

2008-336

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
Диссертационный совет К.14.06.328

На правах рукописи
УДК- 616.31-002+022+615.33.015.46

КЫДЫКБАЕВА НУРЖАН ЖУМАГАЗИЕВНА

**ДИСБИОТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ**

14.00.21 - стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2008

Работа выполнена на кафедре стоматологии, челюстно-лицевой и пластической хирургии Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Султанбаева Саламат Улукмановна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель Республики Казахстан
Супиев Турган Курбанович

кандидат медицинских наук, доцент
Бакиев Бахтияр Абдуллаевич

Ведущая организация Алматинский стоматологический институт
последипломного образования (АСИПО) (Республика Казахстан, г. Алматы,
ул. Богенбай батыра, 149).

Защита состоится «30» сентября 2008г. в 14⁰⁰ часов на
заседании совета по защите диссертаций К.14.06.328. при Кыргызской
государственной
медицинской академии (720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул.
Ахунбаева,92).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской
государственной медицинской академии

Автореферат разослан «29» сентября 2008г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

П.Т. Жолыева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время отмечается неуклонный рост числа заболеваний, связанных с нарушением биологического равновесия между макроорганизмом и разнообразными популяциями микробной флоры.

Микрофлора полости рта представляет собой высокочувствительную индикаторную систему, реагирующую качественными и количественными сдвигами на изменения состояния различных органов и систем, и человеческого организма в целом. Современное представление о микрофлоре требует биоэкологических подходов (В.В. Хазанова, 1996). В полости рта микроорганизмы находятся в виде биоценозов, представляющих собой совокупность микробных популяций, разнообразных по численности и видовому составу. Структура и функции микробиоценоза поддерживаются взаимодействием различных бактерий, которые создают основу для экологической регуляции и смены микробных популяций.

В случаях нарушения барьерной функции слизистых оболочек, снижения напряженности естественной резистентности и способности к иммунному ответу многие представители нормальной микрофлоры могут вызвать аутоиммунный процесс (В.Р. Дедеян, 1998; О.И. Ефимович, 2002).

Микроорганизмы и их ферменты, продукты обмена оказывают влияние на ткани и могут вести к деструктивному процессу, осложняя, а иногда и самостоятельно вызывая, различные патологические состояния (Л.В. Петрова с соавт., 1995; О.И. Ефимович, 2002).

В то же время проблеме микробиологии полости рта, составной частью которой является симбиотическая микрофлора, уделяется недостаточное внимание. Известно, что от микробиологического благополучия зависят течение, исход и прогноз хронических заболеваний слизистой полости рта (В.В. Хазанова с соавт., 1996).

Однако, учитывая тот важный факт, что микробиоценоз как в норме, так и тем более при патологии представлен не только бактериями, но и вирусами, грибами, дрожжами, бактероидами, споровыми формами микроорганизмов и т.д., в клиническую практику введен другой термин, наиболее адекватно отражающий патофизиологическую сущность нарушений экологии ротовой полости – наиболее подходящий термин это – дисбиоз (И.Н. Блохина с соавт., 1979; Г.Н. Игнатова с соавт., 1988; В.Н. Красноголовец, 1989).

Являясь вторичной патологией, дисбиоз полости рта усугубляет тяжесть и ухудшает прогноз течения основного процесса, и поэтому успешное устранение дисбиотических нарушений улучшает результаты лечения первичного заболевания СОР, что диктует необходимость разработки и внедрения в стоматологическую практику средств и методов, нормализующих биоценоз.

Цель работы – изучение частоты и тяжести дисбиотических нарушений и разработка схем коррекции дисбиозов в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта.

Задачи исследования:

1. Изучить количественный и видовой состав микрофлоры, ее чувствительность к современным противомикробным и противогрибковым препаратам при заболеваниях слизистой оболочки рта.

2. Определить частоту и тяжесть дисбиотических нарушений у больных с патологией слизистой оболочки рта.

3. Исследовать динамику изменений местного иммунитета до и после коррекции дисбиотических нарушений при заболеваниях слизистой оболочки рта.

4. Изучить сочетанное действие жидких пробиотиков и препарата «Имудон» с обоснованием их клинического применения с дисбиозами при заболеваниях слизистой оболочки рта.

5. Разработать и внедрить в практику алгоритм коррекции дисбиозов с применением современных бактериальных, противовоспалительных и иммунокорректирующих средств в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта.

Научная новизна работы

Впервые в условиях Кыргызстана изучены дисбиотические нарушения характеризующиеся выявлением патогенных поли-бактериальных и грибово-бактериальных ассоциаций.

Выявлены частота и степень тяжести дисбиозов при заболеваниях слизистой оболочки рта, характеризующиеся высокой распространенностью и упорным течением процесса.

Установлен значительный сдвиг факторов неспецифической защиты в смешанной слюне (sIgA, IgE и лизоцим) в зависимости от степени тяжести дисбиотических нарушений.

Впервые при сочетанном применении жидких пробиотиков и препарата «Имудон», получено положительное воздействие биотерапии на аэробное и анаэробное звено микробиоценоза слизистой оболочки рта, достигнута элиминация условно-патогенной флоры в комплексном лечении заболеваний СОР.

Впервые разработан алгоритм коррекции в комплексном лечении дисбиотических нарушений при патологии слизистой оболочки рта, направленного на одновременное восстановление нормального микробиоценоза и местной иммунологической реактивности.

Практическая значимость работы

Предложен доступный и эффективный метод коррекции дисбиозов в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта. Бактериальные

препараты – жидкие пробиотики, являются натуральными, доступными и экологически чистыми препаратами, состоящие из живых культур, с выраженной антагонистической активностью и препарат «Имудон» обладающий противомикробным, противовоспалительным и иммунокорректирующим свойством.

С целью обеспечения стойкой ремиссии при заболеваниях СОР необходимо проводить противорецидивное лечение с сочетанным применением жидких пробиотиков и препарата «Имудон».

Результаты исследования являются основой для широкого внедрения в практическую стоматологию дифференцированных схем коррекций в зависимости от тяжести дисбиозов в комплексном лечении заболеваний СОР, позволяющие достичь хорошего клинического эффекта и значительно уменьшить число рецидивов.

Основные положения выносимые на защиту

1. Хронические заболевания слизистой оболочки рта сопровождаются глубокими структурными изменениями всего микробиоценоза слизистой оболочки рта, появлением патогенных поли-бактериальных и грибово-бактериальных ассоциаций.

2. Установлена высокая устойчивость патогенной микрофлоры слизистой оболочки рта ко многим антибактериальным и противогрибковым препаратам, общепринятых в практической стоматологии.

3. Выявлен выраженный сдвиг местных защитных факторов: s IgA, IgE и лизоцима при субкомпенсированном и декомпенсированном дисбиозе патологии СОР.

4. Обосновано клиническое применение жидких пробиотиков в сочетании с препаратом «Имудон» для нормализации микробиоценоза СОР и стимуляции местного гуморального звена.

Внедрение результатов работы

Материалы диссертации включены в учебный процесс кафедры стоматологии, челюстно-лицевой и пластической хирургии КГМИ П и ПК, для клинических ординаторов и курсантов, а также внедрены в практическую стоматологию (акт № 12/08).

Апробация работы

Материалы исследования доложены и обсуждены на: международной научно-практической конференции, посвященной «Актуальным проблемам непрерывного медицинского образования» (Бишкек, 2003), II – конгрессе стоматологов Кыргызстана (Чолпон-Ата, 2005), международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых КГМИ П и ПК, КГМА (Бишкек 2004, 2007), заседании Стоматологической ассоциации (Бишкек, 2007), расширенном межкафедральном совещании КГМА, КРСУ, КГМИ П и ПК (2007).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ в виде статей. По материалам работы оформлено одно рационализаторское предложение, удостоверение № 12 от 22.05. 2008 г.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 24 рисунком. Библиографический указатель содержит 169 источников, из них 126 из стран СНГ и 43 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, представлены его цель и задачи, изложена научная новизна, практическая значимость и основные положения диссертации, выносимые на защиту

В первой главе «Современное состояние проблемы дисбиозов полости рта» представлен критический анализ современной литературы по проявлениям дисбиозов в полости рта. Подробно проанализированы и обобщены вопросы этиологии и патогенеза дисбиозов полости рта, значение микрофлоры в норме и при патологии СОР, иммунологические аспекты при дисбиозах и современные методы лечения дисбиотических нарушений.

Во второй главе «Материалы и методы» приводится общая характеристика обследованных групп больных и методы клинико-лабораторных исследований.

Для осуществления поставленных задач проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 155 пациентов в возрасте от 21 до 67 лет, женщин – 107, мужчин – 48. Средний возраст составил $46,3 \pm 1,14$ лет. Основная группа - 125 человек с заболеваниями СОР, у которых имелась выраженная клиническая симптоматика, хроническое течение и частые рецидивы, из них женщин – 91, мужчин – 34. Группа сравнения - 30 человек, из них женщин 15, мужчин -15, в возрасте от 21 до 45 лет, представлена практически здоровыми лицами, без каких-либо признаков, указывающих на наличие заболеваний слизистой оболочки рта.

Клиническое обследование включало: сбор анамнеза жизни и заболевания, данные объективного исследования.

Метод количественного и видового определения микрофлоры полости рта. Материалом исследования служила смешанная слюна, которую брали натошак: пациенты тщательно полоскали полость рта стерильным физиологическим раствором (10 мл), смывную жидкость использовали для приготовления разведений прямого посева на дифференциально – диагностические среды (Пр. МЗ СССР, 1986).

Определение чувствительности микрофлоры к противомикробным и противогрибковым препаратам, определяли методом диффузии препарата в агар, путем погружения их в лунки, с использованием метода бумажных дисков. Учет результатов производили в соответствии с пограничными значениями диаметров зон ингибиции роста (мм) по четырехбалльной шкале: 0 - устойчив к действию препарата, 1 - умеренно устойчив, 2 - чувствителен, 3 - высоко чувствителен, в соответствии с инструкцией по использованию метода (Пр. МЗ СССР, 1985).

Систематизация больных по степени выраженности дисбиотических нарушений проводилась по рекомендации В.В. Хазановой с соавт. (1996), согласно которой определяются: дисбиотический сдвиг, дисбиоз I-II степени; дисбиоз III степени; дисбиоз IV степени.

Иммунологические методы обследования. Определение активности лизоцима в биологических жидкостях основывается на его способности лизировать культуру тест - микроба (*Micrococcus lisodeicticus*) на жидких или твердых питательных средах (Osserman E.F., 1975).

Концентрацию секреторного IgA определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (Mancini C., et all. 1965) с помощью моноспецифической сыворотки. Параллельно концентрацию секреторного IgA определяли иммуноферментным методом с помощью диагностического набора («ИФА-ИгА-анализ»). Концентрацию IgE в слюне определяли с помощью тест-системы количественного иммуноферментного определения общего IgE человека («ИФА-ИгЕ-анализ»). Принцип метода заключается в том, что набор реагентов позволяет провести «сэндвич» - вариант твердофазного ИФА на основе моноклональных антител (Л.В.Петров в соавт., 1992).

Статистическая обработка материала – вычисление средней величины показателя (M), средней ошибки (m), критерия Стьюдента (t) и достоверности полученных данных ($p < 0,05$), корреляционный анализ – проводилось с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel.

Третья глава «Результаты собственных исследований». Для выполнения поставленной цели и задач обследовано 155 человек. Из них у 125 диагностировали заболевания слизистой оболочки рта: хронический афтозный стоматит - у 36 пациентов, что составило - 29%, глоссалгия - у 25 - 20%, КПЛ - у 20 - 16%, рецидивирующий герпетический стоматит - у 16 - 13%, кандидоз - у 11 - 9%, МЭЭ - у 8 пациентов - 6,4%, десквамативный глоссит - у 4 - 3,2%, лейкоплакия - у 3 - 2,4%, стоматит Венсана - у 2 - 1,6% (рис .1).

Результаты клинического обследования показали, что выявленные заболевания СОР характеризуются многообразием клинических симптомов, длительным течением, частыми рецидивами и резистентностью к терапии.

Из анамнеза жизни у 98,1% обследованных больных с заболеваниями слизистой оболочки рта выявлено наличие одного или сочетание двух и более соматических заболеваний. Наибольший процент соматической патологии составили хронические заболевания желудочно-кишечного тракта - 87,2%, заболевания аллергического генеза - 28,0%, заболевания сердечно - сосудистой системы - 27,2%, дерматозы установлены в 19,2% случаев, гинекологические заболевания - в 18,4%, нервно-психические заболевания -17,6%, ОРВИ и экстраоральные формы кандидоза выявлены в одинаковом проценте случаев - 12,8%.



Рис. 1. Распределение больных с заболеваниями слизистой оболочки рта.

По давности заболевания слизистой оболочки рта, пациенты распределились следующим образом: около одного месяца - 12 больных (9,6%), от месяца до 6 месяцев - 38 больных (30,4%), около одного года - 17 больных (14,0%), до 2-х лет - 19 больных (15,2%), около 3-х лет - 18 (14,4%), от 3-х лет 6-ти лет - 12 больных (9,6%), более 7 лет - 9 больных (7,2%).

Нами было установлено, что предрасполагающими факторами развития заболевания СОР наиболее часто являлись соматические заболевания (98,1%) и предшествующая неадекватная лекарственная терапия (49%).

Как следует из анамнеза заболевания, 112 больных неоднократно лечились у врача-стоматолога по месту жительства. Установлено, что в качестве общих лечебных средств 61 пациенту (49%) необоснованно

назначались антибиотики короткими курсами до 3 дней или длительно 10 - 14 дней, а объем местных ранее проведенных лечебных манипуляций в основном ограничивался аппликациями на элементы поражения кератопластических препаратов. 64 пациента проводили самолечение, принимая внутрь и прикладывая местно следующие препараты: таблетки стрептоцида, эритромицина, ампицилина, нистатина. Из них 24 пациента (37,5%) непосредственно связывали усугубление симптомов заболевания СОР с приемом этих препаратов. По данным аллергологического анамнеза из 125 пациентов положительным к антибиотикам было у 12 пациентов (9,6%), у 8 пациентов (6,4%) выявлена пищевая аллергия, у 4 (3,2%) - аллергия к домашней и цветочной пыли.

Таким образом, клинические результаты нашего исследования показали, что заболевания слизистой оболочки рта характеризуются многообразием клинических проявлений, длительным течением, с частыми рецидивами, предрасполагающими факторами возникновения заболевания являются: наличие сочетаний двух и более фоновых патологий, а также неэффективная местная и общая терапия.

Микробиологическими исследованиями выявлены нарушения, в частности, имелся значительный рост удельного веса представителей условно-патогенных аэробов, как *St. aureus* ($35,1 \pm 3,2\%$), *E. Coli* ($10,1 \pm 1,9\%$), *Klebsiella* ($7,0 \pm 1,7\%$), *Str. haemolyticus* ($6,1 \pm 1,6\%$), которые в нормальных условиях в полости рта не встречаются. Обращает на себя внимание и присутствие в микробных ассоциациях таких патогенных микроорганизмов, как *Proteus vulgaris* ($4,4 \pm 1,3\%$) и *Pseudomonas aureginosa* ($2,6 \pm 1,05\%$), (табл.1). Грибы рода *Candida* в нашем исследовании в виде моно-кандидозной флоры составили всего лишь $9,0 \pm 2,5\%$ случаев, а 27,2% случаев в виде грибово - бактериальной ассоциации.

Результаты микробиологических исследований показали наиболее выраженные грибово - бактериальные ассоциации: грибов рода *Candida* с золотистым стафилококком $34,0 \pm 4,5$ - наиболее неблагоприятная ассоциация; золотистого стафилококка и кишечной палочки $50,0 \pm 4,5$; грибов рода *Candida* и кишечной палочки $17,0 \pm 3,3$. При микробиологическом исследовании в сравниваемой группе в смывах со слизистой оболочки рта дрожжеподобные грибы рода *Candida* были обнаружены у 6 обследованных, что составило 20%, причем в малом количестве до 100 колоний. Мы принимали такое количество грибов за норму, руководствуясь установкой V конгресса Интернационального общества микологии человека и животных в Париже (1971) и VII Ленинградской микологической конференции (1979). Патогенная бактериальная или бактериально - грибковая флора, в группе сравнения не выявлены ни в одном случае.

Таблица 1
Микробиологический статус у пациентов с заболеваниями СОР до лечения

Характер микрофлоры	Частота признака (n=228)
Staphylococcus aureus	35,1±3,2
Candida albicans	27,2±2,9
Escherichia coli	10,1±1,9
Klebsiella pneumoniae	7±1,7
Pseudomonas aureginosa	2,6±1,05
Proteus vulgaris	4,4±1,3
Streptococcus haemolyticus	6,1±1,6
Streptococcus viridans	3,9±1,3
Streptococcus piogenus	3,5±1,2

Степень тяжести дисбиотических нарушений при заболеваниях СОР определяли по В.В. Хазановой (1996), которые отражены в табл. 2.

Таблица 2
Степень выраженности дисбиозов при заболеваниях слизистой оболочки рта (n=125).

Нозология	Число обследованных	Дисбиоз I – II степени	Дисбиоз III степени	Дисбиоз IV степени
ХРАС	36	9 (25%)	13(36,1%)	14 (39%)
Глоссалгия	25	5 (20%)	9 (36%)	11 (44%)
КПЛ	20	1 (5%)	3 (15%)	16 (80%)
РГС	16	5 (31,3%)	6 (37,5%)	5 (31,5%)
Кандидоз	11	-	2 (18%)	9(82%)
МЭЭ	8	1 (12,5%)	3 (37,5%)	4 (50%)
Десквамативный глоссит	4	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)
Лейкоплакия	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	-
Стоматит Венсана	2	-	1 (50%)	1 (50%)
Итого	125	23 (18,4%)	41 (33%)	61 (49%)

Дисбиоз I – II степени – выявлен у пациентов при ХРАС, десквамативном глоссите - в 25% случаях, при глоссалгии -20%, при лейкоплакии – 33%, РГС – 31,3% при МЭЭ – 12,5%. Дисбиоз III степени –

составил при ХРАС и глоссалгии – 36% случаев, при КПЛ – 30%, при РГС – 37,5%, при кандидозе 18%, при МЭЭ – 37%, десквамативном глоссите – 25%, самый высокий процент данной степени -67% при лейкоплакии и стоматите Венсана составил – 50%.

Дисбиоз IV степени - при ХРАС составило 39%, при глоссалгии – 44%, при КПЛ – 45%, при МЭЭ, десквамативном глоссите и стоматите Венсана выявлено 50% случаев и наиболее высокий процент данной степени при кандидозе составил -82%.

Таким образом, по результатам микробиологических исследований у 125 пациентов (основная группа) выявлено значительные изменения микробиологического статуса: дисбиоз I-II степени у 23 человек (18,4%), дисбиоз III степени – у 41 человек (33%) и дисбиоз IV степени у 61 человек (49%). Данные культурального исследования показали участие не только патогенной моно-инфекции, но и различные ассоциации поли-бактериальной и грибково-бактериальной флоры. Причем имеется прямая корреляционная связь между степенью дисбиотических нарушений и процентом ассоциаций моно-поли-бактериальной флоры.

Следующим этапом в нашем исследовании, было определение чувствительности выделенной и идентифицированной патогенной и условно-патогенной микрофлоры на чувствительность к антибактериальным и противогрибковым препаратам.

Чувствительность патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, выделенных при заболеваниях слизистой полости рта к антибиотикам, показало следующее: наибольший процент чувствительности выявлен к гентамицину 74,5%, к левомицитину 53,5%, к стрептомицину и рифампицину 43,6% - 40,3% случаев соответственно, к доксициклину 36,4%, к макропену чувствительность составила 30,4% случаев (рис.2).

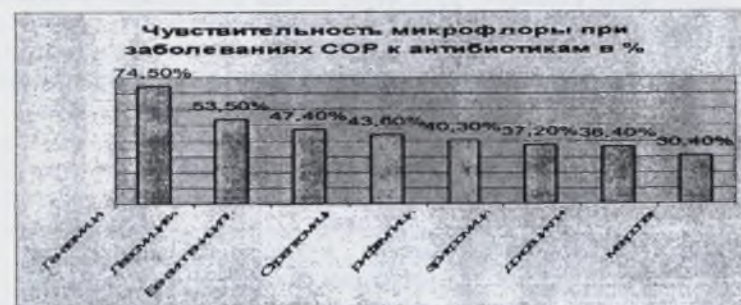


Рис.2. Чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам.

Наибольшая чувствительность к противогрибковым препаратам выявлена: к дифлюкану 86,5% и низоралу 82%, орунгалу 71,4%, пимафуцину чувствительность составила 25%. Вместе с тем, мы отмечали клиническую неэффективность или слабую эффективность полиеновых антибиотиков – нистатина 23% и леворина 32% (рис.3). Можно думать, что отсутствие антифунгального эффекта обусловлено связыванием полиенов с белками, плохой растворимостью, недостаточной концентрацией в месте локализации возбудителя. А также высокую чувствительность из антисептиков к цитеалу 72% и хлоргексидину 54 %.

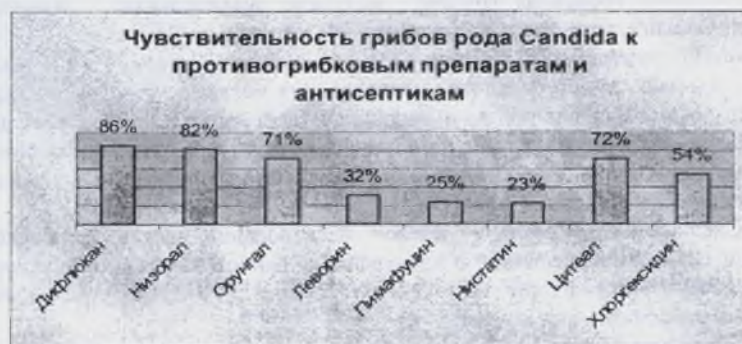


Рис.3. Чувствительность грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам и антисептикам.

В развитии дисбиозов при заболеваниях слизистой оболочки рта важная роль, помимо степени патогенности микрофлоры, принадлежит уровню сопротивляемости организма, определяемого функциональным состоянием механизмов специфической и неспецифической защиты от бактериальной инфекции. С целью изучения местного иммунитета у пациентов с дисбиозами слизистой оболочки полости рта были определены в смешанной слюне уровни содержания s IgA, IgE и лизоцима слюны.

В результате иммунологических исследований выявлено увеличение уровня секреторного иммуноглобулина А (s Ig A) $0,27 \pm 0,07$ и лизоцима $352 \pm 3,17$ у пациентов с дисбиозом I-II степени по сравнению с группой здоровых лиц s IgA $0,22 \pm 0,11$ и лизоцима $237 \pm 2,25$. Это указывает на активизацию местных специфических механизмов защиты, так как непосредственным стимулом пролиферации синтезирующих sIgA клеток в слизистой оболочке являются микробные антигены (Tomasi T.B., 1980). При дисбиозе III степени концентрация sIgA составила $0,17 \pm 0,13$, а

лизоцима $245 \pm 2,12$. При дисбиозе IV степени показатели s IgA и лизоцима уменьшались - $0,05 \pm 0,01$ ($p < 0,01$) и $197 \pm 2,32$ ($p < 0,5$) соответственно.

По мнению Osserman E.F. (1975), дефицит лизоцима в сочетании с низким уровнем иммуноглобулинов ведет к повышению чувствительности к инфекции. Показатели IgE увеличиваются при всех степенях дисбиозов: так при дисбиозе I-II степени составило $15,8 \pm 0,12$, при дисбиозах III и IV степеней $16,3 \pm 0,16$ и $17,9 \pm 0,21$ ($p < 0,05$) соответственно, по сравнению с контрольной группой $11,7 \pm 0,3$. Несомненно, это свидетельствует о бактериальной или бактериально-грибковой сенсибилизации слизистой оболочки рта (Schuller D. et al. 1993; Schott D.A. et al. 1997).

Таким образом, у обследованных лиц были выражены индивидуальные колебания уровней указанных иммуноглобулинов и лизоцима, что связано с особенностями иммунореактивности организма. В результате наших исследований выявлены выраженные сдвиги местных защитных факторов.

При дисбиозе I-II степени в основной группе отмечена активизация показателей s IgA и лизоцима, а при дисбиозах III и IV степеней угнетение данных показателей. На основании полученных данных можно утверждать, что изменения активности местного иммунитета играет важную роль в развитии дисбиозов слизистой оболочки рта. Последнее, диктует необходимость применения, наряду с коррекцией дисбиозов при заболеваниях слизистой оболочки рта, препаратов направленных на выравнивание иммунологического гомеостаза.

Четвертая глава «Результаты коррекции дисбиозов в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта». При выборе методов коррекции исходили из того, что дисбиотические нарушения слизистой оболочки полости рта любой локализации обязательно требуют комплексного подхода, так как по своей сути являются вторичными. При этом учитывалось: использование препаратов сохраняющих или восстанавливающих нормальную микрофлору полости рта (жидкие пробиотики местного и общего действия), местное противомикробное и противогрибковое лечение; применение средств, вызывающих повышение общей реактивности организма и нормализацию факторов местного иммунитета. Перед тем как приступить к коррекции и комплексному лечению заболеваний слизистой оболочки рта, мы обязательно проводили санацию полости рта: лечение неосложненного и осложненного кариеса, замену некачественных пломб, удаление корней, снятие зубных отложений. По показаниям – кюретаж пародонтальных карманов, устранение травматической окклюзии, дефектов протезирования.

Как правило, все пациенты с заболеваниями слизистой оболочки рта имеют низкий уровень гигиены полости рта, что связано, прежде всего, с

болезненностью элементов поражения, длительными сроками развития заболевания и частыми рецидивами. В связи с этим, обязательным условием было соблюдение больными гигиенических мероприятий, обучение которым проводилось до начала лечения. Пациентам имеющих соматическую патологию обязательно проводили общее лечение у соответствующих специалистов.

Для сравнительной оценки эффективности проводимого лечения 125 пациентов основной группы с дисбиотическими нарушениями были разделены на 2 подгруппы: из них 73 пациентам применяли жидкие пробиотики и препарат «Имудон» - основная группа и 52 - группа сравнения, где проведено лечение по традиционной схеме.

Жидкие пробиотики мы применяли в виде ротовых ванночек по 5 биодоз - 3 раза в день в течение 5-10 минут. Выбор жидких пробиотиков зависел от характера выделенной и идентифицированной патогенной и условно - патогенной микрофлоры, т.е. строго индивидуально. В основной группе использовали сочетание жидких пробиотиков: бифидумбактерин и лактобактерин, бифидумбактерин и колибактерин, бифилак, бифилиз, бификол. Таблетки «Имудона» рекомендовали держать во рту до полного растворения или рассасывания по 6 таблеток в день при дисбиозе I-II степени, дисбиоз III степени и дисбиоз IV степени по 8 таблеток в день.

Оценка положительных результатов дифференцированного подхода к пробиотической терапии дисбиозов состояла в следующем: в нормализации состояния микрофлоры и переход более тяжелой степени дисбиоза в менее тяжелую. Клинический эффект выражался в уменьшении воспалительных явлений, отмечалось уменьшение болезненности афт, эрозий, язвочек, корочек, очищение их от налета, появилась тенденция к эпителизации. К 4-5 дню размеры элементов поражения (афт, эрозий, язв, корочек) существенно уменьшались, полностью эпителизируются к 6-7 дню. По клиническим показателям жидкие пробиотики перенесены всеми пациентами хорошо - 73 основная группа. По органолептическим свойствам пробиотики, оценены хорошо и удовлетворительно, побочных эффектов не выявлено, ни в одном случае.

В ходе нашего исследования подтверждены положительные качества жидких пробиотиков: жидкие пробиотики содержат микробную массу культивированных живых активных штаммов бактерий; удобная форма и прием пробиотиков, длительная экспозиция препаратов на слизистой оболочке рта; жидкие формы пробиотиков гораздо дешевле по себестоимости и выпускаются в нашей республике, в отличие таблетированных форм.

Сочетанное применение пробиотиков местного и общего действия, благотворно влияет на качественную коррекцию и нормализацию биоценоза

всего желудочно-кишечного тракта. Эффективность действия «Имудона» зависела от степени тяжести заболевания. Переносимость препарата была тоже хорошей. Лучшие результаты получены у больных с дисбиозом I - II степени. В то же время при дисбиозах III и IV степени тяжести мы проводили повторные курсы применения «Имудона» (2-3 раза в год) для получения противорецидивного эффекта.

Применение жидких пробиотиков местно способствовало восстановлению нормальной микрофлоры биотопа как за счет селективной деконтаминации, так и за счет активизации собственной симбиотической микрофлоры (табл.3).

Микробный пейзаж при заболеваниях СОР после комплексного лечения

Характер микрофлоры	Количество штаммов	
	Основная группа (n=194)	Контрольная группа (n=102)
Staphylococcus aureus	6,2±1,7**	23,5±4,2***
Candida albicans	4,6±1,5	21,6±4,1
Escherichia coli	-	17,6±3,8
Klebsiella pneumoniae	-	12,7±3,3
Pseudomonas aureginosa	0,5±0,5*	2,9±1,7**
Proteus vulgaris	0,5±0,5	4,9±2,1
Streptococcus haemolyticus	-	6,9±2,5
Streptococcus viridans	1,0±0,7	3,9±1,9
Streptococcus piogenus	4,6±1,5**	5,9±2,3
Neisseria	29,0±3,3	-
Lactobacillus	32,0±3,4	-
Corynebacteria	22,0±2,9***	-

Примечание: * - p<0,05 ** - p<0,01

*** - p<0,001

При оценке факторов местного иммунитета после проведенного метода биокоррекции в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта показало следующее: достоверно нормализовалось содержание s IgA 0,31±0,21 и лизоцима 263±3,64 (p<0,005) при дисбиозе I-II степени, а при дисбиозах III степени и IV степени показало достоверное увеличение

количества $s\text{ Ig A } 0,24 \pm 0,05$ и лизоцима $247 \pm 2,12$, соответственно $0,16 \pm 0,01$ и лизоцим $228 \pm 2,32$ в основной группе.

У пациентов группы сравнения показатели местного иммунитета были таковы: $s\text{ Ig A}$ при дисбиозе I-II, III, IV степенях $1,07 \pm 0,29$, $0,16 \pm 0,01$ ($p < 0,005$), $0,09 \pm 0,12$ соответственно, а показатели лизоцима при дисбиозе I-II степени было повышенным $274 \pm 4,08$, при дисбиозе III и IV степени уменьшались, даже несмотря на проведенное лечение по традиционной схеме - $204 \pm 2,37$ и $203 \pm 2,41$ соответственно.

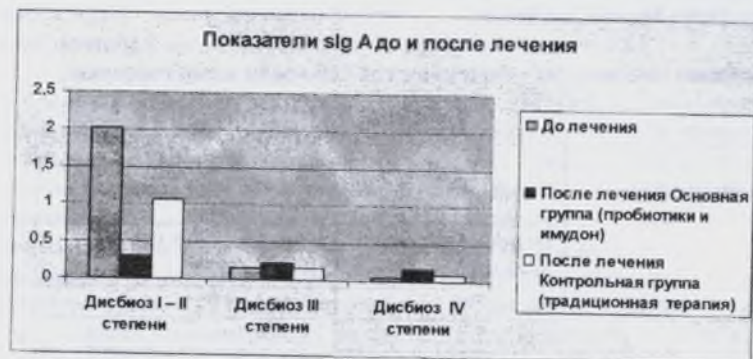


Рис.2. Показатели $s\text{ IgA}$ до и после лечения



Рис.3. Показатели лизоцима до и после лечения

В ходе наших исследований нами разработан алгоритм коррекции дисбиозов, который позволит существенно повысить комплексное лечение заболеваний слизистой оболочки рта, сопровождающиеся дисбиотическими нарушениями (рис.4).

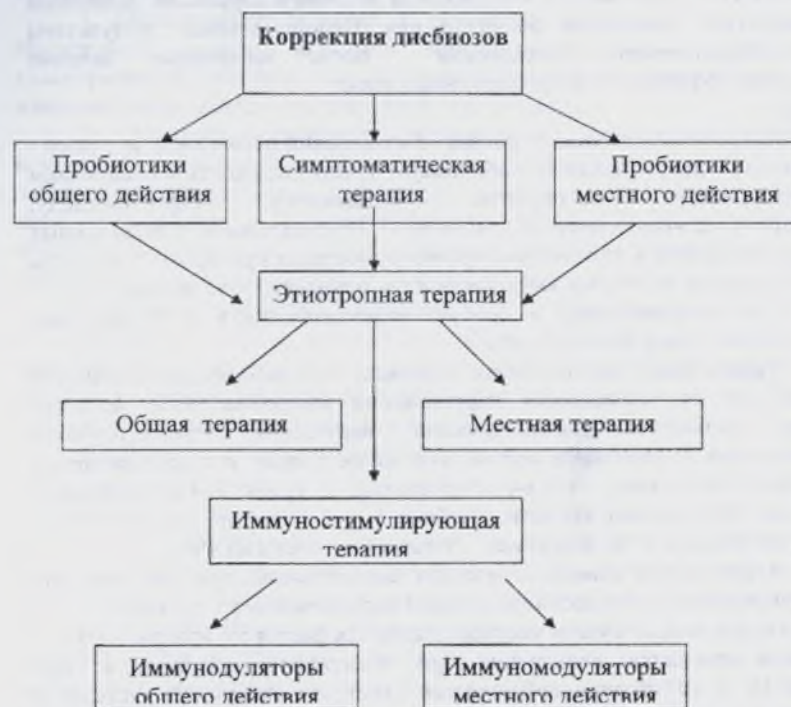


Рис.4. Алгоритм коррекции дисбиозов в комплексной терапии заболеваний слизистой оболочки рта.

Таким образом, обобщая результаты клинических, микробиологических и иммунологических исследований можно сделать вывод, что развитию дисбиозов слизистой оболочки рта способствуют факторы агрессии патогенной микрофлоры с одной стороны и нарушение функционального состояния местных факторов иммунологической защиты с другой. Установленные у пациентов при заболеваниях слизистой оболочки рта различные степени тяжести дисбиозов характеризующие глубокие микробиологические нарушения и клинко-иммунологические проявления нарушений местного иммунитета, явились научной предпосылкой для

включения в комплексное лечение средств для сочетания местной биокоррекции и иммуномодуляции.

Проведенные микробиологические исследования позволили определить наиболее адекватные антибактериальные, фунгицидные и антисептические препараты в комплексном лечении и коррекции дисбиозов при патологии слизистой оболочки рта. Положительные результаты клинико-лабораторного обследования после завершения лечения подтвердили эффективность предложенных схем.

Выводы:

1. Микробиологический скрининг в отношении патогенной и поли-бактериальной флоры показал, наибольшую чувствительность к следующим противомикробным препаратам: гентамицину, стрептомицину, рифампицину, доксациклину; и различную чувствительность выделенных грибов рода *Candida* к следующим противогрибковым препаратам: высокую чувствительность к дифлюкану, микосисту, орунгалу, а из антисептиков – цитеалу и хлоргексидину и слабую чувствительность к полиеновым антибиотикам – леворину и нистатину.

2. Проведенные исследования доказали, что заболевания слизистой оболочки рта сопровождаются нарушениями микробиоценоза, носящих характер дисбиозов. Дисбиотические нарушения характеризуются существенными изменениями нормальной микрофлоры и сопровождаются выделением патогенных поли-бактериальных и грибково-бактериальных ассоциаций. По степени тяжести: дисбиоз I – II степени составил 18%, дисбиоз III степени 33% и дисбиоз IV степени составил 49%.

3. В результате иммунологических исследований при заболеваниях слизистой оболочки рта с дисбиотическими нарушениями до лечения выявлено выраженные сдвиги местных защитных факторов: при дисбиозе I-II степени отмечается повышение s IgA и активности лизоцима, а при дисбиозе III и IV степени наблюдается угнетение иммунной системы и снижение показателей s IgA и лизоцима слюны. В результате биокоррекции в комплексном лечении отмечена достоверная нормализация показателей местного иммунитета слизистой оболочки рта.

4. Включение в схему комплексной терапии заболеваний слизистой оболочки рта сочетанного применения жидких пробиотиков и препарата «Имудон», способствовало позитивной динамике восстановления удельного веса представителей нормальной микрофлоры и снижению до физиологической нормы содержания условно-патогенной флоры, а также характеризовалось существенной нормализацией показателей иммунологического гомеостаза.

5. Разработаны алгоритм и схемы коррекции дисбиозов в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта. Коррекция

дисбиозов должна быть обязательно комплексной и индивидуальной, направленной на ликвидацию активности патогенной бактериальной и грибковой микрофлоры, а также на выравнивание показателей местного иммунологического звена.

Практические рекомендации

1. Обследование больных с патологией слизистой оболочки рта обязательно должно включать микробиологическое исследование культуральным способом для качественного и количественного определения измененной микробиоценоза слизистой оболочки рта.

2. Микробиологическое обследование необходимо проводить комплексно с обязательным определением чувствительности выявленной патогенной микрофлоры слизистой оболочки рта, на современные антибактериальные и противогрибковые препараты. Это обуславливает правильную тактику в выборе препаратов для проведения адекватной и эффективной противомикробной и противогрибковой терапии.

3. Жидкие пробиотики назначают дифференцированно в зависимости от характера патогенной микрофлоры. Доза пробиотиков устанавливается в зависимости от степени тяжести дисбиоза: при дисбиотическом сдвиге по 2 биодозе в течение 14 дней, при дисбиозах I-II степени по 5 биодоз в течение 21 дня, при дисбиозах III и IV степени по 5-10 биодоз 21-30 дней.

4. Препарат «Имудон» применять по следующей схеме: при дисбиозах I-II степени по 6 таблеток в день течение 20 дней; при дисбиозах III и IV степени по 8 таблеток в день 20 – 25 дней. Таблетку следует держать во рту ее полного растворения. Принимая во внимание иммунологическую природу «Имудона», рекомендуется проводить 2-3 курса лечения в год. При необходимости полоскать рот и принимать пищу можно не ранее, чем через час после приема «Имудона», чтобы не снижать терапевтическую активность препарата. При включении «Имудона» в схему коррекции дисбиозов повышается эффективность лечения, сокращаются сроки и снижается частота рецидивов.

5. Предложенные схемы коррекции дисбиозов следует использовать как самостоятельную методику коррекции, так и в комплексном лечении различных стоматологических заболеваний.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Применение препаратов на основе прополиса в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита. //Сб. научных трудов I-съезда стоматологов КР и международной конференции стран ЦА. «Перспективы развития общей стоматологии в КР и странах ЦА» - Бишкек, 2003.- С.115-117 (соавт. А.С. Цепелева).

2. Наиболее распространенные заболевания СОПР (эпидемиология, этиология и патогенез). //Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы непрерывного медицинского образования» - Бишкек, 2003.- С.72-79

3. Изучение микрофлоры при хронических заболеваниях СОПР. //Медицинские кадры XXI века. - Бишкек,-2004.- № 1.- С.46-48 (соавт. С.Б. Орозобеков).

4. Клиническая оценка пробиотиков в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта. //Медицинские кадры XXI века. - Бишкек, -2004.-№ 1.- С.48-50 (соавт. И.М. Юлдашев).

5. Герпесвирусная инфекция при хронических заболеваниях слизистой оболочки рта. //Материалы научно - практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии». - Бишкек,-2006. - С. 79-81.

6. Использование жидких форм пробиотиков для местного лечения патологии слизистой оболочки рта. //Центрально-азиатский медицинский журнал». Бишкек,-2007.-Т.ХIII.-№ 2-3. - С.223-225 (соавт. А.С. Цепелева)

7. Особенности микробиоценоза при заболеваниях слизистой оболочки полости рта. //Медицинские кадры XXI века. - Бишкек,-2007.-№2. - С.218-221.

8. Клинико-иммунологические особенности дисбиотических нарушений при заболеваниях слизистой оболочки полости рта. //Проблемы стоматологии. -Алматы,- 2007.-Т.36.- № 2. - С.39-40 (соавт. А.С. Цепелева).

Рационализаторское предложение

1. Способ коррекции дисбиозов при заболеваниях слизистой оболочки рта с использованием жидких пробиотиков и препарата «Имудон». (соавт. С.У. Сулганбаева) № 12 от 22.05.2008г.

КОРУТУНДУ

Кыдыкбаева Нуржан Жумагазиеванын “Ооздун былжыр челинин ооруларында дисбиотикалык бузулуу жана аларды дарылоодо коррекция жолдору” деген темада медицина илимдеринин кандидаты илимий даражасын стоматология адистиги боюнча – 14.00.21 изденүү диссертациясы

Негизги сөздөр: ооздун былжыр челинин оорулары, дисбиоз, пробиотиктер, “Имудон”, коррекция, комплекстүү дарылоо.

Изилдөөнүн максаты: ооздун былжыр челинин ооруларында дисбиоздун жыштыгын жана оордугун үйрөнүү жана комплекстүү дарылоодо коррекциянын эффективдүүлүгүн жогорулатуу.

Изилдөөнүн объекти: орто жашы 43,6±1,14 жаш болгон 21ден 67 жашка чейинки курактагы ооздун былжыр челинин патологиясы менен ооруган 125 пациент.

Изилдөөнүн ыкмалары: клиникалык, микробиологиялык жана иммунологиялык (*s IgA, Ig E жана лизоцимды аныктоо*)

Алынган жыйынтыктар: Ооздун былжыр челинин оорулары менен ооруган 125 текшерилген пациенттин баарында дисбиотикалык бузулуулар орун алган. ооздун былжыр челинин ооруларындагы дисбиоздор нормалдык микрофлоранын олуттуу өзгөрүүлөрү менен мүнөздөлөт жана патогендик полиобактериалдык жана козу карын-бактериалдык ассоциациялардын бөлүнүшү менен коштолот, бул ооздун былжыр челинин ооруларынын адаттык клиникасынын өзгөрүүлөрүн шарттайт, диагностиканы оордотот, дарылоонун тактикасын өзгөртүүнү жана өркүндөтүүнү талап кылат. Өтүүсүнүн оордугу артуу жана ооздун былжыр челинин ооруларынын рецидивинин жыштыгы менен дисбиоздордун даражасынын көрүнүп турушунун чоңоюшу далилденди.

Ооздун былжыр челинин ооруларын комплекстүү дарылоодо пробиотиктер менен Имудонду айкалыштырып колдонуу менен дисбиоздорду эффективдүү коррекциялоо көрсөтүлгөн. Табигый, арзан, экологиялык таза бактериалдык препараттар – пробиотиктер сунуш кылынды, жогорку антагонисттик жигердүүлүк менен айырмаланат, анын натыйжасында сезгенүүгө каршы жана иммунологиялык коррекция элиминация патогендик флоранын жигердүү жетишкендиги алынды.

Колдонуу тармагы: саламаттык сактоо

Библиографиясы 169 булак, анын ичинен 126 и жакынкы жана 43си алыскы чет мамлекеттерден алынды

Диссертациялан иш 17 таблица жана 24 сурот менен коштолуп коркомдолгон

РЕЗЮМЕ

диссертации Кыдыкбаевой Нуржан Жумагазиевны на тему «Дисбиотические нарушения при заболеваниях слизистой оболочки рта и пути их коррекции в комплексном лечении» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.00.21 – стоматология

Ключевые слова: заболевания слизистой оболочки рта, дисбиоз, пробиотики, «Имудон», коррекция, комплексное лечение.

Цель исследования: изучение частоты и тяжести дисбиозов при заболеваниях СОР и повышение эффективности коррекции в комплексном лечении.

Объект исследования: 125 пациентов с патологией СОР от 21 до 67 лет средний возраст $43,6 \pm 1,14$ лет.

Методы исследования: клинические, микробиологический (культуральный метод) и иммунологические (определение s IgA, IgE и лизоцима).

Полученные результаты: У всех обследованных 125 пациентов с заболеваниями СОР имели место дисбиотические нарушения. Установлено, что с увеличением тяжести течения и частоты рецидивов заболеваний СОР, возрастает и степень выраженности дисбиозов., что изменяет традиционную клинику, усложняет диагностику и требует совершенствования тактики лечения. Дисбиозы при заболеваниях СОР характеризуются существенными изменениями нормальной микрофлоры и сопровождаются выделением патогенных поли-бактериальных и грибково - бактериальных ассоциаций.

В результате биокоррекции в комплексном лечении, отмечена достоверная нормализация показателей местного иммунитета слизистой оболочки рта.

Показана эффективность коррекции дисбиозов при сочетании применении пробиотиков и «Имудона», в комплексном лечении заболеваний СОР. Предложены натуральные, доступные, экологически чистые бактериальные препараты – пробиотики, которые отличаются высокой антагонистической активностью, в результате достигнута элиминация патогенной флоры, получены противовоспалительный и иммунокорригирующий эффект.

Область применения: здравоохранение

Библиография: 169 источника, в том числе 126 из стран ближнего и 43 дальнего зарубежья

Иллюстрация: 17 таблиц, 24 рисунка.

RESUME

on the theme «Disbiotics infringements at diseases oral mucosa and a way of their correction in complex treatment » of dissertations by Kydykbaeva Nurjan Jumagazievna on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences, on a speciality 14.00.21 – stomatology

Key words: diseases of oral mucosa, disbiosis, probiotics, «Imudon», correction, complex treatment.

The purpose of research: learning of frequency and difficulty disbiosis at diseases of oral mucosa and increase of efficiency of correction in the same of complex treatment.

Object of research: 125 patients with a pathology oral mucosa aged 21 till 67 years average age $43, 6 \pm 1, 14$ years.

Methods of research: clinical, microbiological and immunological (definition s IgA, Ig E and lysocim).

The received results: All checked 125 patients with diseases of oral mucosa had disbiotics infringements. Disbiosis at diseases of oral mucosa are characterized by essential changes of normal micro flora and are accompanied by allocation pathogenic poly-bacterial and fungi - bacterial associations have disbiosis causes change of traditional clinic of diseases of oral mucosa, complicates diagnostics, demands change and improvement of tactics treatment. It is established, that with increase in difficulty of current and frequency of relapses of diseases of oral mucosa, the degree of expressiveness disbiosis increases also.

Efficiency of correction disbiosis is shown at application of probiotics and Imudon, in the same of complex treatment of diseases of oral mucosa. Natural, inexpensive, ecologically pure bacterial preparations - probiotics which differ high antagonistic activity are offered and as a result elimination reached pathogenic flora is reached and received anti-inflammatory and immunocorrections effect are received.

Scope: public health

Bibliography: 169 sources including 126 from the near abroad countries and 43 from far abroad countries

Illustrations: 17 tables and 24 figures