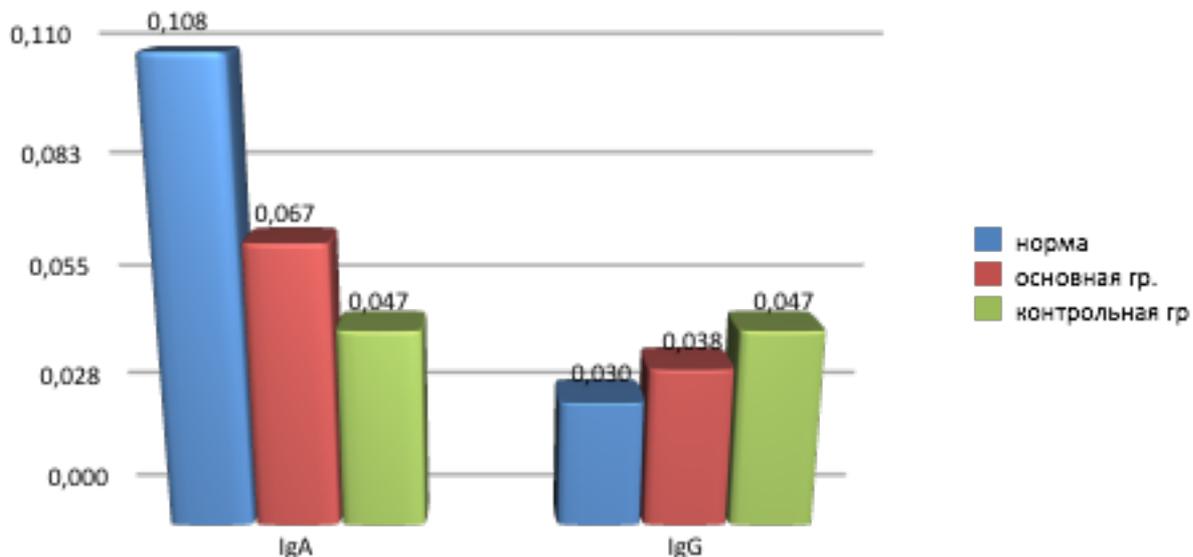


Рис. 12. Уровень содержания IgA и IgG у пациентов в основной и контрольной группе после 10 дней лечения

После 15 дней лечения в основной группе уровень IgG достиг нормы, а уровень IgA приблизился к ней и составил 0,083. В контрольной группе уровень IgA достиг половины нормы — 0,054, а IgG приблизился к ней — 0,039 (рис. 13).

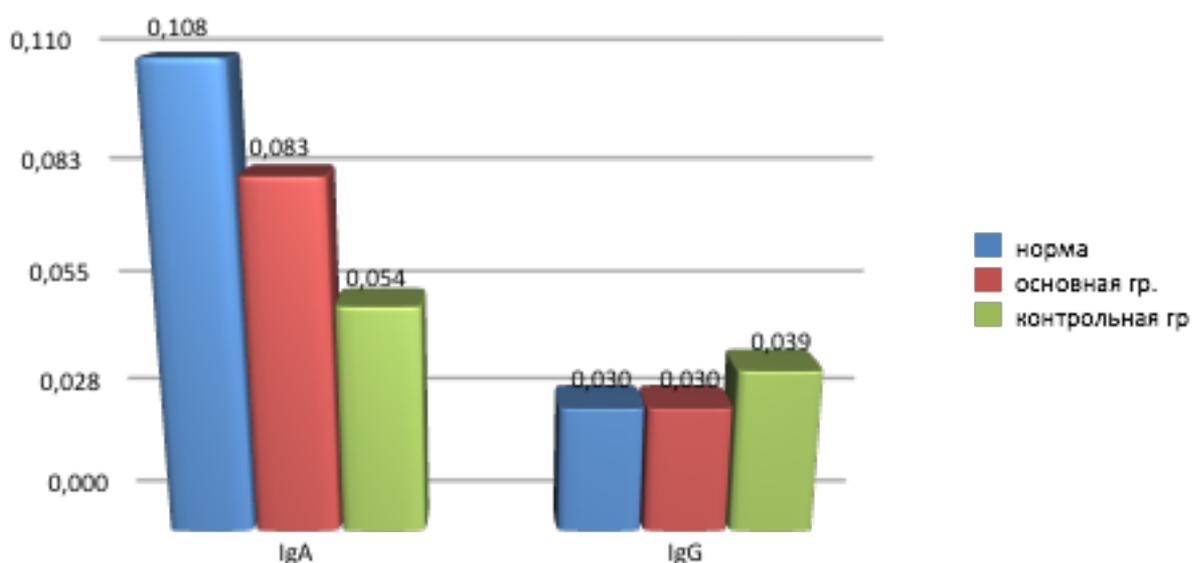


Рис. 13. Уровень содержания IgA и IgG у пациентов в основной и контрольной группе после 15 дней лечения

В целом показатели уровней IgA и IgG в основной группе имеют тенденцию к более быстрому росту, чем в контрольной. Так, в основной группе (в сочетании с озонотерапией) на 15-е сутки отмечалось достоверное повышение IgA — показатель возрос на 0,054, т.е. в 1,9 раз, в контрольной группе увеличение данного показателя составил 0,024, т.е. показатель увеличился в 1,25 раз. И в основной, и в контрольной группе на 15-е сутки от начала лечения показатели IgA не достигали нормы. Уровни IgG в основной и контрольной группе также снизились на 15-е сутки от начала лечения. В основной группе данный показатель снизился на 0,029, т.е. в 2 раза, и достиг значения нормы. В контрольной группе данный показатель на 15-е сутки лечения достиг 0,039, снизившись на 0,018, т.е. в 1,5 раза. Снижение уровня IgG свидетельствует о стихании воспалительного процесса, как в основной, так и в контрольной группе.

Для сравнительной оценки интегральной функции локальной резистентности полости рта использовались показатели индекса Ксб.

Показатели Ксб в основной и контрольной группе после 5, 10 и 15 дней лечения представлены на рис. 14–16.

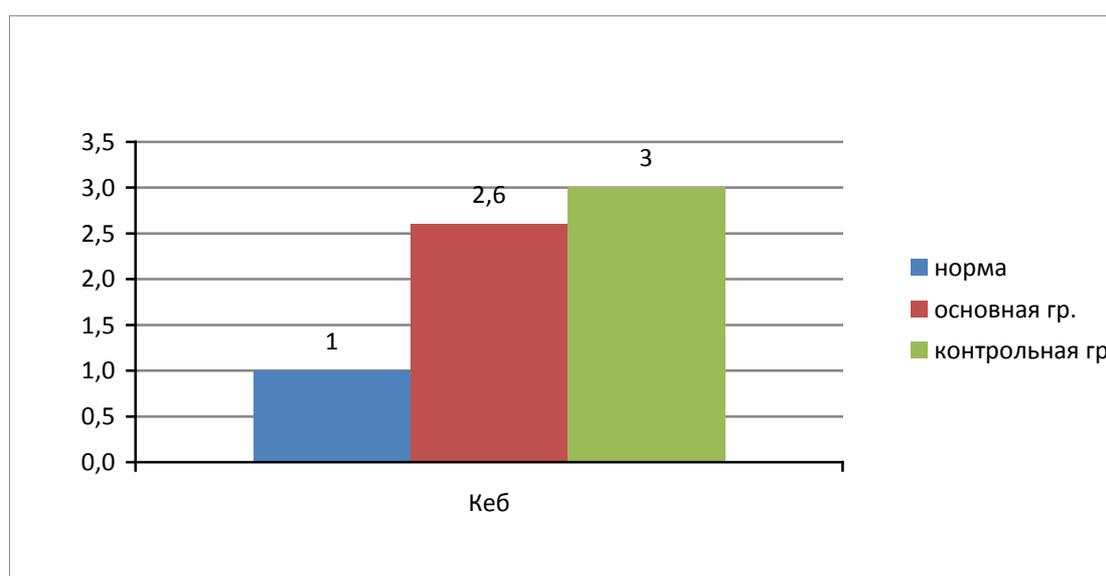


Рис. 14. Показатели коэффициента сбалансированности факторов местного иммунитета полости рта у пациентов с кандидозом СОПР после 5 дней лечения

После пяти дней терапии соотношение Ксб достигало в основной и контрольной группе — 2,6 и 3,0 соответственно.

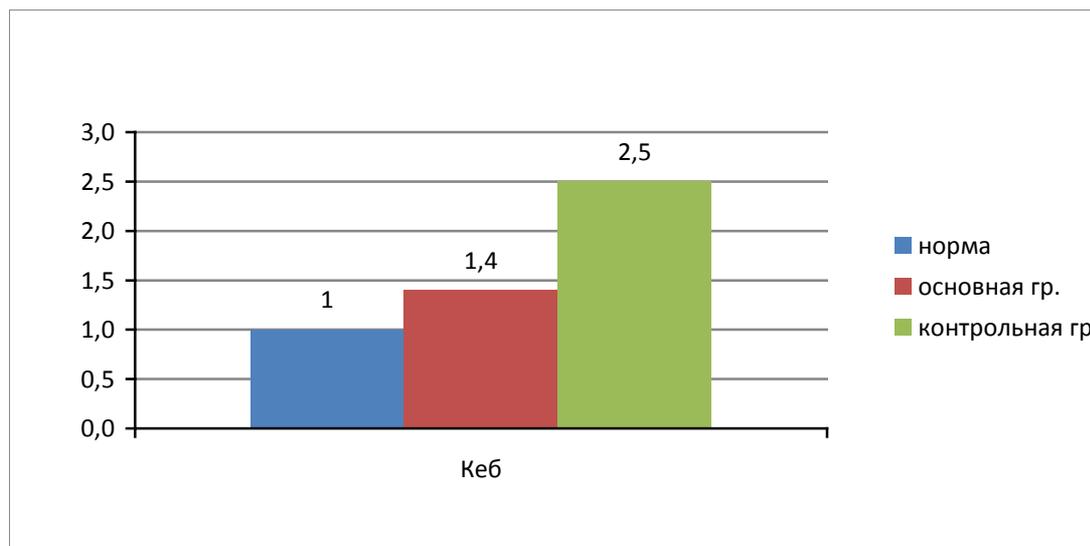


Рис. 15. Показателей коэффициента сбалансированности факторов местного иммунитета полости рта у пациентов с кандидозом СОПР после 10 дней лечения

После десяти дней лечения данный показатель в основной группе снизился еще на 1,2 единицы, тогда как в контрольной группе — в 2 раза меньше (см. рис. 15).

К концу курса терапии в основной группе исследуемый показатель практически достигал нормы — 1,1, а в контрольной группе данный показатель составлял 1,95.

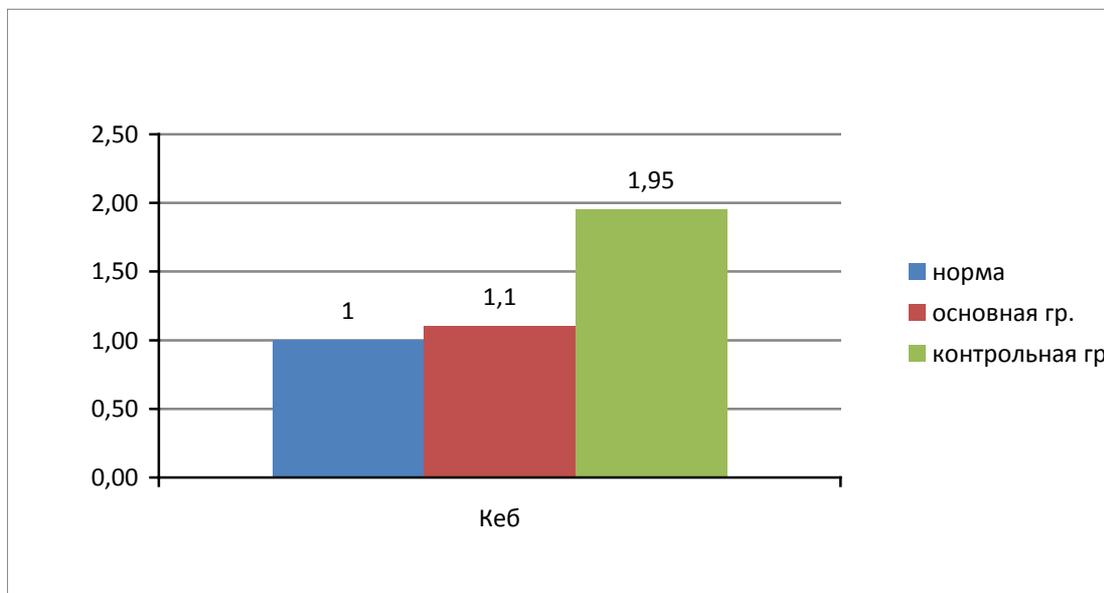


Рис. 16. Показатели коэффициента сбалансированности факторов местного иммунитета полости рта у пациентов с кандидозом СОПР после 15 дней лечения

В целом о данном показателе, как и о других, можно сказать, что он отражает потенцирующий эффект озонотерапии в процессе лечения кандидоза СОПР. Так, в основной группе произошло снижение данного показателя на 2,3 единицы при исходном уровне, равном 3,4. В контрольной группе при исходном уровне показателя, равном 3,65, снижение произошло на 1,7 единиц. В контрольной группе уровень Ксб на 15-е сутки лечения не достигал уровня нормы, в основной группе показатель достиг ее верхней границы (см. рис. 16), что указывает на сохранение некоторой напряженности местного иммунитета полости рта после окончания курса лечения кандидоза СОПР.

Динамика активности миелопероксидазы

На рисунках 17–19 представлена динамика показателя активности миелопероксидазы после 5, 10 и 15 дней лечения в основной и контрольной группе.

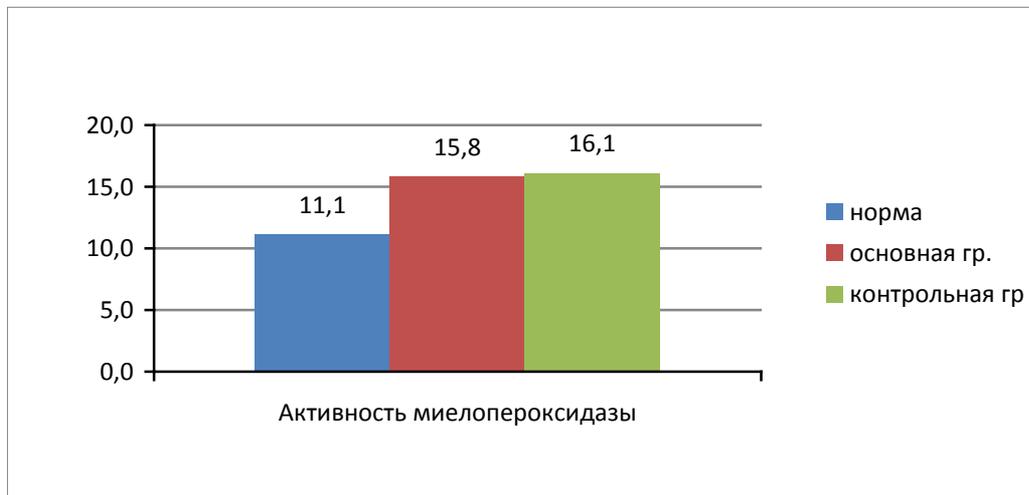


Рис. 17. Активность миелопероксидазы у пациентов с кандидозом СОПР после 5 дней лечения



Рис. 18. Активность миелопероксидазы у пациентов с кандидозом СОПР после 10 дней лечения

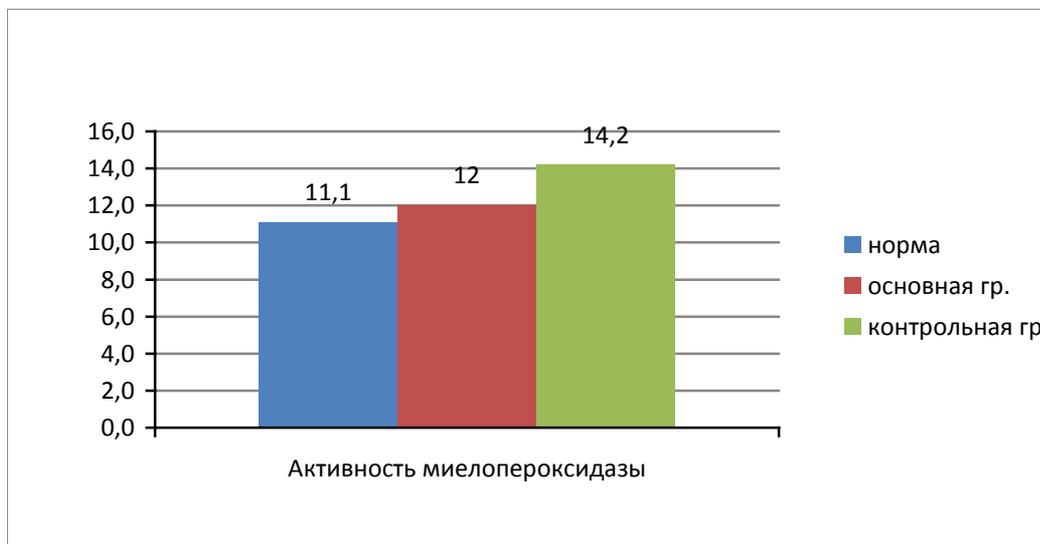


Рис. 19. Активность миелопероксидазы у пациентов с кандидозом СОПР после 15 дней лечения

При анализе изменения показателей миелопероксидазы (МПО) на 5-е сутки после лечения в основной и контрольной группе установлено, что показатель МПО практически не изменился ($p > 0,05$) — снизился на 5,7 и 3,3% в основной и контрольной группах соответственно. Данные показатели характеризуют реакцию организма на нарушение локального гомеостаза.

На 10-е сутки от начала лечения активность МПО значительно снижалась ($p < 0,01$) только в группе с применением озонотерапии на 20,05%, в группе контроля снижение произошло на 4,05%.

На 15-е сутки активность миелопероксидазы в основной группе у большинства пациентов достоверно ($p < 0,01$) снизилась на 28,4% от начального уровня. Аналогичный показатель в контрольной группе также достоверно снизился на 14,7%, но при этом снижение было в 2 раза меньше, чем в группе с использованием озонотерапии. Кроме того, у 5 пациентов контрольной группы на протяжении первых 15 сут от начала лечения данный показатель не изменялся вообще. Таких данных в основной группе (с озонотерапией) не наблюдалось. Следовательно, традиционные методы лечения, в отличие от озонотерапии, не всегда приводили к нормализации показателей неспецифической резистентности. Из сказанного выше можно сделать заключение, что наблюдаемое у большинства пациентов быстрое по

сравнению с контрольной группой снижение показателя активности миелопероксидазы свидетельствует о более благоприятном течении воспалительного процесса на фоне озонотерапии.

Регистрация хемилюминесценции нейтрофилов ротовой полости

Таблица 8. Показатели функциональной активности нейтрофилов ротовой полости в основной и контрольной группе после 5 дней лечения

Группа	Максимальная амплитуда светимости (A_{max}), отн.ед.	Светосумма свечения (S), отн.ед.
Норма	2,9±0,04	7,2±0,10
Основная	8,1±0,05**	16,4±0,6*
Контрольная	3,8±0,23**	9,4±0,45*

*Отличия достоверны относительно контрольной группы, $p < 0,001$.

** Отличия достоверны от нормы $p < 0,05$.

На 5-е сутки лечения у пациентов, получавших озонотерапию, отмечался выраженный рост сХЛ и лХЛ относительно исходного уровня (до лечения), что обусловлено активацией кислородзависимого метаболизма оральных нейтрофилов озонированной дистиллированной водой и отражало реализацию эффекторного потенциала НГ ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) (табл. 8). Образующиеся при озонотерапии радикалы характеризуются очень коротким временем жизни, поэтому при регистрации лХЛ учитывается лишь собственная хемилюминесценция оральных нейтрофилов и тот эффект, который оказывает озон на нейтрофил.

В отличие от озонотерапии, использование традиционных методов лечения кандидоза СОПР не оказывало стимулирующего влияния на функциональную активность НГ. В частности, при применении озона на 5-е

сутки величина показателей A_{max} и S увеличивалась в 2 и 1,5 раза соответственно, при лечении антибиотиками значения A_{max} и S практически не отличались от исходного уровня ($p > 0,05$) и имелась тенденция к снижению индуцированной реакции ($p > 0,05$).

Таблица 9. Показатели функциональной активности нейтрофилов ротовой полости в основной и контрольной группе после 10 дней лечения

Группа	Максимальная амплитуда светимости (A_{max}), отн. ед.	Светосумма свечения (S), отн.ед.
Норма	2,9±0,04	7,2±0,10
Основная	5,1±0,12**	11,3±0,42*
Контрольная	3,3±0,21**	9,4±0,15*

*Отличия достоверны относительно контрольной группы, $p < 0,001$.

** Отличия достоверны от нормы $p < 0,05$.

На 10-е сутки в основной группе уровень A_{max} и S снижался относительно показателей на 5-е сутки и приближался к значениям исходного уровня, оставаясь при этом достоверно выше контроля ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) (табл. 9). Сохранение достаточно высоких показателей, даже несколько превышающих исходный уровень, с нашей точки зрения является позитивным моментом, так как позволяет сохранить определенный базисный уровень кислородзависимого метаболизма НГ, что препятствует развитию воспалительных осложнений. Одновременно со снижением выработки АФК происходят снижение и активация АОС организма (на фоне озонотерапии), что отмечалось ранее. Эти данные подтверждают положительный клинический эффект озонотерапии, отмечаемый купированием проявлений воспаления.

На 10-е сутки традиционного лечения отмечалось дальнейшее снижение значений A_{max} и S относительно исходного уровня (до лечения), соответственно для A_{max} ($p < 0,05$) и для S ($p < 0,01$). Известно, что антибактериальная терапия оказывает негативное воздействие на функциональную активность нейтрофилов.

В связи с этим, в отличие от выраженной продукции АФК при озонотерапии, оказывающих бактерицидное действие, традиционное лечение не способствовало, а наоборот, угнетало их выработку, что повышало вероятность развития хронического процесса. Клинически у больных группы сравнения значительно медленнее купировались объективные и субъективные симптомы.

Таблица 10. Показатели функциональной активности нейтрофилов ротовой полости в основной и контрольной группе после 15 дней лечения, а также в норме

Группа	Максимальная амплитуда светимости (A_{max}), отн.ед.	Светосумма свечения (S), отн.ед.
Норма	2,9±0,04	7,2±0,10
Основная	3,8±0,05**	8,6±0,4*
Контрольная	3,0±0,8**	9,2±0,02*

*Отличия достоверны относительно контрольной группы, $p < 0,001$.

** Отличия достоверны от нормы $p < 0,05$.

На 15-е сутки у всех больных, получавших озонотерапию, наблюдалось дальнейшее снижение показателей A_{max} и S относительно исходного уровня ($p < 0,01$ и $p < 0,001$), не достигающее при этом значений контрольной группы (табл. 10). С нашей точки зрения, это положительный момент

озонотерапии, так как для завершения физиологического процесса регенерации необходим определенный базовый уровень кислородзависимого метаболизма, который позволяет исключить развитие резистентности к терапии грибковой инфекции.

На 15-е сутки традиционного лечения отмечено дальнейшее снижение показателей A_{max} и S относительно исходного уровня ($p < 0,001$), но не достигающих значений контрольной группы.

Результаты исследований, полученные при традиционной терапии, отражают гипореактивность системы респираторного взрыва оральных НГ, которая выражалась в снижении продукции эффекторов кислородзависимой биоцидности нейтрофилов. Это, в частности, способствовало тому, что у 5 пациентов процесс был резистентен к терапии. Следовательно, низкие значения ХЛ-реакций в процессе лечения (на уровне или ниже исходных значений) служат прогностическим критерием развития хронического состояния.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующее заключение:

- озонотерапия оказывает стимулирующее влияние на кислородзависимый метаболизм нейтрофилов ротовой полости.

Высокие значения ХЛ (по сравнению с контролем) являются ответной, позитивной реакцией организма на травму и отражают активацию оральных нейтрофилов в начальной фазе воспаления. Особенно наглядно это проявилось на 5-е сутки лечения, когда показатели спонтанной и индуцированной ХЛ-реакции в несколько раз превышали исходные значения. В связи с этим использование озонотерапии как фактора активации нейтрофилов приводит к нормализации его функциональных возможностей.

Снижение показателей ХЛ до исходных значений на 10-е сутки лечения отражает позитивную реализацию воспалительного процесса. Дальнейшее снижение изучаемых показателей на 15-е сутки, не достигающее при этом

контрольных значений, с нашей точки зрения, является положительным моментом озонотерапии, поскольку определенный базисный уровень кислородзависимого метаболизма сдерживает развитие воспалительных осложнений. Данные наблюдения совпадают с клинической картиной течения кандидоза СОПР и отражают эффективность проводимой терапии.

При традиционном лечении наблюдается гипореактивность нейтрофилов ротовой полости, что, может служить одной из важнейших предпосылок вероятности развития резистентности к терапии.

4.3. Влияние озонотерапии на микрофлору СОПР

В таблице 11 представлены данные обсемененности *C. albicans* в основной и контрольной группе после 5, 10 и 15 дней лечения и в норме.

Таблица 11. Обсемененность *C. albicans* в ротовой полости основной и контрольной группе и в норме

Группа	<i>Candida</i> (5 дней)	<i>Candida</i> (10 дней)	<i>Candida</i> (15 дней)
Норма (для ротовой жидкости и др.)	До 10^2 КОЕ/мл	До 10^2 КОЕ/мл	До 10^2 КОЕ/мл
Основная	10^4 КОЕ/мл	10^3 КОЕ/мл	10^2 КОЕ/мл
Контрольная	10^6 КОЕ/мл	10^4 КОЕ/мл	10^3 КОЕ/мл

На 5-е сутки после начала лечения в основной группе произошло снижение обсемененности *C. albicans* ротовой полости до 10^4 КОЕ/мл, при этом в контрольной группе значение обсемененности не изменилось, показатель составил 10^6 КОЕ/мл.

На 10-е сутки в основной группе сохранилась тенденция к снижению, и показатель обсемененности составил 10^3 КОЕ/мл. Следует отметить, что в контрольной группе на 10-й день терапии впервые произошло существенное снижение обсемененности до 10^4 КОЕ/мл.

На 15-е сутки лечения с применением озонотерапии показатели обсемененности *C. albicans* ротовой полости достигли нормы и составили 10^2 КОЕ/мл. В то же время в основной группе к концу лечения этот показатель не достиг значения нормы и составлял 10^3 КОЕ/мл.

Учитывая скорость развития антимикотического эффекта, а также динамику данного эффекта в основной и контрольной группе, можно утверждать, что озонотерапия как дополнительная терапевтическая мера обладает потенцирующим антимикотическим эффектом.

4.4. Сравнительная эффективность лечения кандидоза СОПР с применением озонотерапии и традиционных методов лечения, оценка пролонгированного эффекта (6 мес)

По окончании лечения пациенты проходили 1 раз в месяц в течение полугода контроль состояния, как клинический, так и лабораторный. Данные собирались через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 мес. от начала лечения. Оценивалась эффективность лечения кандидоза СОПР с помощью озонотерапии в поздние сроки.

4.4.1. Динамика клинических симптомов на фоне озонотерапии и без нее в течение 6 мес после прохождения курса интенсивной антибиотико- и озонотерапии

Для оценки динамики клинических симптомов использовался процентный показатель распространенности субъективных и объективных симптомов в основной и контрольной группе.

На рисунке 20 представлена динамика субъективных и объективных симптомов в течение первых 6 мес. от начала лечения.

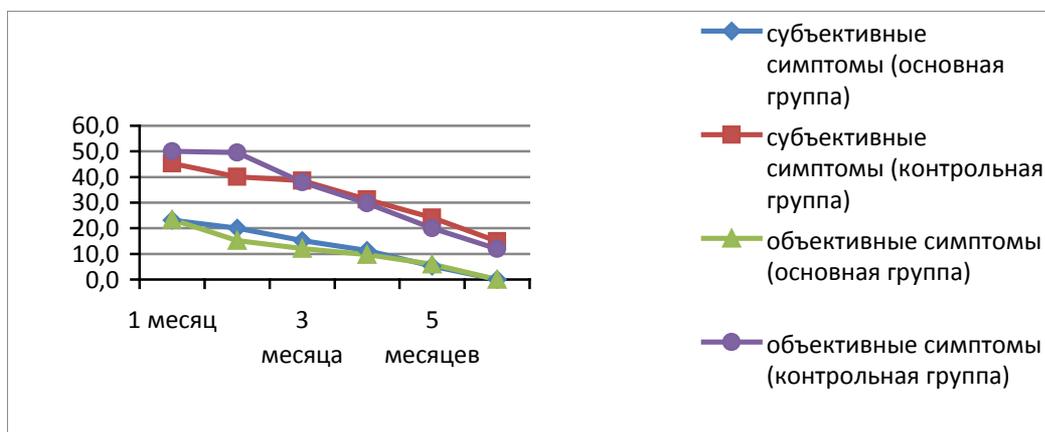


Рис. 20. Динамика субъективных и объективных симптомов в течение первых 6 мес. от начала лечения в основной и контрольной группе

Из диаграммы видно, что в основной группе объективные и субъективные симптомы на поздних сроках уменьшаются быстрее и к концу 6 мес после начала лечения достигают значительно более низких значений по сравнению с контрольной группой — 0 и 13,5% соответственно. Из чего можно сделать вывод, что эффект озонотерапии имеет пролонгированный характер, возможно, в силу более выраженного регулирующего воздействия на факторы локального иммунитета.

4.4.2. Влияние медицинского озона на состояние локального иммунитета полости рта

Динамика активности лизоцима и иммуноглобулинов ротовой жидкости в сроки после воздействия озона (до 6 мес. от начала лечения)

Сравнительный анализ показателей местного иммунитета между группами во время лечения (на 5-е, 10-е и 15-е сутки) выявил достоверные изменения по уровню лизоцима ($p < 0,01$), иммуноглобулинов ($p < 0,01$) и Ксб ($p < 0,05$). После проведенного лечения (в основной группе — озонотерапия, в группе сравнения — антибактериальное лечение) отмечена различная динамика его показателей (рис. 21).

На 5-е сутки от начала лечения в основной группе активность лизоцима выросла на 3,8 единиц, тогда как в контрольной группе — на 1 единицу.

Далее активность лизоцима измерялась также на 10-е сутки от начала лечения.

Исследование показало, что темпы роста активности лизоцима в группе с применением озонотерапии превышают его темпы роста в контрольной группе. За 5 дней показатель в основной и контрольной группе возрос еще на 5,3 и 3,6% соответственно.

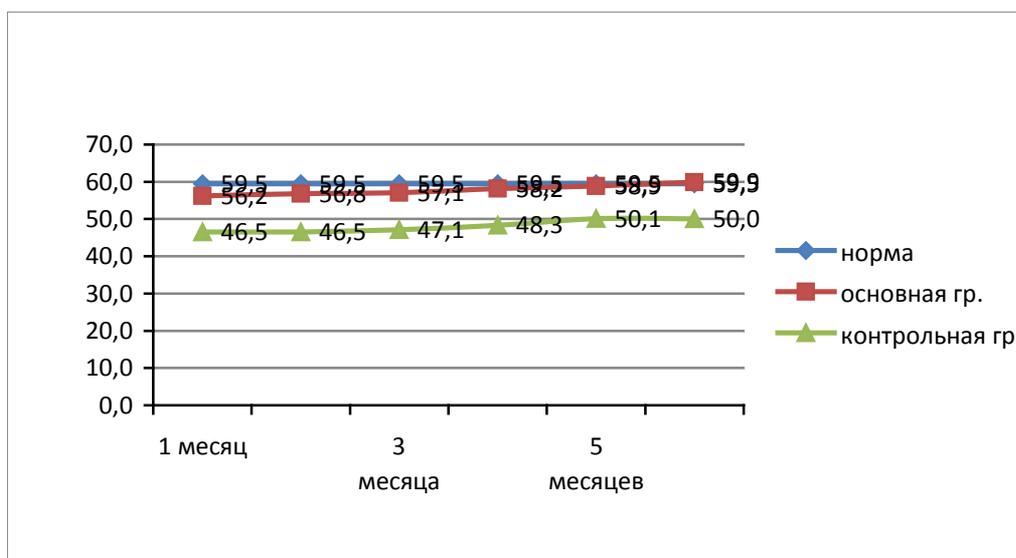


Рис. 21. Динамика активности лизоцима в основной и контрольной группе в течение 6 мес от начала лечения

На протяжении 6 мес после начала терапии тенденция роста активности лизоцима сохранялась и в основной, и в контрольной группе. Активность лизоцима выросла на 3,7 единиц в основной группе и на 3,5% — в контрольной группе. Такие показатели, с нашей точки зрения, подчеркивают быстрый регулирующий эффект озонотерапии и сохранение эффекта в течение длительного времени на должном уровне с достижением нормальных значений. В группе контроля темпы прироста активности лизоцима были сопоставимы с таковыми в группе контроля, но в силу более низкого начального значения показатель в этой группе так и не достигал нормы к концу 6-месячного периода. Таким образом, традиционное лечение почти не оказывало нормализующего влияния на показатели местного иммунитета полости рта. По прошествии 6 мес лизоцимная активность

ротовой жидкости так и не достигла уровня нормы, а у 3 больных отмечена тенденция к ее снижению относительно исходного уровня ($p < 0,05$). Данная динамика уровня лизоцима обусловлена повышенной антигенной нагрузкой в результате инфекции, а также применением антибиотиков, которые приводят к снижению его выработки. При этом при применении озонотерапии у пациентов с кандидозом СОПР отмечено незначительное превышение уровня лизоцимной активности, что составило $59,9 \pm 0,89$.

Далее оценивалась динамика показателей IgA и IgG на поздних сроках от начала терапии.

Установлено дальнейшее повышение количества IgA по окончании лечения в среднем на 31,3% ($p < 0,001$) относительно уровня 15-дневного лечения, но не достигающих значений контрольной группы (рис. 22).

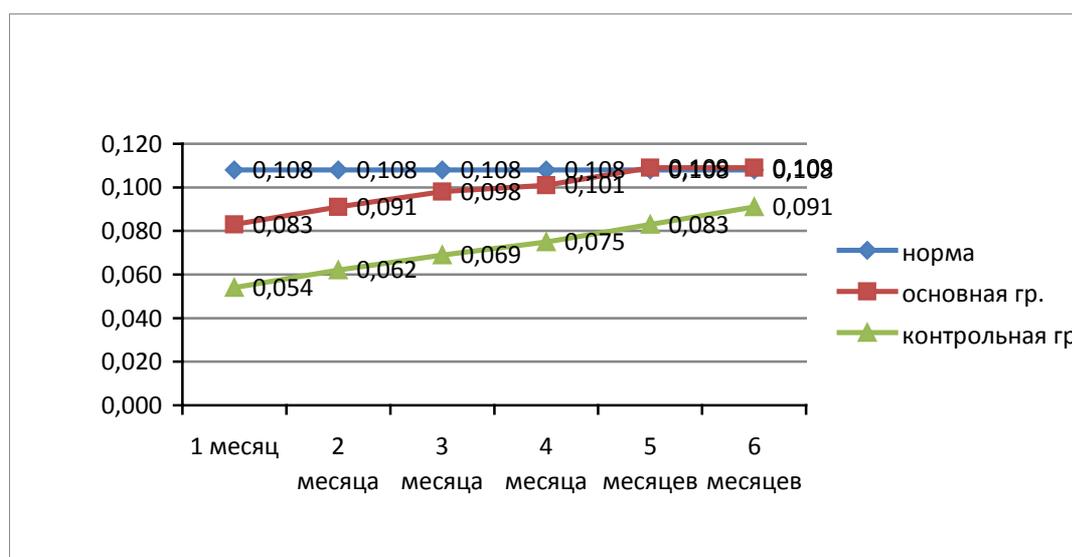


Рис. 22. Динамика показателей IgA в основной и контрольной группе в течение 6 мес от начала лечения

В отличие от озонотерапии, динамика иммуноглобулинов класса А у больных группы сравнения по окончании 6 мес была менее выраженной. Установлено в среднем повышение уровня IgA ($p < 0,001$), ($p < 0,01$), но не достигающее значений нормы, что обусловлено отсутствием динамики уровня иммуноглобулинов класса А у некоторых пациентов.

По окончании 6 мес от начала лечения у больных основной группы отмечено отсутствие изменения показателей IgG относительно исходного уровня (на 15-е сутки лечения он был в норме). Полученные результаты подтверждаются клиническим купированием воспалительного процесса и благоприятным исходом инфекционного процесса.

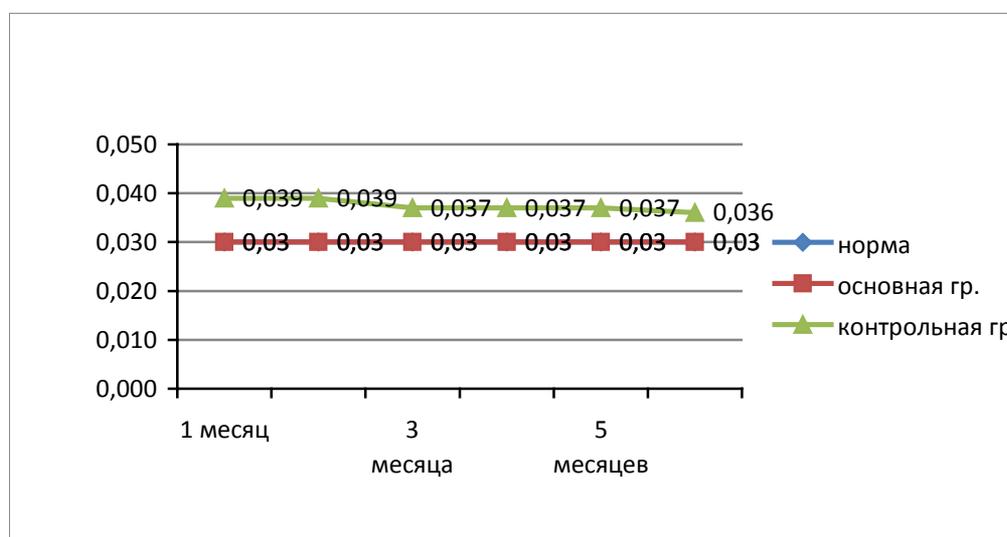


Рис. 23. Динамика показателей IgG в основной и контрольной группе в течение 6 мес от начала лечения.

На фоне противовоспалительной терапии у больных группы сравнения через 6 мес от начала лечения установлено незначительное снижение уровней IgG относительно исходного уровня в среднем на 0,003 единицы (рис. 23).

Показатели Ксб в основной и контрольной группе в течение 6 мес от начала лечения представлены на рис. 24.

По окончании курса лечения в основной группе отмечено снижение уровня Ксб после 15-дневного лечения. Ко 2-му месяцу уровень Ксб достиг нормального значения, что свидетельствовало о нормализации местного иммунитета полости рта.

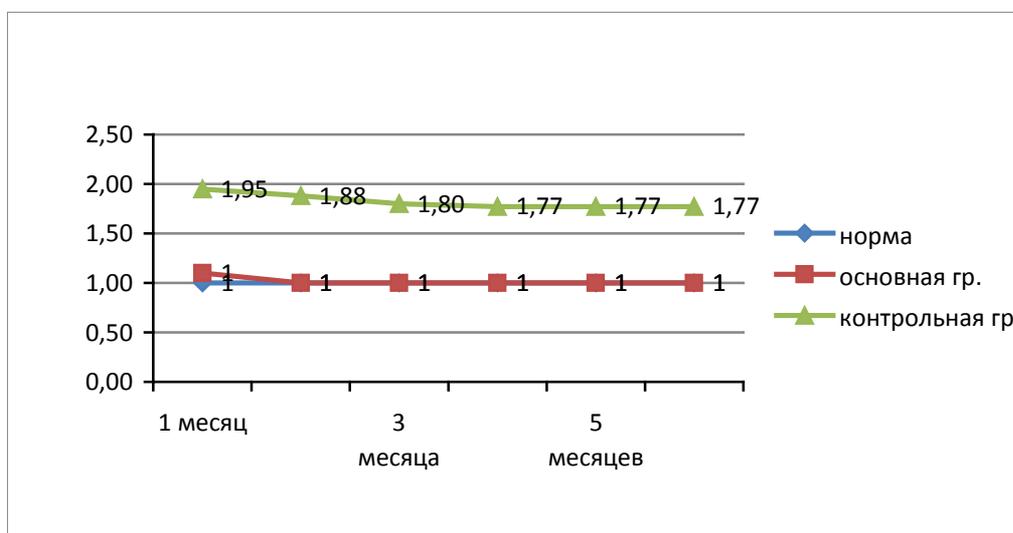


Рис. 24. Динамика показателей коэффициента сбалансированности факторов местного иммунитета полости рта у пациентов с кандидозом СОПР в течение 6 мес от начала лечения

После окончания срока традиционного лечения в течение 6 мес после курса лечения выявлено дальнейшее снижение ($K_{сб} = 1,77$) на 48,5% ($p < 0,001$) относительно исходного уровня (до лечения). Следовательно, традиционное лечение также приводило к нормализации защитных функций ротовой полости, но в меньшей степени, чем озонотерапия ($K_{сб} = 1,0$). При осложненном кандидозе СОПР и хронизации процесса у 5 больных сохранялись низкие значения лизоцимной активности, уровни IgG и IgM повышались на фоне низких значений IgA, $K_{сб}$ был > 2 , что свидетельствовало о напряженности местного иммунитета, обусловленного воспалительным процессом.

4.4.3. Динамика активности миелопероксидазы (рис. 25)

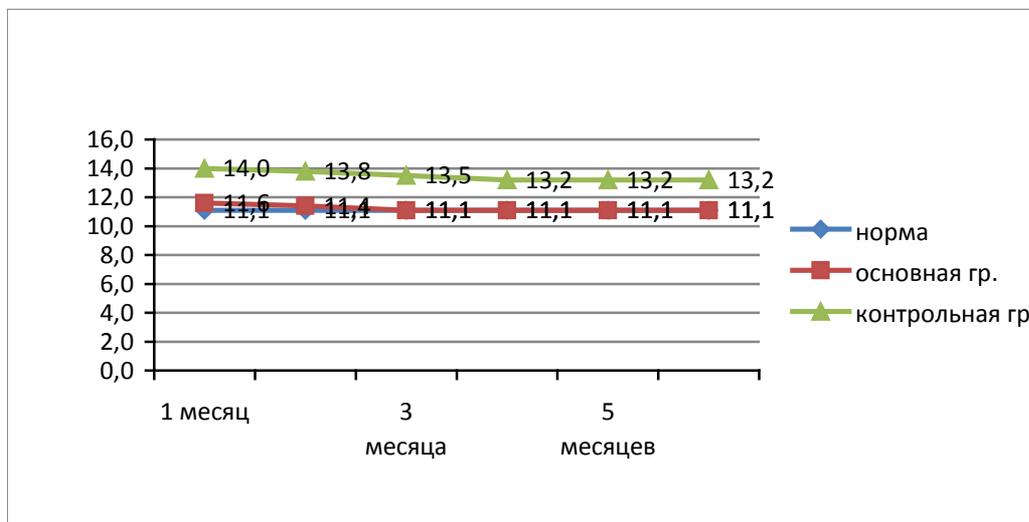


Рис. 25. Динамика активности миелопероксидазы у пациентов с кандидозом СОПР в течение 6 мес от начала лечения

Активность МПО в основной группе достигла значения нормы на 3-й месяц от начала лечения и в дальнейшем наблюдении сохраняла такой же уровень.

В контрольной группе данный показатель остановился на отметке 13,2 и далее не снижался.

4.4.4. Регистрация хемилюминесценции нейтрофилов ротовой полости

Показатели функциональной активности нейтрофилов ротовой полости в основной и контрольной группе в течение 6 мес от начала лечения регистрировались каждый месяц (рис. 26), всего на позднем этапе данные собирались 6 раз.

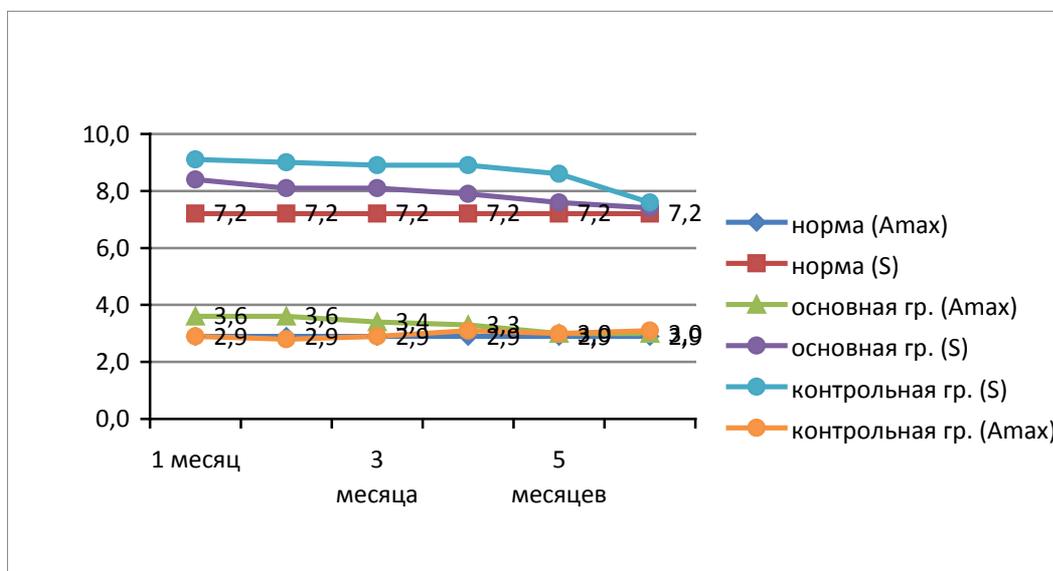


Рис. 26. Показатели функциональной активности нейтрофилов ротовой полости в основной и контрольной группе в течение 6 мес от начала лечения, а также в норме

В отдаленном периоде показатели функциональной активности нейтрофилов ротовой полости приближались к уровню нормы. При этом в основной группе показатель Атах стабильно снижался со значения 3,6 до 2,9, тогда как в контрольной группе данный показатель вел себя неустойчиво и колебался вокруг нормальных значений. Это явление, возможно, указывает на стабилизирующее действие озонотерапии в отдаленные сроки. Показатель S снижался в обеих группах и к концу 6 мес от начала лечения практически достигал нормы — 7,4 и 7,6 для основной и контрольной групп соответственно.

Следует отметить, что в контрольной группе было 5 человек, у которых на поздних сроках регистрировалась резистентность к лечению. Был проведен корреляционный анализ клинических данных с данными анализа состояния местной резистентности полости рта. Значимая корреляция отмечена между клиническими данными и показателями уровня МПО ($r = 0,63, p < 0,05$). А в группе с тенденцией к хронизации процесса, несмотря на то, что выборка мала, коэффициент корреляции составил 0,89 ($p < 0,05$). Обобщая результаты исследования функциональной активности нейтрофилов с помощью ХЛ-реакций и определения уровня МПО, следует

заметить, что определение активности МПО служит наиболее информативным прогностическим признаком хронизации процесса.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующее заключение: у больных кандидозом полости рта отмечалось снижение местного иммунитета полости рта в течение полугода после начала лечения.

При использовании озонотерапии наблюдалась положительная динамика факторов местного иммунитета, проявляющаяся повышением уровня лизоцимной активности, IgA и снижением IgG.

Нормализация Ксб-факторов местного иммунитета ротовой полости способствует благоприятному течению кандидоза полости рта и исключает развитие резистентности к терапии.

На фоне традиционного лечения выраженной динамики факторов местного иммунитета не отмечено, уровень Ксб выше 1, что подтверждает снижение защитных сил организма.

Существенное повышение уровня IgG на фоне снижения показателей IgA, лизоцимной активности и увеличение Ксб можно считать неблагоприятным фактором.

Исследование показателей местного иммунитета полости рта у больных кандидозом СОПР достаточно информативно в плане контроля лечения. Метод выбора — озонотерапия.

ГЛАВА V

5. Исследование качества жизни в основной и контрольной группе до и после лечения.

Все испытуемые до начала лечения, а также через 1, 3 и 6 мес после него прошли анкетирование с помощью наиболее часто используемого опросника ОНП-14 для определения качества жизни, связанного со стоматологическим здоровьем (рис. 27, 28).

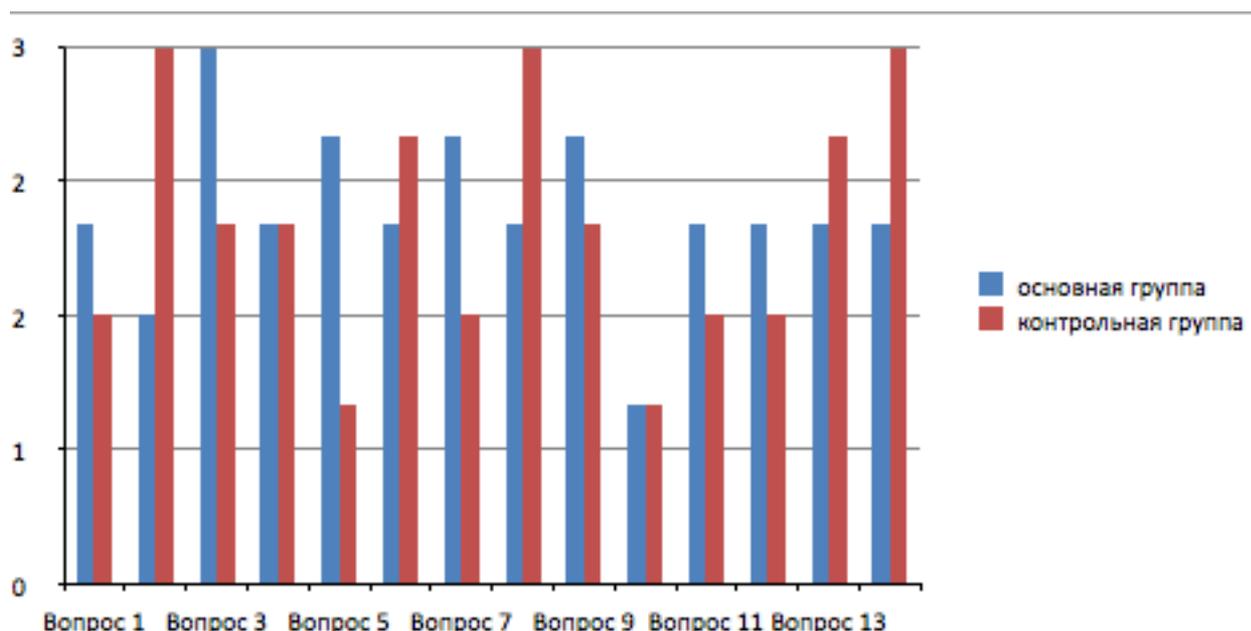


Рис. 27. Вопросы и средние баллы ответов на вопросы опросника ОНП-14 (вопросы 1–5 — проблемы при приеме пищи; 6–10 — проблемы в общении; 11–14 — проблемы в повседневной жизни (работа, отдых)) до начала лечения

Средний балл по основной и контрольной группе составил 2,1 и 2,0 балла соответственно.

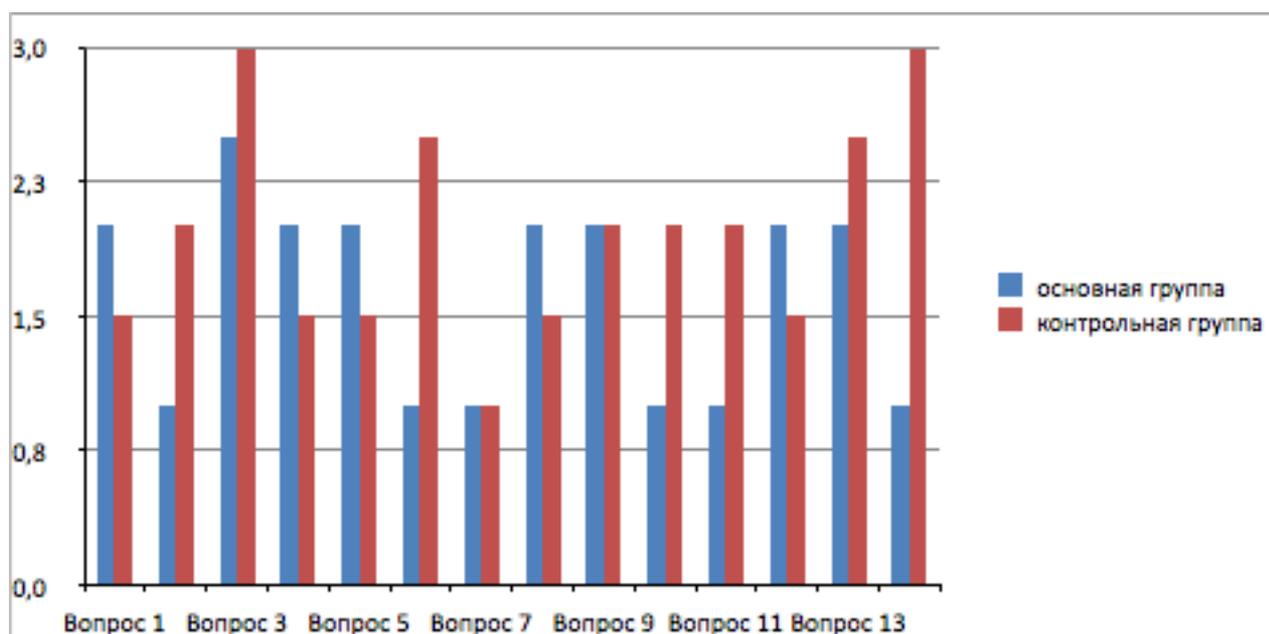


Рис. 28. Вопросы и средние баллы ответов опросника ОНП-14 (вопросы 1–5 — проблемы при приеме пищи; 6–10 — проблемы в общении; 11–14 — проблемы в повседневной жизни (работа, отдых)) через 1 мес после начала лечения кандидоза СОПР

Спустя 1 мес после лечения кандидоза СОПР при прохождении контрольного осмотра пациентам опять было предложено пройти тестирование для определения качества жизни, связанного со стоматологическим здоровьем.

На рисунке 29 представлены данные по двум исследуемым группам. Средний балл по 1-й группе после лечения значительно снизился и составил 1,61, а по 2-й — остался практически неизменным: 1,96 балла.

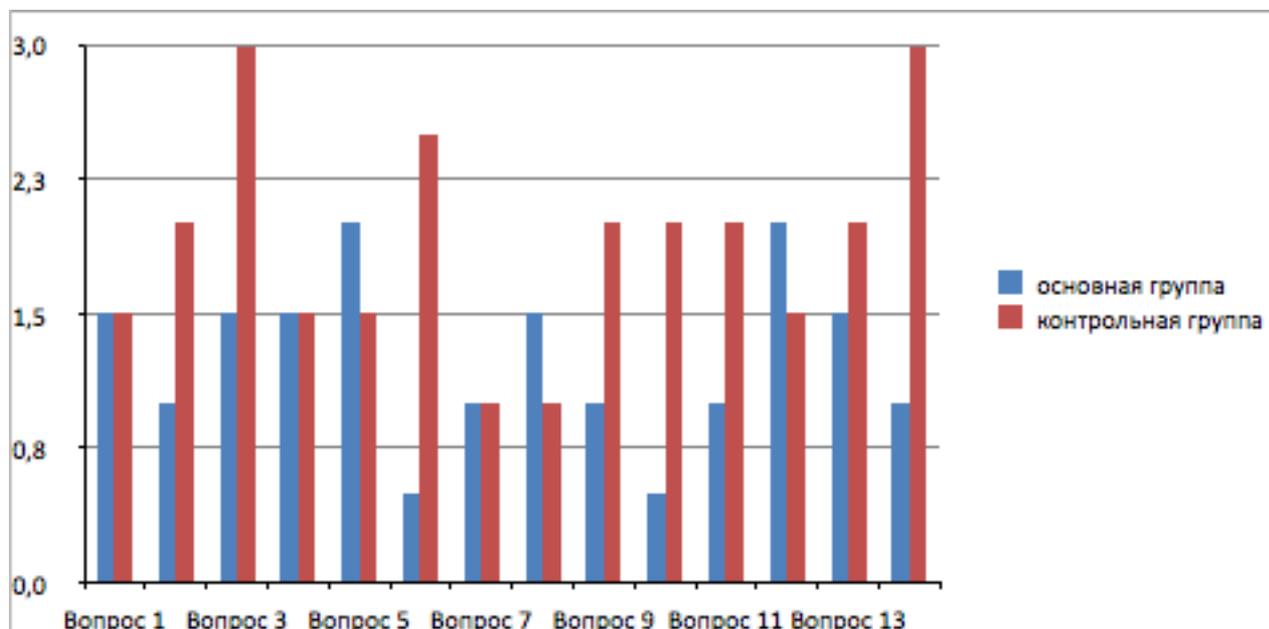


Рис. 29. Вопросы и средние баллы ответов опросника ОНП-14 (вопросы 1–5 — проблемы при приеме пищи; 6–10 — проблемы в общении; 11–14 — проблемы в повседневной жизни (работа, отдых)) через 3 мес после лечения кандидоза СОПР

Через 3 мес после лечения кандидоза полости рта с помощью исследуемой и классической методики средний балл опросника достоверно снизился ($p < 0,001$) только в группе, получавшей в качестве дополнительной терапии озон, и достиг значения 1,25. В контрольной группе данный показатель составил 1,89 и недостоверно отличался от соответствующего показателя в предыдущем обследовании.

Через 6 мес после начала лечения наблюдалось существенное улучшение качества жизни пациентов основной группы по данным анкетирования (рис. 30).

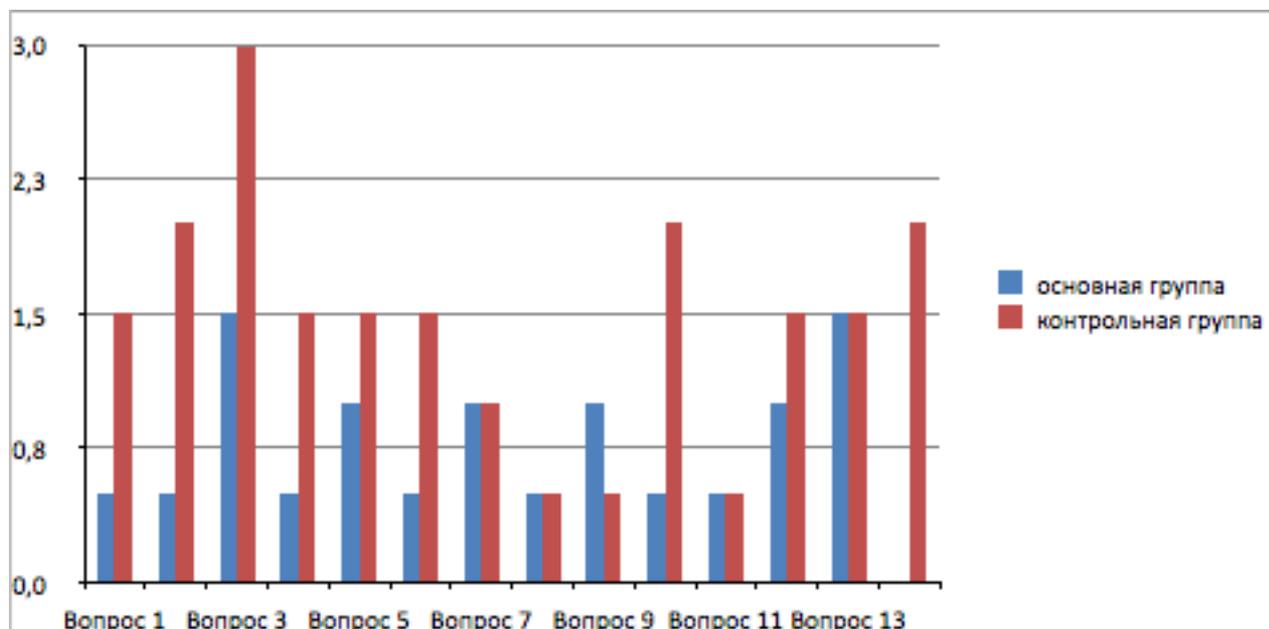


Рис. 30. Вопросы и средние баллы ответов опросника ОНП-14 (вопросы 1–5 — проблемы при приеме пищи; 6–10 проблемы в общении; 11–14 — проблемы в повседневной жизни (работа, отдых)) через 6 мес после начала лечения кандидоза СОПР

Так, средний балл, по данным опросника ОНП-14, в основной и контрольной группе составил 0,75 и 1,46 баллов соответственно.

Обращает на себя внимание превышение данного показателя в группе без дополнительной озонотерапии по сравнению с основной группой в 2 раза, что свидетельствует о том, что озонотерапия в качестве дополнительной меры в терапии кандидоза СОПР ожидаемо и достоверно улучшает качество жизни, связанное со здоровьем, в том числе в отдаленные сроки.

Для оценки особенности динамики роста качества жизни для двух исследуемых групп пациентов построен общий график по средним показателям анкетирования на 15-е сутки после лечения и через 1, 3 и 6 мес (рис. 31).

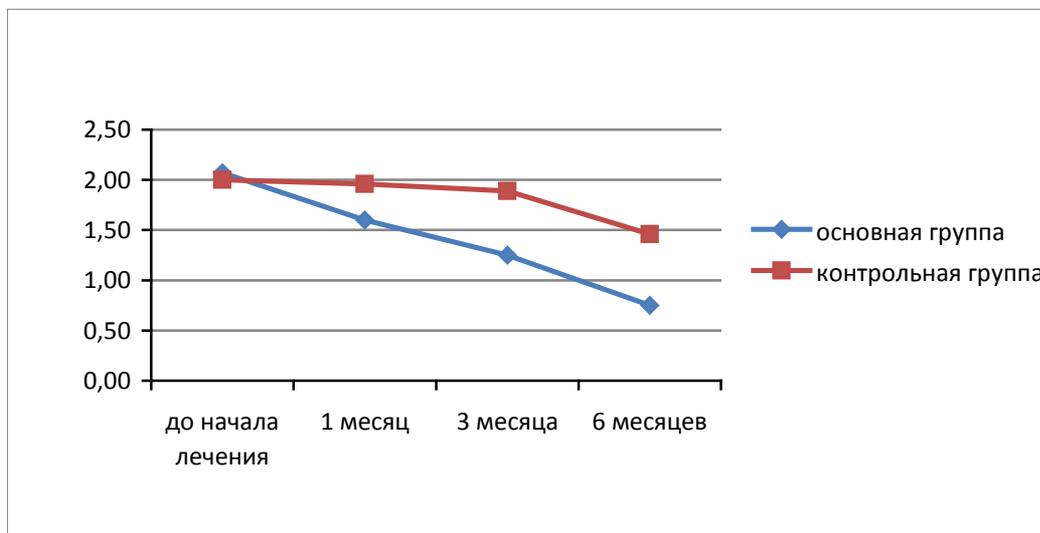


Рис. 31. Динамика изменения показателя (качество жизни, связанное со стоматологическим здоровьем) в течение 6 мес

Динамика изменения показателей качества жизни демонстрирует, что в контрольной группе наблюдались более высокие показатели в течение полугодового периода от начала лечения, также по прошествии периода наблюдения показатель качества жизни в этой группе остался выше (следовательно, качество жизни ниже), чем в основной группе.

Обращает на себя внимание более крутой угол наклона линии в группе пациентов с озонотерапией, что говорит о том, что качество озонотерапия при лечении кандидоза СОПР способствует более быстрому восстановлению качества жизни, связанного со стоматологическим здоровьем.

ГЛАВА VI

6. Клинические примеры использования озонотерапии в лечении кандидоза СОПР

Пример 1. Пациентка П. 58 лет обратилась в стоматологический кабинет с жалобами на болезненность при ношении протезов. Был диагностирован хронический эритематозный кандидозный стоматит. Пациентка страдает сахарным диабетом. После консультации с врачом стоматологом – ортопедом по поводу установленных протезов было начато лечение гингивита с применением методики озонотерапии. Положительная динамика наблюдалась с первых дней лечения. Симптом боли и покраснения в области протезного ложа был полностью нивелирован через 7 дней от начала терапии. По данным лабораторных тестов – улучшение показателей местного иммунитета полости рта. Положительный эффект лечения сохранялся в течение всего периода наблюдения. У пациентки наблюдался рост показателей качества жизни по результатам тестирования.



Рис. 32. Пациентка П., 58 лет, хронический эритематозный кандидозный стоматит.

Пример 2. Пациент И. 44 года. Жалобы на: болезненные ощущения и неприятный привкус во рту, жжение во время приема пищи. После осмотра диагностирован острый эритематозный кандидозный стоматит, среднетяжелая форма. В анамнезе – заболевание ЖКТ. Получал озонотерапию в качестве дополнения к основному стоматологическому лечению. Значительное снижение симптомов отмечалось уже через 3 дня от начала лечения. В течение полугода наблюдался каждые четыре недели. На протяжении всего времени жалоб не предъявлял, отмечает улучшение качества жизни.



Рис. 33. Острый эритематозный кандидозный стоматит.

Пример 3. Пациент С. 40 лет. По данным клинического исследования у пациента диагностирован хронический гиперпластический кандидозный

стоматит. По данным лабораторного исследования выявлено снижение локального иммунитета полости рта. Микробиологический анализ показал наличие отягощенности флоры полости рта *C. albicans*. А. страдает, рядом соматических заболеваний. Принимает ГКС. Проведено лечение хронического гиперпластического кандидозного стоматита по описанной методике с использованием озона. После проведенного стоматологического лечения отмечается исчезновение субъективных и объективных симптомов стоматита.

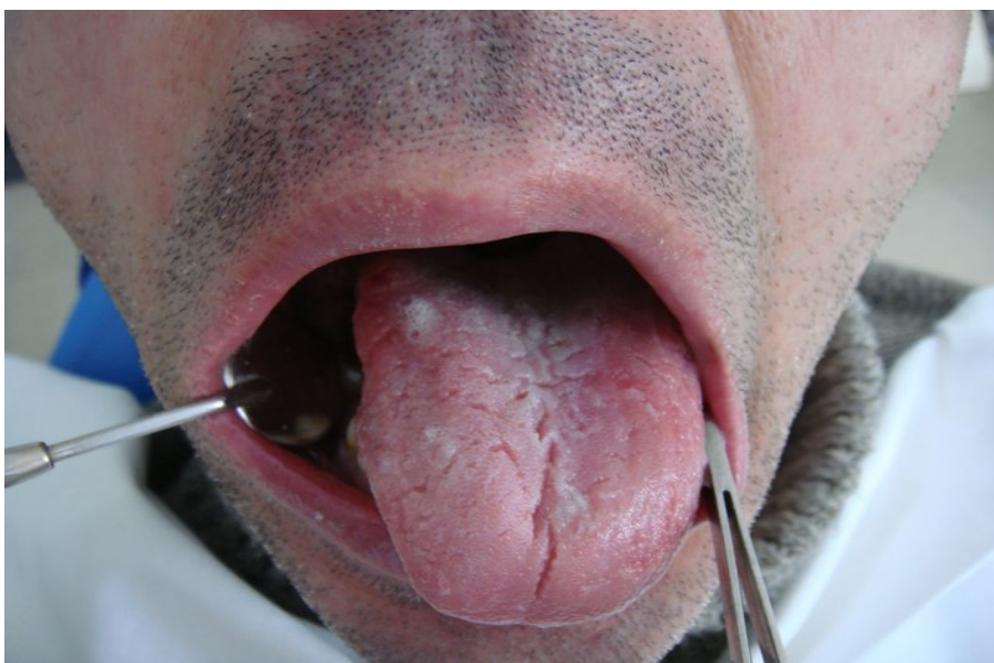


рис. 34. Хронический гиперпластический кандидозный стоматит.

Пример 4. Пациентка С. 50 лет обратилась с жалобами на жжение, сухость, болезненность в полости рта. Слизистая оболочка полости рта сухая, ярко – красного цвета, гиперемирована, отёчна. В углу рта сухая эрозия, покрытая тонкими и мягкими чешуйками. После осмотра установлен хронический эритематозный кандидозный стоматит. В анамнезе –

заболевание крови. Проведенное по общей схеме лечение с использованием озонотерапии способствовало положительной динамике с начала лечения с нивелированием субъективных и объективных симптомов к 10 дню лечения. Пациент наблюдался затем полгода, рецидивы заболевания отсутствовали. Отмечался рост качества жизни, связанного со стоматологическим здоровьем, по данным тестирований.



Рис. 35. Пациентка С. 50 лет хронический эритематозный кандидозный стоматит.

Пример 5. Пациент П. 47 лет обратился в стоматологический кабинет с жалобами на болезненность и жжение во рту, боль при приеме пищи. При осмотре и после лабораторного обследования установлен острый псевдомембранозный кандидозный стоматит. Была назначена озонотерапия в дополнение к консервативному лечению. Болевая симптоматика была снижена уже при третьей процедуре озонотерапии. Полное элиминирование симптомов имело место по окончании курса озонотерапии. Проходил наблюдение в течение полугода по описанной в работе схеме, рецидивов не

наблюдалось. Качество жизни значительно улучшилось через 15 дней от начала лечения, далее сохранялось на неизменном уровне.



Рис. 36. Пациент П. 47 лет, острый псевдомембранозный кандидозный стоматит.

ГЛАВА VII

Заключение

Значение заболеваний, вызываемых дрожжеподобными грибами рода *Candida*, на территории нашей страны не вызывает сомнений. Кандидоз, согласно данным исследований, в общей структуре гнойно-воспалительных заболеваний составляет 15% и остается нераспознанным в 40–60% случаев.

В настоящее время в отечественной литературе имеется небольшое количество работ, посвященных исследованиям эффективности различных схем лечения кандидоза СОПР, особенно с учетом факторов местной резистентности полости рта.

Актуальность проблемы диагностики и лечения кандидоза полости рта связана в том числе с увеличением количества больных тяжелыми системными и диссеминированными вариантами кандидоза, что обусловлено ухудшением экологического состояния окружающей среды, снижением иммунозащитных сил человека, широким использованием сильнодействующих антибиотиков, ГКС, цитостатиков, ростом числа ВИЧ-инфицированных, ростом онкологической заболеваемости, распространенностью новых эндоскопических методов обследования и т.д. Все это делает кандидоз «современной болезнью цивилизации». Наиболее часто кандидоз поражает слизистые оболочки.

На сегодняшний день основной метод лечения кандидоза СОПР — антибиотикотерапия, как местная, так и общая. Очевидно, что данный метод имеет массу ограничений.

Соответственно, в настоящее время становятся все более востребованными современные методы щадящей санации полости рта, основанные на улучшении физиологических показателей. Особенно это относится к методу озонотерапии, который имеет много преимуществ: достаточную простоту, широкий диапазон терапевтического действия, антибактериальный эффект, сравнимый с антибиотикотерапией, отсутствие

формирования резистентности/побочных эффектов, противовоспалительный потенциал, антигипоксический, дезинтоксикационный, иммунокорректирующий эффекты, отсутствие канцерогенных свойств.

Целью данного исследования были обоснование использования озонозоно-воздушной смеси в комплексном лечении больных кандидозом СОПР, изучение механизмов лечебного действия и оценка клинической эффективности озонотерапии, изучение эффективности лечения кандидоза СОПР путем использования озонотерапии.

Для научно-исследовательской работы выбрано 86 пациентов с кандидозом слизистой оболочки полости рта, обратившихся за консультацией в СОГМА на протяжении 2010–2011 гг. Обследование проходили 46 женщин и 40 мужчин в возрасте 21–58 лет.

Сбор анамнеза и объективные исследования проводили традиционными методами. Лабораторная диагностика кандидоза ротовой полости осуществлялась с помощью смыва со слизистой оболочки полости рта, количественные высевы исследуемого материала с подсчетом выросших колоний на питательной среде Сабуро.

Все пациенты методом рандомизации были разделены на две группы, основную и контрольную. В 1-й группе пациенты в количестве 42 человек получали озонотерапию 1 раз в день ежедневно в течение 15 дней с периодичностью 1 раз в день в течение 15 дней в качестве дополнения к основному лечению. Членам 2-й группы лечение проводилось лишь традиционными методами, в качестве плацебо использовался метод орошения ротовой полости физиологическим раствором. Процедура озонотерапии заключалась в орошении полости рта физиологическим раствором, насыщенным озоном. Все пациенты до начала лечения, а также после него прошли анкетирование с помощью наиболее часто используемого опросника ОНП-14, выявляющего уровень качества жизни, связанного со стоматологическим здоровьем.

У 77 из 86 пациентов кандидоз полости рта протекал на фоне общего хронического заболевания. При этом заболевании ЖКТ встречались в 40,3%, на втором месте по распространенности фоновой патологии был сахарный диабет (23,4%), далее следовали заболевания ССС и щитовидной железы — 22,1 и 14,3% соответственно.

У всех пациентов до начала лечения и после него определялись параметры местной резистентности полости рта. При этом между исходными показателями в основной и контрольной группе до лечения достоверных различий не выявлено. Между показателями основной и контрольной группы и значениями нормы установлены достоверные различия ($p < 0,001$). Отмечено снижение лизоцимной активности на 20,8–21,4% ($p < 0,001$) у пациентов с кандидозом СОПР. Повышение уровня IgG на 93,3% у пациентов с кандидозом СОПР относительно нормальных значений демонстрирует разбалансированное состояние местного иммунитета. Значения коэффициента Ксб достигали 3,5, что свидетельствовало о нарушении оптимального соотношения факторов местного иммунитета. В исследуемой группе пациентов активность миелопероксидазы была повышена в 1,5 раза, что свидетельствует, скорее, о вялотекущем процессе, чем о стрессорной реакции. Показатели хемилюминесценции нейтрофилов у больных до лечения были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$; $p < 0,01$), что связано с воспалительным процессом. Микробиологическое исследование показало, что обсемененность ротовой полости *C. albicans* исследуемых групп значительно превышает норму (10^6 КОЕ/мл) и относится к группе тяжелых.

Таким образом, при кандидозе СОПР отклонения от нормы по всем параметрам и, что особенно важно, для составления длительного прогноза обнаружен существенный дисбаланс в системе регионарного иммунитета. Дальнейший повторный сбор данных на раннем этапе проходил в течение 15 дней от начала лечения. После проведенного лечения установлено, что объективные и субъективные симптомы на фоне озонотерапии снижаются быстрее и к концу 15-дневного периода достигают существенно более низких

значений — 26,1 и 27,8% для субъективных и объективных симптомов соответственно. Уровень лизоцимной активности также повышается на фоне озонотерапии — на 17,7% ($p < 0,001$) относительно исходных значений, что свидетельствует о положительном влиянии озонотерапии. Повышение показателей активности лизоцима визуально сопровождалось снижением силы воспалительного процесса. После 15 дней лечения на фоне озонотерапии уровень IgG достиг нормы, а уровень IgA еще более приблизился к ней — 0,083. В группе традиционного лечения уровень IgA достиг половины нормы — 0,054, а IgG приблизился к ней — 0,039. Интегральный показатель состояния локального иммунитета улучшился на 2,3 единицы при исходном уровне показателя, равном 3,4. В контрольной группе при исходном уровне показателя, равном 3,65, снижение произошло на 1,7 единицы. Активность миелопероксидазы в группе с озонотерапией у большинства пациентов достоверно ($p < 0,01$) снизилась на 28,4% от начального уровня показателя. Аналогичный показатель в контрольной группе также достоверно снизился на 14,7%, но при этом снижение было в 2 раза меньше, чем в группе с использованием озонотерапии. Кроме того, у 5 пациентов контрольной группы на протяжении первых 15 сут от начала лечения данный показатель достоверно не изменялся вообще. Такой ситуации в основной группе (с озонотерапией) не наблюдалось. Следовательно, традиционные методы лечения, в отличие от озонотерапии, не всегда приводили к нормализации показателей неспецифической резистентности полости рта. Показатели кислородзависимого метаболизма после окончания озонотерапии достоверно ($p < 0,001$) снижались, но не достигали значений нормы, что в дальнейшем позволило бы исключить развитие резистентности к терапии. В контрольной группе (без озонотерапии) показатели отражали гипореактивность системы респираторного взрыва оральных НГ. Это, в частности, способствовало тому, что у 5 пациентов процесс был резистентен к терапии. На основании полученных результатов исследования эффективности лечения кандидоза СОПР двумя методами — с применением и без применения озонотерапии на

фоне антибиотикотерапии, было установлено, что озонотерапия оказывает стимулирующее влияние на кислородзависимый метаболизм нейтрофилов ротовой полости, обладает антифунгинальным эффектом (на 15-е сутки лечения с применением озонотерапии показатели обсемененности *C. albicans* ротовой полости достигли нормы и составили 10^2 КОЕ/мл) и способствует, в целом, более быстрому элиминированию клинических симптомов и лабораторных показателей.

Далее по окончании лечения пациенты проходили как клинический, так и лабораторный контроль состояния полости рта 6 раз в течение 6 мес. Оценивалась эффективность лечения кандидоза СОПР с помощью озонотерапии в поздние сроки. В этот период по характеру изменения объективных и субъективных симптомов установлено, что эффект озонотерапии имеет пролонгированный характер, возможно, в силу более выраженного регулирующего воздействия на факторы локального иммунитета.

Характер изменения активности лизоцима в основной группе (с озонотерапией) подчеркивает быстрый регулирующий эффект озонотерапии и сохранение эффекта в дальнейшем на физиологическом уровне с достижением нормальных значений. В группе контроля этот показатель так и не достиг нормы к концу 6-месячного периода.

Уровень иммуноглобулинов ротовой полости, а также значение показателя Ксб постепенно нормализовались в обеих группах. Следовательно, традиционное лечение также приводит к нормализации защитных функций ротовой полости, но в меньшей степени, чем озонотерапия.

Активность МПО в основной группе достигла значения нормы на 3-й месяц от начала лечения и в течение оставшегося периода наблюдения сохраняла данный уровень. В контрольной группе данный показатель остановился на отметке 13,2 и далее не снижался.

Показатели функциональной активности нейтрофилов ротовой полости имели общую тенденцию приближения к уровню нормы. При этом в контрольной группе данный показатель вел себя неустойчиво и колебался вокруг нормальных значений. Это явление, возможно, указывает на стабилизирующее действие озонотерапии в отдаленные сроки.

В контрольной группе было 5 человек, у которых в поздние сроки регистрировалась резистентность к лечению. Проведен корреляционный анализ клинических данных с данными анализа состояния местной резистентности полости рта. Значимая корреляция выявлена между клиническими данными и показателями уровня МПО ($r = 0,63$, $p < 0,05$). А в группе с тенденцией к хронизации процесса, несмотря на то, что выборка мала, коэффициент корреляции составил $0,89$ ($p < 0,05$).

Обобщая результаты исследования функциональной активности нейтрофилов с помощью ХЛ-реакций и определения уровня МПО, следует заметить, что определение активности МПО — наиболее информативный прогностический признак хронизации процесса.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующее заключение: у больных кандидозом полости рта отмечалась нормализация местного иммунитета полости рта в течение полугода после начала лечения. На фоне озонотерапии наблюдалась положительная динамика факторов местного иммунитета, проявляющаяся повышением уровня лизоцимной активности, IgA и снижением IgG. Нормализация Ксб-факторов местного иммунитета ротовой полости способствует благоприятному течению кандидоза полости рта и исключает развитие резистентности к терапии. На фоне традиционного лечения выраженной динамики факторов местного иммунитета не отмечено, уровень Ксб выше 1, что подтверждает снижение защитных сил организма. Существенное повышение уровня IgG на фоне снижения показателей IgA, лизоцимной активности и увеличение Ксб можно считать неблагоприятным фактором. Исследование показателей местного иммунитета полости рта у больных

кандидозом СОПР достаточно информативно в плане контроля лечения. Метод выбора — озонотерапия.

Далее для оценки качества жизни, связанного со стоматологическим здоровьем, все испытуемые до начала лечения, а также через 1, 3 и 6 мес после него прошли анкетирование с помощью наиболее часто используемого в стоматологии опросника ОНП-14.

Через 6 мес после начала лечения наблюдалось существенное улучшение качества жизни пациентов основной группы по данным анкетирования.

Динамика изменения показателей качества жизни подтвердила, что в контрольной группе наблюдались более высокие показатели в течение полугодового периода от начала лечения. Также по прошествии периода наблюдения показатель качества жизни в этой группе остался выше (следовательно, качество жизни ниже), чем в основной группе.

Выводы

1. В комплексном лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта озонотерапия более эффективно способствует ликвидации как субъективных, так и объективных признаков заболевания по сравнению с традиционным методом лечения.
2. Показатели локального иммунитета полости рта (лизоцим, иммуноглобулины А, G), изученные до лечения кандидоза, в процессе курса его лечения (15 дней) и после него (на протяжении 6 мес) характеризуют нормализацию выявленного дисбаланса в более короткие сроки в группе пациентов с использованием медицинского озона.
3. Благоприятный исход воспалительного процесса при кандидозе слизистой оболочки полости рта, судя по показателям миелопероксидазы и функциональной активности нейтрофилов, также изученных в динамике, происходит быстрее в группе пациентов, получавших озонотерапию.
4. Микробиологическое исследование содержания дрожжеподобных грибов рода *Candida* в полости рта показало более активное снижение их количества под действием комбинированной терапии с применением медицинского озона.
5. Применение озонотерапии эффективнее традиционных методов лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта, что подтверждают клинические и лабораторные данные, а также изучение показателей качества жизни, связанного со стоматологическим здоровьем.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении кандидоза СОПР в комплексе лечебных мероприятий рекомендуется применение озонотерапии в течение 15 дней. Полоскание 200 мл физиологического раствора, насыщенного озоном, в концентрации 3–5 мг/л в течение 2 мин 1 раз в день.
2. Для оценки эффективности проводимого лечения пациентов рекомендуется, помимо клинических признаков, оценивать динамику изменений факторов локального иммунитета.
3. Учитывая устойчивость и скорость воздействия озона как терапевтической меры, его использование позволит добиться более высоких показателей качества оказания стоматологической помощи и сократить расходы на лечение.

Список литературы

1. *Безрукова И.В., Грудянов А.И.* Использование медицинского озона в стоматологии // Стоматология. — 2000. — № 2. — С. 61–63.
2. *Гречканев Г.О.* Научное обоснование применения медицинского озона в комплексном лечении невынашивания беременности: Дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 1995. — 139 с.
3. *Безрукова И.В., Грудянов А.И.* Агрессивные формы пародонтита. — М., 2002. — 126 с.
4. *Дмитриева Л.А.* Клинические и микробиологические аспекты применения реставрационных материалов и антисептиков в комплексном лечении заболеваний пародонта / Л.А. Дмитриева, А.Е. Романов, В.Н. Царев. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 96 с.
5. *Дорофейчук В.Г.* Определение активности лизоцима нефелометрическим методом // Лабораторное дело. — 1968. — № 1. — С. 28–30.
6. *Рединова Т.Л., Злобина О.А.* Частота кандидоза слизистой оболочки полости рта и эффективность его лечения у больных сахарным диабетом // Стоматология. — 2001. — №3. — С. 20–23.
7. *Каргальцева Н.М.* Ротовая полость — важный биотоп организма человека. — Институт стоматологии. 2001; 1. (10): 18–21.
8. *Конторщикова К.Н.* Регуляторные эффекты озона // Нижегородский медицинский журнал. — 2003. — Приложение: «Озонотерапия». — С. 5–6.
9. *Кравченко О.В., Мазуркевич М.В.* Комплексная профилактика стоматологических заболеваний у беременных женщин с учетом особенностей адаптационных реакций фетоплацентарного комплекса // Ж. Dental Forum, 2006, № 23 — С. 22–30.

10. *Кузьмина Э.М. и соавт.* Профилактика стоматологических заболеваний. — М., 1997. — 136 с.
11. *Леонтьев В.К.* О состоянии стоматологии в России и перспективах ее развития // Стоматология. — 2002. — № 1. — С. 75–83.
12. *Недосеко В.Б.* Одонтофрактограмма эмали зубов [Текст] / В.Б. Недосеко, Ж.П. Калинина // Сборник 4-й городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь — Барнаулу». — Барнаул, 2002. — С. 218–219.
13. *Левончук Е.А.* Современная стоматология. – 2006. - №3. – с. 27-32
14. *Перетягин С.П.* Патофизиологическое обоснование озонотерапии постгеморрагического периода: автореф. дис... докт. мед. наук / С.П. Перетягин. — Казань, 1991. — 40 с.
15. *Прокопенко В.Д.* Иммунологические аспекты эффекты бактериальных препаратов при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / В.Д. Прокопенко, Г.В. Скрипкина, В.П. Мудров // Русский мед. журнал. — 2002. — Т. 10. — С. 129–133.
16. *Ронь Г.И.* Оценка динамики цвета при отбеливании зубов / Г.И. Ронь, М.В. Горюнова // Институт стоматологии. — 2007. № 1. — С. 68–69.
17. *Серикова О.В.* Диагностика и лечение кандидоза слизистой оболочки рта / О.В. Серикова, В.А. Мохова // XI международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. — 2006, 24–26 мая. — С. 169–170.
18. *Смирнягина В.В.* Возможность использования критерия качества жизни для оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести / В.В. Смирнягина // Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М., 2007.

19. *Струкова С.М.* Роль тромбоцитов и сериновых протеаз в сопряжении свертывания крови и воспаления / С.М. Струкова // Биохимия. — 2004. — Т. 69, № 10. — С. 1314–1331.
20. *Чернохвостова Е.В., Гольдерман С.И.* Количественное определение Ig методом радиальной иммунодиффузии в геле // Методические рекомендации. — М., 1975. — 58 с.
21. *Aguirre-Urizar J.M., Echebarria-Goicouria M.A., Eguia-del-Valle.* Acquired immunodeficiency syndrome: manifestations in the oral cavity. // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. — 2004. — Vol. 9. — P. 153–157, 148–153.
22. *Guggenheimer J., Moore P.A.* The patient with asthma: implications for dental practice // Compend Contin Educ Dent. — 2009. — Vol. 30, № 4. — P. 200–202, 205–207; quiz 208, 210.
23. *Akpan A., Morgan R.* Oral candidiasis // Postgrad Med J. — 2002. — Vol. 78, № 922. — P. 455–459.
24. *Andes D.* In vivo pharmacodynamics of antifungal drugs in treatment of candidiasis. // Antimicrob Agents Chemother. 2003. - Vol. 47. - P. 1179–1186.
25. Applied ozone systems. [Online] [Cited 2010 January 13]. Ozone Therapy Oxygen Therapies. Available from: <http://www.appliedozone.com/medical.html>.
26. *Arkell S., Shinnick A.* Update on oral candidosis // Nurs Times. — 2003. — Vol. 99, № 48. — P. 52–53.
27. *Atkinson J.C., Fox P.C.* Salivary gland dysfunction // Clin Geriatr Med. — 1992. — Vol. 8, № 3. — P. 499–511.
28. *Azarpaazhooh A., Limeback H.* The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature // J Dentist. — 2008. — Vol. 36. — P. 104–116.

29. *Bal A.M.* The echinocandins: three useful choices or three too many? // *Int J Antimicrob Agents*. — 2010. — Vol. 35. — P. 13–18.
30. *Banerjee S.N., Emori T.G., Culver D.H.* Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980–1989. National Nosocomial Infections Surveillance System // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 91. — P. 86S–89S.
31. *Baysan A., Whiley R.A., Lynch E.* Antimicrobial effect of novel ozone generating device on microorganisms associated with primary root carious lesions in vitro // *Caries Research*. — 2000. — Vol. 498, № 6. — P. 34.
32. *Bedini A., Venturelli C., Mussini C., Guaraldi G., Codeluppi M, Borghi V. et al.* Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital // *Clin Microbiol Infect.* — 2006. — Vol. 12, № 1. — P. 75–80.
33. *Belazi M., Velegraki A., Fleva A., Gidarakou I., Papanau L., Baka D. et al.* Candidal overgrowth in diabetic patients: potential predisposing factors // *Mycoses*. — 2005. — Vol. 48, № 3. — P. 192–196.
34. *Bocci V.* Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today // *J Biol Regul Homeost Agents*. — 1996. — Vol. 10, № 2–3. — P. 31–53.
35. *Campisi G., Pizzo G., Milici M.E., Mancuso S., Margiotta V.* Candidal carriage in the oral cavity of human immunodeficiency virus-infected subjects // *Oral Surg OralMed Oral Pathol Oral Radiol Endod.* — 2002. — Vol. 93, № 3. — P. 281–286.
36. Center for disease control and prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from January 1992 — June 2001 // *Am. J. Infect. Control.* — 2001. — Vol. 29. — P. 404–421.
37. *Chandra J., Patel J.D., Li J., Zhou G., Mukherjee P.K., McCormick T.S. et al.* Modification of surface properties of biomaterials influences the ability

- of *Candida albicans* to form biofilms // *Appl Environ Microbiol.* — 2005. — Vol. 71. — P. 8795–801.
38. *Chen K.W., Lo H.J., Lin Y.H., Li S.Y.* Comparison of four molecular typing methods to assess genetic relatedness of *Candida albicans* clinical isolates in Taiwan. Characterization of recurrent oral candidoses // *J. Med. Microbiol.* — 2005. — Vol. 54. — P. 249–258.
39. *Cogan M.M., Fidel P.L., Komesu M.C., Maeda N., Samaranayake L.P.* *Candida* and Mycotic Infections // *Adv. Dent. Res.* — 2006. — Vol. 19. — P. 130–138.
40. *Cotter G., Kavanagh K.* Adherence mechanisms of *Candida albicans* // *Br J Biomed Sci.* — 2000. — Vol. 57. — P. 241–249.
41. *Crump J.A., Collignon P.J.* Intravascular catheter-associated infections // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2000. — Vol. 19. — P. 1–8.
42. *Eggimann P., Garbino J., Pittet D.* Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients // *Lancet Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 3. — P. 685–702.
43. *Ellepola A.N., Samaranayake L.P.* Oral candidal infections and antimycotics // *Crit Rev Oral Biol Med.* — 2000. — Vol. 11, № 2. — P. 172–198.
44. *Fanello S., Bouchara J.P., Sauteron M., Delbos V., Parot E., Marot-Leblond A., Moalic E., LE Flohicca M., Brangerd B.* Predictive value of oral colonization by *Candida* yeasts for the onset of nosocomial infection in elderly hospitalized patients // *J. Med. Microbiol.* — 2006. — Vol. 55. — P. 223–228.
45. *Filoche S.K., Soma K., Sissons C.H.* Antimicrobial effects of essential oils in combination with chlorhexidine digluconate // *Oral Microbiol Immunol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 221–225.

46. *Fine D.H.* Mouth rinses as adjuncts for plaque and gingivitis management. A status report for the American Journal of Dentistry // *Am J Dent.* — 1988. — Vol. 1. — P. 259–263.
47. *Force R.W., Nahata M.C.* Salivary concentrations of ketoconazole and fluconazole: implications for drug efficacy in oropharyngeal and esophageal candidiasis // *Ann Pharmacother.* — 1995. — Vol. 29. — P. 10–15.
48. *Fridkin S.K., Jarvis W.R.* (1996). Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections // *Clin. Microbiol. Rev.*9. — P. 499–511.
49. *Garg R., Tandon S.* Ozone: A new face of dentistry // *The Internet Journal of Dental Science.* — 2009. — Vol. 7. — P. 2.
50. *Greenberg M.S.* Improving dental treatment for the medically complicated patient // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* — 2005. — Vol. 99, № 2. — P. 133–134.
51. *Greene A.K., Few B.K., Serafini J.C.* A comparison of ozonation and chlorination for the disinfection of stainless steel surfaces // *J. Dairy Sci.* — 1993. — Vol. 76, № 11. — P. 3617–3620.
52. *Grossi E.* How artificial intelligence tools can be used to assess individual patient risk in cardiovascular disease: problems with the current methods // *BMC Cardiovasc Disord.* — 2006. — Vol. 6. — P. 20.
53. *Gulec A.T., Demirbilek M., Seckin D., Can F., Saray Y., Sarifakioglu E. et al.* Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study // *J Am Acad Dermatol.* — 2003. — Vol. 49, № 2. — P. 187–192.
54. *Gumru B., Kadir T., Uygun-Can B., Ozbayrak S.* Distribution and phospholipase activity of *Candida* species in different denture stomatitis types. // *Mycopathologia.* — 2006. — Vol. 162, № 6. — P. 389–394.
55. *Hatakka K., Ahola A.J., Yli-Knuutila H., Richardson M., Poussa T., Meurman J.H. et al.* Probiotics reduce the prevalence of oral *Candida* in the

- elderly — a randomized controlled trial // *J Dent Res.* — 2007. — Vol. 86. — P. 125–130.
56. *Hazen K.C.* Participation of yeast cell surface hydrophobicity in adherence of *Candida albicans* to human epithelial cells // *Infect Immun.* 1989. — Vol. 57. — P. 1894–1900.
57. *Hobson R.P.* The global epidemiology of invasive *Candida* infections — is the tide turning? // *J. Hosp. Infect.* — 2003. — Vol. 55. — P. 159–168.
58. *Holmes J.* Zastosowanie ozonu do leczenia pierwotnych zmian próchnicowych bruzd // *Por. Stomat.* — 2004. — Vol. 39. — P. 4.
59. *Hope C.K., Wilson M.* Effects of dynamic fluid activity from an electric toothbrush on in vitro oral biofilms // *J Clin Periodontol.* 2003. — Vol. 30. — P. 624–629.
60. *Hoyer L.L.* The ALS gene family of *Candida albicans* // *Trends Microbiol.* — 2001. — Vol. 9. — P. 176–180.
61. *Jin Y., Samaranayake L.P., Samaranayake Y., Yip H.K.* Biofilmformation of *Candida albicans* is variably affected by saliva and dietary sugars // *Arch Oral Biol.* — 2004. — Vol. 49, №10. — P. 789–798.
62. *Suzuki K.* Assay method for myeloperoxidase in Human Polymorphonuclear leukocytes // *Analytical biochemistry.* — 1983. — Vol. 132. — P. 345–352.
63. *Krammer F., editor.* Ozone in the dental practice. Medical applications of ozone; Norwalk. CT: Pan American committee; 1983.
64. *Krcmery V., Barnes A.J.* Non-*albicans Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance // *J Hosp Infect.* — 2002. — Vol. 50. — P. 243–260.
65. *Kulak-Ozkan Y., Kazazoglu E., Arikan A.* Oral hygiene habits, denture cleanliness, presence of yeasts and stomatitis in elderly people // *J Oral Rehabil.* — 2002. — Vol. 29, № 3. — P. 300–304.

66. *Lamfon H., Al-Karaawi Z., McCullough M., Porter S.R., Pratten J.* Composition of in vitro denture plaque biofilms and susceptibility to antifungals // *FEMS Microbiol Lett.* — 2005. — Vol. 242, № 2. — P. 345–351.
67. *Lopez-Ribot J.L., Mcatee R.K., Kirkpatrick W.R., Perea S., Frost Patterson T.* Comparison of DNA-based typing methods to assess genetic diversity and relatedness among *Candida albicans* clinical isolates // *Rev. Iberoam. Micol.* — 2000. — Vol. 17. — P. 49–54.
68. *Lynch E.* Leczenie próchnicy z wykorzystaniem systemu HealOzon // *eDentico.* — 2004. — Vol. 134. — P. 3.
69. *Lyon J.P., da Costa S.C., Totti V.M., Munhoz M.F., de Resende M.A.* Predisposing conditions for *Candida* spp. carriage in the oral cavity of denture wearers and individuals with natural teeth // *Can J Microbiol* 2006. — Vol. 52, № 5. — P. 462–467.
70. *Mancini G., Carbonara A., Heremans J.* Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // *Immunochemistry.* — 1965. — Vol. 2, N 2. — P. 235–254.
71. *Manfredi M., McCullough M.J., Al-Karaawi Z.M., Vescovi P., Porter S.R.* Analysis of the strain relatedness of oral *Candida albicans* in patients with diabetes mellitus using polymerase chain reaction-fingerprinting // *Oral Microbiol Immunol.* — 2006. — Vol. 21, № 6. — P. 353–359.
72. *Manfredi M., McCullough M.J., Vescovi P., Al-Kaarawi Z.M., Porter S.R.* Update on diabetes mellitus and related oral diseases. // *Oral Dis.* — 2004. — Vol. 10, № 4. — P. 187–200.
73. *Marchini L., Tamashiro E., Nascimento D.F., Cunha V.P.* Self-reported denture hygiene of a sample of edentulous attendees at a University dental clinic and the relationship to the condition of the oral tissues // *Gerodontology.* — 2004. — Vol. 21, № 4. — P. 226–228.

74. *Margiotta V., Campisi G., Mancuso S., Accurso V., Abbadessa V.* HIV infection: oral lesions, CD4⁺ cell count and viral load in an Italian study population // *J Oral Pathol Med.* — 1999. — Vol. 28, № 4. — P. 173–177.
75. *Meurman J.H., Hamalainen P.* Oral health and morbidity — implications of oral infections on the elderly. *Gerodontology.* 2006; 23(1):3–16.
76. *Meurman J.H.* Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? // *Eur J Oral Sci.* — 2005. — Vol. 113. — P. 188–196.
77. *Mohammadi Z., Abbott P.V.* The properties and applications of chlorhexidine in endodontics // *Int Endod J.* — 2009. — Vol. 42. — P. 288–302.
78. *Mollica P., Harris R.* Integrating oxygen/ ozone therapy into your practice. [Online]. [Cited 2010 January 13]. Available from: <http://www.Toxin free smile.Dom/images/ozone integrating oxygen ozone therapy your practice.Pdf>.
79. *Negroni M., González M.I., Levin B., Cuesta A., Iovanniti C.* Candida carriage in the oral mucosa of a student population: adhesiveness of the strains and predisposing factors // *Rev Argent Microbiol.* — 2002. — Vol. 34, № 1. — P. 22-28.
80. *Nett J.E., Sanchez H., Cain M.T., Andes D.R.* Genetic basis of Candida biofilm resistance due to drug-sequestering matrix glucan // *J Infect Dis.* — 2010. — Vol. 202. — P. 171–175.
81. *Nimmi M., Firth N.A., Cannon R.D.* Antifungal drug resistance of oral fungi // *Odontology.* — 2010. — Vol. 98. — P. 15–25.
82. *Nogales C.G., Ferrari P.A., Kantorovich E.O.* Ozone Therapy in Medicine and Dentistry // *J Contemp Dent Pract.* — 2008. — Vol. 9, № 4. — P. 75–84.
83. *Nogales C.G., Ferrari P.H., Kantorovich E.O.* Ozone therapy in medicine and dentistry // *J Contemp Dental Pract.* — 2008. — Vol. 9. — P. 1–9.

84. Ozone dental therapy. [Online]. [Cited 2010 January 13]. Available from: <http://www.SafeDentistry.Co.uk/ozone-dental-therapy.Html>.
85. *Pankhurst C.L.* Candidiasis (oropharyngeal) // *Clin Evid.* — 2006. — Vol. 15. — P. 1849–1863.
86. *Pfaller M.A., Messer S.A., Houston A., Rangel-Fraustom S., Wiblin T., Blumberg H.M., Edwards J.E., Jarvis W., Martin M.A., Neu H.C., Saiman L., Patterson J.E., Dibb J.C., Roldan C.M., Rinaldi M.G., Wenzel R.P.* National epidemiology of mycoses survey: a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of *Candida* species // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 31. — P. 289–296.
87. *Pizzo G., Giuliana G., Milici M.E., Giangreco R.* Effect of dietary carbohydrates on the in vitro epithelial adhesion of *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida krusei* // *New Microbiol.* — 2000. — Vol. 23, № 1. — P. 63–71.
88. *Price C.L., Williams D.W., Waters M.G., Coulthwaite L., Verran J., Taylor R.L. et al.* Reduced adherence of *Candida* to silane-treated silicone rubber // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* — 2005. — Vol. 74. — P. 481–487.
89. *Pusateri C.R., Monaco E.A., Edgerton M.* Sensitivity of *Candida albicans* biofilm cells grown on denture acrylic to antifungal proteins and chlorhexidine // *Arch Oral Biol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 588–594.
90. *Radfar L., Shea Y., Fischer S.H., Sankar V., Leakan R.A., Baum B.J. et al.* Fungal load and candidiasis in Sjogren's syndrome // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* — 2003. — Vol. 96, № 3. — P. 283–287.
91. *Rajendran R., Robertson D.P., Hodge P.J., Lappin D.F., Ramage G.* Hydrolytic enzyme production is associated with *Candida albicans* biofilm formation from patients with type 1 diabetes // *Mycopathologia.* — 2010. — Vol. 170. — P. 229–235.

92. *Ramage G., Martínez J.P., López-Ribot J.L.* Candida biofilms on implanted biomaterials: a clinically significant problem // *FEMS Yeast Res.* — 2006. — Vol. 6. — P. 979–986.
93. *Ramage G., Tomsett K., Wickes B.L., Lopez-Ribot J.L., Redding S.W.* Denture stomatitis: a role for Candida biofilm // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* — 2004. — Vol. 98, № 1. — P. 53–59.
94. *Ramage G., VandeWalle K., Bachmann S.P., Wickes B.L., Lopez-Ribot J.L.* In vitro pharmacodynamic properties of three antifungal agents against preformed *Candida albicans* biofilms determined by time-kill studies // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46. — P. 3634–3636.
95. *Redding S., Bhatt B., Rawls H.R., Siegel G., Scott K., Lopez-Ribot J.* Inhibition of *Candida albicans* biofilm formation on denture material // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* — 2009. — Vol. 107. — P. 669–672.
96. *Redding S.W., Kirkpatrick W.R., Dib O., Fothergill A.W., Rinaldi M.G., Patterson T.F.* The epidemiology of non-*albicans* *Candida* in oropharyngeal candidiasis in HIV patients // *Spec Care Dentist.* — 2000. — Vol. 20. — P. 178–181.
97. *Rex J.H., Pfaller M.A., Galgiani J.N. et al.* Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections // *Clin. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 24. — P. 235–247.
98. *Richardson M.D.* Changing patterns and trends in systemic fungal infections // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2005. — Vol. 56. — P. 5–11.
99. *Rodrigues K.L., Cardoso C.C., Caputo L.R.* Cicatrizing and antimicrobial properties of an ozonised oil from sunflower seeds // *Inflammopharmacology.* — 2004. — Vol. 12. — P. 261–270.

100. *Ruhnke M.* Epidemiology of *Candida albicans* infections and role of non-*Candida-albicans* yeasts // *Curr Drug Targets*. — 2006. — Vol. 7, № 4. — P. 495–504.
101. *F. Gallè, M. Sanguinetti, G. Colella, V. Di Onofrio, R. Torelli, F. Rossano, G.* Oral candidosis: characterization of a sample of recurrent infections and study of resistance determinants // *New Microbiol*. — 2011. — Vol. 34, № 4. — P. 379–389.
102. *Sakki T.K., Knuuttila M.L., Laara E., Anttila S.S.* The association of yeasts and denture stomatitis with behavioral and biologic factors // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. — 1997. — Vol. 84, № 6. — P. 624–629.
103. *Samaranayake Y.H., Samaranayake L.P., Dassanayake R.S., Yau J.Y., Tsang W.K., Cheung B.P., Yeung K.W.* Genotypic shuffling of sequential clones of *Candida albicans* in HIV-infected individuals with and without symptomatic oral candidiasis // *J. Med. Microbiol*. — 2003. — Vol. 52. — P. 349–359.
104. *Samaranayake Y.H., Samaranayake L.P., Tang P.C., Wong K.H., Yeung K.W.* Heterogeneity in antifungal susceptibility of clones of *Candida albicans* isolated on single and sequential visits from an HIV-infected southern Chinese cohort // *J. Oral Pathol. Med*. — 2001. — Vol. 30. — P. 336–346.
105. *Sanglard D., Bille J.* Current understanding of the modes of action of and resistance mechanisms to conventional and emerging antifungal agents for treatment of *Candida* infections. In: Calderone RA, editor. *Candida and candidiasis*. Washington, DC: ASM Press; 2002. pp. 349–383.
106. *Sanglard D., Odds F.C.* Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences // *Lancet Infect. Dis*. — 2002. — Vol. 2. — P. 73–85.

107. *Seaverson K., Tschetter D., Kaur T.* Health centered cosmetic dentistry. [Online] [Cited 2010 January 13]. Patient guide to oxygen/ozone therapy. Available from:http://www.toothbythelake.net/ozone_therapy.html.
108. *Sechi L.A., Lezcano I., Nunez N.* Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (Oleozone) // *J Microbiol.* — 2001. — Vol. 90. — P. 279–284.
109. *Seidler V., Linetskiy I., Hubalkova H.* Ozone and Its Usage in General Medicine and Dentistry. A Review Article // *Prague Medical Report.* — 2008. — Vol. 109, № 1. — P. 5–13.
110. *Sherman R.G., Prusinski L., Ravenel M.C., Joralmon R.A.* Oral candidosis. // *Quintessence Int.* — 2002. — Vol. 33, № 7. — P. 521–532.
111. *Silva S., Henriques M., Oliveira R., Williams D, Azeredo J.* In vitro biofilm activity of non-Candida albicans Candida species // *Curr Microbiol.* — 2010. — Vol. 61. — P. 534–540.
112. *Silverman R.J., Nobbs A.H., Vickerman M.M., Barbour M.E., Jenkinson H.F.* Interaction of Candida albicans cell-wall Als3 protein with Streptococcus gordonii SspB adhesin promotes development of mixed species communities // *Infect Immun.* — 2010. — Vol. 78. — P. 4644–4652.
113. *Slade G.D.* Derivation and validation of a short-form oral health impact profile // *Community Dent Oral Epidemiol.* — 1997. — Vol. 25, № 4. — P. 284–290.
114. *Soysa N.S., Ellepola A.N.* The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an overview // *Oral Dis.* — 2005. — Vol. 11, № 5. — P. 268–273.
115. *Soysa N.S, Samaranayake L.P., Ellepola A.N.* Cytotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis // *Oral Oncol* 2004. — Vol. 40, № 10. — P. 971–978.

116. *Sreebny L.M., Banoczy J., Baum B.J., Edgar W.M., Epstein J.B., Larmas M.* Saliva: its role in health and disease // *Int Dent J.* — 1992. — Vol. 42, № 2. — P. 291–304.
117. *Sreebny L.M., Schwartz S.S.* A reference guide to drugs and dry mouth—2nd edition // *Gerodontology.* — 1997. — Vol. 14, № 1. — P. 33–47.
118. *Staab J.F., Bradway S.D., Fidel P.L., Sundstrom P.* Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* Hwp1 // *Science.* — 1999. — Vol. 283. — P. 1535–1538.
119. *Tanida T., Okamoto T., Okamoto A., Wang H., Hamada T., Ueta E. et al.* Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis // *J Oral Pathol Med.* — 2003. — Vol. 32, № 10. — P. 586–594.
120. *Tanida T., Ueta E., Tobiume A., Hamada T., Rao F., Osaki T.* Influence of aging on candidal growth and adhesion regulatory agents in saliva // *J Oral Pathol Med.* — 2001. — Vol. 30, № 6. — P. 328–335.
121. *Teresa B., Wolanska E., Cieszko-Buk M., editors* // *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Lublin-Polonia:* 2008.
122. *Thomas M.S., Parolia A., Kundabala M., Vikram M.* Asthma and oral health: a review. *Aust Dent J.* — 2010. — Vol. 55. — P. 128–133.
123. *Torres S.R., Peixoto C.B., Caldas D.M., Silva E.B., Magalhaes F.A., Uzeda M. et al.* Clinical aspects of *Candida* species carriage in saliva of xerostomic subjects // *Med Mycol.* — 2003. — Vol. 41, № 5. — P. 411–415.
124. *Välimaa H., Savolainen S., Soukka T., Silvoniemi P., Mäkelä S., Kujari H., Gustafsson J.A., Laine M.* Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands // *J Endocrinol.* — 2004. — Vol. 180, № 1. — P. 55–62.
125. *Van der Mei H.C., Free R.H., Elving G.J., Van Weissenbruch R., Albers F.W., Busscher H.J.* Effect of probiotic bacteria on prevalence of

- yeasts in oropharyngeal biofilms on silicone rubber voice prostheses in vitro // *J Med Microbiol.* — 2000. — N. 49. — P. 713–718.
126. *Vasquez J.A., Beckley A., Sodel J.D., Zervos M.J.* Comparison of restriction enzyme analysis and pulsed-field gradient gel electrophoresis as typing systems for *Candida albicans* // *J. Clin. Microbiol.* — 1991. — Vol. 29. — P. 962–967.
127. New York: Barnes & Noble, Inc; 1968.
128. *Wahlin Y.B., Holm A.K.* Changes in the oral microflora in patients with acute leukemia and related disorders during the period of induction therapy // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* — 1988. — Vol. 65, № 4. — P. 411–417.
129. *White T.C., Holleman S., Dy F., Mirels L.F., Stevens D.A.* Resistance mechanisms in clinical isolates of *Candida albicans* // *Antimicrob Agents Chemother.* 2002. — Vol. 46. — P. 1704–1713.
130. *Williams D.W., Lewis M.A.* Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity // *Oral Dis.* 2000. — Vol. 6. — P. 3–11.
131. *Worthington H., Clarkson J., Eden O.* Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2:CD001972.
132. *Yang Y.L., Lo H.J.* Mechanisms of antifungal agent resistance // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* — 2001. — Vol. 34. — P. 79–86.