



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 6/69 (2020.01)
A61K 8/97 (2006.01)
A61K 31/06 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 6/69 (2023.08); *A61K 8/97* (2023.08); *A61K 31/06* (2023.08); *A61K 31/155* (2023.08); *A61P 1/02* (2023.08); *A61P 31/10* (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023120555, 07.08.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.08.2023

Дата регистрации:
31.01.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.08.2023

(45) Опубликовано: 31.01.2024 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

450077, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, ПАТ.
ОТДЕЛ, Ахатов Искандер Шаукатович

(72) Автор(ы):

Усманова Ирина Николаевна (RU),
Мохамед Аль Мохамед Абдулкарим (RU),
Лакман Ирина Александровна (RU),
Ишмухаметова Амина Насимовна (RU),
Хуснаризанова Рауза Фазыловна (RU),
Борцова Юлия Львовна (RU),
Акопян Анаит Погосовна (RU),
Шангареева Алия Ирековна (RU),
Усманова Диана Ирековна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "БАШКИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2142267 C1, 10.12.1999. RU
2642053 C1, 23.01.2018. RU 2470654 C1,
27.12.2012. US 9937204 B2, 10.04.2018. Медведева
М.Б. Лечение острых форм кандидоза
слизистой оболочки полости рта у лиц
молодого возраста. Том 11, Выпуск 4(36), с.19-
23. АТОНОВА М.А. Методика лечения
кандидоза слизистой оболочки полости рта
препаратом кандид. Стоматология. (см.
прод.)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО КАНДИДОЗА СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ БИЛИАРНОЗАВИСИМЫМ
ПАНКРЕАТИТОМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к терапевтической стоматологии, и касается способа лечения хронического атрофического кандидоза полости рта легкой и средней тяжести у пациентов с хроническим билиарнозависимым

панкреатитом. При количественном содержании в мазках со слизистой оболочки рта *Candida spp.* в дрожжевой форме или мицелиальной форме от 103 до 105 КОЕ/ед, а также значениях pH 5,4-5,7 и светосуммы свечения 20,3-22,5 в

нестимулированной ротовой жидкости, скорости слюноотделения 0,08-0,11, степени ксеростомии 3,05-5,03 балла, уровня ноцицептивной боли 4,8-5,8 балла проводят местное и общее противомикотическое лечение. Местное лечение включает обработку полости рта методом ротовых ванночек с использованием ополаскивателя CURAPROX PerioPlus FORTE с комплексом биофлавоноидов CITROX длительностью 60 секунд 2 раза в день. Сразу после ротовых ванночек проводят аппликации на слизистую 1 мл 1% раствора Кандид, кратность применения 3-4 раза в день. Курс местного лечения 5-7 дней. Назначают проведение индивидуальной гигиены полости рта с использованием зубной пасты R.O.C.S. PRO

Moisturizing "Увлажняющая". Общее лечение включает пероральное применение Флуконазола по 50 мг 1 р/день в течение 7-14 дней. Использование изобретения обеспечивает улучшение функциональных результатов лечения за счет уменьшения отека слизистой оболочки рта, симптома сухости, уровня интенсивности ноцицептивной боли, элиминации дрожжеподобных грибов рода Candida, нормализации pH и свободно-радикального окисления ротовой жидкости, сокращения срока купирования воспаления на слизистой оболочке рта и ускорения срока регенерации слизистой оболочки рта, а также пролонгированности действия применяемых биологических субстанций. 4 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

Электронный научный журнал "Биология и интегративная медицина" №6 - ноябрь-декабрь (46) 2020, с.77-83. Saimir Heta. et al. A Modality in the Diagnosis and Treatment of Oral Candidiasis. Journal of Clinical Research in Dentistry, Vol 2, Issue 2, 2019, p.1-3.

R U 2 8 1 2 6 6 1 C 1

R U 2 8 1 2 6 6 1 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 6/69 (2020.01)
A61K 8/97 (2006.01)
A61K 31/06 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 6/69 (2023.08); *A61K 8/97* (2023.08); *A61K 31/06* (2023.08); *A61K 31/155* (2023.08); *A61P 1/02* (2023.08); *A61P 31/10* (2023.08)

(21)(22) Application: **2023120555, 07.08.2023**(24) Effective date for property rights:
07.08.2023Registration date:
31.01.2024

Priority:

(22) Date of filing: **07.08.2023**(45) Date of publication: **31.01.2024** Bull. № 4

Mail address:

**450077, g. Ufa, ul. Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, PAT. OTDEL,
Akhatov Iskander Shaukatovich**

(72) Inventor(s):

**Usmanova Irina Nikolaevna (RU),
Mokhamed Al Mokhamed Abdulkarim (RU),
Lakman Irina Aleksandrovna (RU),
Ishmukhametova Amina Nasimovna (RU),
Khusnarizanova Rauza Fazylovna (RU),
Bortsova Yuliya Lvovna (RU),
Akopyan Anait Pogosovna (RU),
Shangareeva Aliya Irekovna (RU),
Usmanova Diana Irekovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "BASHKIRSKIY
GOSUDARSTVENNYJ MEDITSINSKIY
UNIVERSITET" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR TREATING CHRONIC ATROPHIC CANDIDOSIS OF ORAL MUCOSA IN PATIENTS WITH CHRONIC BILIARY-DEPENDENT PANCREATITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; therapeutic dentistry.

SUBSTANCE: invention concerns a method for treating mild to moderate chronic atrophic oral candidiasis in patients with chronic biliary-dependent pancreatitis. If smears from the oral mucosa contain *Candida* spp. in yeast form or mycelial form from 103 to 105 CFU/unit, and have pH values of 5.4-5.7, luminescence sum of 20.3-22.5 in unstimulated oral fluid, salivation rate 0.08-0.11, the degree of xerostomia is 3.05-5.03 points, the level of nociceptive pain is 4.8-5.8 points, local and general antimycotic treatment is carried out. Local treatment includes treatment of the oral cavity using the oral bath method with CURAPROX PerioPlus FORTE rinse with CITROX bioflavonoid complex for 60 seconds, 2 times a day. Immediately after the oral baths, 1 ml of 1% Candide

solution is applied to the mucous membrane, the frequency of application is 3-4 times a day. The course of local treatment is 5-7 days. Individual oral hygiene using ROCS toothpaste PRO Moisturizing is prescribed. General treatment includes oral administration of Fluconazole 50 mg once a day for 7-14 days.

EFFECT: use of the invention improves functional results of treatment by reducing swelling of the oral mucosa, the symptom of dryness, the level of intensity of nociceptive pain, eliminating yeast-like fungi of the genus *Candida*, normalizing the pH and free radical oxidation of the oral fluid, reducing the period of relief of inflammation on the oral mucosa and accelerating the period regeneration of the oral mucosa, as well as prolonged action of the biological substances used.

1 cl, 4 tbl, 2 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к терапевтической стоматологии и касается местного и общего лечения хронического атрофического кандидоза слизистой оболочки полости рта у пациентов на фоне клинических проявлений хронического билиарнозависимого панкреатита.

5 Кандидоз (candidosis) - заболевание, которое вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*. На слизистой оболочке полости рта обитают различные виды дрожжеподобных грибов в виде сапрофитов. Патологические изменения чаще всего вызывают *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, тем не менее, чаще всего патологические изменения вызывает
10 *Candida albicans*.

Полость рта считается первичным резервуаром дрожжеподобных грибов рода *Candida*, те же виды грибов, что и в полости рта обнаруживаются в биопленке, десневом эпителии, слизистой щек, дорсальной поверхности языка.

По данным литературы, в норме среднее количество грибов рода *Candida*, заселяющих
15 полость рта, составляет 10^2 - 10^3 КОЕ/мл или КОЕ/тампон. *Candida albicans* является представителем резидентной микрофлоры полости рта человека и обнаруживается в небольшом количестве и неактивном состоянии у 50-70% лиц при отсутствии клинических признаков кандидоза, выделяется из десневой борозды в 10-90% случаев, у 10%
20 пациентов в виде псевдомицелия, прорастающего в эпителий, у 88% обследуемых встречается кандидоносительство.

Локализация дрожжеподобных грибов рода *Candida* в полости рта разнообразная: различные участки слизистой оболочки (слизистая щек, десны, дорсальная поверхность языка), кариозные полости, корневые каналы. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* любят "кислую" среду (рН 5,8-6,5), быстро размножаются, тем самым разрушают
25 защитные свойства ротовой жидкости. Прирост патогенных микроорганизмов при снижении иммунологической резистентности также увеличивает количество дрожжеподобных грибов рода *Candida*, и, тем самым, способствует их инвазии в слизистой оболочке рта. Клетки поверхностного слоя эпителия полости рта всегда
30 покрыты многочисленными микроорганизмами, включая дрожжеподобные грибы рода *Candida*, которые, проникая внутрь клеток эпителия, иногда до базального слоя, размножаются в них с усилением вирулентности.

Цвет слизистой оболочки - также один из главных клинических признаков, характеризующих изменения ее отдельных участков. При патологических состояниях
35 слизистой оболочки рта, обусловленных наличием дрожжеподобных грибов рода *Candida* в виде проявлений дисбиоза (кандидоносительство) или кандидоза ее цвет слизистой обусловлен влиянием местных и общих факторов и приобретает на фоне неизменной слизистой очаги гиперемии, пастозности, отека.

Патогенез кандидозной инфекции сложный и зависит от патогенных свойств грибов рода *Candida*, от состояния рН ротовой жидкости, свободно-радикального окисления.
40 Дисбиоз полости рта в виде проявлений кандидоносительства проявляется как атипичная или стертая форма кандидоза, зависит от состояния организма в целом.

В современном мире кандидоз полости рта является одним из самых распространенных и часто встречаемых заболеваний среди других патологических состояний слизистой оболочки рта. Манифестация кандидоза полости рта проявляется
45 в тот момент, когда условно-патогенная микрофлора в виде присутствия дрожжеподобных грибов-сапрофитов - *Candida spp.* приобретает свойства инвазивности. Развитие кандидоза полости рта обусловлено множеством причинных факторов, в результате которых происходит количественное и качественное изменение их видового

состава. Клинические проявления кандидоза полости рта наблюдаются примерно в 42,9% случаях у лиц взрослого населения, факторы, провоцирующие его развитие, - применение антибиотикобактериальных средств, глюкокортикоидов и цитостатиков, травмирование слизистой оболочки, наличие вредной привычки - курения.

5 Распространенность кандидоза также наблюдается при проявлениях соматических заболеваний, создающих активный фон для его развития, различных заболеваниях
 10 пищеварительного тракта, в том числе и при хроническом панкреатите с различной степенью нарушения экзокринной функции, в среднем от 5% до 10% случаев клинических наблюдений. Клинические проявления кандидоза носят характер хронического с
 рецидивирующим течением. Распространенность хронического панкреатита в России
 15 среди взрослых составляет 27-50 случаев на 100 тыс. населения, проявления чаще всего наблюдаются в молодом возрасте от 30 до 45 лет, и наблюдается увеличение его
 проявлений среди лиц женского пола [Лавровская, Я.А. Особенности течения
 заболеваний слизистой оболочки полости рта на фоне хронического панкреатита (обзор
 20 литературы) / Я.А. Лавровская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2015. - №3(51). - С.18-22].

При кандидоз полости рта происходит уменьшение секреции слюны и развитие
 ксеростомического синдрома или гипосаливации. Прием лекарственных препаратов,
 патология желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы (заболевания
 20 поджелудочной железы, сахарный диабет) являются фоном для развития симптома
 ксеростомии [Морозова С.В., Павлюшина Е.М. Взаимосвязь состояния лимфоидно-
 глоточного кольца и синдрома ксеростомии. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 410-420.
 DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201028].

Основой этиотропного лечения кандидоза полости рта являются противогрибковые
 25 лекарственные средства. Ввиду присутствия в полости рта микроорганизмов, в том
 числе и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, активно вызывающих и поддерживающих
 проявления воспаления, в схему местного лечения целесообразно включать антисептики
 широкого спектра действия. На фоне проведенного лечения кандидоза полости рта у
 пациентов очень часто наблюдается рецидивирование, поэтому разработка и внедрение
 30 современных методов диагностики с выявлением конкретного возбудителя, проведение
 качественных лечебно-профилактических мероприятий, основанных на
 патогенетическом подходе знания их механизмов развития, являются более
 эффективными по сравнению с традиционными. При проявлениях кандидоза полости
 рта основным морфологическим элементом является - налет, который представляет
 35 собой скопление микроорганизмов, слизи и слущенных клеток эпителия. Налет на
 слизистой оболочке рта является вторичным морфологическим элементом, легко
 снимается при поскабливании, цвет налета от белесоватого до темно-коричневого.
 Клинические проявления кандидоза полости рта - гиперемия слизистой оболочки рта,

Местное лечение проявлений кандидоза направлено на качественную элиминацию
 40 количественного и качественного состава дрожжеподобных грибов рода *Candida*,
 устранение отека, гиперемии слизистой оболочки щек, губ, языка, неба, симптома
 сухости и жжения слизистой оболочки рта, уровня ноцицептивной боли, стимуляцию
 процесса регенерации слизистой оболочки рта.

Известен способ лечения кандидоза слизистой оболочки рта, характеризующийся
 45 тем, что используют медицинское масло, получаемое извлечением оливковым маслом
 в соотношении масло-сырье 1:10 растительного сбора из корневищ с корнями левзеи
 или травы смолевки татарской, цветков календулы, травы чистотела, взятых в равных
 массовых частях. Масло наносят на слизистую оболочку рта в виде аппликаций три

раза в день в течение 14 дней [см. патент 2470654, 2012].

Однако применение данного способа в местном лечении хронического кандидоза характеризуется развитием обострения патологии желудочно-кишечного тракта, а также возможным развитием аллергической реакции. Известен способ местного лечения кандидоза полости рта препаратами Лизобакт и Циклоферон при использовании съемных ортопедических конструкций, включающий коррекцию базиса протеза, а также обработку воспаленных участков мягких тканей протезного ложа 3%-ным раствором перекиси водорода с последующим нанесением на обработанные участки 10%-ной метилурациловой эмульсии. Кроме этого дополнительно назначают Лизобакт местно по 1 таблетке 3 раза в сутки, медленно рассасывая препарат, в момент использования препарата ортопедические конструкции снимают; циклоферон принимают внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки за 30 мин до еды; длительность курса терапии две недели [см. патент 2642053, 2018]. Известен способ лечения хронического кандидоза с использованием солкосерила и хофитола у пациентов со съемными ортопедическими протезами, включающий дополнительно к стандартному комплексу лечебных мероприятий коррекцию базиса протеза, обработку воспаленных участков мягких тканей протезного ложа 3%-ным раствором перекиси водорода с последующим нанесением 10%-ной метилурациловой эмульсии, используют дентальную адгезивную пасту Солкосерил из расчета 1 см длины полоски пасты на 1 см² воспаленной слизистой оболочки протезного ложа 3 раза в день после еды и 1 раз перед сном в сочетании с препаратом Хофитол внутрь, перед едой по 1 таблетке 3 раза в сутки. Длительность курса терапии составляет две недели [см. патент 2657807, 2018].

Недостатками данных методов лечения являются большая длительность курса терапии с формированием торпидности к терапии и отсутствие существенного влияния на элиминацию дрожжеподобных грибов рода *Candida*, на боль и симптом сухости.

Известен способ лечения хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта, включающий применение противогрибковых средств широкого спектра действия в виде 1% раствора клотримазола, нанесенного ватной палочкой на слизистую 3-4 раза в день, общее количество препарата составляет 1/2-1 мл, длительность применения 6 дней [Довнар, А.Г. Лечение и профилактика кандидоза слизистой оболочки полости рта у пациентов с общими факторами риска / А.Г. Довнар // Медицинские новости. - 2017. - №6. - С. 67-70.

Особенности клиники и лечения пациентов с кандидозом слизистой оболочки рта / Н.И. Крихели, Т.И. Позднякова, Е. В. Пустовойт [и др.] // Стоматология. - 2021. - Т. 100, №6-2. - С. 43-47. - DOI 10.17116/stomat202110006243].

Недостатком данного метода лечения является отсутствие существенного влияния 1% раствора клотримазола на элиминацию дрожжеподобных грибов рода *Candida*, в результате его применения наблюдается формирование торпидности к проводимой терапии.

Наиболее близким аналогом изобретения является способ лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта, включающий комплексное и местное лечение, при этом при комплексном лечении используют противомикотическое средство Дифлюкан, а в качестве местного - нистатин, дополнительно используют при местном лечении гель на основе тизоля с нистатином в соотношении тизоль - 10 мг, нистатин - 500000 ЕД в качестве аппликаций на очаг поражения 4-5 раз в сутки после еды курсом 7 дней, при необходимости повторяют [см. патент 2142267, 1999].

Однако этот способ не позволяет снизить клинические проявления и увеличить срок ремиссии хронического атрофического кандидоза у пациентов с клиническими

проявлениями хронического билиарно-зависимого панкреатита, поскольку не выявляет и не нормализует нарушения рН, свободно-радикального окисления ротовой жидкости, а также не способствует снижению симптома сухости и боли. Задача изобретения - разработка способа общего и местного лечения и профилактики рецидивов хронического атрофического кандидоза полости рта у пациентов на фоне клинических проявлений хронического билиарнозависимого панкреатита.

Технический результат при использовании изобретения - улучшение функциональных результатов лечения за счет уменьшения отека слизистой оболочки рта, симптома сухости, уровня интенсивности ноцицептивной боли, элиминации дрожжеподобных грибов рода *Candida*, нормализации рН и свободно-радикального окисления ротовой жидкости, сокращения срока купирования воспаления на слизистой оболочке рта и ускорения срока регенерации слизистой оболочки рта, а также пролонгированности действия применяемых биологических субстанций.

Предлагаемый способ лечения хронического атрофического кандидоза полости рта у пациентов с хроническим билиарнозависимым панкреатитом и осуществляется следующим образом. Сначала проводят микробиологическое исследование микрофлоры полости рта на наличие условно-патогенного гриба рода *Candida* в дрожжевой форме или мицелиальной форме (мазки со слизистой оболочки рта) с определением чувствительности к расширенному спектру антимикробных препаратов. Выделение присутствующих дрожжеподобных грибов рода *Candida* и определение их количества дает возможность судить о степени выраженности нарушения микробиоценоза и характере воспалительного процесса в зависимости от наличия или отсутствия кандидозного гриба. При отсутствии роста дают отрицательный ответ о наличии *Candida spp.* в материале, при наличии роста указывают общее микробное число, которое выражают количеством колониеобразующих единиц (КОЕ) в единице объема материала (ед.) - от 10^3 до 10^5 КОЕ/ед. и проводят экспресс-идентификацию видов рода *Candida* (по цвету колоний). При сборе проб нестимулированной ротовой жидкости (сбор проводят натошак в течение 10 минут без предварительного полоскания полости рта) оценивают скорость слюновыделения в мл/мин. Для подсчета скорости слюноотделения в мл/мин общий объем нестимулированной ротовой жидкости (слюны) делят на 10 [Еловицова, Т.М. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта / Т.М. Еловицова, С.С. Григорьев. - Екатеринбург: Издательский Дом "Тираж", 2018. - 69 с. - ISBN 978-5-89895-892-3].

С использованием лакмусовой бумаги в пробах нестимулированной ротовой жидкости определяют рН ротовой жидкости.

В собранных пробах нестимулированной ротовой жидкости методом хемоллюминесценции определяют состояние свободно-радикального окисления. Хемиллюминесценцию ротовой жидкости измеряют на приборе ХЛ-003 [Фархутдинов Р.Р. Прибор для регистрации хемиллюминесценции (Хемиллюминомер - ХЛ-003). / Р.Р. Фархутдинов, В.А. Лиховских // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения, М., 2005, 155-172]. В качестве наиболее информативного показателя ХЛ определяют светосумму свечения S за 5 минут исследования. Весь процесс измерения ХЛ и обработку результатов проводят в автоматическом режиме, что позволяет повысить точность и объективность получаемой информации.

Во время стоматологического обследования пациентов с хроническим атрофическим кандидозом полости рта на фоне клинических проявлений хронического билиарнозависимого панкреатита выясняют жалобы на проявления симптома сухости,

жжения в полости рта. Для развернутой субъективной характеристики ксеростомического синдрома и определения его степени используют показатели индекса Clinical Oral Dryness Score (CODS). Оцениваемые клинические проявления включают:

- 1) Прилипание зеркала к поверхности слизистой оболочки щеки
- 2) Прилипание зеркала к поверхности слизистой оболочки языка
- 3) Дольчатый/складчатый язык
- 4) Атрофия сосочков языка
- 5) Наличие пенистой слюны
- 6) Отсутствие слюны в подъязычной области
- 7) Глянцевый блеск слизистой оболочки, особенно неба
- 8) Нарушение структуры слизистой оболочки десен
- 9) Активный пришеечный кариес или ранее запломбированные зубы (более 2 зубов за последние 6 месяцев)
- 10) Наличие налета и остатков пищи на небе (не считая зону под съемным протезом, при его наличии).

Суммарный показатель синдрома ксеростомии по индексу CODS составляет, в баллах: от 1 (минимальные проявления) до 10 (развившаяся ксеростомия). Степень клинических проявлений ксеростомии: оценка 1-3 баллов характеризует легкую степень проявлений, 4-6 баллов - средняя степень, 7 баллов и более - тяжелую степень проявлений ксеростомии [Clinical assessment of oral dryness: development of a scoring system related to salivary flow and mucosal wetness. S.M. Osailan, R. Pramanik P. Shirlaw, G.B. Proctor, S.J. Challacombe. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2012. - Volume 114, Issue 5. - P. 597-603].

Оценку интенсивности ноцицептивной боли, наличие невропатического компонента боли проводят на основании данных визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), шкалы DN - 4 согласно Международной классификации орофациальной боли [Международная классификация орофациальной боли, 1-е издание (ICOP). Адаптированная русскоязычная версия. «Альманах клинической медицины». 2022;50:S: 1-82].

При количественном содержании в мазках со слизистой оболочки рта *Candida spp.* в дрожжевой форме или мицелиальной форме от 10^3 до 10^5 КОЕ/ед, а также значениях pH 5,4-5,7 и светосуммы свечения 20,3-22,5 в нестимулированной ротовой жидкости, скорости слюноотделения 0,08-0,11, степени ксеростомии 3,05-5,03 балла, уровня ноцицептивной боли 4,8-5,8 балла, соответствующих легкой и средней степеням тяжести хронического атрофического кандидоза, проводят местное противомикотическое лечение, включающее обработку полости рта методом ротовых ванночек с использованием ополаскивателя CURAPROX PerioPlus FORTE (хлоргексидин 0,20%) с комплексом биофлавоноидов CITROX, длительностью 60 секунд, кратность применения 2 раза в день, длительность курса 5-7 дней. Сразу после ротовых ванночек проводят аппликации на слизистую 1 мл (10 капель) 1% раствора Кандид, кратность применения 3-4 раза в день, длительность применения 5-7 дней. Назначают проведение индивидуальной гигиены полости рта с использованием зубной пасты R.O.C.S. PRO Moisturizing "Увлажняющая". Общее лечение включает пероральное применение Флуконазола по 50 мг 1 р/день в течение 7-14 дней.

Предлагаемый комплекс местного и общего лечения способствует нивелированию отека и гиперемии, симптома сухости, жжения, боли слизистой оболочки рта, элиминации дрожжеподобных грибов рода *Candida* в составе микробиоты полости рта у пациентов с хроническим атрофическим кандидозом на фоне хронического билиарнозависимого панкреатита.

Ротовые ванночки с использованием ополаскивателя CURAPROX PerioPlus FORTE (хлоргексидин 0,20%) с комплексом биофлавоноидов CITROX позволяет снизить количество дрожжеподобных грибов рода *Candida* в полости рта, обладает выраженным антиоксидантным и противовоспалительными действиями.

5 Аппликации противогрибкового средства широкого спектра действия в виде 1% раствора Кандид (клотримазол 10 мг/мл) на слизистую оболочку рта оказывают противогрибковое действие, которое обусловлено нарушением синтеза эргостерина, входящего в состав клеточной мембраны грибов, что вызывает изменение ее структуры и свойств и приводит к лизису клетки. При местном применении адсорбция клотримазола
10 со слизистых оболочек незначительна. Кандид эффективен в отношении дрожжеподобных (в основном *Candida albicans*), плесневых грибов и простейших. Оказывает антимикробное действие в отношении грамположительных микроорганизмов и анаэробов. Клотримазол не оказывает влияния на лактобациллы.

15 Пероральное противогрибковое средство Флуконазол 50 мг обладает высокоспецифичным противокандидозным действием за счет ингибирования активности ферментов грибов, блокирует превращение ланостерола клеток грибов в мембранный липид - эргостерол, увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию.

20 Местная антибактериальная обработка слизистой оболочки рта методом ротовых ванночек с использованием ополаскивателя CURAPROX PerioPlus FORTE (хлоргексидин 0,20%) с комплексом биофлавоноидов CITROX в течение 60 секунд и аппликаций 1% раствора Кандид длительностью 5-7 дней, а также проведение индивидуальной гигиены полости рта с использованием зубной пасты R.O.C.S. PRO Moisturizing "Увлажняющая",
25 Флуконазол 50 мг в течение 7-14 дней обеспечивают комплексное противокандидозное и противовоспалительное действие. Это позволяет увеличить резистентность тканей в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, нивелировать симптом сухости, жжения, ноцицептивной боли, способствует увеличению сроков ремиссии до 10-12 месяцев.

30 Достоинствами предлагаемого способа являются возможность использования в условиях массовых осмотров, общедоступность и воспроизводимость при высокой степени значимости и достоверности полученных результатов. В то же время, предлагаемый нами способ общего и местного лечения хронического атрофического кандидоза полости рта на фоне клинических проявлений хронического
35 билиарнозависимого панкреатита является лечебно-профилактическим. С использованием предлагаемого способа пролечено 35 пациентов с хроническим атрофическим кандидозом полости рта легкой и средней степени тяжести на фоне проявлений хронического билиарнозависимого панкреатита. Положительный эффект сохранялся до 12 месяцев у 92% больных, у 4 пациентов срок ремиссии составлял менее
40 10 месяцев.

45 Методами контроля предлагаемого способа лечения пациентов с хроническим атрофическим кандидозом полости рта на фоне хронического билиарнозависимого панкреатита были: клинический объективный осмотр слизистой оболочки полости рта, анализ жалоб, оценка симптома сухости, жжения, интенсивности ноцицептивной боли, их продолжительности в днях; микробиологический метод, доказавший снижение количественного состава дрожжеподобных грибов рода *Candida* на поверхности слизистой оболочки и метод хемилюминесценции, показавший нормализацию свободно-радикального окисления ротовой жидкости, оценка рН ротовой жидкости с

использованием лакмусовой бумаги.

В целом сочетанное воздействие комплекса местного и общего лечения пациентов с хроническим атрофическим кандидозом полости рта на фоне проявлений хронического билиарнозависимого панкреатита с использованием ополаскивателя CURAPROX PerioPlus FORTE (хлоргексидин 0,20%) с комплексом биофлавоноидов CITROX и аппликаций 1% раствора Кандид, и зубной пасты R.O.C.S. PRO Moisturizing "Увлажняющая" и перорального применения Флуконазола 50 мг позволяет значительно повысить эффективность действия каждого из факторов, что приводит к усилению терапевтического эффекта.

Таким образом, предлагаемый способ лечения хронического атрофического кандидоза полости рта на фоне хронического билиарнозависимого панкреатита способствует регрессу отека и гиперемии, симптомов сухости, жжения слизистой оболочки рта, уровня интенсивности ноцицептивной боли с невропатическим компонентом, элиминированию количества дрожжеподобных грибов рода *Candida*, нормализации свободно-радикального окисления и pH ротовой жидкости, что позволяет увеличить длительность ремиссии и улучшить качество жизни пациентов.

Сущность изобретения поясняется следующими примерами.

Пример 1. Больная Д., 1991 г. р. Диагноз: хронический атрофический кандидоз слизистой оболочки рта средней тяжести, степень выраженности - симптома сухости полости рта - легкая, уровень саливации снижен до 0,08 мл.

Фоновая патология: хронический билиарнозависимый панкреатит, проявления в течение 7 лет, до обращения неоднократно получала медикаментозное лечение (общее и местное) по месту жительства.

Клинические проявления кандидоза полости рта составляли в среднем 12 дней, длительность ремиссии - до 5 месяцев.

Объективно: слизистая оболочка щек застойно гиперемирована, отечна, наличие отпечатков по линии смыкания зубов. Язык ярко-красный, гладкий, блестящий, отечный, отмечаются отпечатки зубов по боковой поверхности. Налет в полости рта скудный, симптом сухости по индексу CODS выражен, соответствует средней степени, оцениваемые клинические проявления симптома ксеростомии включают - прилипание зеркала к поверхности слизистой оболочки щеки, к поверхности слизистой оболочки языка, дольчатый/складчатый язык, атрофия сосочков языка, наличие пенистой слюны. Слюна вязкая, пенистая, жжение и боли при приеме жесткой пищи, разговоре и проведении индивидуальной гигиены полости рта. В углах рта наблюдаются заеды. В анамнезе проявления хронического атрофического кандидоза полости рта были 5 месяцев назад. В мазках, взятых с полости рта, дрожжеподобные грибы рода *Candida* в количестве от 10^4 до 10^5 КОЕ/ед. в мицелиальной форме, показатель светосуммы свечения и pH в пробах ротовой жидкости составил соответственно 22,5 у.е. и 5,4, количество нестимулированной слюны - 0,08 мл/мин. Интенсивность ноцицептивной боли составила 6,2 балла, что соответствует уровню умеренной постоянной боли. Симптом сухости полости рта соответствует средней степени (5 баллов) (таблица 1).

Динамика изменения рН, свободно-радикального окисления ротовой жидкости, частоты встречаемости *Candida spp.* в микробиоте полости рта пациентов с хроническим атрофическим кандидозом на фоне хронического билиарно-зависимого панкреатита при лечении по предлагаемому способу

Показатели/единицы измерений	Хронический атрофический кандидоз средней степени тяжести на фоне ХБВП (n=17)	Хронический атрофический кандидоз легкой степени тяжести на фоне ХБВП (n=18)	Условная норма
------------------------------	---	--	----------------

	до лечения	на 14 день лечения	до лечения	на 7 день лечения	
рН ротовой жидкости (ед. рН, M±m)	5,4±0,3	6,9±0,3	5,7±0,2	7,0±0,3	6,7-7,0
	<i>p</i> =0,021 ^{*,#}		<i>p</i> =0,021 ^{*,#}		
светосумма свечения ротовой жидкости (S y/e M±m)	22,5±0,5	8,2±0,5	20,3±0,7	8,0±0,3	6,0-7,0
	<i>p</i> <0,001 ^{***,#}		<i>p</i> <0,001 ^{***,#}		
скорость слюноотделения (нестимулированная слюна) в мл/мин	0,08±0,02	0,2±0,03	0,11±0,02	0,3±0,03	0,3-0,5
	<i>p</i> =0,009 ^{**,#}		<i>p</i> <0,001 ^{***,#}		
<i>Candida spp.</i> (КОЕ/ед)	10 ⁴ - 10 ⁵	10 ³	10 ³ - 10 ⁴	10 ³	10 ² - 10 ³
	<i>p</i> <0,001 ^{***,#}		<i>p</i> =0,016 ^{*,#}		

* ** *** – различия статистически значимы при *p*<0,05, *p*<0,01 и *p*<0,001, соответственно.

– различия рассчитаны по зависимым выборкам согласно тесту Вилкоксона.

Пациентка в домашних условиях проводит обработку полости рта с применением ротовых ванночек с использованием ополаскивателя CURAPROX PerioPlus FORTE (хлоргексидин 0,20%) с комплексом биофлавоноидов CITROX, 2 раза в день, длительность 60 секунд, затем 4 раза в день обрабатывает слизистую 1% раствором Кандид ватными палочками. Курс местного лечения составил 7 дней. Использует для индивидуальной гигиены полости рта рекомендованную зубную пасту R.O.C.S. PRO Moisturizing "Увлажняющая". В качестве общего лечения применялся Флуконазол по 50 мг 1 р/день в течение 14 дней.

На 3 день местного и общего лечения отмечалось незначительное снижение застойной гиперемии и отека слизистой оболочки щек и дорсальной поверхности языка, сохранялось наличие симптома сухости по индексу CODS умеренный - 3,01±0,09 (прилипание зеркала к поверхности языка, атрофия сосочков языка, наличие пенистой слюны), жжение, интенсивность боли по ВАШ боль 3,7±0,3 балла (таблицы 2,3).

На 5 день местного и общего лечения отмечалось участки застойной гиперемии и отека слизистой оболочки щек и дорсальной поверхности языка незначительные, сохранялось наличие симптома сухости по индексу CODS умеренный - 2,02±0,02 (атрофия

сосочков языка, наличие пенистой слюны), жжения и боль $2,0 \pm 0,6$ балла (таблицы 2,3).

На 7 день местного и общего лечения отмечалось снижение проявлений застойной гиперемии и отека слизистой оболочки щек и языка, симптом сухости соответствует легкой степени $0,98 \pm 0,02$ (атрофия сосочков языка), жжения и боли значительно снижен и составляет $1,0 \pm 0,8$ балла (таблицы 2, 3).

Таблица 2

Динамика снижения симптома сухости полости рта (в днях) у пациентов с хроническим атрофическим кандидозом на фоне хронического билиарно-зависимого панкреатита при лечении по предлагаемому способу

Симптом сухости в баллах	Хронический атрофический кандидоз средней степени тяжести на фоне ХБВП ($n=17$)	Хронический атрофический кандидоз легкой степени тяжести на фоне ХБВП ($n=18$)	p -уровень согласно тесту Мана-Уитни
Симптом сухости полости рта до лечения	$5,03 \pm 0,07$	$3,05 \pm 0,05$	$p < 0,001^{***}$
Симптом сухости полости рта на 3 день лечения	$3,01 \pm 0,09$	$2,05 \pm 0,15$	$p < 0,001^{***}$
Симптом сухости полости рта на 5 день лечения	$2,02 \pm 0,08$	$0,90 \pm 0,09$	$p < 0,001^{***}$
Симптом сухости полости рта на 7 день лечения	$0,98 \pm 0,02$	0	$p < 0,001^{***}$
Симптом сухости полости рта на 14 день лечения	0	0	-

^{***} – различия статистически значимы при $p < 0,001$.

Таблица 3

Динамика изменения уровня интенсивности ноцицептивной боли пациентов с хроническим атрофическим кандидозом средней

степени тяжести на фоне хронического билиарно-зависимого панкреатита при лечении по предлагаемому способу

Жалобы на боль до и после местного и общего лечения	Хронический атрофический кандидоз средней степени тяжести на фоне ХБВП (n=17)				
	до лечения	Сравнение после лечения согласно тесту Вилкоксона, p-уровень			
		3 день лечения	5 день лечения	на 7 день лечения	на 14 день лечения
Боль при приеме грубой пищи	6,2±0,8	4,2±0,8 p=0,291	2,2±0,6 p=0,006**	1,7±0,8 p=0,008**	0 p<0,001***
Боль при приеме горячей и холодной пищи	5,5±0,5	3,3±0,7 p=0,089	2,2±0,9 p=0,015*	1,6±0,9 p=0,009**	0 p<0,001***
Боль при проведении индивидуальной гигиены	5,8±0,2	3,6±0,4 p<0,001***	2,1±0,7 p<0,001***	1,3±0,7 p<0,001***	0 p<0,001***
В среднем сумма баллов	5,8±0,4	3,7±0,4 p=0,006**	2,1±0,9 p=0,005**	1,3±0,9 p<0,001***	0 p<0,001***

* , ** , *** – различия статистически значимы при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно.

К 14 дню общего лечения определялись элиминация дрожжеподобных грибов рода *Candida*, нормализация свободно-радикального окисления и pH ротовой жидкости, слизистая оболочка рта бледно-розового цвета, увлажнена, отека не наблюдается, на дорсальной поверхности языка -наблюдается незначительная атрофия сосочков, симптом сухости, жжения, боли отсутствует (таблицы 1, 2, 3).

Клинические и лабораторные исследования подтверждали выраженный терапевтический эффект. Стойкость клинического эффекта была отмечена до 12 месяцев, после чего был назначен повторный курс лечения.

Пример 2. Больная А., 1992 г. р., Диагноз: хронический атрофический кандидоз слизистой оболочки рта легкой степени тяжести, степень выраженности - симптома сухости полости рта - незначительная, уровень саливации снижен до 0,2 мл.

Фоновая патология: хронический билиарнозависимый панкреатит, проявления в течение 5 лет, до обращения неоднократно получала медикаментозное лечение (общее и местное) по месту жительства. Клинические проявления кандидоза полости рта составляли в среднем 12 дней, длительность ремиссии - до 7 месяцев.

Объективно: слизистая оболочка щек застойно-гиперемированна, отечна, наличие отпечатков по линии смыкания зубов. Язык ярко-красный, гладкий, блестящий, отечный, отмечаются отпечатки зубов по боковой поверхности. Налет в полости рта скудный, симптом сухости по индексу CODS выражен, соответствует средней степени, оцениваемые клинические проявления симптома ксеростомии включают - (прилипание зеркала к поверхности слизистой оболочки щеки, атрофия сосочков языка, наличие пенистой слюны). Слюна вязкая, пенистая, жжение и боли при приеме жесткой пищи, разговоре и проведении индивидуальной гигиены полости рта. В углах рта наблюдаются заеды. В анамнезе проявления хронического атрофического кандидоза полости рта были 7 месяцев назад. В мазках, взятых с полости рта, дрожжеподобные грибы рода *Candida* в количестве от 10^3 до 10^4 КОЕ/ед. в дрожжевой форме, показатель светосуммы свечения и pH в пробах ротовой жидкости составил соответственно 22,5 у.е. и 5,4, количество

нестимулированной слюны -0,11 мл/мин. Интенсивность ноцицептивной боли составил 4,8 балла, что соответствует уровню умеренной не постоянной боли. Симптом сухости полости рта соответствует легкой степени (3 балла) (таблица 1). Пациентка в домашних условиях проводят обработку полости рта методом ротовых ванночек с использованием ополаскивателя CURAPROX PerioPlus FORTE (хлоргексидин 0,20%) с комплексом биофлавоноидов CITROX, 2 раза в день, длительность 60 секунд, затем 3 раза в день проводит обработку слизистой ватными палочками 1% раствором Кандид. Курс местного лечения составил 5 дней. Проведение индивидуальной гигиены полости рта рекомендовано с использованием зубной пасты R.O.C.S. PRO Moisturizing "Увлажняющая" Общее лечение: Флуконазол по 50 мг 1 р/день в течение 7 дней.

На 3 день местного и общего лечения отмечалось незначительное снижение застойной гиперемии и отека слизистой оболочки щек и дорсальной поверхности языка, сохранялось наличие симптома сухости по индексу CODS умеренный - $2,05 \pm 0,05$ (атрофия сосочков языка, наличие пенистой слюны), жжение боль $2,0 \pm 0,7$ балла (таблицы 2,4). На 5 день местного и общего лечения отмечались участки застойной гиперемии и отека слизистой оболочки щек и дорсальной поверхности языка незначительные, сохранялось наличие симптома сухости по индексу CODS умеренный - $0,90 \pm 0,09$ (атрофия сосочков языка), симптом жжения и боли $2,0 \pm 0,6$ балла (таблицы 2, 4).

К 7 дню общего лечения определялись элиминация дрожжеподобных грибов рода *Candida*, нормализация свободно-радикального окисления и pH ротовой жидкости, слизистая оболочка рта бледно-розового цвета, увлажнена, отека не наблюдается, симптом сухости, жжения, боли отсутствует (таблицы 1,2,4).

Таблица 4

Динамика изменения уровня интенсивности ноцицептивной боли пациентов с хроническим атрофическим кандидозом легкой степени тяжести на фоне хронического билиарно-зависимого панкреатита при лечении по предлагаемому способу

жалобы на боль до и после местного и общего лечения	Хронический атрофический кандидоз легкой степени тяжести на фоне ХБВП (n=17)			
	до лечения	Сравнение после лечения согласно тесту Вилкоксона, p-уровень		
		3 день лечения	на 5 день лечения	на 7 день лечения
Боль при приеме грубой пищи	$4,8 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,8$ ' $p=0,301$	$1,3 \pm 0,8$ ' $p=0,010^*$	0 $p<0,001^{***}$
Боль при приеме горячей и холодной пищи	$4,7 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,9$ ' $p=0,292$	$1,1 \pm 0,7$ ' $p=0,009^{**}$	0 $p<0,001^{***}$
Боль при проведении индивидуальной	$5,1 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,4$ ' $p=0,006^{**}$	$1,4 \pm 0,5$ ' $p<0,001^{***}$	0 $p<0,001^{***}$

гигиены				
В среднем сумма баллов	$4,8 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,7$ ' $p=0,081$	$1,3 \pm 0,6$ $p<0,001^{***}$	0 ' $p<0,001^{***}$

* , ** , *** – различия статистически значимы при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно.

Клинические и лабораторные исследования подтверждали выраженный терапевтический эффект. Стойкость клинического эффекта была отмечена до 12 месяцев,

после чего был назначен повторный курс лечения. Таким образом, предлагаемый способ местного и общего лечения пациентов с хроническим атрофическим кандидозом легкой и средней степени тяжести, проявляющимся на фоне хронического билиарнозависимого панкреатита, с использованием ополаскивателя CURAPROX PerioPlus FORTE (хлоргексидин 0,20%) с комплексом биофлавоноидов CITROX методом ротовых ванночек, аппликаций 1% раствора Кандид, а также проведение индивидуальной гигиены полости рта с использованием зубной пасты R.O.C.S. PRO Moisturizing "Увлажняющая", общее лечение с использованием перорального применения противогрибкового средства Флуконазол 50 мг обеспечивает комплексное противокандидозное и противовоспалительное действие, способствует устранению застойной гиперемии, отека слизистой оболочки, снижению симптома сухости, жжения, боли, полноценной элиминации дрожжеподобных грибов рода *Candida* в микробиоте полости рта, нормализации свободно-радикального окисления и pH ротовой жидкости, позволяет увеличить ремиссию до 12 месяцев.

15

(57) Формула изобретения

Способ лечения хронического атрофического кандидоза полости рта легкой и средней тяжести у пациентов с хроническим билиарнозависимым панкреатитом, включающий местное и пероральное использование противогрибковых средств, отличающийся тем, что при количественном содержании в мазках со слизистой оболочки рта *Candida spp.* в дрожжевой форме или мицелиальной форме от 10^3 до 10^5 КОЕ/ед, а также значениях pH 5,4-5,7 и светосуммы свечения 20,3-22,5 в нестимулированной ротовой жидкости, скорости слюноотделения 0,08-0,11, степени ксеростомии 3,05-5,03 балла, уровня ноцицептивной боли 4,8-5,8 балла в качестве местного лечения проводят обработку полости рта методом ротовых ванночек с использованием ополаскивателя CURAPROX PerioPlus FORTE с комплексом биофлавоноидов CITROX длительностью 60 секунд, кратность применения 2 раза в день, затем аппликации на слизистую 1 мл 1% раствора Кандид 3-4 раза в день, курсом местного лечения 5-7 дней, а перорально вводят Флуконазол по 50 мг 1 раз в день в течение 7-14 дней, кроме этого, проводят индивидуальную гигиену полости рта с использованием зубной пасты R.O.C.S. PRO Moisturizing "Увлажняющая".

35

40

45