

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЛОССИТОМ

Серазетдинова А.Р., Кириллова В.П., Трунин Д.А., Султанова Н.И., Лямин А.В., Постников М.А.

VIRUSLI GLOSSITLI BEMORLARDA OG'IZ SHILLIQ QAVATINING DISBIOZINI TUZATISH SAMARADORLIGINI BAHOLASH

Serazetdinova A.R., Kirillova V.P., Trunin D.A., Sultanova N.I., Lyamin A.V., Postnikov M.A.

TO ASSESS THE EFFECTIVENESS OF CORRECTION OF DYSBIOSIS OF THE ORAL MUCOSA IN PATIENTS WITH VIRAL GLOSSITIS

Serazetdinova A.R., Kirillova V.P., Trunin D.A., Sultanova N.I., Lyamin A.V., Postnikov M.A.

Самара, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Maqsad: virusli glossitli bemorlarda og'iz shilliq qavatining disbiozini tuzatish samaradorligini baholash. **Material va usullar:** asosiy guruh EBV tufayli glossit tashxisi qo'yilgan 40 bemordan iborat edi. U erda 30 ayol, 10 erkak, bemorlarning yoshi – 32 dan 68 yoshgacha. Tekshirish guruhiga surunkali takrorlanadigan gerpetik stomatitli 38 bemor kirdi, ulardan 20 nafari ayollar, 18 nafari 47 yoshdan 70 yoshgacha bo'lgan erkaklar edi. **Natijalar:** dastlabki kasallikni muvaffaqiyatli davolash uchun yoki og'iz shilliq qavatining boshqa patologiyalari qo'ziqorin, bakterial, virusli nosologiyada shubha qilingan bo'lsa, og'iz shilliq qavatidan olingan mikrobiologik tekshiruv zarur. Mavjud dysbiozni aniqlash davolash rejimini tanlashda xatolardan qochishga va infeksiyani umumlashtirish, asoratlarning rivojlanishiga o'z vaqtida yo'l qo'ymaslik imkonini beradi. Dysbiotik holatni tuzatish makroorganizmga yumshoq munosabatda bo'lishni talab qiladi va ba'zi bakteriofaglarni, mahalliy immunomodulyatsion dorilarni tanlash, tegishli mutaxassis-larga murojaat qilish va simbiotik preparatlar bilan almashtirish terapiyasi bilan cheklangan bo'lishi kerak. **Xulosa:** og'iz bo'shlig'i shilliq qavatining disbiozini bakteriyofaglar yordamida tuzatish uchun tanlangan sxemasi klinik va laboratoriya samarali va antimikrobiyal vositalar bilan birgalikda shunga o'xshash sxema bilan taqqoslaganda juda samarali.

Kalit so'zlar: herpes virusi, Epstein – Barr virusi, glossit, disbioz, bakteriofaglar, antibiotiklarga qarshilik.

Objective: To evaluate the effectiveness of the correction of dysbiosis of the oral mucosa in patients with viral glossitis. **Material and methods:** The main group consisted of 40 patients with a diagnosis of glossitis due to EBV. There were 30 women, 10 men, the age of patients - from 32 to 68 years. The control group consisted of 38 patients with chronic recurrent herpetic stomatitis, of which 20 were women and 18 were men aged 47 to 70 years. **Results:** For successful treatment of the initial disease or if other pathology of the oral mucosa is suspected of fungal, bacterial, viral nosology, a microbiological examination of the smear taken from the oral mucosa is necessary. Identification of existing dysbiosis will help to avoid mistakes in choosing a treatment regimen and timely prevent the generalization of infection, the development of complications. Correction of a dysbiotic state requires a gentle attitude to the macroorganism and should be limited to the choice of certain bacteriophages, local immunomodulating drugs, referral to appropriate specialists and further substitution therapy with symbiotic drugs. **Conclusions:** The selected scheme for correcting dysbiosis of the oral mucosa by bacteriophages is clinically and laboratory effective and absolutely sparing compared to a similar scheme in combination with antimicrobial agents.

Key words: herpes virus, Epstein – Barr virus, glossitis, dysbiosis, bacteriophages, antibiotic resistance.

Современные исследования убедительно свидетельствуют о наличии тесной опосредованной взаимосвязи между балансом микрофлоры и риском развития различных патологических состояний, в первую очередь вирус-обусловленных [2,5]. Вырабатываемые микроорганизмами нуклеотические энзимы (ДНК-азы и РНК-азы) растворяют вирусную нуклеиновую кислоту независимо от вида вируса, создавая так называемое «буферное звено» между макроорганизмом и вирусами, в частности между высоко распространенным вирусом герпеса (особенно IV типа, Эпштейна – Барр – ВЭБ) [3,4,8]. При разрушении этого биологического барьера развивается дисбиоз. Наряду с вышесказанным, с каждым годом в развитых странах мира увеличивается процент антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, устойчивость которых определяется уже на уровне генома [1,6,7].

Цель исследования

Оценка эффективности коррекции дисбиоза слизистой оболочки полости рта у больных вирусным глосситом.

Материал и методы

Основную группу составили 40 больных с диагнозом глоссит, обусловленным ВЭБ. Женщин было 30, мужчин 10, возраст больных – от 32 до 68 лет. Контрольную группу составили 38 пациентов с хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом, из них 20 женщин и 18 мужчин в возрасте от 47 до 70 лет.

Диагнозы были подтверждены клиническими и лабораторными исследованиями (Патент на изобретение № 2612120 от 02.03.2017 г. «Способ диагностики глоссита, обусловленного поражением вирусом Эпштейна – Барр»). Общесоматической патологии на момент ведения у больных не выявлено.

У пациентов обеих групп на фоне основного заболевания был предположительно был диагностирован дисбиоз слизистой оболочки полости рта.

Поскольку он не является отдельной нозологической единицей, то его специфические клинические признаки отсутствуют. В итоге лабораторная диагностика является неотъемлемой частью установления дисбиотического состояния, сопровождающего и усложняющего течение основного заболевания.

У всех больных изучаемой группы были выявлены специфические признаки глоссита: жалобы на постоянную боль и жжение в языке, не связанные с приемом пищи, наличие плотного, бело-желтого, не удаляемого при поскабливании шпателем налета на дорсальной поверхности языка; неприятный запах изо рта; гиперплазия грибовидных, желобоватых, нитевидных и листовидных сосочков языка; гиперплазия лимфоидной ткани у корня языка. Пальпация слюнных желез безболезненна, консистенция преимущественно подчелюстных желез пастозна, количество отделяемой слюны резко снижено (слюна прозрачная, пенистая, повышенной вязкости) или отсутствует.

Больные контрольной группы на момент обследования предъявляли жалобы на периодически возникающие на слизистой оболочке щек и губ единичные болезненные афты, неприятный запах изо рта. При осмотре обнаруживали единичные афты на слизистой оболочке щек, губ (с венчиком гиперемии гиперемизированном основании, слабоболезненные при пальпации), умеренно выраженный бело-желтый налет в области дорсальной поверхности языка, не снимаемый при поскабливании шпателем, гипертрофированные листовидные сосочки языка. Пальпация слюнных желез безболезненна, количество и качество отделяемой слюны без признаков патологии.

Для диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ, и хронического рецидивирующего герпетического стоматита проводили ПЦР-диагностику слюны на ДНК вируса герпеса соответственно I, II и IV типов.

Для микробиологического исследования пробы со слизистой оболочки ротовой полости брали утром натощак до приема пищи после утреннего туалета ротовой полости (после чистки зубов пастой без бактерицидных или бактериостатических добавок) и ополаскивания рта теплой кипяченой водой. Для сбора материала использовали зонд-тампоны из транспортировочных пробирок со средами для хранения и транспортировки биологического материала для микробиологического исследования. Материал собирали сухим стерильным ватным зонд-тампоном тщательно со слизистой оболочки щек, основания языка и десен. В лаборатории осуществляли посевы на плотные универсальные хромогенные среды, кровяной агар, агар Сабуро, шоколадный агар. Посевы инкубировали в течение 24-48 часов. Выросшие колонии идентифицировали с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Для лечения изучаемых патологических состояний предпочтение отдавали противовирусным и симптоматическим препаратам в соответствии с протоколом ведения больных с вирусными заболеваниями слизистой оболочки полости рта.

Для коррекции дисбиоза слизистой оболочки полости рта пациентам изучаемой группы назначали соответствующие бактериофаги, местно и системно в течение 10 дней. Являясь специфическими по своей природе, они прицельно воздействуют на условно-патогенную флору, не нарушая естественного состава микробиоты. В случае обнаружения толстокишечной флоры, бактериофаги к которой в настоящее время еще не разработаны, ограничивались выбором дезинтоксикационных и местных иммуномодулирующих препаратов, отправляли на консультацию к гастроэнтерологу, ввиду выраженной генерализации дисбиоза желудочно-кишечного тракта.

Пациентам контрольной группы для коррекции дисбиоза назначали противомикробные препараты (в соответствии с результатами антибиотикорезистентности, внутрь) курсом 5-7 дней и соответствующие бактериофаги внутрь. Прототипом выбранной схемы лечения являлся «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» от 09.06.2003 г. Приказ Минздрава РФ № 231 об утверждении отраслевого стандарта.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием статистических программ Review Manager, а в них – четырехпольных таблиц, которые позволяли вычислять взвешенные (относительно размера включенного в анализ исследования) величины показателей и их доверительные интервалы. Статистическая значимость различий для проверки гипотезы о связи двух качественных признаков в группах обследованных рассчитывалась непараметрическими методами критерия χ^2 -квадрата с поправкой Йетса или точного критерия Фишера (если в клетках таблицы сопряженности 2x2 числа меньше 5). Составляли таблицу сопряженности, в которой приводили возможные неблагоприятные исходы, свидетельствующие о недостаточной эффективности фармакотерапии.

Результаты и обсуждение

ПЦР-диагностика вирусов герпеса показала преимущественно сохранение специфичности каждого из них по локализации исходного очага поражения – глоссит был обусловлен вирусом герпеса IV типа, герпетический стоматит – вирусом герпеса I, II типов.

У 80% пациентов основной и у 40% – контрольной группы диагностирован дисбиоз, характеризующийся многообразием микрофлоры, нетипичной для слизистой оболочки полости рта (табл. 1). При этом значительно выраженный дисбиоз у больных основной группы обусловлен, в первую очередь, иммунотропностью вируса Эпштейна – Барр. Дисбаланс, развивающийся в микробиоте слизистой оболочки полости рта на фоне местной иммуносупрессии, характеризуется преобладанием именно условно-патогенной флоры, зачастую из других микросистем организма и в значительной концентрации роста.

Через 14 дней после начала лечения 60% пациентов основной и 21% – контрольной группы отмечали улучшение самочувствия, уменьшение налета на дорсальной поверхности языка. При клиниче-

ском осмотре пациентов изучаемой группы сохранялась гиперплазия грибовидных, желобоватых и листовидных сосочков языка; гиперплазия лимфоидной ткани у корня языка.

Таблица 1
Условно-патогенная микрофлора, выделенная со слизистой оболочки полости рта больных, %

Условно-патогенный микроорганизм	Группа		КОЕ на тампон
	Основная	Контрольная	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	65	40	105-106
<i>Klebsiella oxytoca</i>	40	10	
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	5	105
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20	10	105
<i>Streptococcus pyogenes</i>	45	-	103-106
<i>Escherichia coli</i>	40	10	104-106
<i>Enterococcus faecalis</i>	50	50	105-106
<i>Enterococcus faecum</i>	10	-	
<i>Enterobacter cloacea</i>	25	-	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	70	-	
<i>Acinetobacter schindleri</i>	10	-	
<i>Acinetobacter pittii</i>	50	20	
<i>Acinetobacter junii</i>	60	-	

При осмотре пациентов контрольной группы специфических признаков герпетического стоматита не выявлено однако 50% обследованных отмечали увеличение неприятного запаха из полости рта, периоды повышенной сухости в полости рта, обильный плотный налет на спинке языка. Объективно наблюдали сниженный тургор слизистой полости рта.

Как видно из результатов повторного микробиологического исследования соскоба со слизистой оболочки полости рта, коррекция дисбиоза оказалась эффективной у пациентов основной группы. В

контрольной группе возрастало количество толстокишечной флоры, появлялись грибы рода *Candida*.

При этом обязательным условием успешной коррекции дисбиоза является заместительная терапия «опустевших» микробных ниш нормофлорой. Поэтому каждую схему коррекции дисбиоза дополняли препаратами преимущественно симбиотического профиля, курс лечения не менее месяца. Вместе с тем наблюдалось и сохранение ряда микроорганизмов, обладающих выраженным патогенным действием, что требовало продолжения курса лечения у профильных специалистов.

По результатам выбранных схем коррекции дисбиоза слизистой оболочки полости рта составляли таблицу сопряженности, в которой приводили возможные неблагоприятные исходы, свидетельствующие о недостаточной эффективности фармакотерапии (табл. 2).

Таблица 2
Таблица сопряженности

Группа	Исследуемый эффект (исход), случаи недостаточной эффективности		
	есть	нет	всего
Основная	16 (А)	24 (В)	40 (А+В)
Контрольная	31 (С)	7 (D)	38 (С+D)

По результатам рассчитанных рекомендованных ключевых показателей (табл. 3) у пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, которым проводилась терапия бактериофагами без назначения антимикробных препаратов по сравнению с пациентами с общепринятым вмешательством в виде сочетания антимикробных препаратов с бактериофагами случаи недостаточной эффективности (отсутствие клинической и микробиологической выраженности коррекции дисбиоза) наблюдались реже: соответственно в 40 и 81%. Снижение абсолютного риска равно 42% при доверительном интервале 20-58%. Это означает, что число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) с использованием предполагаемого нами вмешательства равно 2 (ДИ 2-5). Снижение относительного риска – 51% при ДИ 25-71%. Значения более 50% характеризует клинически значимый эффект. Отношения шансов 0,15 при ДИ 0,06-0,79, то есть риск возникновения неблагоприятных исходов значительно меньше.

Таблица 3
Ключевые показатели эффектов выбранных вмешательств у пациентов через 1 месяц после лечения

Группа	Показатель							
	ЧИЛ,%	ЧИК,%	СОР% 95%ДИ	САР% 95%ДИ	ЧБНЛ 95%ДИ	ОШ 95%ДИ	χ^2	P
<i>Все осложнения</i>								
Основная	40	81	51	42	2	0,15	6,78	p=0,009
Контрольная			25-71	20-58	2-5	0,05-0,42		

Таким образом, выбранная схема коррекции дисбиоза слизистой оболочки полости рта бактериофагами является клинически и лабораторно эффективной и абсо-

лютно щадящей по сравнению с аналогичной схемой в сочетании с антимикробными препаратами.

Заключение

Проделанная работа позволяет предложить следующие клинические рекомендации при дисбиозе слизистой оболочки полости рта больных глосситом, обусловленным ВЭБ:

В случае обнаружения клинической картины глоссита, обусловленного ВЭБ, необходимо его лабораторное подтверждение методом ПЦР-диагностики на ДНК вируса в слюне и серологическим исследованием на маркеры вируса в крови.

Для успешной терапии исходного заболевания или при подозрении на иную патологию слизистой оболочки полости рта грибковой, бактериальной, вирусной нозологии необходимо микробиологическое исследование мазка, взятого со слизистой оболочки полости рта. Выявление имеющегося дисбиоза позволит избежать ошибок в выборе схемы лечения и своевременно предотвратить генерализацию инфекции, развитие осложнений.

Коррекция дисбиотического состояния требует щадящего отношения к макроорганизму и должна ограничиваться выбором определенных бактериофагов, местных иммуномодулирующих препаратов, направлением к соответствующим специалистам и дальнейшей заместительной терапией препаратами симбиотического профиля.

ВН! Применение противомикробных, противогрибковых препаратов должно назначаться с большой осторожностью, строго по показаниям при генерализации процесса ввиду усугубления течения ими дисбиоза слизистой оболочки полости рта.

Литература

1. Доменюк Д. А., Зеленский В. А., Карслиева А. Г., Базиков И. А. Оценка микробиологического статуса у детей с аномалиями зубочелюстной системы по результатам бактериологических и молекулярно-генетических исследований // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2014. – Т. 18, №4. – С. 344-348.
2. Иванова Л. А., Рединова Т. Л., Чередникова А. Б. Частота встречаемости неблагоприятных факторов и стоматологический статус у пациентов с дисбиозом полости рта // Институт стоматологии. – 2009. – Т. 91, №1. – С. 221-264.
3. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. – СПб, 2006.
4. Редькин Ю. В., Любошенко Т. М. Роль и место российского препарата Панавир в комплексном лечении больных с инфекциями, вызванными цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна – Барр // Всерос. журн. для врачей всех специальностей. – 2007. – Т. 10, №2. – С. 117-120.
5. Романенко И. Г., Чепурова Н. И. Роль орального дисбиоза в развитии заболеваний полости рта // Эндодонтия today. – 2016. – Т. 13, №3. – С. 118-137.

6. Abbas A.K, Lichtman A.H., Pillai S. Specialized immunity et epithelial barriers and in immune privileged tissues // Cell. Mol. Immun. ELSEVIER Saunders. – 2015. – 535 p.

7. Nath S.G., Raveendran R. Microbial dysbiosis in periodontitis // J. Indian Soc. Periodontol. – 2013. – Vol. 17, №4. – P. 543-545.

8. Ohshima K., Kimura H., Yoshino T. et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/ natural killer-cell lymph proliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD // Pathol. Int. – 2008. – Vol. 58. – P. 209-217.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЛОССИТОМ

Серазетдинова А.Р., Кириллова В.П., Трунин Д.А., Султанова Н.И., Лямин А.В., Постников М.А.

Цель: оценка эффективности коррекции дисбиоза слизистой оболочки полости рта у больных вирусным глосситом. **Материал и методы:** основную группу составили 40 больных с диагнозом глоссит, обусловленным ВЭБ. Женщин было 30, мужчин 10, возраст больных – от 32 до 68 лет. Контрольную группу составили 38 пациентов с хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом, из них 20 женщин и 18 мужчин в возрасте от 47 до 70 лет.

Результаты: для успешной терапии исходного заболевания или при подозрении на иную патологию слизистой оболочки полости рта грибковой, бактериальной, вирусной нозологии необходимо микробиологическое исследование мазка, взятого со слизистой оболочки полости рта. Выявление имеющегося дисбиоза позволит избежать ошибок в выборе схемы лечения и своевременно предотвратить генерализацию инфекции, развитие осложнений. Коррекция дисбиотического состояния требует щадящего отношения к макроорганизму и должна ограничиваться выбором определенных бактериофагов, местных иммуномодулирующих препаратов, направлением к соответствующим специалистам и дальнейшей заместительной терапией препаратами симбиотического профиля. **Выводы:** выбранная схема коррекции дисбиоза слизистой оболочки полости рта бактериофагами является клинически и лабораторно эффективной и абсолютно щадящей по сравнению с аналогичной схемой в сочетании с антимикробными препаратами.

Ключевые слова: вирус герпеса, вирус Эпштейна – Барр, глоссит, дисбиоз, бактериофаги, антибиотикорезистентность.