

adipose tissue-derived stem cells // Stem. cells. dev. – 2007. – Vol. 16 (1). – P. 91–104.

14. Wang Y., Huso D. L., Harrington J., Kellner J., Jeong D. K., Turney J., McNiece I. K. Outgrowth of a transformed cell population derived from normal human BM mesenchymal stem cell culture // Cytotherapy. – 2005. – Vol. 7 (6). – P. 509–519.

15. Yoshimura K., Sato K., Aoi N., Kurita M., Inoue K., Suga H., Eto H., Kato H., Hirohi T., Harii K. Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells // Dermatol. surg. – 2008. – Vol. 34 (9). – P. 1178–1185.

Поступила 18.04.2016

С. Ю. КОСЮГА, В. И. АШКИНАЗИ, С. Э. ВАРВАНИНА

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА У ЛИЦ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ОБСЕМЕНЕННОСТИ ЖЕЛУДКА HELICOBACTER PYLORI ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

*Кафедра стоматологии детского возраста ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России,
Россия, 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;
тел. 89524459685. E-mail: sveta2907@yandex.ru*

В статье представлены результаты оценки эффективности комплексного лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта у лиц со слабой, средней, высокой степенью обсемененности желудка *Helicobacter pylori*, структура *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний слизистой оболочки полости рта, оценка состояния местного иммунитета полости рта у данной категории пациентов. Предложена схема общего и местного лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта для этих больных, основными этапами которого должны быть: нормализация микробного ландшафта слизистой оболочки полости рта и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта; восстановление кислотно-щелочного баланса полости рта; профилактика реинфицирования слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: заболевания слизистой оболочки полости рта, эрадикация *Helicobacter pylori*, патогенетическое лечение, профессиональная гигиена полости рта, местный иммунитет полости рта.

S. U. KOSYUGA, V. I. ASHKINAZI, S. E. VARVANINA

THE STATE OF LOCAL IMMUNITY OF THE ORAL CAVITY IN PERSONS WITH DISEASES
OF MUCOUS MEMBRANE AND THE DIFFERENT DEGREE OF COLONIZATION
OF THE STOMACH BY HELICOBACTER PYLORI BEFORE AND AFTER TREATMENT

*Department of pediatric dentistry Nizhny Novgorod state medical academy,
Russia, 603950, Nizhny Novgorod, square of Minin and Pozharsky, 10/1;
tel. 89524459685. E-mail: sveta2907@yandex.ru*

The article presents the results of estimation of efficiency of complex treatment of diseases of the mucous membranes of the oral cavity in individuals with low, medium, high degrees of contamination of the stomach *Helicobacter pylori* structure of *Helicobacter pylori*-associated diseases of the mucous membranes of the oral cavity, assessment of the state of local immunity of oral cavity in this category of patients. The proposed scheme of general and local treatment of diseases of the mucous membranes of the oral cavity for these patients, the main stages of which should be: normalization of the microbial landscape of the mucous membranes of the oral cavity and mucous membranes of the gastrointestinal tract, restoration of acid-base balance of the oral cavity; prevention of reinfection of the mucous membranes of the oral cavity and gastrointestinal tract *Helicobacter pylori*.

Key words: diseases of the mucous membranes of the oral cavity, eradication of *Helicobacter pylori*, pathogenic treatment, professional hygiene of oral cavity, local immunity of the oral cavity.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) – это прокариотические, микроаэрофильные, мелкие, неспорообразующие, грамотрицательные бактерии, имеющие S-образную или спиралевидную форму. Они обитают в желудке, двенадцатиперстной кишке и полости рта человека [3, 7]. При определенных условиях эти микроорганизмы из условно-патогенных превращаются в патогенные и вызывают ряд заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как хронический гастрит, дуоденит, язва желудка. В ряде сообщений отмечается, что *H. pylori* играет этиологическую роль в развитии кариеса, гингивита, осложняет клиническое течение воспалительных заболеваний пародонта и эффективность их лечения [3, 6, 7]. Ряд авторов выявляют взаимосвязь между распространенностью, интенсивностью заболеваний пародонта и стадией, длительностью и тяжестью течения заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *H. pylori* [1].

Одним из направлений повышения эффективности эрадикации является применение иммуномодуляторов. Назначение иммуномодуляторов оказывает позитивное влияние на клиническое течение язвенной болезни, способствует уменьшению рецидивов язвенной болезни и быстрому заживлению язвенного дефекта [2].

Кроме того, эрадикация полости рта должна быть обязательным этапом для обеспечения полноценного лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Неэффективная эрадикация может быть связана с реинфицированием *H. pylori*, сохранившимся в ротовой полости [4, 5].

Цель – изучение особенностей клинического течения заболеваний слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с *H. pylori*, до и после эрадикации.

Материалы и методы исследования

В ходе выполнения работы было проведено комплексное стоматологическое обследование 108 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет. В зависимости от степени обсемененности желудка *H. pylori* и заболеваний слизистой оболочки полости рта пациенты были разделены на 3 группы: со слабой (+), средней (++) , высокой (+++) степенью обсемененности *H. pylori*.

Диагностика *H. pylori* в желудке проводилась троекратно с помощью эзогастродуоденоскопии и исследования биоптата на наличие *H. pylori*, уреазного дыхательного метода ХЕЛИК-скан: первичная диагностика, контроль эффективности выбранной схемы лечения (через 1 месяц); оценка отдаленных результатов выбранной схемы лечения (через 6 месяцев).

Забор слюны производился с целью изучения состояния местного иммунитета полости рта, определяли количество сывороточных иммуно-

глобулинов А, G, М (IgA, IgG, IgM), секреторного иммуноглобулина А (sIgA), активность лизоцима (Liz) в смешанной слюне, с подсчетом коэффициента сбалансированности факторов местного иммунитета (Ксб) у пациентов до лечения, через 1 и 6 месяцев после лечения по выбранным схемам.

Всем больным с заболеваниями слизистой оболочки полости рта (СОПР), ассоциированными с *H. pylori*, было рекомендовано комплексное, индивидуализированное, патогенетическое, обоснованное, последовательное, динамичное, симптоматическое лечение. Лечение заболеваний СОПР проводилось по протоколам. Кроме того, всем пациентам назначали следующие общие и местные мероприятия.

Схема общего лечения пациентов со слабой степенью обсемененности желудка *H. pylori*:

1. Эрадикация проводилась гастроэнтерологом, по показаниям. Схема эрадикации включала в себя: рабепразол 20 мг 2 раза в день; амоксициллин 1000 мг 2 раза в день в течение 7 дней; бифиформ по 1 капсуле 2 раза в день 2 недели.

2. Деринат 0,25%-ный раствор, закапывать в каждую ноздрю и полость рта по 2–3 капли 2–3 раза в день в течение 3–4 недель, или имудон по схеме: 5 таблеток в день, 8 дней, на курс лечения 40 таблеток.

3. Таблетки «милайф» по 0,1 г, 2 раза в день, после еды, 4 недели (после завершения приема препарата дерината или имудона).

Схема общего лечения пациентов со средней степенью обсемененности желудка *H. Pylori*:

1. Эрадикация проводилась гастроэнтерологом, по показаниям. Схема эрадикации включала в себя: рабепразол 20 мг 2 раза в день; амоксициллин 1000 мг 2 раза в день; кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней; бифиформ по 2 капсуле 2 раза в день 2 недели, далее по 1 капсуле 2 раза в день 2 недели.

2. Деринат 0,25%-ный раствор, закапывать в каждую ноздрю и полость рта по 2–3 капли 2–3 раза в день в течение 5–6 недель, или имудон по схеме: 5 таблеток в день, 10 дней, на курс лечения 50 таблеток.

3. Таблетки «милайф» по 0,2 г, 2 раза в день, после еды, 2 недели, далее по 0,1 г, 2 раза в день, 2 недели (после завершения приема дерината или имудона).

Схема общего лечения пациентов с высокой степенью обсемененности желудка *H. Pylori*:

1. Консультация, лечение, динамическое наблюдение у терапевта, гастроэнтеролога с назначением эрадикации: рабепразол 20 мг 2 раза в день; амоксициллин 1000 мг 2 раза в день; кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 14 дней; бифиформ по 2 капсулы 2 раза в день 4 недели, далее по 1 капсуле 2 раза в день 2 недели.

2. Деринат 0,25%-ный раствор, закапывать в каждую ноздрю и полость рта по 2–3 капли 2–3 раза в день в течение 7–8 недель, или имудон по схеме: высасывать 5 таблеток в день, 16 дней, на курс лечения 80 таблеток.

3. Таблетки «милайф» по 0,2 г 2 раза в день 4 недели, далее по 0,1 г 2 раза в день 2 недели (после завершения приема дерината или имудона).

Схема местного лечения пациентов всех групп:

1. Профессиональная гигиена полости рта (у пациентов со слабой степенью обсемененности желудка *H. pylori* – в первое посещение, на 14-й день, через 1 и 6 месяцев; со средней степенью обсемененности – в первое посещение, на 14-й день, через 1, 2, 6 месяцев; с высокой степенью обсемененности – в первое посещение, на 14-й день, через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 месяцев).

2. Обучение правилам рациональной индивидуальной гигиены полости рта, языка, съемных ортопедических конструкций.

3. Контроль гигиены полости рта.

4. Санация полости рта на этапе эпителизации элементов поражений.

5. Консультация врача ортопеда-стоматолога.

6. Аппликации 0,25%-ным раствором дерината, солкосерил, дентальная адгезивная паста.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием персонального компьютера и пакета статистических программ «STADIA» (версия 4.51) с помощью параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни и критерий Вандер-Вардена) методов.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов со слабой степенью обсемененности желудка *H. pylori* при первичном осмотре выявили такие заболевания СОПР, как десквамативный глоссит – у 33,3%, рецидивирующий афтозный стоматит легкой степени тяжести (1–2 афты) – у 26%, гиперплазия грибовидных сосочков языка – у 40,7%. Через 1 месяц после лечения регистрировались следующие заболевания СОПР: рецидивирующий афтозный стоматит легкой степени тяжести – у 7,4%, десквамативный глоссит – у 11,1%. Через 6 месяцев после лечения зафиксированы такие заболевания СОПР, как рецидивирующий афтозный стоматит легкой степени тяжести – у 11,1% человек, десквамативный глоссит – у 14,8%.

У пациентов со средней степенью обсемененности желудка *H. pylori* при первичном осмотре встречались такие заболевания СОПР, как десквамативный глоссит – 20,6%, рецидивирующий афтозный стоматит легкой – 10,3% и средне-тяжелой (3 афты) – 13,8% степени тяжести, типичная –

27,5% и экссудативно-гиперемическая – 13,7% формы красного плоского лишая, ксеростомия – 3,4%, мягкая лейкоплакия – 3,4%, гиперплазия грибовидных сосочков языка – 6,8%. Через 1 месяц после проведенного комплексного лечения происходит перераспределение заболеваний СОПР. Наиболее распространенными стали рецидивирующий афтозный стоматит легкой степени тяжести – 3,4% пациентов, десквамативный глоссит – 10,3%, типичная форма красного плоского лишая – 41,3%. Через 6 месяцев после лечения наблюдались такие заболевания СОПР, как рецидивирующий афтозный стоматит легкой степени тяжести – 10,3% человек, десквамативный глоссит – 17,2%, типичная форма красного плоского лишая – 37,9%, экссудативно-гиперемическая форма красного плоского лишая – 3,4%.

У пациентов с высокой степенью обсемененности желудка *H. pylori* до лечения наблюдались такие заболевания СОПР, как десквамативный глоссит – 12,5%, рецидивирующий афтозный стоматит среднетяжелой – 8,3% и тяжелой (множественные афты) – 16,6% степени тяжести, эрозивно-язвенная – 8,3% и буллезная – 4,1% формы красного плоского лишая, плоская – 4,1%, мягкая – 4,1% и веррукозная – 4,1% формы лейкоплакии, ксеростомия – 16,6%, хронический атрофический кандидоз – 4,1%, гиперплазия грибовидных сосочков языка – 16,6%. Через 1 месяц после проведенного лечения происходит перераспределение заболеваний СОПР. Наиболее распространенными стали рецидивирующий афтозный стоматит легкой степени тяжести – 16,6%, десквамативный глоссит – 12,5%, типичная форма красного плоского лишая – 12,5%, плоская форма лейкоплакии – 16,6%. Через 6 месяцев после проведенного лечения зафиксированы наиболее часто десквамативный глоссит – 16,6%, типичная форма красного плоского лишая – 16,6%, эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая – 12,5%, рецидивирующий афтозный стоматит легкой степени тяжести – 12,5%.

Изучение местного иммунитета полости рта, проводимое в динамике, показало, что наблюдается изменение количества иммуноглобулинов А, G, M, секреторного иммуноглобулина А (IgA, IgG, IgM, sIgA) в слюне. При первичном обследовании в 1-й группе количество IgA составило $0,055 \pm 0,00029$ г/л, во 2-й группе – $0,050 \pm 0,00018$ г/л, в 3-й группе – $0,040 \pm 0,00014$ г/л, в 4-й группе – $0,050 \pm 0,00018$ г/л. Через 1 месяц после лечения показатели 1-й группы составили $0,029 \pm 0,00011$ г/л, во 2-й группе – $0,032 \pm 0,00012$ г/л, в 3-й группе – $0,037 \pm 0,00015$ г/л, в 4-й группе – $0,022 \pm 0,00009$ г/л. Через 6 месяцев после лечения показатели 1-й группы составили $0,026 \pm 0,00010$ г/л, во 2-й группе – $0,030 \pm 0,00011$ г/л, в 3-й группе – $0,035 \pm 0,00014$ г/л,

в 4-й группе – $0,021 \pm 0,00008$ г/л ($N=0,101-0,241$ г/л, по данным Е.И. Шабунинной, Л. Г. Комаровой, Л. В. Коркоташвили, 2004) ($p \leq 0,05$).

При первичном обследовании в 1-й группе количество sIgA составило $0,196 \pm 0,014$ г/л, во 2-й группе – $0,254 \pm 0,017$ г/л, в 3-й группе – $0,237 \pm 0,021$ г/л, в 4-й группе – $0,172 \pm 0,013$ г/л. Через 1 месяц после лечения показатели 1-й группы составили $0,163 \pm 0,010$ г/л, во 2-й группе – $0,213 \pm 0,016$ г/л, в 3-й группе – $0,228 \pm 0,014$ г/л, в 4-й группе – $0,124 \pm 0,009$ г/л. Через 6 месяцев после лечения (рис. 1) показатели 1-й группы составили $0,153 \pm 0,010$ г/л, во 2-й группе – $0,183 \pm 0,014$ г/л, в 3-й группе – $0,216 \pm 0,015$ г/л, в 4-й группе – $0,113 \pm 0,008$ г/л. Норма= $0,736-0,864$ г/л [5].

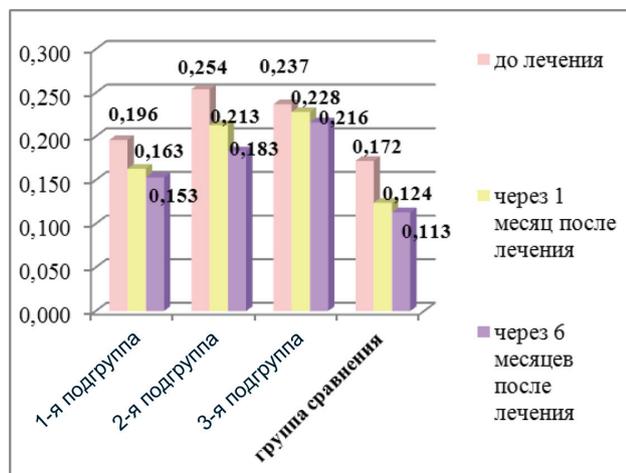


Рис. 1. Динамика концентрации sIgA в слюне (г/л) у обследованных пациентов

При первичном обследовании в 1-й группе количество IgG составило $0,048 \pm 0,00014$ г/л, во 2-й группе – $0,047 \pm 0,00012$ г/л, в 3-й группе – $0,042 \pm 0,00011$ г/л, в 4-й группе – $0,040 \pm 0,00010$ г/л. Через 1 месяц после лечения показатели 1-й группы составили $0,043 \pm 0,00012$ г/л, во 2-й группе – $0,044 \pm 0,00014$ г/л, в 3-й группе – $0,040 \pm 0,00010$ г/л, в 4-й группе – $0,038 \pm 0,00009$ г/л. Через 6 месяцев после лечения показатели 1-й группы составили $0,039 \pm 0,00010$ г/л, во 2-й группе – $0,042 \pm 0,00011$ г/л, в 3-й группе – $0,044 \pm 0,00013$ г/л, в 4-й группе – $0,037 \pm 0,00007$ г/л. Норма= $0,037-0,043$ г/л.

При первичном обследовании в 1-й группе количество IgM составило $0,007 \pm 0,000013$ г/л, во 2-й группе – $0,003 \pm 0,00009$ г/л, в 3-й группе – $0,003 \pm 0,00010$ г/л, в 4-й группе – $0,002 \pm 0,00008$ г/л. Через 1 месяц после лечения показатели 1-й группы составили $0,008 \pm 0,000014$ г/л, во 2-й группе – $0,004 \pm 0,000011$ г/л, в 3-й группе – $0,001 \pm 0,000007$ г/л, в 4-й группе – $0,007 \pm 0,000013$ г/л. Через 6 месяцев после лечения показатели 1-й группы составили $0,006 \pm 0,000012$ г/л, во 2-й группе – $0,002 \pm 0,000008$ г/л, в 3-й группе – $0,004 \pm 0,000011$ г/л, в 4-й группе – $0,008 \pm 0,000014$ г/л. Норма= $0,007-0,009$ г/л.

В нашем исследовании определяли изменение активности Liz, одного из показателей неспецифического иммунитета. При первичном обследовании у пациентов 1-й группы активность Liz составила $47,58 \pm 1,47\%$, у пациентов 2-й группы – $53,16 \pm 1,52\%$, у пациентов 3-й группы – $55,38 \pm 1,56\%$, у пациентов 4-й группы – $45,72 \pm 1,41\%$. Через 1 месяц после лечения наблюдалось достоверное снижение активности Liz: у пациентов 1-й группы – $44,62 \pm 1,47\%$, у пациентов 2-й группы – $51,63 \pm 1,54\%$, у пациентов 3-й группы – $52,46 \pm 1,56\%$, у пациентов 4-й группы – $43,17 \pm 1,39\%$. Через 6 месяцев после лечения у пациентов 1-й группы активность Liz составила $45,62 \pm 1,48\%$, у пациентов 2-й группы – $52,48 \pm 1,52\%$, у пациентов 3-й группы – $54,13 \pm 1,53\%$, у пациентов 4-й группы – $44,21 \pm 1,45\%$. Норма= $39,00-45,00\%$ (рис. 2).

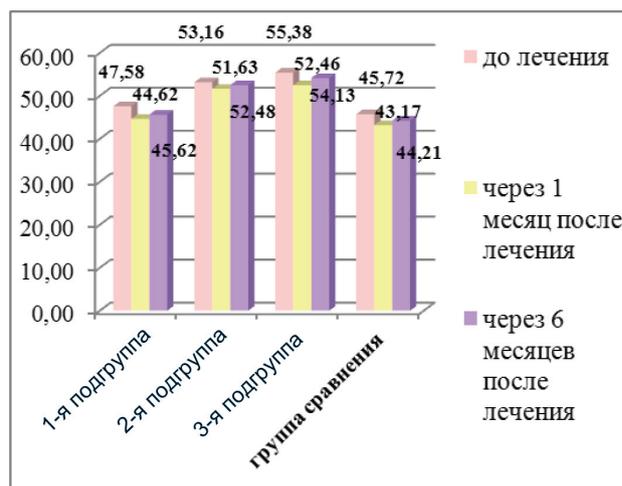


Рис. 2. Динамика активности лизоцима в слюне (%) у обследованных пациентов

При анализе динамики и количества иммуноглобулинов в слюне нами был учтен коэффициент сбалансированности факторов местного иммунитета (Ксб). При первичном обследовании у $61,24\%$ пациентов из 108 человек имели Ксб $\geq 2,1$, что свидетельствовало о снижении защитной функции и нарушении сбалансированности факторов местного иммунитета у данной группы пациентов; в $23,35\%$ случаев пациенты имели Ксб от 1,1 до 2,0 и относились к группе риска по развитию стоматологических заболеваний; у $15,41\%$ пациентов Ксб находился в пределах от 0,1 до 1,0, что свидетельствовало о благоприятном состоянии иммунитета. Через 1 месяц после проведенного лечения наблюдается перераспределение Ксб у обследованных: увеличилась доля больных с Ксб от 1,1 до 2,0, что составило $58,21\%$ случаев, и с Ксб от 0,1 до 1,0 – $31,42\%$ больных, у $10,37\%$ пациентов Ксб $\geq 2,1$. Через 6 месяцев после проведенного лечения доля больных с Ксб от 1,1 до 2,0 составила $54,37\%$ случаев, доля больных с Ксб от 0,1 до 1,0 – $33,12\%$, доля больных с Ксб $\geq 2,1$ – $12,51\%$.

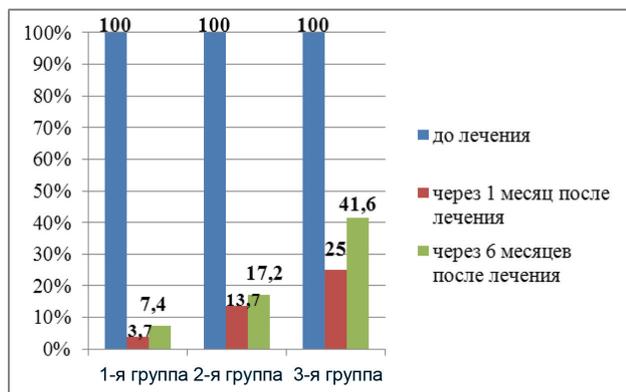


Рис. 3. Частота обнаружения *H. pylori* в желудке у пациентов с заболеваниями СОПР до и после лечения (%)

На фоне комплексного патогенетического лечения эрадикация *H. pylori* в желудке и двенадцатиперстной кишке через 1 месяц после окончания лечения была достигнута у пациентов всех групп, наибольшая – у пациентов 1-й группы со слабой степенью обсемененности *H. pylori*, через 6 месяцев эрадикация *H. pylori* в желудке и двенадцатиперстной кишке была успешной у пациентов всех групп, однако в 41,6% случаев *H. pylori* была обнаружен у пациентов 3-й группы, где степень обсемененности желудка была высокой (рис. 3).

Таким образом, разработанная совместно со стоматологом и гастроэнтерологом схема общего и местного лечения показала свою высокую эффективность. Отсутствие *H. pylori* в желудке наблюдалось через 1 и 6 месяцев после эрадикации у большинства пациентов, что, по данным стандартов диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний, является отличным показателем эффективности терапии.

У лиц со слабой, средней, высокой степенью обсемененности желудка *H. pylori* наблюдается дисбаланс показателей местного иммунитета полости рта: снижение количества IgA, sIgA, IgM на фоне повышения количества IgG, активности Liz, нормализация данных показателей через 1 и 6 месяцев после лечения. При анализе изменения Ксб полости рта выявлены уменьшение числа больных с нарушенной сбалансированностью факторов местного иммунитета через

1 месяц после проведенного лечения в 6 раз, через 6 месяцев после проведенного лечения – в 5 раз, увеличение числа больных с пограничным состоянием местного иммунитета через 1 и 6 месяцев после проведенного лечения в среднем в 2,5 раза, увеличение числа больных с благоприятным состоянием факторов местного иммунитета через 1 и 6 месяцев после проведенного лечения в среднем в 2 раза. Данное исследование свидетельствует о необходимости эрадикации не только желудка, но и полости рта с целью профилактики реинфицирования *H. pylori* и повышения местного иммунитета полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазова Р. А. Эффективность эрадикационной терапии в лечении заболеваний пародонта у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: Дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / Регина Андраниковна Айвазова. – М., 2007. – 144 с.
2. Быков И. М. Показатели гомеостаза и биоценоза полости рта у пациентов со стоматитом зубных рядов / И. М. Быков, Э. А. Дятляр, А. Г. Сирак, Л. В. Акопова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 3 (145). – С. 29–35.
3. Дугина В. В. Применение иммуномодулирующих средств с различной фармакологической направленностью в схеме эрадикации *Helicobacter pylori*. – Н. Новгород: изд-во НГМА, 2011. – 100 с.
4. Клинико-иммунологические и микробиологические параллели в течении хронического генерализованного пародонтита и язвенной болезни желудка / Л. Ю. Орехова, Д. М. Нейзберг, М. Я. Левин, И. Ю. Стюф // Стоматология. – 2006. – № 6. – С. 22–25.
5. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (5-е Московское соглашение) [Электронный ресурс] // XIII съезд НОГР (Москва, 12 марта 2013 г.). – Режим доступа: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/7006>.
6. Шабунина Е. И. Справочник по лабораторной диагностике в педиатрии / Е. И. Шабунина, Л. Г. Комарова, Л. В. Коркоташвили. – Н. Новгород: изд-во Волго-Вятской академии государственной службы, 2004. – 95 с.
7. Histopathology of gastric erosions. Association with etiological factors and chronicity / K. Toljamo, S. Niemelä, A. L. Karvonen et al. // *Helicobacter*. – 2011. – № 16 (6). – P. 444–451.

Поступила 16.05.2016