

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

\*\*\*\*\*

*На правах рукописи*

УДК: 616.37-002-616-002.157-036.12-085.2:618.2

**ШУКУРОВА УМИДА АБДУРАСУЛОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ  
ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО  
СТОМАТИТА У БЕРЕМЕННЫХ**

14.00.21 – Стоматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Ташкент – 2009

Работа выполнена на кафедре терапевтической стоматологии  
Ташкентской медицинской академии.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
**Камилов Хайдар Пазылович**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
**Махсудов Суннат Нигматович**

доктор медицинских наук, профессор  
**Мухамедов Иламан Мухамедович**

Ведущая организация: Московский государственный  
медико-стоматологический  
университет (МГМСУ)

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2009 г. в \_\_\_\_\_ часов на  
заседании специализированного совета Д.087.01.02 при Ташкентской  
медицинской академии по адресу: 100047, г. Ташкент, ул. Тараккиет, 103.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке  
Ташкентской медицинской академии.

Автореферат разослан «...» ..... 2009 г.

Ученый секретарь  
специализированного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Ш.Ю.АБДУЛЛАЕВ**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность работы.** Беременность является особым состоянием организма женщины - повышенные нагрузки на адаптивные ресурсы организма приводят к обострению хронических заболеваний, повышению уязвимости организма к инфекции. В этот период возбудителями инфекционно-воспалительных заболеваний часто становятся представители аутофлоры, приобретающие агрессивные свойства [Флейшер Г.М., 2006; Russell S.L., Mayberry L.J., 2008; Strafford K.E., Shellhaas C., 2008].

Проблема распространенности и особенностей клинических проявлений хронического рецидивирующего афтоза стоматита (ХРАС) у беременных оказалась наименее изученной. Между тем, поражения слизистой оболочки полости рта (СОПР) являются существенным фактором риска внутриутробного инфицирования плода и развития осложнений беременности [Толмачева С.В., Лукиных Л.М. 2005; Рабинович О.Ф., Эпельдимова Е.А. 2005; Якубова И.И., Крижало О., 2007].

В происхождении ХРАС большое значение отводится патологии желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся нарушением баланса между организмом и бактериальной флорой. Нарушения микробиоценоза, изменения иммунного статуса и локальные эрозивно-воспалительные проявления болезни рассматриваются в единстве, где роль пускового механизма может принадлежать любому из этих компонентов [Анисимова И.В., Недосенко В.В., Лимиашвили Л.М. 2006; Банченко Г.В., Боровский Е.В., Рабинович И.М. 2006; Vorobeichikov E.V., Stepanov A.V. 2008].

В доступной литературе не обнаружено сведений о цитоморфологической характеристике эрозивно-язвенных элементов; неспецифической резистентности и состоянии микробиоценоза ротовой полости и кишечника у беременных с ХРАС. Отсутствуют средства и методы патогенетической терапии.

Все это делает проблему диагностики и лечения ХРАС у беременных актуальной.

**Степень изученности проблемы.** Для лечения ХРАС традиционно используются антимикробные, обезболивающие, противовоспалительные, регенерирующие и ускоряющие эпителизацию средства, обоснованно применение иммуномодуляторов [Kelly D., Conway S., 2005; Isolauri E., Kirjavainen P.V., 2002; Яночкина Н.С., 2006; Эпельдимова Е.А., 2005].

Однако, применение большей части этих препаратов противопоказано у беременных [Романова Ю.Г., 2000; Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., 2008].

Клинико-морфологические исследования указывают на общие и частные особенности течения местного процесса, коррелирующие с клиническими формами течения афтозного стоматита [Forgenson R.R., Marnaen M.I., 2006]. Другим звеном патогенеза афт в полости рта при ХРАС является высокий уровень напряжения иммунокомпетентных систем: резкое

снижение барьерной функции и значительные сдвиги общей неспецифической резистентности [Dasanayake A.P., Gennaro S., 2008].

Подтверждена роль клеточно-опосредованного иммунитета в патогенезе афтозных стоматитов [Ласкарис Д. 2006; Ахмедова Л.М., Гаджиев Г.К., 2006].

В патогенезе ХРАС определенное значение имеет перекрестная иммунная реакция [Анисимова И.В., Недосенко В.В., 2005; Савкина Г.Д., 2008].

Подчеркивается значение клеточного иммунодефицита слизистой оболочки в условиях недостаточной функции секреторного аппарата пищеварительного тракта [Банченко Г.В., Боровский Е.В., 2006; Алиев З.У., 2006, 2007].

**Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры терапевтической стоматологии Ташкентской медицинской академии «Разработка и внедрение новых методов профилактики, лечения патологии зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта» (ГР № 01040025).

**Цель исследования:** Изучить частоту поражаемости, особенности клинического течения и комплексного патогенетического лечения ХРАС у беременных.

**Задачи исследования:**

1. Изучить поражаемость и особенности клинического течения ХРАС у беременных во взаимосвязи с триместром беременности и паритетом.
2. Разработать интегральный показатель индексной оценки тяжести клинического течения ХРАС.
3. Оценить состояние микробиоценоза ротовой полости и кишечника у беременных с ХРАС, определить приоритетные клинко-микробиологические взаимосвязи.
4. Исследовать состояние неспецифической резистентности ротовой полости и цитоморфологическую характеристику эрозивно-язвенных поражений СОПР.
5. Разработать алгоритм местной и общей терапии ХРАС у беременных, путем применения ФарГАЛСа в комплексе с пробиотиками.

**Объект и предмет исследования.** Материалом для анализа и выводов послужили результаты обследования 840 женщин от 18 до 35 лет, находящихся на различных сроках беременности. Контролем служили результаты обследования 574 небеременных женщин сопоставимого возраста.

**Методы исследований.** В ходе выполнения работы были использованы клинические, микробиологические, иммунологические, цитологические и статистические методы исследования.

**Гипотеза исследования:** Определение поражаемости ХРАС беременных в зависимости от триместра и паритета, связанные с дисбиотическими нарушениями ротовой полости и кишечника и выражающиеся в индексе общей тяжести (ИОТ). Повышение эффективности лечения, удлинение сроков ремиссии ХРАС у беременных путем применения местно – ФарГАЛС и пробиотики; внутрь – пробиотики.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Частота встречаемости ХРАС у беременных увеличивается в 2,5 раза, что проявляется увеличением тяжести течения и частоты рецидивов. У повторнобеременных патологические изменения нарастают.
2. ХРАС у беременных развивается на фоне дисбактериоза кишечника, что приводит к снижению неспецифической резистентности ротовой полости и регенераторной способности СОПР.
3. Применение пробиотиков и ФарГАЛС в комплексном лечении ХРАС у беременных патогенетически обоснованно приводит к нормализации ИОТ, показателей микробиоценоза и неспецифической резистентности, снижению сроков лечения и профилактики рецидивов.

**Научная новизна.**

Разработан индексный показатель тяжести ХРАС – ИОТ.

Определены поражаемость и тяжесть клинического течения ХРАС у беременных на основании микробиоценоза, неспецифической резистентности ротовой полости и цитоморфологических изменений на СОПР.

Установлена патогенетическая взаимосвязь тяжести клинического течения ХРАС у беременных и степени дисбактериоза кишечника. Разработан алгоритм комплексного лечения ХРАС у беременных.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Обследование беременных должно включать определение ИОТ, который позволит оценить клиническое течение и определить тактику комплексного лечения. Для местного лечения эрозивно-язвенных элементов на СОПР у беременных с ХРАС показано применение препарата местного действия ФарГАЛС в виде аппликаций. Комплексное лечение ХРАС у беременных должно включать местное использование ФарГАЛС с приемом пробиотиков по схеме.

**Реализация результатов.** Полученные результаты используются в практической деятельности клиники и кафедры терапевтической стоматологии Ташкентской медицинской академии, кафедры стоматологии ТашиУВ, стоматологических поликлиник г. Ташкента.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции молодых ученых (Ташкент, 2008); на IX конгрессе международной ассоциации морфологов (Бухара, 2008); на заседании кафедры терапевтической стоматологии ТМА (Ташкент, 2009); на межкафедральной конференции кафедр терапевтической, детской

стоматологии и кафедры акушерства и гинекологии медико-педагогического факультета ТМА (Ташкент, 2009); на научном семинаре в Ташкентской медицинской академии (Ташкент, 2009).

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ; в том числе 4 журнальных статей, 3 методические рекомендации и 2 тезиса.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 138 страницах компьютерного текста; состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования и 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов и выводов. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 21 рисунками. Библиографический указатель включает 205 источника, в т.ч. 134 авторов из СНГ и 71 из дальнего зарубежья.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Материалы и методы исследования.** Исследования проведены в 2005-2008 гг. на базе кафедр терапевтической стоматологии, акушерства и гинекологии ВОП и акушерства и гинекологии медико-педагогического и стоматологического факультетов Ташкентской медицинской академии.

Исследования проводились в двух направлениях:

- изучение распространенности и особенностей клинического течения ХРАС у беременных женщин;
- разработка эффективного метода лечения ХРАС у беременных.

Для реализации первого направления была разработана программа исследований, предусматривающая обследование 840 беременных женщин в возрасте 18–35 лет, находящихся на различных сроках беременности. Осмотры осуществлялись в женских консультациях г. Ташкента бригадой специально подготовленных врачей–стоматологов. Основой для проведения осмотров служила «Карта осмотра полости рта» ВОЗ, где были внесены соответствующие дополнения.

При проведении исследований по второму направлению изучено влияние различных методов патогенетической терапии на клиническое течение ХРАС.

Для этого из числа женщин больных ХРАС были сформированы 3 группы, в которых количество перво- и повторнобеременных женщин, а также соотношение клинических форм течения ХРАС было одинаково. Такое рандомизирование беременных больных ХРАС позволило осуществить сравнение межгрупповых различий при оценке различных методов лечения ХРАС у беременных. Общее лечение осуществлялось по стандартной схеме.

Местное лечение в группах имело следующие различия:

- в 1-й - контрольной группе беременные получали аппликации 0,005% раствора хлоргексидин биглюконата;

- во 2-й группе беременные получали аппликации ФарГАЛС;
- в 3-й группе беременные получали аппликации ФарГАЛС. В лечение также включали приём внутрь пробиотиков отечественного производства, состоящих из живых бактерий нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта: лактобактерин, бифидобактерин по стандартной методике. Биопрепараты применяли и местно в виде ротовых ванночек.

*Методика местного лечения:* после гигиенической обработки полости рта, аппликационного обезболивания афт и их энзиматического очищения на предварительно высушенный (ватным или марлевым тампоном), в пораженный участок 3 раза в день после каждого приема пищи накладывался тампон, обильно смоченный 0,005% раствором хлоргексидин биглюконата, ФарГАЛСом; а в случае применения пробиотиков и ФарГАЛС – аппликации ФарГАЛС совмещали с орошением полости рта раствором пробиотиков лакто и бифидобактерина.

**Методы клинических исследований.** При оценке тяжести и клинического проявления ХРАС использовали клиническую оценку тяжести течения заболевания.

Каждый симптом и показатель оценивался баллами, имеющими значения с клинической точки зрения. Состояние больной и стадию процесса оценивали по индексу общей тяжести (ИОТ), вычисленному из выбранных показателей:

$$\text{ИОТ} = \sum n_i / n,$$

где  $\sum n_i$  – сумма баллов;  $n$  – число изученных показателей.

Показатели тяжести течения ХРАС и баллы, соответствующие оценке каждого показателя, представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Индексная оценка тяжести (ИОТ) ХРАС**

Баллы	Показатели
	Симптомы общей интоксикации
	1. <u>Общее состояние:</u>
0	Не страдает
1	Легкое недомогание, работоспособность сохранена
2	Недомогание, способен выполнять легкую работу
3	Ощущает себя больным, работоспособность нарушена
	2. <u>Температура тела:</u>
0	Температура тела 36,6 <sup>0</sup> С
1	Субфебрильная температура 37,1 – 37,2 <sup>0</sup> С
2	Субфебрильная температура 37,2 – 37,7 <sup>0</sup> С
3	Температура тела выше 37,7 <sup>0</sup> С

Баллы	Показатели
	<b>3. <u>Региональный лимфоаденит:</u></b>
0	Региональные лимфоузлы не увеличены
1	Лимфоузлы слегка увеличены, подвижны, слегка болезненны при надавливании
2	Лимфоузлы увеличены и болезненны при надавливании
3	Лимфоузлы значительно увеличены, болезненны
	<b>Клиническое состояние афт</b>
	<b>4. <u>Размеры афт:</u></b>
0	Афта отсутствует
1	Афта размером до 0,3 см <sup>2</sup>
2	Афта размером 0,3-0,5 см <sup>2</sup>
3	Афта размером более 0,5 см <sup>2</sup>
	<b>5. <u>Количество афт:</u></b>
0	Афты отсутствуют
1	1 – 2 афты
2	3 – 5 афт
3	Более 5 афт
	<b>6. <u>Болезненность афт:</u></b>
0	Отсутствует
1	При приеме острой и твердой пищи
2	При приеме обычной пищи
3	Не принимает пищу из-за сильной боли
	<b>7. <u>Состояние краев афты:</u></b>
0	Край не выступает над слизистой
1	Граница элемента гиперемированна, резко ограничена
2	Элемент слегка приподнят над слизистой оболочкой, окружен тонким гиперемированным ободком
3	Афта выступает над окружающими тканями, окружена резко ограниченным, ярко гиперемированным ободком
	<b>8. <u>Состояние дна афты:</u></b>
0	Застойная гиперемия на месте афты
1	Гиперемия
2	Эрозия, покрытая серовато-белым, плотно сидящим налетом
3	Четкая инфильтрация, некротические массы образуют мощный серовато-белый, округлой или овальной формы пласт, часто имеющий ворсинчатую поверхность

Общая оценка степени тяжести хронического рецидивирующего афтозного стоматита по индексу общей тяжести:

0,5–1,0 – легкая степень;



1,1–2,0 – средняя степень;

2,1–3,0 – тяжелая степень.

**Методы микробиологических исследований.** При исследовании микрофлоры учитывали количество и соотношение нормальных представителей каждого биотопа, а также наличие и количество условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

Систематизацию дисбактериоза проводили по В.В.Хазановой и соавт. (1996) по схеме: дисбиотический сдвиг, дисбактериоз I-II степени, дисбактериоз III степени, дисбактериоз IV степени.

Колонизация полости рта и кишечника оценивалась по составу микрофлоры.

Забор материала для определения микрофлоры ротовой полости осуществляли по Е.О.Кравцовой (1995). Забор фекалий проводили согласно ОСТу «Протокол введения больных. Дисбактериоз кишечника» (2001).

Биологическое тестирование микроорганизмов осуществляли согласно биохимическим и антигенным свойствам (Канарейкина Е.М. 1985; Пономарева И.Г., 1993). Учитывали последнее разведение, в котором обнаруживали рост. Результат выражали в IgКОЕ/мл.

**Цитологическое исследование.** Для получения цитологического материала использовали метод соскоба. При оценке мазков-отпечатков изучали количество клеточных элементов и их функциональное состояние, учитывалось соотношение разрушенных и неповрежденных нейтрофильных лейкоцитов, фагоцитоз, лимфоциты, свободные макрофаги, молодые, промежуточные и ороговевающие эпителиальные клетки. В каждом мазке подсчитывалось 100 клеток.

**Неспецифическая резистентность ротовой полости.** Определение уровня sIgA проводили методом радиальной диффузии в агаре (по Manchini et al., 1965). Выражали содержание sIgA в мг %.

Определение фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов в слюне проводили по методу М.А.Темирбаева (1989).

Определение активности лизоцима в слюне осуществлялось фотоэлектрокалориметрическим методом по изменению концентрации взвеси *Micrococcus Liodenticum* до и после инкубации при 37°C. Результат выражали в %.

**Методы статистических исследований.** Полученные данные обрабатывали статистически. Для этого использовали F- критерий Фишера и t- критерий Стьюдента, с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel 2003. Различия принимались достоверными при  $P < 0,05$ .

### **Результаты собственных исследований**

**Поражаемость беременных ХРАС.** В результате осмотров установлено, что у беременных женщин частота встречаемости ХРАС

составляет  $12,62 \pm 4,16\%$ , что в 2,6 раза превышает частоту обнаружения ХРАС у небеременных женщин, составляющую  $4,89 \pm 0,9\%$  ( $P < 0,01$ ).

У беременных с ХРАС максимальная частота встречаемости установлена во II триместре беременности –  $18,02 \pm 2,2\%$ , минимальная – в I триместре –  $8,21 \pm 1,68\%$ , в III триместре частота ХРАС составила  $12,11 \pm 1,92\%$ .

Необходимо отметить, что у первобеременных частота встречаемости ХРАС ниже таковой повторнобеременных в 1,58 раза, эта тенденция распространяется также и на триместры беременности.

В результате опроса установлено влияние беременности не только на частоту возникновения, но и на рецидивы ХРАС. Среди небеременных женщин лишь 28,57% заболело ХРАС впервые, в то же время 55,81% первои 84,62% повторнобеременных связывают появление ХРАС с беременностью: 11,53% впервые заболело ХРАС во время первой беременности; 23,05% - во время повторной беременности.

Таким образом, риск заболевания ХРАС у первобеременных выше небеременных в 1,96 раза; у повторнобеременных – в 2,96 раза.

Установлены рецидивы заболевания в течение беременности. Так, у первобеременных во II триместре в 54,5% случаев был ХРАС в I триместре; у болеющих в III триместре – в 74,4% случаев отмечался ХРАС в I и II триместрах. Частота рецидивов ХРАС у повторнобеременных составила: во II триместре – 68,97%; в III триместре – 85,71%.

**Клиническая характеристика ХРАС у беременных.** Детальный анализ ХРАС у беременных не выявил особенных, свойственных только этому периоду клинических проявлений ХРАС. Клинически на слизистой появились эрозивно-язвенные элементы в виде афт, представляющие собой глубокое, очаговое, фибринозное воспаление слизистой с выраженным разрушением эпителия.

Анализ клинических проявлений ХРАС позволил дифференцировать различные варианты его течения, определяемым количеством афт, степенью фибринозно-некротических изменений слизистой, а также выраженностью симптомов общей интоксикации.

Легкая форма ИОТ от 0,5 до 1,0 балла; средняя форма ИОТ от 1,1 до 2,0 баллов и тяжелая форма ИОТ от 2,1 до 3 баллов.

В результате осмотра женщин с ХРАС установлено, что частота встречаемости ХРАС средней и тяжелой формы выше у беременных, а легкой – у небеременных женщин, ХРАС средней степени тяжести встречался у  $50,93 \pm 1,81\%$  беременных и  $25,00 \pm 8,18\%$  ( $P < 0,05$ ) небеременных; а тяжелой степени – у  $7,40 \pm 2,41\%$  и  $3,57 \pm 3,80\%$  соответственно. Легкая степень ХРАС обнаружена у  $71,43 \pm 8,54\%$  небеременных и  $41,67 \pm 7,37$  ( $P < 0,05$ ) беременных.

Установлено отрицательное влияние количества родов на тяжесть течения ХРАС; частота встречаемости тяжелой формы ХРАС у

первобеременных равна  $4,64 \pm 3,20\%$ ; у повторнобеременных –  $9,23 \pm 3,59\%$  ( $P < 0,05$ ); соответствующие соотношения для ХРАС средней тяжести составило  $41,86 \pm 7,52\%$  и  $54,92 \pm 6,61\%$  ( $P < 0,05$ ); для легкой степени –  $53,44 \pm 7,6\%$  и  $33,85 \pm 5,8\%$  ( $P < 0,05$ ) соответственно.

Анализ клинических форм проявления ХРАС в зависимости от триместра беременности показал, что максимальная частота встречаемости ХРАС средней и тяжелой степени приходится на II триместр беременности –  $70,41 \pm 6,12\%$  и  $75,0 \pm 15,31\%$  соответственно.

**Микробиоценоз кишечника и ротовой полости у беременных с ХРАС.** Установлено, что все женщины, больные ХРАС, имели ту или иную степень дисбактериоза ротовой полости; дисбактериоз кишечника установлен у  $71,43\%$  небеременных и  $99,07\%$  беременных женщин. Частота встречаемости дисбиотических изменений ротовой полости выше у беременных: в ротовой полости дисбиотический сдвиг отмечен у  $35,71\%$  небеременных и  $11,11\%$  беременных, а частота встречаемости дисбактериоза I-II и III степеней составила соответственно  $53,57\%$  и  $34,26\%$ ;  $10,71\%$  и  $50,93\%$ ; при этом у беременных в  $3,70\%$  встречался дисбактериоз IV степени – не зарегистрированный у небеременных.

Установлено, что степень дисбиотических изменений кишечника также была выше у беременных женщин. Так, нормальное соотношение микроорганизмов в кишечнике зарегистрировано у  $28,57\%$  небеременных и лишь у  $0,93\%$  беременных с ХРАС; дисбиотический сдвиг имели  $25\%$  небеременных и  $9,20\%$  беременных; частота встречаемости дисбактериоза I и II степени была одинакова  $25,0\%$  и  $25,92\%$  соответственно, а частота дисбактериоза III степени у беременных  $46,30\%$  более чем в 2 раза превышала таковую у небеременных  $21,42\%$ , при этом у беременных в  $17,89\%$  случаев обнаруживался дисбактериоз IV степени.

Уровень качественных и количественных сдвигов микрофлоры согласовывался с тяжестью течения ХРАС. Необходимо отметить, что даже при одинаковой тяжести клинического течения ХРАС уровень дисбиотических сдвигов ротовой полости и кишечника выше у беременных.

Все вышеизложенное явилось основанием для изучения корреляционных взаимосвязей тяжести клинического течения ХРАС, дисбактериоза кишечника и ротовой полости у беременных и небеременных женщин с ХРАС (табл. 2).

Корреляционный анализ выявил прямую корреляционную зависимость между изученными показателями.

Необходимо отметить, что у небеременных установлены умеренные уровни корреляционных взаимосвязей – от  $0,41$  до  $0,55$ ; у беременных женщин установлена более высокая корреляционная зависимость ХРАС и дисбактериоза ротовой полости и кишечника ( $0,41-0,92$ ), при этом уровни корреляционных взаимосвязей наиболее высокие с дисбактериозом кишечника ( $0,62-0,92$ ).

**Корреляционные взаимосвязи тяжести клинического течения ХРАС (ИОТ) и степени дисбактериоза кишечника и ротовой полости**

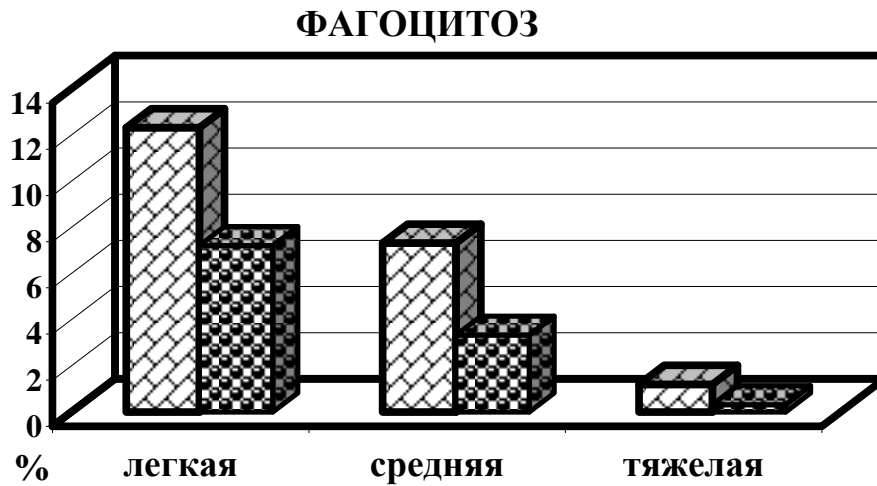
Диагноз	Дисбактериоз ротовой полости	Дисбактериоз кишечника
Небеременные:		
Интактная слизистая	– 0,21	– 0,22
ХРАС легкой степени	0,41	0,46
ХРАС средней степени	0,46	0,52
Беременные:		
Интактная слизистая	0,23	– 0,11
ХРАС легкой степени	0,57	0,69
ХРАС средней степени	0,63	0,81
ХРАС тяжелой степени	0,73	0,98

**Неспецифическая резистентность ротовой полости у беременных с ХРАС.** Изучение неспецифической резистентности ротовой полости выявило разнонаправленную динамику изменения показателей у беременных и небеременных женщин, больных ХРАС.

Так, снижение активности лизоцима в слюне у небеременных относительно интактной слизистой происходило на 19,87% ( $P < 0,01$ ); а у беременных - на 29,21% ( $P < 0,01$ ). Снижение фагоцитоза на 14,5% ( $P < 0,01$ ) и 30,78% ( $P < 0,01$ ) соответственно. При этом уровень sIgA у небеременных был повышен на 14,76% ( $P < 0,05$ ), а у беременных понижен на 18,09% ( $P < 0,05$ ).

Сравнительный анализ состояния неспецифической резистентности ротовой полости при ХРАС у беременных и небеременных продемонстрировал более высокое угнетение ( $P < 0,01$ ) изучаемых показателей у беременных. Очевидно, что снижение неспецифической резистентности ротовой полости во многом определяет тяжесть локальных проявлений ХРАС на слизистой (рис. 1).

**Цитологическая характеристика эрозивно-язвенных элементов при ХРАС у беременных.** Сравнение состава клеточных элементов в мазках-отпечатках показало, что у беременных с ХРАС регистрируется более глубокое нарушение защитных сил и регенераторной способности слизистой по сравнению с больными ХРАС небеременными. Цитологическая картина эрозивно-язвенных элементов у всех женщин с ХРАС была представлена, в основном, нейтрофильными лейкоцитами, удельный вес которых в общем объеме клеточных элементов составлял 70,56 % у небеременных и 80,54% - у беременных женщин. В том числе количество разрушенных нейтрофилов было равно  $50,25 \pm 2,11\%$  у небеременных и  $62,33 \pm 3,25\%$  ( $P < 0,01$ ) у беременных; фагоцитарная реакция отмечена в  $5,52 \pm 0,27\%$  у небеременных



**Рис.1. Сравнительные данные клеточных элементов и фагоцитарной реакции в зависимости от тяжести ХРАС**

и  $2,23 \pm 0,11$  % ( $P < 0,01$ ) беременных. Угнетению защитных реакций слизистой у беременных соответствовал низкий удельный вес в цитологических препаратах лимфоцитов и свободных макрофагов:  $5,82 \pm 0,23$  и  $1,63 \pm 0,02$ % ( $P < 0,01$ ) и  $4,3 \pm 0,10$ % и  $2,3 \pm 0,13$ % ( $P < 0,01$ ) соответственно. В этот период у беременных с ХРАС обнаруживается достоверно более низкое содержание эпителиальных клеток разной степени дифференцирования. Так, количество молодых эпителиальных клеток у беременных было равно  $3,1 \pm 0,02$ %; у небеременных  $1,32 \pm 0,05$ % ( $P < 0,01$ ); промежуточных  $4,11 \pm 0,02$ % и  $3,11 \pm 0,04$ % ( $P < 0,05$ ) и ороговевающих  $7,11 \pm 0,3$ % и  $8,86 \pm 0,2$ % ( $P < 0,05$ ) соответственно.

Снижение защитных реакций фагоцитарной и регенераторной способности слизистой у беременных увеличивается с увеличением процесса. При этом в цитограммах с увеличением тяжести течения ХРАС происходит замещение эпителиальных клеток, лимфоцитов, свободных макрофагов и фагоцитарных клеток массой нейтрофильных лейкоцитов.

Как показали результаты наших исследований, дисбиотические изменения соответствуют тяжести клинического течения ХРАС, состоянию неспецифической резистентности и цитоморфологической картины эрозивно-язвенных элементов СОПР. Это имеет преимущественное значение для определения тактики лечения беременных.

Доказано влияние микробиологического статуса беременной на частоту возникновения, тяжесть клинического течения и рецидивы ХРАС. Установлена приоритетная роль микрофлоры желудочно-кишечного тракта в тяжести клинических проявлений ХРАС у беременных. Все вышеизложенное может быть представлено как патогенетический механизм развития ХРАС у беременных (рис.2).

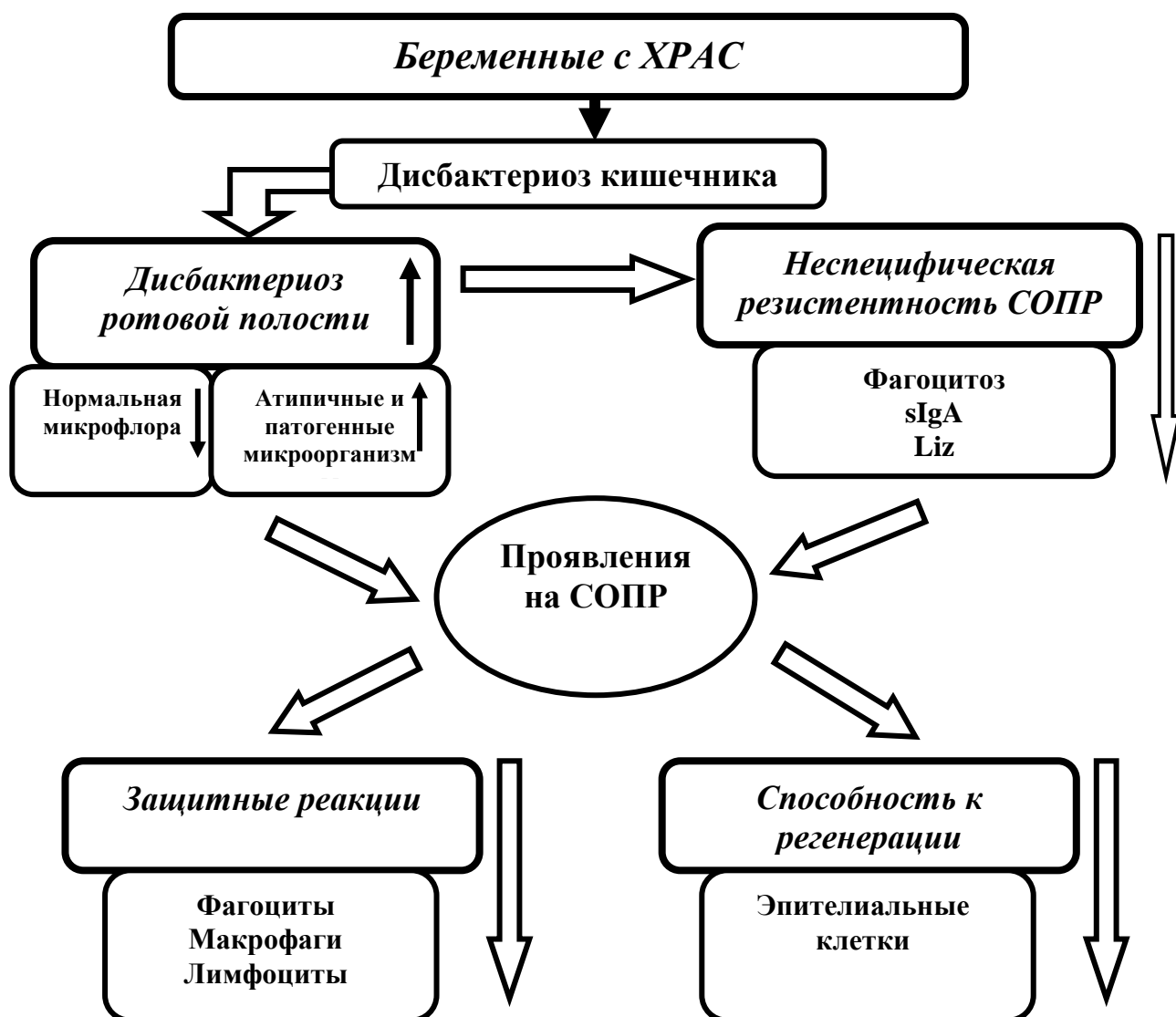
С учетом противопоказаний к применению у беременных большей части иммунокорректоров, препаратами для нормализации микробиоценоза и восстановления иммунитета могут быть пробиотики, не обладающие побочным действием.

Для местного лечения эрозивно-язвенных поражений перспективно применение ФарГАЛС не обладающего тератогенным действием и разрешенного для применения у беременных.

Все вышеизложенное определило включение отечественных препаратов (антимикробного ФарГАЛС и пробиотиков лакто- и бифидобактерина) в схему комплексного лечения ХРАС у беременных.

Коррекцию микробиоценоза кишечника проводили по стандартной схеме, которая предусматривает пероральное введение бактериальных биологических препаратов из высушенных живых лакто-и бифидобактерий. Длительность приема варьировала в зависимости от степени выраженности дисбактериоза и в среднем составила 14-20 дней.

Для восстановления микробиоценоза ротовой полости местное применение ФарГАЛС чередовали с ротовыми ванночками из пробиотиков, включенные в схему лечения дисбактериоза кишечника.

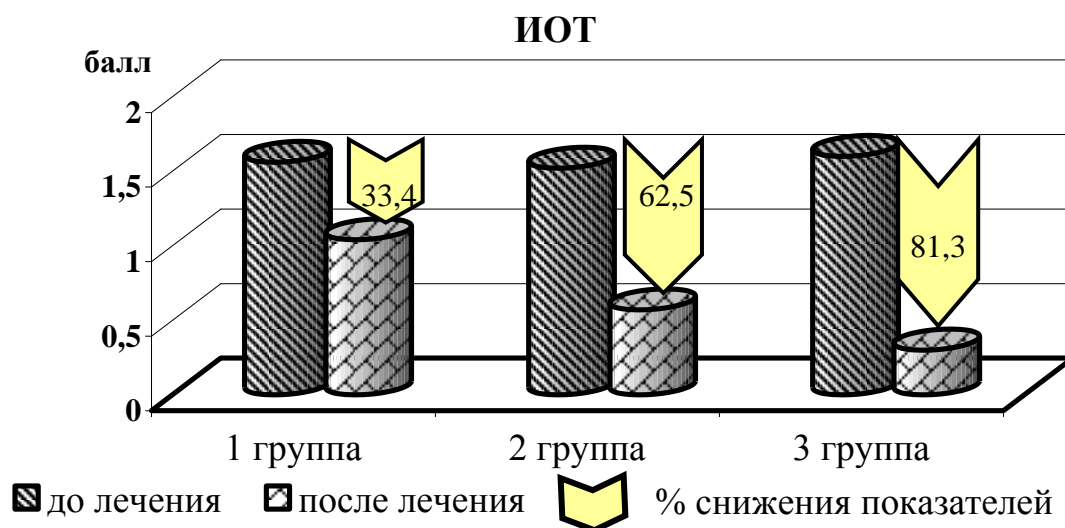


**Рис. 2. Схематическое представление патогенетического механизма развития ХРАС у беременных**

У беременных с ХРАС отмечено достоверное улучшение клинического состояния, что проявлялось купированием симптомов общей интоксикации и уменьшением симптомов локального воспалительно-деструктивного поражения слизистой (рис. 3).

В результате параллельного сравнительного анализа установлены существенные различия в эффективности терапии ХРАС у беременных: максимальный клинический эффект установлен в 3-й группе (местное лечение ФарГАЛС + пробиотики). Несколько ниже клиническая эффективность местного применения ФарГАЛС и минимальный

клинический эффект установлен в 1-й группе (местное применение хлоргексидина).



**Рис. 3. Динамика показателей ИОТ беременных с ХРАС (в % по отношению к величине до лечения)**

Так, по сравнению с 1-й группой применение ФарГАЛС приводит к сокращению сроков лечения на 0,76 дня; частоты рецидивов – в 1,5 раза; снижению оценочных баллов тяжести общего состояния и локального воспаления на 25,0-29,2 %.

Целенаправленное воздействие на дисбиотические изменения кишечника и ротовой полости у беременных с ХРАС (3-я группа) привело к снижению сроков лечения по сравнению с 1-й группой на 1,76 дня, снижение частоты рецидивов в 3 раза и оценочных баллов тяжести общего состояния и локального воспаления на 45,0 – 83,0 %.

Установлен положительный эффект предложенных лечебных схем комплексного лечения ХРАС у беременных на состояние микробиоценоза полости рта и кишечника; качественные изменения микробиоценоза совпадали с результатами клинических исследований.

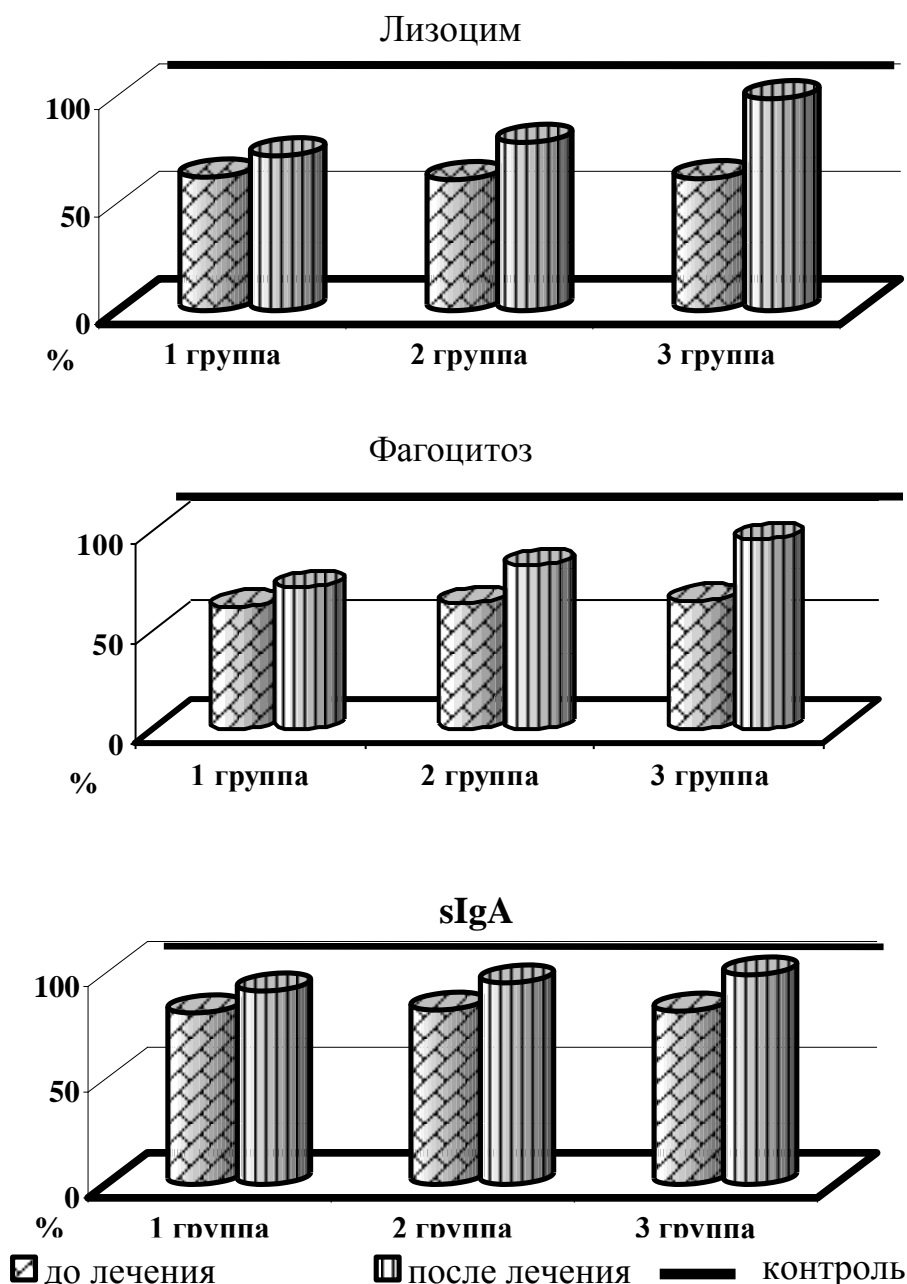
Так, после лечения нормальная микрофлора ротовой полости обнаруживалась у 32,0% женщин 1-й группы; 52,0% - во 2-й и 64,0% – 3-й группы; соответствующие показатели для кишечника были 24,0%; 40,0% и 80,0%.

В этот период количество беременных с дисбиотическим сдвигом в ротовой полости составило в 1-й группе 36,0%; во 2-й и 3-й группах 32,0 и 36,0%; в кишечнике – 32,0%; 38,0% и 20,0% соответственно. В 3-й группе после лечения отсутствовали пациентки с дисбактериозом; дисбактериоз ротовой полости I–II степени обнаруживался у 20% 1-й группы и 8,0% - 2-й группы; III степени – у 8,0% и 4,0% соответственно. Дисбактериоз кишечника I–II степени обнаруживался в 36,0% и 28,0% в 1-й и 2-й группах; а дисбактериоз III степени – 8,0% и 4,0 %.



Результаты микробиологических исследований позволяют сделать заключение о том, что включение в комплексную терапию ХРАС беременных местного применения хлоргексидина и ФарГАЛС приводит к более выраженной коррекции дисбактериоза, а при применении ФарГАЛС, включение пробиотиков в комплексное лечение ХРАС, приводит к нормализации микробиоценоза.

Установлено повышение неспецифической резистентности ротовой полости после лечения, что проявилось стимулированием синтеза sIgA, увеличением выработки лизоцима и повышением фагоцитарного потенциала нейтрофилов (рис. 4).



**Рис. 4. Показатели неспецифической резистентности у беременных с ХРАС до и после лечения (в % по отношению к интактной СОПР)**

Степень увеличения факторов неспецифической резистентности при применении различных лечебных схем располагалась в ряду: 3-я группа >2-я группа >1-я группа.

Высокая эффективность восстановления факторов местной резистентности в 3-й группе можно объяснить иммуномодулирующими свойствами пробиотиков, опосредованными через восстановление микробиоценоза кишечника.

Сравнительная оценка препаратов местного лечения СОПР выявила достоверно более высокий эффект ФарГАЛС на все звенья неспецифической резистентности ротовой полости, более выраженный по стимулированию лизоцима и фагоцитарной активности.

Полученные результаты позволяют рекомендовать ФарГАЛС как эффективное средство местного лечения СОПР. Препарат является эффективным средством усиления и стабилизации эффекта, полученного при применении пробиотиков, и необходимым компонентом комплексного лечения ХРАС у беременных.

Таким образом, алгоритм лечения ХРАС у беременных состоит в коррекции микробиоценоза кишечника и ротовой полости в сочетании с местным применением ФарГАЛС.

Лишь комплексная бактериокоррекция сочетанных нарушений микробиоценоза ротовой полости и кишечника с местным применением ФарГАЛС благоприятно отражается на снижении тяжести клинического течения ХРАС, приводит к существенному снижению сроков лечения и частоты рецидивов.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Выводы**

1. Разработан интегральный показатель оценки тяжести течения ХРАС (ИОТ), включение которого в мониторинг обследования позволит оценить тяжесть клинического течения и осуществить корреляционный анализ патогенетических факторов, определяющих развитие заболевания.

2. Поражаемость беременных ХРАС составляет  $12,62 \pm 4,16$  %, что в 2,6 раза превосходит таковую у небеременных; у беременных преобладают тяжелые и среднетяжелые степени заболевания  $50,93 \pm 4,81$ % и  $7,40 \pm 2,51$ % соответственно против  $25,0 \pm 8,18$ % ( $P < 0,01$ ) и  $3,57 \pm 3,5$ % ( $P < 0,01$ ) у небеременных. Патологические изменения выше у повторнобеременных и максимальны во 2-м триместре.

3. ХРАС у беременных развивается на фоне выраженных дисбиотических изменений кишечника и ротовой полости, степень которых коррелирует с тяжестью клинического течения. Более высокая прямая корреляционная зависимость клинических проявлений установлена с дисбактериозом кишечника.

4. ХРАС у беременных характеризуется снижением неспецифической резистентности ротовой полости и угнетением защитных реакций и способности к регенерации эрозивно-язвенных элементов на СОПР.

5. Включение местного использования ФарГАЛС в комплексную терапию ХРАС приводит к существенной коррекции дисбактериоза кишечника и ротовой полости; стимулирует регенерацию и эпителизацию СОПР; на 2,86 – 18,54% увеличивает показатели неспецифической резистентности; на 0,72 дня сокращает срок лечения и в 1,31 раза снижает частоту рецидивов.

6. Комплексное лечение с использованием пробиотиков и ФарГАЛС воздействует на ключевые патогенетические звенья развития ХРАС у беременных: нормализует микробиоценоз кишечника и ротовой полости; усиливает регенерацию и эпителизацию СОПР; восстанавливает показатели неспецифической резистентности до уровня интактной слизистой; на 1,6 дня сокращает срок лечения и в 2,8 раза снижает частоту рецидивов.

### **Практические рекомендации**

1. Обследование беременных должно включать определение индекса общей тяжести (ИОТ), использование которого не только позволит оценить тяжесть клинического течения, но и определит тактику комплексного лечения. При ХРАС легкой степени ИОТ = 0,5–1,0 балла; средней - 1,1–2,0 балла; тяжелой - 2,1 – 3,0 балла.
2. Для местного лечения эрозивно-язвенных элементов на СОПР у беременных с ХРАС показано применение препарата местного действия ФарГАЛС в виде аппликаций на поверхность эрозивно-язвенных элементов.
3. Комплексное лечение ХРАС у беременных должно включать местное использование ФарГАЛС с применением пробиотиков в соответствии с тяжестью течения (ИОТ) и степенью дисбактериоза кишечника. Предложенную схему (табл. 3) комплексного лечения дисбиотических изменений следует сочетать с ротовыми ванночками из указанных пробиотиков.

Таблица 3

### **Схема коррекции микрофлоры кишечника у беременных с ХРАС**

Дисбактериоз	Пробиотик	Доза	Длительность курса
<b>I</b>	Бифидобактерин	5 доз – 3 раза	14 дней
<b>II</b>	Бифидобактерин	5 доз – 3 раза	14 дней
	Лактобактерин	3 дозы – 2 раза	14 дней
<b>&gt;III</b>	Бифидобактерин	5 доз – 3 раза	20 дней
	Лактобактерин	3 дозы – 2 раза	20 дней

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Камиллов Х.П., Бекжанова О.Е., Шукурова У.А. Эффективность лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у беременных при включении ФарГАЛС и ФарГАЛС с приемом пробиотиков в комплексную терапию // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2008. - №2. – С.119-124.
2. Камиллов Х.П., Шукурова У.А. Частота хронического рецидивирующего афтозного стоматита у беременных и его клиническая характеристика // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2008. - №3. – С.51-53.
3. Шукурова У.А. Влияние беременности на тяжесть течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Dentist Қазақстан. – Алма-Аты, 2008. -№7. – С.34-36.
4. Шукурова У.А., Суюнова М.М. Характер изменения микробиоценоза ротовой полости при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите беременных / Материалы научно-практической конференции аспирантов и соискателей – Ташкент, 2008. – С.36-37.
5. Камиллов Х.П., Шукурова У.А. Клиническая эффективность лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у беременных женщин препаратом «ФарГАЛС» / Материалы докладов IX конгресса международной ассоциации морфологов «Морфология» – Санкт – Петербург, 2008. – С.57.
6. Камиллов Х.П., Шукурова У.А., Клиническая оценка хронического рецидивирующего афтозного стоматита по индексу общей тяжести / Методические рекомендации. - Ташкент, 2008. – С.16.
7. Камиллов Х.П., Шукурова У.А. Применение ФарГАЛС в комплексной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Методические рекомендации. – Ташкент, 2009. – С.20.
8. Бекжанова О.Е., Шукурова У.А. Особенности лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта у беременных / Методические рекомендации. – Ташкент, 2009. – С.20.
9. Камиллов Х.П., Лукина Г.И., Шукурова У.А. Клинико-микробиологические взаимосвязи хронического рецидивирующего афтозного стоматита и дисбиотических нарушений ротовой полости и кишечника у беременных // Dental Forum. – Москва, 2009. - №2(30). – С.66-70.

## РЕЗЮМЕ

диссертации **Шукуровой Умиды Абдурасуловны** на тему: «**Особенности клинического течения и лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита у беременных**» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.21 – стоматология

**Ключевые слова:** хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС), беременные, первобеременные, повторобеременные, ФарГАЛС, пробиотики, дисбактериоз, неспецифическая резистентность слизистой оболочки полости рта (СОПР).

**Объекты исследования:** 840 женщин от 18 до 35 лет, находящихся на различных стадиях беременности, и 574 небеременных женщин сопоставимого возраста. 75 беременных с ХРАС получили различные виды патогенетического лечения. В качестве контроля использованы показатели 20 беременных без заболеваний СОПР.

**Цель работы:** Изучить частоту поражения и особенности клинического течения ХРАС у беременных с разработкой метода комплексного патогенетического лечения.

**Методы исследования:** клинические, микробиологические, иммунологические, цитологические, статистические.

**Полученные результаты и их новизна:** Разработан интегральный показатель оценки тяжести течения ХРАС (ИОТ). Установлена частота поражаемости ХРАС среди беременных. Патологические изменения выше у повторобеременных и максимальны во II-триместре. ХРАС у беременных развивается на фоне выраженных дисбиотических изменений кишечника и ротовой полости, степень которых коррелирует с тяжестью клинического течения. Более высокая прямая корреляционная зависимость клинических проявлений установлена с дисбактериозом кишечника.

Предложен алгоритм лечения ХРАС у беременных с включением местного использования ФарГАЛС с приемом пробиотиков по схеме.

**Практическая значимость:** При обследовании беременных необходимо включать определение индекса общей тяжести. Для местного лечения эрозивно-язвенных элементов на СОПР у беременных с ХРАС показано применение препарата местного действия ФарГАЛС в виде аппликаций. Комплексное лечение ХРАС у беременных должно включать местное использование ФарГАЛС с приемом пробиотиков по схеме.

**Степень внедрения и экономическая эффективность:** Результаты исследования внедрены в практику 3-клиники и кафедры терапевтической стоматологии ТМА, кафедр стоматологии ТашИУВ, стоматологических поликлиник г.Ташкента.

**Область применения:** Стоматология.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор **Шукурова Умида Абдурасуловнанинг** 14.00.21 – стоматология ихтисослиги бўйича «Ҳомиладор аёлларда сурункали қайталанувчи афтоз стоматитнинг клиник кечиши хусусиятлари ва уни даволаш» мавзусидаги диссертациясининг

### **РЕЗЮМЕСИ**

**Таянч сўзлар:** сурункали қайталанувчи афтоз стоматит (СҚАС), хомиладорлар, илк хомиладорлар, такрорий хомиладорлар, ФарГАЛС, пробиотиклар, дисбактериоз, шиллиқ қават (ОБШҚ)нинг носпецифик резистентлиги.

**Тадқиқот объектлари:** Хомиладорликнинг турли босқичларидаги, 18 ёшдан 35 ёшгача бўлган 840 аёл ва хомиласиз 574 аёл. СҚАСли 75 хомиладор аёлга турли кўринишдаги патогенетик даволашлар ўтказилган. Назорат гуруҳига меъёрий ОБШҚли 20 нафар хомиладор аёл киритилган.

**Ишнинг мақсади:** Хомиладор аёлларда СҚАСнинг учраш частотаси ва клиник кечишини ўрганиш ҳамда уни комплекс патогенетик даволашнинг усулини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот методлари:** клиник, микробиологик, иммунологик, цитологик, статистик усуллар.

**Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги:** СҚАС кечишининг оғирлигини баҳолаш учун интеграл кўрсаткич (умумий оғирлик индекси - УОИ) ишлаб чиқилди. Хомиладор аёлларнинг СҚАС билан оғриш частотаси аниқланди. Қайта хомиладор бўлган аёлларда патологик ўзгаришлар юқори, II-триместрда эса максимал бўлади. СҚАС хомиладор аёлларда ичаклар ва оғиз бўшлиғининг ифодаланган дисбиотик ўзгаришлари фонида кечади ҳамда бу ифодаланганлик даражаси хасталикнинг клиник кечиши оғирлиги билан корреляцияга эга. Клиник намоён бўлишлар билан ичаклар дисбактериози орасида юқори тўғри корреляцион муносабат мавжуд эканлиги аниқланди. Хомиладор аёлларда СҚАСни даволашнинг ФарГАЛСни маҳаллий қўллаш ва пробиотикларни схема асосида қабул қилишни ўз ичига оловчи алгоритми таклиф этилди.

**Амалий аҳамияти:** Хомиладор аёлларни текшириш жараёнига УОИни аниқлашни қўшиш лозим. СҚАСли хомиладор аёллар ОБШҚдаги эрозияли-ярали элементларни маҳаллий даволаш учун ФарГАЛС воситасидан аппликация тарзида фойдаланиш кўрсатмаси берилди. Хомиладор аёлларни СҚАСдан даволаш комплексига ФарГАЛСдан маҳаллий фойдаланиш ҳамда схема асосида пробиотикларни қабул қилиш қўшилиши лозим.

**Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги:** Тадқиқот натижалари ТТА 3-клиникаси ва терапевтик стоматология кафедраси, ТВМОИ стоматология кафедралари ва Тошкент шаҳрининг стоматологик поликлиникалари амалиётига жорий этилган.

**Қўлланиш соҳаси:** Стоматология.

## RESUME

Thesis of **Umida Shukurova** on the scientific degree competition of the doctor of philosophy in medicine on speciality 14.00.21 – stomatology subject: **“Features of clinical current and treatment chronic recurrent aphtous stomatitis at pregnant women”**

**Key words:** chronic recurrent aphtous stomatitis (CRAS), pregnant women, pregnancy for the first time, repeated pregnancy, FarGALS, probiotics, a dysbacteriosis, nonspecific resistance of a mucous membrane of an oral cavity (MMOC).

**Subjects of research:** 840 women from 18 till 35 years which are being at various stages of pregnancy, and 574 not pregnant women of comparable age. 75 pregnant women with CRAS have received various kinds of pathogenetic treatment. As the control parameters of 20 pregnant women without diseases MMOC are used.

**Purpose of work:** To study frequency of defeat and feature of clinical current CRAS at pregnant women with development of a method of complex pathogenetic treatment.

**Methods of research:** Clinical, microbiological, immunological, cytological, and statistical.

**The results obtained and their novelty:** the integrated parameter of an estimation of weight of current CRAS (IGW). Is developed frequency affection CRAS among pregnant women is established. Pathological changes above at repeated pregnancy also are maximal in II-trimester. CRAS at pregnant women develops on a background expressed disbiotic changes of an intestines and a mouth which degree correlates with weight of clinical current. Higher direct correlation dependence of clinical displays is established with a dysbacteriosis of intestines.

The algorithm of treatment CRAS at pregnant women with inclusion of local use FarGALS with reception of probiotics under the scheme is offered.

**Practical value:** At inspection of pregnant women it is necessary to include definition of an index of the general weight. For local treatment of erosion-ulcer elements on MMOC at pregnant women with CRAS application of a preparation of local action FarGALS in the form of applications is shown. Complex treatment CRAS at pregnant women should include local use FarGALS with reception of probiotics under the scheme.

**Degree of embed and economic effectivity:** Results of research are introduced in practice of 3-clinic and faculty of therapeutic stomatology TMA, faculties of stomatology TashATID (Tashkent Advanced Training Institute for Doctors), stomatologic polyclinics of Tashkent.

**Field of application:** Stomatology.