

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
Ташкентского Государственного  
Стоматологического Института**

**На правах рукописи**

**УДК: 616.31.-002.1-**

**002.828-053.2-08**

**Рузиева Дилфуза Ачилбаевна**

**Совершенствование комплексного лечения острого  
псевдомембранозного стоматита у детей**

14.00.21. - Стоматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

**к. м. н. Даминова Ш.Б.**

Ташкент- 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список сокращений</b>	<b>5</b>
<b>Введение</b>	<b>6-8</b>
<b>Глава I. Обзор литературы.</b>	<b>9-</b>
1.1 Общая характеристика заболеваний слизистых оболочек полости рта у детей (пи грибковых поражениях)	9-12
1.2 Микробиология и иммунология полости рта у детей страдающих острым псевдомембранозным стоматитом.	13-27
1.3 Современные подходы к лечению заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей.	28-
<b>Глава II. Материал и методы исследования.</b>	<b>32-39</b>
2.1. Общая характеристика клинического материала.	30-34
2.2. Характеристика препарата «Kandid» (Фармакологическое действие. Методы применения)	35
2.3. Микробиологические методы исследования.	36-38
<b>Глава III. Результаты собственных исследований.</b>	<b>40-</b>
3.1. Результаты клинических исследований слизистой оболочки полости рта при остром кандидозах у детей.	40
3.2. Состояние микрофлоры полости рта у больных детей с кандидозным стоматитами.	40-44
3.3. Иммунология ротовой жидкости у детей, страдающих острой кандидозом.	52
4.3. Иммунологическая эффективность использования препарата «Kandid» для лечения псевдомембранозного стоматитов у детей.	
<b>Глава IV. Изучение эффективности проводимой терапии.</b>	<b>56</b>
4.1. Оценка клинической эффективности применения «Кандид» при остром кандидозном стоматите у детей.	
4.2. Изучение влияния препарата «Кандид» на показатели микрофлоры слюны у детей больных кандидозным стоматитами.	

4.3. Иммунологическая эффективность использования препарата «Кандид» для лечения кандидозного стоматитов у детей.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- sJgA** - секреторный иммуноглобулин
- ВИЧ** – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
- ВПГ** – вирус простого герпеса
- ГИ** – гигиенический индекс
- ГНЛ** – гелий-неоновый лазер
- ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИРЛ**- интерфероновая реакция лейкоцитов
- ММСИ** – Московский медицинский стоматологический институт
- СПЛ** – стимулятор полупроводниковым лазером
- РМА** - папиллярно-маргинально-альвеолярный
- СОПР** – слизистая оболочка полости рта
- СПИД** – синдром приобретенного иммунодефицита человека
- УЗ** – ультразвуковая терапия
- УЗР** – ультразвуковое распыление
- ФП** – фагоцитарный показатель
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы:**

В последние годы отмечается неуклонный рост числа заболеваний, связанных с нарушением биологического равновесия между макроорганизмом и разнообразными популяциями микробной флоры. Микрофлора полости рта является высокочувствительной индикаторной системой, реагирующей качественными и количественными сдвигами на изменения в состоянии различных органов и систем организма [154]. Проведенными исследованиями показано, что барьерно - защитные механизмы полости рта тесным образом связаны с микрофлорой обитающей в ней. Разновидность и активность микрофлоры зачастую предопределяет патологию полости рта. В настоящее время грибковая инфекции являются одними из самых распространенных и плохо контролируемых [146]. Так известно более 400 видов грибов, вызывающих различные патологические изменения в организме у людей. По данным ВОЗ инфицировано от 90 до 100% населения планеты. Это связано преимущественно с внедрением новых медицинских технологий и значительным увеличением числа больных иммунодефицитом, проявляющегося у детей развитием дисбиотического состояния полости рта [108]. Традиционные методы обработки полости рта, когда используются различные химические вещества как марганцовка, ментол, эликсиры не оказывают выраженного бактериостатического действия, и усугубляет дисбиотическое проявление в связи с чем, ведутся поиски

5

новых препаратов широкого спектра действия. Одним из таких препаратов, отвечающих современным требованиям к лекарственным средствам, применяемых для лечения заболеваний СОПР является препарат «Кандид». «Кандид» - это раствор для обработки

полости рта для орального кандидоза. Международное и химическое название - клотримазол 1-(2 – хлорфенил) дифенилметил,- 1 Н – имидазол. Кандид – это прозрачная бесцветная жидкость в составе которого содержится в 1 мл раствора 0,01 гр клотримазола, вспомогательные вещества: пропиленгликоль, глицерин. Клотримазол является противогрибковым средством широкого спектра действия из групп производных имидазола.

**Цель исследования:** Изучить эффективность препарата «Кандид» при остром псевдомембранозном стоматите у детей.

**Задачи исследования:**

1. Изучить состояние неспецифических факторов защиты полости рта при различных стадиях течения острого псевдомембранозный стоматиту детей в динамике лечения препаратом Кандид и сравнить с традиционным методом лечения.

2 Провести сравнительную оценку действия препарата «Кандид» на количественные и качественные показатели микрофлоры полости рта при лечении больных с острым псевдомембранозном стоматит.

**Научная новизна исследования:**

Изучено действие препарата «Кандид» на микрофлору полости рта при острого кандидозном стоматитах у детей.

Выявлено действие препарата на локальный иммунитет полости рта.

На основании клинико-лабораторных и бактериологических исследований разработан метод применения препарата «Кандид» при лечении острого псевдомембранозный стоматит у детей.

Установлено существование прямых и обратных связей между количественными параметрами микробиоциноза и иммунологическими показателями полости рта у детей, страдающих псевдомембранозным стоматитом до и после лечения препаратом «Кандид»

### **Научная и практическая значимость исследования:**

На основании клинических, микробиологических, бактериологических и иммунологических исследований выявлены качественные и количественные сдвиги в составе микрофлоры полости рта, а также в системе местного иммунитета при кандидозах у детей. Выявлено, что традиционное лечение кандидозов не способствует окончательной ликвидации выявленных сдвигов в иммунном и микробном равновесии полости рта, являющей причиной рецидивов и хронизации заболевания

Разработан метод применения препарата «Кандид» для лечения псевдомембранозного стоматитов у детей.

Экономическая эффективность лечения препаратом «Кандид» в сравнении с традиционным методом заключается в сокращении длительности лечения на 3-4 дня при монотерапии препаратом «Кандид».

## **ГЛАВА I.**

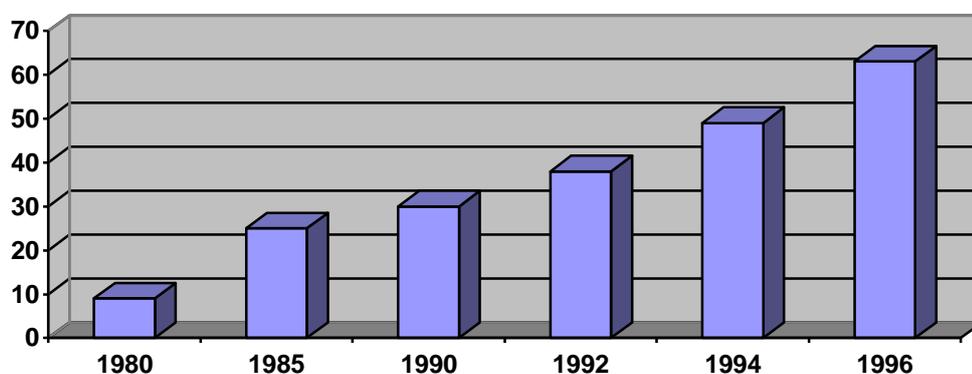
### **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

#### **1.1. Общая характеристика заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей**

Грибковая инфекция за последние 20 лет резко возросла. Это связано преимущественно с внедрением новых медицинских технологий и значительным увеличением числа пациентов с иммунодефицитом. По

данным отечественных, зарубежных авторов и ученых стран СНГ спектр микозов быстро расширяется. Так в настоящее время известно более 400 видов грибов, вызывающих заболевание у человека [87,95]. Если ранее регистрировали главным образом легкие случаи кандидоза, преимущественно молочница у детей, то сейчас значительно распространены тяжелые висцеральные и генерализованные формы. Это соответствует мнению некоторых зарубежных авторов [166,171,182,183], которые еще в 1953 году рассматривали кандидоз как болезнь будущего.

### **Заболеваемость кандидозом в разные годы (%).**



По мнению авторов [18, 69, 139, 143] самым распространенным микотическим осложнением является кандидоз. Частота только системного кандидоза у лиц с различными вариантами острого лейкоза, в отдельных клиниках достигает 11%, у больных с гематосаркомами – 1% (15). В первую очередь и наибольшей частотой поражается слизистая оболочка полости рта и пищевода.

Из всех заболеваний СОПР на долю кандидоза приходится 1/3 заболеваний [129, 159,160, 162]. Известно, что кандидоз развивается на фоне определенных физиологических изменений организма человека различных патологических состояний, а также как следствие неблагоприятных воздействий (длительное применение цитостатиков, антибиотиков, гормональных препаратов).

При ретроспективном анализе частота распространенности кандидоза СОПР выявляется резкое увеличение его доли среди других нозологий.

Кандидоз – заболевание, вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*, которые из условно-патогенных при ослаблении иммунной системы макроорганизма превращаются в патогенные микроорганизмы [95]. Они образуют псевдомицелии – нити из удлиненных клеток. Они относятся к несовершенным грибам – дейтеромицетам, которые составляют самостоятельный род, насчитывающий более 80 видов. В медицине чаще встречаются *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis*, *C.crusei* и другие [92, 93].

Все этиологические факторы делятся на эндогенные и экзогенные.

К экзогенным факторам относятся местные факторы:

- прорезывание молочных зубов, нарушение целостности СОПР, химические ожоги мышьяковистой пастой, формалином, резорцином [95, 159].

К эндогенным факторам относятся:

-нарушение обмена веществ, гиповитаминозы, острые и хронические инфекционные и неинфекционные тяжелые заболевания, заболевания женских половых органов. Особенно подвержены кандидозу дети. Могут развиваться «компрессные» кандидозы при перегревании грудных детей, ношении тесной прилегающей одежды, тесных ночных пижам, повышенная влажность и температура приводят к мацерации кожных покровов и развитию кандидоза [31, 32, 76, 147].

Грибы рода *Candida* в основном попадают в организм человека с предметов домашнего обихода, посуды, игрушек, с пищей. Источником инфекции у детей в родильных домах является медицинский персонал, оборудование, пеленки, клеенки, соски, иглы, шприцы, катетеры. В 56,4% случаев источником заражения являются матери с влагалищным кандидоносительством или урогенным кандидозом, наблюдающимся у

25% рожениц. Позднее инфицирование новорожденного от матери осуществляется со слизистой оболочки полости рта, с кожи соска и рук [59, 95, 148].

Внутрибольничной и ВИЧ-ассоциированной инфекцией является, как правило кандидоз полости рта. По данным литературы [138] 84% этиологии современного кандидоза приходится на вид *C.albicans*, 9% - на *C.parapsilosis*, по 2% - на *C.tropicalis* и *C.krusei*, 1% - на *C.clabrata*. лидирующая триада чувствительных к современным антимикотикам видов *C.albicans*, *C.parapsilosis* и *C.tropicalis* составила более 95% кандидоза всех локализаций.

Нерациональное длительное применение лекарственных препаратов может изменить видовой состав нормальной микрофлоры, что приводит к угнетению жизнедеятельности микробов, отстерилизовывает слизистую оболочку полости рта и кишечника, ослабляется иммунная система человека, тем самым освобождая грибы рода кандиды.

В патогенезе кандидоза основная роль отводится несостоятельности клеточного иммунитета – нарушение функции Т-лимфоцитов, взаимодействию Т и В-лимфоцитов, а также нарушению фагоцитарной активности нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов. При хронической кандидозной инфекции идет нарастание титра аутоантител, что является одним из важнейших звеньев в сложной цепи иммунологических нарушений в состоянии макроорганизма [138, 149]. За счет длительной сенсибилизации продуктами жизнедеятельности грибов кандиды повреждаются клетки и ткани организма – аутоиммунный ответ. При хронических и тяжелых формах кандидоза повышен уровень антител крови и иммуноглобулинов, в частности Ig G. Антитела задерживают филоментацию гриба кандиды и подготавливают последующее внутриклеточное уничтожение.

В своих работах Волосевич Л.И. и Шеремет З.А. 1991г [36] отмечают, что развитие кандидоза СОПР зависит от функционального

состояния механизмов специфической и неспецифической защиты макроорганизма. Важная роль принадлежит степени патогенности грибов рода *Candida*. Главную роль при этом играют факторы агрессии возбудителя.

Существует 5 уровней взаимодействия между грибами и клетками организма, обусловленных тяжестью иммунодефицита:

1. расположение гриба на поверхности эпителия кожи и слизистой оболочки полости рта без нарушения клеток проникновения гриба вглубь тканей;
2. повреждение эпителия грибом с развитием клеточных реакций, протекающих на поверхности кожи и слизистых оболочек;
3. проникновение гриба сквозь эпителий и взаимодействие его с макрофагами и нейтрофилами тканей;
4. взаимодействие гриба с клетками печени, селезенки и других органов с образованием эпителиоидно-клеточных гранулем;
5. проникновение возбудителя в кровь и развитие кандидемии или кандидонемии с множественными очагами поражения в головном мозге, сердце, почках и других органах.

Острый поверхностный кандидоз «молочница» начинается бессимптомно. Позднее дети становятся беспокойными, плохо спят. При приёме пищи отмечаются чувство жжения, боль. Регионарные лимфотические узлы увеличены, болезненны. Температура субфебрильная. На слизистой оболочке полости рта обнаруживаются группы перламутрово-белых пятнышек, постепенно увеличивающихся и, сливаясь между собой, образуют белую пленку, возвышающуюся над уровнем слизистой оболочки и напоминающую свернувшееся молоко. Налет может изменяться в цвете, становиться желтоватым, грязно-серым. Гриб вначале развивается на поверхности СОПР и поэтому легко снимается тампоном, вскоре проникает в поверхностные, а затем и глубокие слои эпителия. Такой налёт снимается с трудом, а при насильственном отторжении

пленки обнажается кровоточащая эрозивная поверхность. Гриб может распространяться из полости рта на дыхательные пути и пищеварительный тракт. Распространение грибов контактно, гематогенным или лимфогенным путем приводит к генерализованному кандидомикозу, при котором поражаются практически все органы и системы организма ребенка.

## **1.2. Микробиология и иммунология полости рта у детей, страдающих острым псевдомембранозном стоматит .**

Общепринятое положение о том, что болезнь легче предупредить, чем лечить, остается актуальным в новых экономических условиях. Большой экономический эффект можно получить, если профилактика болезней и в том числе стоматологических начинается с детского возраста. Однако в связи с переходом Республики Узбекистан к рыночным отношениям стоматологическая помощь детям оказалась в худшем положении. Как известно, она всегда находилась на бюджетном финансировании, причем и в до перестроечном периоде на нее также не хватало средств, а в наши дни ситуация еще больше усугубилась [6, 112].

Человек и окружающая среда представляют единую экологическую систему, находящуюся в состоянии биологического равновесия. Микробы симбионты, входящие в состав экосистемы макроорганизма, не только формируют нормальный состав микрофлоры ребенка, но и принимают самое непосредственное участие в регуляции многих физиологических реакций и процессов для поддержания гомеостаза [32, 37, 39].

С современных позиций нормальную микрофлору ребенка рассматривают как совокупность микробиоценозов различных частей тела. Нормофлора включает в себя сотни разнообразных видов с общим численным составом более  $10^{14}$  клеток, которые способны формировать стабильную структуру микробного пейзажа, причем качественный (видовой) и количественный их состав зависит от локализации [59, 83, 99].

При этом, совокупность микробиоценозов макроорганизма обозначается как нормобиоценоз, или зубиоз, хотя в последнее время более часто отдают предпочтение термину микроэкология, представляющему собой более емкое понятие, поскольку включает в себе не только данные о качественном и количественном равновесии разнообразных популяции микробной флоры отдельных органов и систем

макроорганизма, но и их биохимическом, метаболическом и иммунологическом состоянии [46, 78, 153].

Однако, необходимо помнить, что при превышении пороговой величины воздействующих на организм экзо- и эндогенных факторов микробиоценозы выходят из состояния биологического равновесия, что, в свою очередь, сопровождается возникновением микроэкологических и иммунных нарушений. Это в свою очередь приводит к доминированию в биотопе потенциально патогенных микробов, усилению генетического обмена и формированию измененных клонов, нередко включающие гены, детерминирующие адгезивные, цитотоксические свойства бактерий [23, 141, 153].

Исследованиями последних лет показывают, что эти процессы могут привести с серьезным последствием, как функционального, так и структурного характера, то есть к возникновению дисбактериоза [23, 153].

В свою очередь, дисбактериоз может формироваться за счет непосредственного экопатогенного влияния на микрофлору ребенка с одновременными нарушениями в факторах иммунологического аспекта [113, 141].

Больше того доказано, что при этом происходит видовой отбор микроорганизмов, а также изменения внутри биологического вида за счет выживания в среде обитания более устойчивых штаммов, способных вызывать или поддерживать заболевания [113, 141].

Микробиологические исследования, проведенные в последние десятилетия, показывают, что доминирующее место как по разнообразию обитающих в полости рта видов, так и по количеству занимают бактерии. Так, по данным различных исследователей число видов бактерий в этой экологической нише у детей составляет от 120 до 200. Количество бактерий полости рта по числу видов и по содержанию в единице материала конкурирует с желудочно-кишечным трактом. Содержание микроорганизмов в слюне (ротовой жидкости) составляет от 4 млн до 5

млрд КОЕ / мл, в зубном налете (бляшке) она еще выше и составляет от 10 до 100 млрд в грамм материала [23, 33,81, 113, 117, 141].

По данным разных исследователей на долю анаэробных и микроаэрофильной флоры полости рта у детей приходится от 60 до 80 % микробного пейзажа. Оставшуюся часть составляют факультативные виды: стафилококки, стрептококки, энтеробактерии, нейссерии, ацинетобактерии и другие [118, 191, 196, 203].

По результатам исследований под руководством академика Н.Н.Бажанова (1985), профессора И.И.Олейника (1990), проведенных с использованием техники анаэробного культивирования, установлено, что на долю *Staph. aureus* приходится не более 15 процентов всех штаммов, выделенных при воспалении слизистой полости рта, еще реже выделяли коагулазонегативные штаммы стафилококков: *St.epidermidis*, *St.saprophyticus*.

В то же время выделение стрептококков (*Str.pyogenes*, *Str.faecalis*, *Str.viridans*) при воспалительных процессах в слизистой полости рта несколько превышает 20-30 процентов. Хотя при этом необходимо учесть отдельно частоту выделения микроаэрофильных стрептококков полости рта у детей, которые занимают как бы промежуточное положение между анаэробами и аэробами [172, 176, 186].

Следует особо учесть, что микроаэрофильные стрептококки: *Str.sanguis*, *Str.salivarius*, *Str.mitis*, *Str.mutans*, *Str.millari* довольно часто обнаруживаются в патологическом материале при воспалительных заболеваниях полости рта у детей, особенно при периодонтитах, абсцессах, флегмоне и др [172,176,186].

Общеизвестно, родовые пути матери нестерильны и во время рождения ребенок получает находящуюся там микрофлору. Однако далеко не все виды материнского организма колонизируют полость рта новорожденного, что определяется особенностями его генотипа и физиологии. Через 6-8 часов после рождения наблюдается быстрое

увеличение количество бактерий в полости рта. В этот период, как правило, определяются различные аэробные и факультативно-анаэробные виды: нейссерии, сарцины, лактобактерии, стрептококки, стафилококки, коринебактерии и др. [107, 208].

Вместе с тем максимального разнообразия микрофлора полости рта достигает в возрасте 2-4 месяца жизни. В этом случае из полости рта высеваются: нейссерии, стрептококки, включая *Str.salivarius*, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. В складках и криптах слизистой появляются облигатные анаэробы – это вейлонеллы и некоторые фузобактерии [107, 108, 121].

Важным этапом в динамике формирования микробиоценоза полости рта является период прорезывания зубов. Зубы создают условия для роста облигатно-анаэробных видов и бактерий, обладающих высокими адгезивными способностями по отношению к эмали это стрептококки (*Str.mutans*, *sanguis*, актиномицеты). У детей дошкольного возраста микрофлора слизистой полости рта и десневого желобка напоминает микрофлору взрослых и включает бифидобактерии, пептострептококки, фузобактерии и спираиллы. При этом у большинства детей, как правило, отсутствуют представители группы бактероидов, спирохет, а также простейшие [107, 108, 121].

Примечателен факт взаимодействия нормальной микрофлоры с иммунной системой ребенка, что подтверждается обнаружением антител ко многим видам микробов. Поскольку эти данные приходятся в основном на возрастные группы старше 1 года, что совпадает с временем прорезывания зубов, нам представляется вероятным, что это взаимодействия связано и воспалительной реакцией в десне во время прорезывания [13, 54, 146].

Многими исследованиями установлено, что в слюне находятся важнейшие молекулярные: лизоцим, лактоферрин, лактопероксидаза и другие ферменты и клеточные факторы неспецифической резистентности

организма. Защитная активность различных веществ слюны связана как с их непосредственным действием на микробы, так и торможением адгезии и эмали зуба или эпителию слизистой оболочки [19, 40].

Доказано, что лизоцим – фермент N-ацетил-мурамил-гидролаза, активный в слабо кислой и нейтральной среде. Вызывает гидролиз гликозидной связи в молекуле пептидогликана клеточной стенки бактерий. Она продуцируется лимфоцитами, гранулоцитами, макрофагами, а также некоторыми видами бактерий [19, 94, 104].

В то же время, клеточные факторы неспецифической резистентности – макрофаги и микрофаги (гранулоциты) – осуществляют фагоцитарную функцию на поверхности слизистой, в десневом желобке и подслизистом слое. Однако, у детей из-за гипотонической среды ротовой жидкости активная роль лейкоцитов существенно ограничивается, часто наблюдается картина «незавершенного фагоцитоза». По всей видимости, возможно, что такой механизм биологически оправдан с точки зрения поддержания равновесия с резидентной флорой или стимуляции и антиген презентирющей функции макрофагов в иммунном ответе [14, 28, 88, 135].

Интересно отметить, что активный контакт с окружающей средой, осуществляется нашим организмом через полость рта, в частности попадание самых разнообразных антигенов, обуславливает то, что она является «театром» действия различных аффлекторных и эффекторных механизмов иммунной системы человека. Установлено, что на уровне слизистой оболочки, подслизистого слоя полости рта и лимфоидного аппарата челюстно-лицевой области в той или иной степени реализуются все важнейшие функции иммунной системы [25, 53].

Несомненно, особо важную роль в этом процессе играют секреторные IgA (sIgA), концентрация которых в слюне в 1000 раз превышает концентрацию их в сыворотке крови. sIgA представляет собой димерную или тримерную макромолекулу, защищенную от действия протеолитических ферментов слюны секреторным компонентом

гликопротеиновой природы. В связи с этими особенностями длительное время sIgA считался единственным противовирусным и антибактериальным фактором слюны. Однако в последнее время установлено, что IgM, IgG также могут сохранять свою активность в слюне, хотя их концентрация ниже, чем sIgA [61, 122, 155].

Иммунологическими исследованиями установлено, что изменения описанных систем защиты выявляются уже в первые дни развития оппортунистических инфекций в слизистой оболочке полости рта, а подчас и предшествуют клиническим проявлениям болезни. Это дает основание рассматривать дефекты неспецифической резистентности и иммунологической реактивности, как пусковой фактор острых воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта [91, 192].

Как отмечает Лое Н [192] наиболее частой причиной ослабления резистентности человека к инфекции считают дефект функции фагоцитов. Оказалось, что недостаточности клеточного звена защиты активизируются дрожжеподобные грибы, некоторые бациллы, стрептококки, актиномицеты, простейшие, полости рта видимо численность популяции их контролируются этими механизмами.

Лое Н [192] также отмечает, что дефицит лизоцима сопровождается активацией грампозитивных облигатно- и факультативно анаэробных бактерий: пептострептококки, актиномицеты, стафилококки, стрептококки, пептидогликановый герпес которых разрушается при достаточной активности этого фермента.

Таким образом, необходимо признать, что характер развивающихся местных нарушений в фокусе воспаления зависит также и от вида активизирующихся микробов оппортунистов, широты и возможности реализации их патогенных свойств. Это определяет необходимость рассмотрения отдельных родов и видов оральной флоры, их факторов патогенности в развитии острых и хронических воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Следует отметить, что среди огромного многообразия инфекции, характерных для людей, особое место занимают инфекции, вызываемые бактериями, вирусами и грибами. Среди бактериальных инфекций протекающие, как правило с поражением слизистой полости рта это: дифтерия, туберкулез, скарлатина, сифилис, в то же время среди вирусных инфекций сюда можно отнести вирусы ветряной оспы, гриппа, кори, герпеса и другие, и наиболее часто особенно у детей отмечается грибковые поражения – кандидозы.

Однако на фоне существующих неинфекционных заболеваний, ВИЧ инфекций и СПИДа возрастает носительство видов *Candida*, отличны от *C.albicans*, причем иногда - более чем два раза. Тенденция к снижению удельного веса *C.albicans* в составе оральной флоры отмечалась в 1990-е годы [138].

Заражение человека грибами кандиды, как правило, бывает экзогенным и эндогенным путем, новорожденные дети заражаются чаще всего от матерей. В этих случаях инфицирование микроорганизмами, заселяющими родовые пути матери (особенно у больных кандидозом влагалища), может, происходит в процессе родов, но чаще обуславливается передачей через руки матери и обслуживающего персонала.

Наблюдения показали, что основным источником при молочнице новорожденных является полость рта матери и медицинские сестры роддомов [49].

Согласно последним данным статистики, кандидоз полости рта встречается у 5% новорожденных и почти у 10% грудных младенцев. У здоровых взрослых людей это довольно редкое заболевание, встречающееся почти исключительно у предрасположенных субъектов. У пожилых людей распространенность кандидоза полости рта в силу разных причин опять приближается к 10%, хотя у постоянных носителей протезов она возрастает до 60% [62].

Микологические исследования последних лет свидетельствуют, что вероятность носительства *Candida* в полости рта изменяется с возрастом. *Candida* – могут обнаруживаться в полости рта у более чем 90% новорожденных (по сообщениям зарубежных авторов, у 45% здоровых новорожденных). У детей старше этого возраста носительство встречается реже, чем у взрослых и не превышает 45-65%. К 10 годам частота его достигает таковой у взрослых (у здоровых – 30-45%) . К 80 годам содержание *Candida* в полости рта резко возрастает [138].

По данным Романюк Ф.П., Чистяковой А.И., Бубнова Л.Н. [75] носительство *Candida* в полости рта в 40-60-е годы XX века составляло в среднем 40-50%, и в то же время к 90 годам она составила в среднем 60-70% во всей популяции.

К кандидной колонизации предрасположены лица с заболеваниями полости рта, расстройствами саливации [71] или другими нарушениями оральной экосистемы. Прежде всего это кариес и периодонтиты . Кандидная колонизация полости рта достоверно повышается также при сахарном диабете до 67%, синдроме Дауна до 69%, красном плоском лишае и лейкоплакии до 76-82% соответственно, болезни Шегрена, химиотерапии опухолей, ВИЧ инфекции и СПИДе до 72-84% [13, 91, 138], в этом числе с эксфолиативным хейлитом и других состояниях. При ВИЧ-инфекции носительство имеет персистирующий характер.

Однако следует заметить, что процент колонизации существенно возрастает у пожилых пациентов, носящих зубные протезы (около 60%) использующих протезы [80] причем наиболее часто грибы выделяют с поверхности протеза. Больше того, что самое интересное так это то, что колонизация с большой вероятностью происходит у тех лиц, которые не соблюдают правила гигиены полости рта, оставляют протезы во рту на ночь и не стерилизуют их.

Кроме того, в последние годы доказано что кандидозоносительство может быть связано с группой крови, так согласно данным [7, 15, 69] она чаще встречается у людей с первой (0) группой крови.

Немаловажное значение имеет высказывание ряда ученых [138] утверждающих, что использование антибиотиков, особенно препаратами широкого спектра и их комбинациями, приводит к повышению кандидной колонизации в среднем на 20% [203] и рассматривается как фактор, в наибольшей степени способствующий развитию кандидоза полости рта у взрослых. В связи с этими фактами, антибиотикотерапия в немалой степени обуславливает включение кандидоза полости рта в число внутрибольничных инфекций.

В то же время, многие микологи считают, что кандидозы полости рта чаще всего встречаются у лиц с иммунодефицитными состояниями, видимо это традиционно для оппортунистических инфекции перечень состояний – ВИЧ инфекция и СПИД и другие онкологические заболевания с их радио и химиотерапии, лечение кортикостероидными гормонами, в том числе их ингаляционными формами, а также сильное истощение при плохом питании.

Статистика показывает, что кандидоз полости рта встречается у одной трети ВИЧ инфицированных и более чем у 90% больных СПИДом. Ксеростомия от применения ряда препаратов считается не менее значимым, чем сниженное количество CD<sub>4</sub>+лимфоцитов, фактором, предрасполагающим к кандидозу при СПИДе.

Видимо вполне оправдано, считать кандидоз полости рта ВИЧ ассоциированным заболеванием, в классификации ВИЧ инфекции кандидоз полости рта, в том числе и ранее леченый, отнесен к категории В, хотя в предыдущей классификации персистирующий более 2 мес. кандидоз полости рта рассматривался в категории Д [138].

Практически установлено, что начальным событием в развитии кандидной колонизации или инфекции считается адгезия грибковой клетки

к какой либо поверхности в полости рта. Попадая в полость рта, клетка любого микроба оказывается в сложной экосистеме, среде обитания неоднородной и зависящей от влияния разных факторов.

Согласно гистологическим данным, полость рта имеет разные типы эпителия, выстилающие поверхность десен, языка, щек или неба, зубы, зубные протезы, требуют разных способностей в адгезии к ним. Кроме того, в различных участках полости рта поддерживаются разные кислотность, окислительно - восстановительный потенциал, содержание кислорода, углекислоты и питательных веществ. По-видимому, эти факторы создают условия для заселения разных участков полости теми микробными ассоциациями, для которых эти условия наиболее приемлемы [98]. При этом взаимодействие кандиды с другими микробами оральной экосистемы может быть как полезно, так и губительно для первых [138].

Интересно отметить, что коагрегация вместе с другими микробами полости рта, *Enterobacterium* и *Actinomyces*, *Streptococcus* и другие в присутствии слюны считается одним из факторов, влияющих на адгезию *C.albicans*. Это определяется количеством и составом бактериальной флоры, могущей как существенно ухудшать кандидную адгезию [138], так и способствовать образованию биопленки. Экспрессия кандидных адгезинов к слизистой и бактериям происходит, по-видимому, одновременно.

Доказано, что микробы могут расщеплять вещества макроорганизма с помощью своих ферментов, тем самым помогая другим микробам, таких ферментов не имеющим. Установлено, что кандиды устойчивы к действию гидрооксидакальция, что, наряду со способностью к выживанию вместе с некоторыми бактериями, может объяснять их выделения при хроническом периодонтите [138].

Антогонистическое влияние бактерий включает конкуренцию за рецепторов адгезии и питательные вещества, создание неблагоприятной среды обитания за счет продуктов собственной жизнедеятельности,

выработки микробоцидных веществ. Предполагается, что некоторые бактерии сдерживают рост кандиды, вырабатывая фунгицидные вещества, к которым, в частности, относятся перекись водорода и нитрит. В настоящее время установлен примерный состав оральной флоры, подавляющей рост кандиды [138].

Лечебный опыт показывает, что использование антибактериальных препаратов приводит к быстрой смене количественного и качественного состава микрофлоры полости рта с преобладанием некоторых видов микробов, в том числе грибов кандиды [106]. Лишаясь конкурентов и антогонистов, грибы получают возможность адгезии, ускоренного роста и колонизации.

Известно, что адгезия кандиды к слизистой оболочке полости рта осуществляется сложными лиганд-рецепторными взаимодействиями. Как правило, способствуют адгезии некоторые белки слюны, а также действие нейраминидазы [138].

Состоявшаяся адгезия еще не является гарантией будущей колонизации. Для того, чтобы завоевать экосистему полости рта клеткам гриба надо выжить и размножиться. Этому способствуют и препятствуют разные факторы.

Микологами установлено, что полость рта с ее приятно низкой кислотностью и регулярным снабжением легкоусвояемыми сахарами представляет подходящую среду обитания для грибов. Кислая среда обеспечивает существование, а при достатке углеводов – и быстрое размножение в дрожжевой фазе, а также активность протеиназ, разрушающих защитные факторы макроорганизма. Активность протеолитических ферментов кандиды при кандидозе полости рта достоверно выше, чем у здоровых [138]. Временный дефицит глюкозы способствует образованию мицелиальной фазы и адгезии, а в присутствии глюкозы стимулируется образование биопленки. Некоторые сахара

способствуют выживанию грибковых клеток под действием микробицидных факторов.

Известные микологи Kindelan S.A., 1998; Ener B., 1992; McCarthy G.M., 1992; указывают что слюна, помимо своих физико-химических свойств и содержащихся в ней антимикробных факторов, оказывает противогрибковое действие механического характера. Во первых, со слюной удаляются не успевшие закрепиться на поверхности клетки кандиды. Во вторых, обтекая твердые поверхности полости рта, слюна препятствует адгезии к ним. В третьих, со слюной удаляются остатки питательных веществ, особенно углеводы. По всей видимости, этими свойствами слюны и объясняется то, что гипосаливация и ксеростомия способствуют кандидной колонизации. Кроме того, имеются данные, лица с ксеростомией склонны к употреблению богатой углеводами пищи.

Общеизвестно, что микробицидные факторы, содержащиеся в слюне делят на специфические и неспецифические. Основным специфическим фактором служит секреторный иммуноглобулин А (s-IgA), вырабатываемый строго против антигенов кандиды, при контакте макроорганизма с ними. Неспецифические факторы вырабатываются постоянно против многих микробов. Такими факторами являются муцины, лактоферрин, лизоцим, пероксидаза и др.

Интересно отметить, что десневые щели омываются не слюной, а десневой жидкостью, которая по составу близка к плазме крови. В десневой жидкости находятся иммуноглобулины классов А, М и G, компоненты комплемента, трансферрин. Клеточные элементы в основном представлены полиморфноядерными лейкоцитами (90%), также синтезирующими пероксидазу и лизоцим, среди мононуклеаров преобладают В лимфоциты. Десневая жидкость в меньшей степени стимулирует активность своих нейтрофилов, чем слюна [52, 57, 65].

Один из известных иммунологов Challacombe S.J., 1994; отмечает, что в настоящее время sIgA рассматривается как один из ключевых

факторов противостоящих микробной колонизации в полости рта. При этом, одним из основных механизмов действия его является препятствие адгезии грибковых клеток за счет связывания с адгезинами. Эффект пропадает при добавлении в среду маннозы или анти JgA.

К эффектам sIgA относят также подавление герминации *C.albicans*, причем в клеточной стенке грибов содержатся факторы, препятствующих действию sIgA . Сывороточный IgA не оказывает такого действия.

Существует мнение, что sIgA эффективен преимущественно в борьбе с кандидной колонизацией, на ранних стадиях в острых формах кандидоза полости рта. Однако, несмотря на то, что секреторный компонент предохраняет sIgA от разрушения микробами, *C.albicans* и *C.tropicalis* могут лизировать sIgA. При кандидной инфекции, особенно в ее хронической стадии, в борьбу с микробами активнее включаются клеточные факторы, фагоциты и Т-лимфоциты [106, 138].

Большинство исследователей считают, что нейтрофилы полости рта в большей степени способны к фагоцитозу, опосредованному альтернативным путем активации комплемента. Хотя, есть данные о том, что sIgA может оказывать негативное действие на этот процесс, закрывая грибковые рецепторы [65].

Kurnatowski P., Kurnatowska A.J., 1999г (189) отмечают, что при кандидозе полости рта происходит снижение содержания sIgA числа и функции Т-лимфоцита. Повышение sIgA коррелирует со степенью колонизации отмечается при ВИЧ инфекции и наиболее выражено при СПИДе. Среди факторов, ослабляющих фагоцитоз кандида при кандидозе полости рта, было отмечено действие фтора, содержащегося во многих зубных пастах [106].

Таким образом, инфекцию, т.е. кандидоз полости рта, обычно понимают как этап процесса, следующий за колонизацией и представляющий собой инвазию, внедрение клетки гриба в ткань макроорганизма. Глубина инвазии может быть разной, от минимальной,

наблюдающийся в большинстве случаев и ограниченной слоями эпителия, до выраженной, достигающий подслизистой и мышечной оболочек [138].

Следует заметить, что в настоящее время ведущие ученые стоматологии многих стран совместно с микологами, фармакологами разрабатывают специальные средства для профилактики кандидоза и других заболеваний полости рта у детей и у предрасположенных лиц. К таковым можно отнести лак миконазола для зубных протезов, действующий на грибы и бактерии. Для больных страдающих гипосаливацией предложены и используются специальные гели, разрабатывается искусственная слюна, содержащая гистатины. Изучается возможность использования бактерии-пробиотиков, составляющих нормальную экосистему полости рта [106, 138].

### **1.3. Современные подходы к лечению заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей.**

#### **1.3.1. Лечение кандидоза полости рта.**

Лечение кандидоза требует индивидуального подхода к каждому случаю, так как обычно кандидоз развивается как вторичное заболевание, вызванное снижением иммунологической защиты, которое может быть обусловлено разными причинами.

Все лечение делится на общее и местное. Назначается диета с исключением сладостей и ограничением углеводов, богатая витаминами и белками. При легкой степени применяется местное ошелачивание, которое является препятствием для вегетации грибов, в виде орошения и промывания полости рта 1-2% гидрокарбонатом натрия. Рационально использовать присыпку нистатина [87].

Лещенко.Г.Н., 1985[93] считает, что для лечения поверхностных форм эффективны анилиновые красители 1-2% водные и спиртовые растворы метиленового синего, бриллиантового зеленого, 0,25% раствор нитрата серебра, раствор Люголя, фукорцин (жидкость Каstellани), нистатиновая, левориновая, декаминовая мази.

Исходя из несостоятельности иммунной системы Кашкин П.Н., Шеклаков Н.Д. [72] рекомендуют кандидозную вакцину: моновалентная, поливалентная и аутовакцина. С этой же целью в арсенале лечебных средств могут найти место пиримидиновые производные – пентоксил 0,2 г 3 раза в день в течение 3 недель, метилурацил 0,5 x 3 раза в день, курс лечения 3-4 недели. Препараты стимулируют выработку антител, фагоцитарную активность, активизируют лейкопоз, повышают содержание гамма-глобулина в сыворотке крови, повышают регенеративную способность тканей.

Лукиных Л.М, 2000 [95] предлагает гамма-глобулин, гистоглобулин по 2 мл 2 раза в неделю на курс 7-10 инъекций. Через 2-3 месяца курс лечения повторяется. Т-активин по 40 мкг в сутки подкожно или внутримышечно. Курс лечения 7-10 дней.

Кемонтон 0,2 - 3 раза в день в течение 14 дней. Либо диуцифон 0,1 – 2 раза в день в течение 6 дней. Проводят 2-3 таких курса с интервалом 1-3 дня под контролем биохимических и иммунологических показателей крови.

Левамизол (декарис) по 150 мг 1 раз в день в течение 3 дней, проводят 2 курса с интервалом 3-6 дней. Спустя 2-3 месяца курс лечения повторить [69].

А.В.Шумский, М.М.Пожарицкая, Е.В.Юрченко, 1996 [163] предлагают противогрибковую иммуномодулирующую лимфотропную терапию. При этом леворин вводят в горизонтальном положении пациентов подкожно в среднюю треть голени после предварительной инъекции лидазы, после чего на бедро на 2-2,5 подкладывают манжету и

создают давление до 45-50 мм.рт.ст. В подчелюстные и подбородочные лимфатические узлы вводят иммунокорректор тимоген. Курс лечения включал 5-6 курсов. После лечения нормализовалось состояние СОПР, резко снизилась обсемененность слизистой оболочки дрожжевыми клетками, в смешанной слюне уменьшилось содержание веществ со средней молекулярной массой, нормализовались клеточные и гуморальные иммунологические показатели.

Лукиных и соавторы, 2000 [84, 95] рекомендуют полиеновые антибиотики – нистатин, леворин по 500 тыс. ЕД 4-8 раз в день, таким образом суточная доза 2-4 млн ЕД препарата, на курс лечения 56 млн ЕД в течение 14 дней. Желательно таблетку разжевать и всасывать, так как в ЖКТ полиеновые антибиотики плохо всасываются. Регресс клинических симптомов наблюдается на 5-6 день: уменьшается гиперемия, отек, разрыхление СОПР, наблюдается эпителизация эрозии. В случае неэффективности нистатина и леворина [157] рекомендуют амфотерицин В. Доза устанавливается индивидуально из расчета 100-250 ед/кг, постепенно дозу можно повысить до 400-500 ед/кг в/в капельно, на курс 20-25 вливаний.

Глазкова Л.К.[69] считает – амфоглюкалин обладает аналогичным действием, курс 14 дней по 600 тыс. ЕД до 1 млн ЕД в сутки. Канестен 60 мг/кг массы, курс лечения 10-14 дней.

Ильин И.И [69] предлагает демикаиновую карамель 0,00015 г по 1 карамельке 6-8 раз в сутки курс 14 дней. Низорал по 2 таблетки в сутки, курс 10 дней, ламизил 250 мг в сутки, курс 2 недели, дифлюкан 100 мг 1 раз в сутки курс 7-14 дней.

Поливитамины с микроэлементами [9] по 2-3 драже в день в течение 1 месяца. Витамины группы В – В2, -В6, С, РР и другие. Витамин В2 (рибофлавин) обладает некоторым противогрибковым действием, регулирует окислительно-восстановительные процессы, принимает участие в процессах углеводного, белкового и жирового обмена.

Ряд авторов (16, 17, 76) рекомендуют, как общеукрепляющее и гипосенсибилизирующее применять препараты кальция (глюконат кальция, глицерофосфат кальция, лактат кальция) по 0,5 г 3 раза в сутки в течение 1 месяца.

Препараты пантотеновой кислоты – пантотен кальция 0,1 г - 3-4 раза в день в течение 1 месяца. Так как при кандидозе нарушается обмен железа рекомендуют препараты железа в течение 1 месяца – ферроплекс, конферон, таблетки восстановительного железа. Обязательна и десенсибилизирующая терапия – димедрол, супрастин, пипольфен, фенкарол в течение 1-1,5 месяца [72].

Полиеновые антибиотики [134] в виде аппликаций на слизистую оболочку полости рта и губ применяют ежедневно, 3-4 раза в день, курс лечения 14 дней. Могут быть назначены левориновая и нистатиновая мази, клотримазол и канестен, микосептин и микогептин, амфотерициновая и декаминовая мази в виде 20-минутных аппликаций. Для усиления проникающей способности полиеновых антибиотиков аппликат предварительно смачивается 10% раствором димексида, сверху наносится мазевая основа. Местное применение полиеновых антибиотиков приводит к изменению проницаемости цитоплазмы клеток, оказывая тем самым фунгицидное и фунгистатическое действие [144].

Щелочные полоскания полости рта – 2 – 4% раствор гидрокарбоната натрия, тетраборат натрия, 2% раствор борной кислоты, способные приостановить размножение и рост гриба кандиды [144].

Для приостанавливания роста и размножения гриба кандиды [95] авторы предлагают препараты йода – 1% раствор йодиола, 0,1% раствор йода, раствор Люголя, которые могут быть применены местно, в виде туширования слизистой.

Анилиновые красители – 1 – 2% раствор метиленового синего, бриллиантовый зеленый, жидкость Кастеллани, 1-2% раствор фуксина, метиленовый фиолетовый, кристаллический фиолетовый, генциановый

фиолетовый в виде туширования слизистой оболочки полости рта, 1-2 раза в день, препараты оказывают фунгистатическое действие, приостанавливают рост и размножение гриба рода кандиды [75, 162].

Кератопластические лекарственные препараты: винилин, эмульсия Тезана, сок алоэ и сок каланхоэ, витамин А и Е в масле, масло шиповника, каротолин, оливковое и облепиховое масло, аекол, линимент алоэ и линимент каланхоэ в виде аппликаций на слизистую оболочку полости рта, по 20 мин 3-4 раза в день, с 4-5 дня от начала общего и местного лечения полиеновыми антибиотиками. [138].

## **ГЛАВА II**

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИСЛЕДОВАНИЯ.**

#### **2.1 Общая характеристика клинического материала.**

Нами обследовано С острым псевдомембранозным стоматитом - 63 детей. 15 здоровых детей из детского составили контрольную группу. Исследования проведен; у детей в возрасте от 3 месяцев до 1.5 лет, неотягощенных какими - либо общими заболеваниями. Были единичные случаи 3, 5, 6 летние дети. Обследованные дети разделены на 3 групп и 4 подгруппы:

I – контрольная 15 чел	III – дети больные псевдомембранозны м стоматитом 48 чел
---------------------------	--



Традиционное лечение 24 чел	Леч. «Кандид » 24 чел
-----------------------------------	--------------------------------

### **2.1.1. Кандидозный стоматит.**

У детей больных псевдомембранозным стоматитом в основном регистрировалась легкая и среднетяжелая форма клинического течения псевдомембранозный стоматит- эту группу составили 48 человек, из которых 24 – выделены в лечебную контрольную группу, получавшие традиционный метод лечения.

Кандидозный стоматит по клинической классификаций микозов, предложенная Н. Д. Шеклаковым в 1976 г. различают

- поверхностный кандидоз слизистых оболочек, кожи, ногтей
- хронический генерализованный гранулематозный кандидоз
- висцеральный системный кандидоз различных органов.

По течению болезни различают острый и хронический кандидозы:

- острый псевдомембранозный кандидоз (молочница),
- острый атрофический кандидоз,
- хронический гиперпластический кандидоз,
- хронический атрофический кандидоз.

Начинается заболевание бессимптомно, позднее дети становятся беспокойными, плохо спят, вяло сосут грудь. Дети более, старшего возраста жалуются на неприятный вкус во рту, чувство жжения, затем появляется боль во время приема пищи, особенно острой и горячей. Регионарные лимфатические узлы могут быть болезненны. Температура в пределах нормы или субфебрильная.

При осмотре на неизменной или гиперемизированной слизистой оболочке языка, губ, щек, неба были обнаружены группы перламутрово –

белые пятнышки размером от долей миллиметра до 1 – 1,5 мм круглой формы. По мере размножения гриба участки поражения медленно увеличивались в размере и, сливаясь между собой, образовывали, белую пленку, возвышающуюся над уровнем слизистой оболочки и напоминающую свернувшееся молоко. Иногда налет более грубый, творожистый, крошковидный или пенистый, содержащий нити псевдомицелия, почкующиеся клетки гриба, слущенный эпителий, лейкоциты, остатки пищи. Налет изменялся в цвете, становился желтоватым, грязно-серым, а при попадании крови – бурым. Гриб вначале развивался на поверхности слизистой оболочки и поэтому легко снимался тампоном, но после проникновения в поверхностные, а затем и в глубокие слои эпителия, налет снимался уже с трудом. При насильственном отторжении пленки обнаживалась кровоточащая эрозивная поверхность. Возможно проникновение гриба в подлежащую соединительную ткань и даже прорастание им стенок кровеносных сосудов с последующей гематогенной диссеминацией кандидамикоза. Гриб может распространяться из полости рта на дыхательные пути и пищеварительный тракт. У маленьких детей нередки дрожжевые поражения кожи в области гениталий, шейных, межпальцевых складок, что важно учитывать как источник повторного инфицирования полости рта.

В связи с внедрением новых медицинских технологий и значительным увеличением числа пациентов с иммунодефицитом количество грибковых и герпетических инфекций резко возросло. Поэтому, для лечения стоматитов, нужны более эффективные лекарственные средства, способные реагировать на вторжение инфекционных агентов, способные остановить инфекционный процесс. Одним из таких препаратов, отвечающих современным требованиям к лекарственным средствам, применяемый при лечении заболеваний СОПР является препарат Кандид.

## **2.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА Кандид.**

«Кандид» – Действующее вещество Кандида-клотримазол-является производным имидазола. Его антигрибковый эффект обусловлен нарушением продукции эргостерина, который входит в состав мембраны клеток грибов. В результате действия клотримазола проницаемость клеточной мембраны изменяется, что ведет к лизису клетки. Фунгицидные концентрации клотримазола способны взаимодействовать с пероксидазными и митохондриальными ферментами способствуя увилечению концентрации (вплоть до токсического уровня) перекиси водорода, что, в свою очередь, тоже приводит к гибели клеток грибов.



«Кандид» - это раствор для обработки

полости рта для орального кандидоза. Международное и химическое название - клотримазол 1-(2 – хлорфенил) дифенилметил,- 1 Н – имидазол. Кандид – это прозрачная бесцветная жидкость в составе которого содержится в 1 мл раствора 0,01 гр клотримазола, вспомогательные вещества: пропиленгликоль, глицерин. Клотримазол является

противогрибковым средством широкого спектра действия из групп производных имидазола.

### **2.3. Микробиологические исследования.**

Наряду со стоматологическими методами исследований у одних и тех же детей нами проведены микробиологические и иммунологические исследования.

Для этого у всех обследованных детей собирали ротовую жидкость в период обследования через 2 часа после приема пищи в стерильные пробирки. Из полученного материала в лаборатории готовили серийные разведения, в последующем из которых определенный объем засеивали на поверхность дифференциально-диагностических питательных сред: агар для анаэробов, среда Эндо, молочно-солевой агар, среда Калина, кровяной агар, среда МРС-4, среда Сабуро и другие.

Следует заметить, что лаборатория микробиологии (ТМА), начиная с 2004 года использует новые высокоселективные питательные среды, полученные из компании «Hi Media» открывшего в Узбекистане, Узбекско-Американское совместное предприятие «Феникс Интернэшнл».

Посевы на кровяном агаре, Эндо, молочно-солевом агаре, Сабуро культивировали в обычных условиях 18-24 часа, при температуре 37<sup>0</sup>С, а культивирования посевов для выделения анаэробов осуществляли методом «запаянных» полиэтиленовых мешочков (Сомов Л.А. с соавт., 1987), заполненных магистральным природным газом (Адылов Ш.К., 1988). Чашки с посевами на МРС-4 помещали в эксикатор со свечой в термостат при 37<sup>0</sup>С на 24-48 часов. Пакеты, заполненные газом с посевами на «Блаурокко», КАБ помещали также в термостат при 37<sup>0</sup>С на 3-5 суток. По истечении указанных сроков, засеянные чашки вынимали из термостата, производили подсчет выросших колоний, определяли групповую и видовую принадлежность изолированных микроорганизмов на основе данных микроскопии мазков, окрашенных по Граму, характера роста на селективных и дифференциально-диагностических средах в

соответствии с приказом МЗ СССР № 535 от 1985 г «Об унификации микробиологических методов исследования». Принадлежность к семейству Micrococcales определяли по морфологическим признакам и наличию каталазы.

Родовую принадлежность Staphylococcus и Micrococcus определяли следующими тестами: наличия пигмента, данные микроскопии, расщепления глюкозы в анаэробных условиях.

Для дифференциации стафилококков золотистых, эпидермальных использовались тесты: способность вырабатывать гемолизин, плазмокоагулазу, лецитиназу, ферментировать маннит в анаэробных условиях. При наличии всех этих свойств, изучаемые культуры нами были отнесены к золотистым стафилококкам. Эпидермальные стафилококки не обладали подобными свойствами.

К стрептококкам группы Д мы относили штаммы, ферментирующие маннит, дающие рост в 40% желчи, 6,5% хлорида натрия, редуцирующие в молоке 1% синьку.

**Таблица 1.** Объем проведенных микробиологических и иммунологических исследований.

№	Группа детей	Обследовано всего	Микробиологические исследования	Иммунологические исследования
1	Контрольная группа	15	7	8
2	Больные дети кандидозом полости рта после традиц. терапии.	24	12	12
5	Больные дети кандидозом полости рта после спец. леч. «Кандид».	24	12	12
Итого		63	31	32

При работе по модифицированной методике результат учитывали по последнему разведению, в котором получен рост бактерий, количество микроорганизмов подсчитывали по следующей формуле:

$$K = A \times 200 \times P \text{ (КОЕ / мл)}$$

Где, К – количество бактерий определенного вида;

А – число колоний на чашке в последнем разведении, где есть микробный рост;

200 – коэффициент, приводящий посев петлей (объем равен 0,005 мл) в соответствии с 1 мл;

Р – степень разведения.

Количество бактерий каждого вида выражали в lg КОЕ / мл.

Учитывая многочисленные литературные данные о болезнетворной роли условно-патогенной аутофлоры, у выделенных представителей микрофлоры слюны определяли наличие факторов патогенности.

Для исследования ферментов патогенности использовали общепринятые методы, с их помощью изучали гемолитические свойства, плазмокоагулирующую способность, фибринолитическую, лецитиназную, гиалуронидазную активность.

Культуры, обладающие двумя и более факторами патогенности, считали наиболее вероятными агентами в реализации потенциальной патогенности.

#### **2.4. Иммунологические методы исследования.**

Параллельно с микробиологическими исследованиями у одних и тех же детей изучали иммунологические показатели. Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов в слюне, забор и обработка слюны проводилась по методу М.А.Темурбаева (1984) в модификации Антонова А.В. (1996). Для этого отобранную слюну очищали, промывали забуференным раствором и центрифугировали при 1000 об/мин в течении 10 минут: надосадочную жидкость сливали, а к осадку добавляли 0,5 мл

физиологического раствора. К 0,2 мл полученной смеси, в пробирке добавляли по 0,1 мл взвеси частиц латекса ( $5 \times 10^8$  в 1 мл) диаметром 0,8 мкм. Смесь инкубировали во влажной камере 30 мин, при  $37^{\circ}\text{C}$ , постоянно встряхивая. В последующем из этой смеси готовили мазки окрашивали по Романовскому-Гимза. Подсчитывали не менее 100 нейтрофилов с латексом и без него в каждом препарате, определяли фагоцитарный индекс т.е. % фагоцитировавших лейкоцитов из числа сосчитанных и фагоцитарное число-среднее количество поглощенных частиц латекса на одну фагоцитировавшую клетку.

Активность лизоцима в слюне, определялась нами при помощи способа предложенного Алиевым Ш.Р. (1994), которая включала в себя использование стерильных бумажных дисков. В этих целях, забор слюны производили на тощак в стерильные пробирки, в последующем брали пинцетом бумажные диски (схожие с антибиотиковыми дисками) и тщательно их пропитывали в слюне, затем эти диски укладывали на поверхность питательного агар (агар Диффко) в чашках Петри засеянных газоном суточной культурой *Micr.lysodenticus* (штамм 2665 ГКИ им. Л.А.Тарасевича) посева инкубировали в термостате при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ , активность лизоцима в слюне определяли по методу диффузии в агаре.

Определение иммуноглобулинов класса А-секреторной фракции. В основу метода положен метод Манчини (1964), который основан на измерении диаметра кольца преципитации, образующегося при внесении ротовой жидкости в лунки, вырезанные в слое агара, в котором предварительно дисперированы моноспецифическая антисыворотка. В стандартных условиях опыта диаметр кольца преципитации прямо пропорционален концентрации иммуноглобулина.

Для определения уровня иммуноглобулина в испытуемой слюне поступали следующим образом: на оси абсцисс откладывали диаметр кольца преципитации испытуемой ротовой жидкости, восстанавливали перпендикуляр до пересечения с калибровочной кривой, затем прямую

проецировали на ось ординат. Полученное значение соответствовало уровню иммуноглобулина, которое выражали в МЕ/мл.

### **Глава III. Результаты собственных исследований.**

#### **3.1. Клиническое исследование слизистой оболочки полости рта при остром кандидозном стоматитах у детей.**

За период работы с 2003-2005 гг под нашим наблюдением находилось 63 больных детей. Из них псевдомембранозным стоматитом 48 детей и 15 здоровых детей составили группу контроля. в возрасте с 3 мес. до 1.5 лет.

##### **3.1.1. Клиническое исследование СОПР при остром псевдомембранозном кандидозе [молочница].**

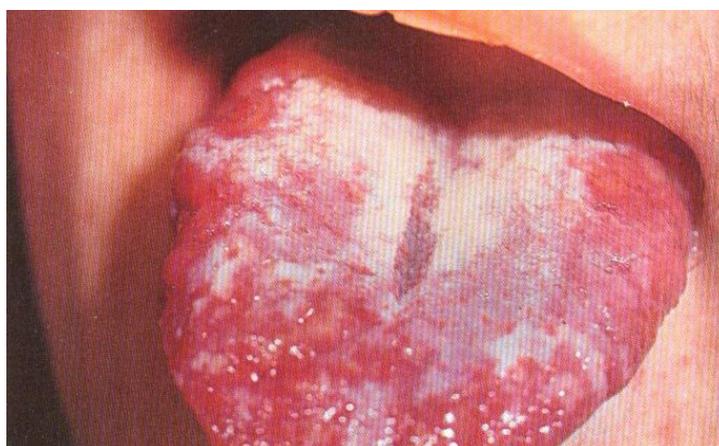
Молочница – это самая частая форма поражения слизистой оболочки полости рта. Чаще болеют дети грудного возраста и ослабленные дети.

Группа больных с псевдомембранозным стоматитом составили 48 человек. При осмотре данной группы больных детей нами отмечена на слизистой оболочке полости рта перламутрово – белые пятнышки размером от долей миллиметра до 1-1,5 мм округлой формы, расположенных на языке, щеках и мягком небе. По мере размножения гриба участки поражения медленно увеличиваются в размере 1-1,5 мм и, сливаясь между собой, образовывали белую пленку, возвышающуюся над уровнем слизистой оболочки и напоминающую свернувшееся молоко. Выявлено, что налет иногда был более грубый и напоминал творожистые массы, крошковидный или пенистый, состоящий из нитей псевдомицелия, почкующихся клеток гриба, слущенного эпителия, лейкоцитов, остатки пищи (рис 6, 7). Нами отмечено, что в зависимости от состава налет может изменяться в цвете, становиться желтоватым, грязно-серым а при попадании крови бурым. Гриб вначале развивается на поверхности

слизистой оболочки и поэтому налет легко снимается, и под ним обнаруживается гиперемированный участок. При прорастании гриба в глубокие слои эпителия, налет снимается уже с трудом, а при насильственном отторжении пленки обнажается кровоточащая эрозивная поверхность. Одновременно могут поражаться все участки слизистой оболочки полости



**Рис 6.** Больной ребенок с псевдомембранозным стоматитом



**Рис 7.** Больной ребенок с  
псевдомембранозным  
стоматитом

рта чаще небо, язык, губы, щеки. Процесс может распространяться на гортань, глотку пищевод. Возможно проникновение гриба в подлежащую соединительную ткань и даже прорастание им стенок кровеносных сосудов с последующей гематогенной диссимиляцией кандидамикоза. Если острый псевдомембранозный кандидоз не лечить, он может перейти в острую атрофическую форму.

Дети клинически больные кандидозом отказываются от груди и приема пищи, становятся вялыми и капризными.

Наблюдения показали, что у маленьких детей нередки дрожжевые поражения кожи в области гениталий, шейных, межпальцевых складок, что важно учитывать как источник повторного инфицирования полости рта.

Таблица № 2. Характеристика нормофлоры  
полости рта у детей

Lg M±m КОЕ/мл

№	Группы микробов	Количество микробов в 1 мл слюны
		Норма у детей
1	Общее количество анаэробов	5,69±0,15***
2	Лактобактерии	4,60±0,14***
3	Пептострептококки	3,77±0,11***
4	Общее количество аэробов	5,30±0,17*
5	Стафилококки золотистые	-
6	Стафилококки сапрофитные	2,15±0,51
7	Стафилококки эпидермальные	4,15±0,14***
8	Стрептококки гр А.	-
9	Энтерококки	5,15±0,15***
10	Эшерихии Лп	2,30±0,17
11	Эшерихии ЛН	-
12	Грибы р. Кандида	2,15±0,18***

Примечание: \*- наличие достоверности ( P >0,5) по сравнению с контролем

\*\*\*- наличие достоверности ( P >0,001) по сравнению с контролем

Хотя следует заметить, что среди анаэробной флоры количество пептострептококков возросло и составили  $\lg 4,59 \pm 0,16$  КОЕ/мл. Видимо, это связано с компенсаторно приспособительными процессами в полости рта.

Однако, наиболее выраженные количественные сдвиг в полости рта у детей произошли в факультативной флоре. Так, как видно из таблицы достоверно увеличилось почти на 2 порядка общее количество аэробов, которая составила  $\lg 7,15 \pm 0,31$  КОЕ/мл, при норме равной  $\lg 5,30 \pm 0,17$  КОЕ/мл. достоверность ( $P > 0,5$ ). Фактически большинство микроорганизмов исследованных в полости рта имеет тенденцию к возрастанию, так например, как сапрофитные стафилококки, эшерихии, грибы, в сторону уменьшения отмечены только у эпидермальных стафилококков и энтерококков.

### **3.2.2. Особенности псевдомембранозного стоматита.**

Известно, что воспалительные процессы в полости рта чаще всего возникают под влиянием, эндогенных инфекций в результате нарушения физиологических защитных приспособлений. Течение одонтогенных воспалительных процессов, как и всяких других, может быть различным и от этого во многом зависит состав микробной флоры.

Развитие и широкое внедрение в клиническую практику иммунологических исследований в последнее десятилетие показывают, что частота многочисленных заболеваний полости рта, особенно различных воспалительных процессов у детей, находится в прямой или опосредованной зависимости от состояния как общих, так и местных факторов иммунитета полости рта.

Наряду с вирусными инфекциями, в последние годы получили широкое развитие и грибковые заболевания, среди которых особое место отводится кандидозам. Как указывают большинство микологов, на долю

кандидоза приходится подавляющее большинство случаев поражения слизистых оболочек, среди которых немалую роль играют кандидозы полости рта у детей. Повсеместная распространенность кандидоза не вызывает удивления, если учесть, что *Candida albicans* встречаются на слизистых оболочках и коже более чем у половины всего населения планеты /Сергеев В.П., 2001/.

Согласно мнению большинства микологов значительный рост заболеваемости кандидозами, отмечающееся в последнее десятилетие обусловлен прежде всего тем, что эта инфекция является оппортунистической, в связи с чем поражает прежде всего ослабленный организм, видимо этим и объясняется наиболее частые поражения полости рта у детей, у которых система иммунитета еще полностью не созрела.

Кандидозы развиваются вследствие внедрения в ткани грибов, являющихся нормальными обитателями слизистых оболочек. Переходу *Candida* в паразитическое состояние и возникновению висцеральных кандидозов способствуют тяжелые общие заболевания, хронические заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Также большое значение имеют иммунодефицитные состояния, нерациональное применение антибиотиков, кортикостероидных препаратов, иммунодепрессантов и др. Кандидоз слизистой оболочки полости рта у детей – молочница или дрожжевой стоматит - проявляется поражением слизистых оболочек щек, неба языка, десен, углов рта (заеда). Чаше развивается у грудных детей. На слизистой оболочке полости рта появляются белые и синевато-белые пятна-налет напоминающие и творожистые массы, скопление которых на различных участках неодинаково.

Нами, проведено изучение состояния микробиоценоза полости рта и системы иммунитета у детей страдающих псевдомембранозным стоматитом. Данные, полученные при этих исследованиях представлены в табл.№6. Из таблицы видно, что у больных детей страдающих

псевдомембранозным стоматитом, на этапе обращения в поликлинику выявляется дисбактериоз.

Характерной особенностью этих дисбиотических изменений в полости рта у детей, является существенное снижение анаэробной группы микроорганизмов, но на этом фоне резкое увеличение количества факультативной флоры. Так, общее количество аэробов составило  $lg 8,60 \pm 0,69$  КОЕ/мл, это на 3 порядка больше чем анаэробов.

Обращает на себя внимание, что в полости рта у этих детей, появляются микробы нехарактерные для этого биотопа, такие как золотистые стафилококки, пиогенные стрептококки, лактозонегативные штаммы эшерихии. Больше того, следует заметить, что это в большинстве своем те группы микробов, которые, как правило, обладают большим набором ферментов патогенности. Но, особенно нас удивили состояния грибов, первоначальный посев из обычных разведений фактически дал сплошной рост (рис 12), когда приготовили из них мазок, то оказалось типичные штаммы грибов Кандида (рис 13).

Таблица 6. Состояние микрофлоры полости рта у детей больных псевдомембранозным стоматитом.  $lg M \pm m$  КОЕ/мл.

№	Группы микробов	Количество микробов в 1 мл слюны у больных псевдомембранозным стоматитом		
		Норма	При поступлении и	После традицион лечения
1	Общее количество анаэробов	$5,69 \pm 0,15$	$4,39 \pm 0,21$	$5,01 \pm 0,17^{**}$
2	Лактобактерии	$4,60 \pm 0,14$	$3,17 \pm 0,22$	$2,17 \pm 0,11^{***}$
3	Пептострептококки	$3,77 \pm 0,11$	$4,29 \pm 0,25$	$4,37 \pm 0,21$
4	Общее количество аэробов	$5,30 \pm 0,17$	$8,60 \pm 0,69$	$7,37 \pm 0,69$
5	Стафилококки золотистые	-	$2,30 \pm 0,19$	$2,47 \pm 0,13$
6	Стафилококки сапрофитные	$2,15 \pm 0,51$	$3,17 \pm 0,11$	$3,11 \pm 0,17$
7	Стафилококки эпидермальные	$4,15 \pm 0,14$	$4,11 \pm 0,27$	$3,41 \pm 0,15^{**}$

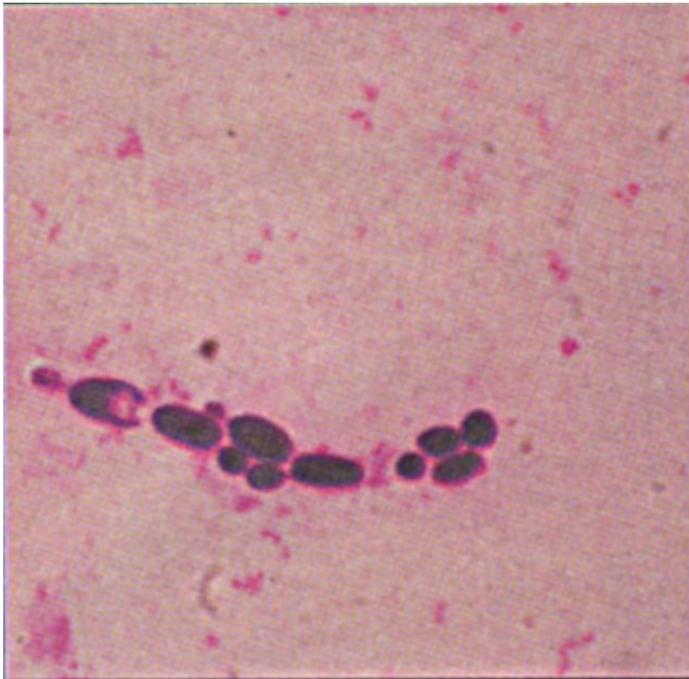
8	Стрептококки гр А.	-	4,60±0,27	3,89±0,17**
9	Энтерококки	5,15±0,15	5,12±0,39	5,11±0,22
10	Эшерихии ЛП	2,30±0,17	4,27±0,21	3,60±0,21**
11	Эшерихии ЛН	-	5,12±0,41	3,12±0,19***
12	Грибы р. Кандида	2,15±0,18	7,89±0,52	6,12±0,37**

Примечание: \*\* - наличие достоверности ( $P > 0,01$ ) по сравнению с контролем

\*\*\* - наличие достоверности ( $P > 0,001$ ) по сравнению с контролем



**Рис 12.** Рост культуры *C. albicans* на среде Сабуро



**Рис 13.** Клетки *C. albicans* в препарате. Окраска по Граму

В последующем для лучшего подсчета колонии, нами проведен посев из более высоких разведений, мы получили типичный рост колонии грибов на среде Сабуро (рис 14). Однако нас удивил тот факт, что на отдельных чашках появился рост гигантских колонии грибов с наличием псевдо мицелий на поверхности тела (рис 15).

Группе больных детей страдающих псевдомембранозным стоматитом проводили традиционную терапию, /метод применения приведен в разделе материал и методы/.

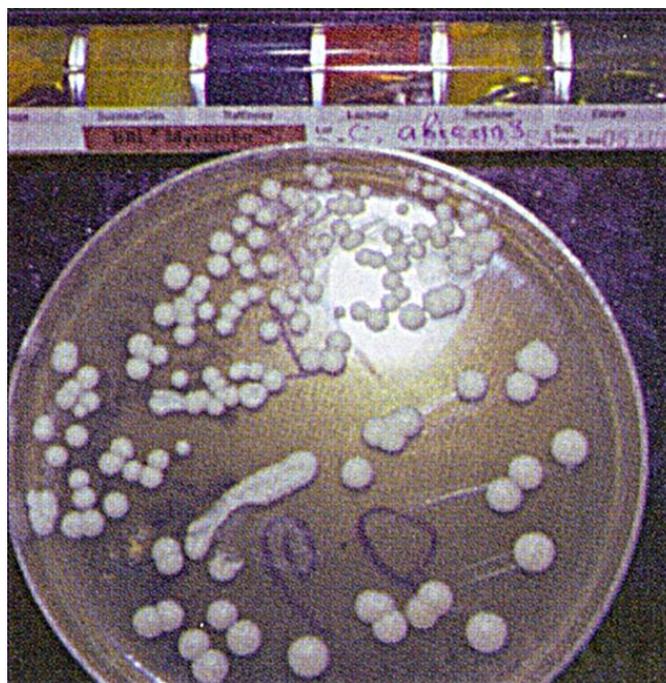
По завершению курса традиционной терапии, у группы детей нами также проведено изучение микрофлоры ротовой жидкости, полученные данные приведены в табл.№6, из таблицы видно, что курс традиционной терапии в целом оказал позитивное влияние на состояние микрофлоры полости рта у детей страдающих псевдомембранозным стоматитом. При этом, особенно выраженные позитивные сдвиги наблюдались по отношению к анаэробной флоре. Этого нельзя сказать, касаясь факультативной флоры. Так общее количество аэробов хотя и несколько снизилось, но говорить о полном восстановлении не приходилось.

Особенно, обращает на себя внимание стабильное состояние количественных параметров по таким микробам как золотистые стафилококки, пиогенные стрептококки, лактозонегативные эшерихии.

Кроме того, наиболее существенным показателем дисбиоза полости рта у этих детей остаются количественные параметра грибов рода Кандида, так их количество составляет  $\lg 6,12 \pm 0,37$  КОЕ/мл, достоверность при норме  $\lg 2,15 \pm 0,18$  КОЕ/мл, достоверность ( $P > 0,001$ ), то есть на 4 порядка выше.

Все эти отрицательные показатели дисбиоза полости рта у детей страдающих псевдомембранозным стоматитом, должно обязательно учитываться лечащими врачами стоматологами при оказании медицинской помощи, так как может сформироваться хроническая форма заболевания.

Больше того, выявленные нами количественные и качественные сдвиги в аутофлоре полости рта у детей с псевдомембранозным



стоматитом, естественно

**Рис 14.** Культура грибов рода Кандида на среде Сабуро



**Рис 15.** Гигантские колонии грибов рода Кандида на среде Сабуро

ставят задачу перед детскими стоматологами на изыскание более эффективных методов лечения таких больных.

### **3.3. Иммунология ротовой жидкости у детей, страдающих острой псевдомембранозным стоматитом.**

Развитие и широкое внедрение в клиническую практику иммунологических анализов в последнее десятилетие показывает, что частота многочисленных заболеваний полости рта, особенно различных воспалительных процессов у детей, находится в прямой или опосредованной зависимости от состояния как общих, так и местных факторов иммунитета полости рта.

Согласно современным данным, смешанная слюна и ротовая жидкость представляют собой коллоидный раствор, построенный из мицелл фосфатов и гидрофосфатов кальция, окруженных плотными водно-белковыми оболочками. В слюне находятся важнейшие молекулярные: лизоцим, лактоферин, лактопероксидаза и другие ферменты компоненты системы комплемента и клеточные: гранулоциты и макрофаги, составляющие факторы неспецифической резистентности организма. Защитная активность различных веществ, слюны связана, как с их непосредственным действием на микробы, так и торможением адгезии к эмали зуба или эпителию слизистой оболочки.

Следует заметить, что точного механизма, обуславливающего причинную роль оппортунистической флоры при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки полости рта, до настоящего времени не установлено. Хотя, основным постулатом является положение о детерминирующей роли регуляторных иммунных и не иммунных механизмов в балансе всех компонентов микробиоценоза нарушения, которых ведет к развитию инфекционного процесса. Явным подтверждением этого является полиэтиологичность оппортунистических инфекций, то есть из воспалительного очага, как правило, выделяют

ассоциации нескольких видов, что подтверждается динамикой уровня антител к их антигенам.

Вместе с тем, нельзя игнорировать и возможности качественного изменения свойств самих микроорганизмов, то есть регуляторных влияний внутри микробиоценоза – то есть патогенизацию резидентов. По всей видимости, и вероятнее всего первый и второй факторы тесно связаны на молекулярном уровне биохимической регуляции микрофлоры.

Первоначально нам представлялось интересным, провести сравнительный анализ этих факторов неспецифической защиты у взрослых и детей, эти сведения приведены в табл.№7

Из таблицы видно, что эти показатели у взрослых и детей стоят близко друг к другу, хотя следует заметить, что уровень лизоцима в слюне и фагоцитарный показатель несколько выше, а уровень секреторного иммуноглобулина А, несколько ниже. По всей видимости, эти состояния неспецифических факторов защиты у детей обусловлены анатомо-физиологическими особенностями детского организма.

Таблица № 7. Показатели неспецифических факторов защиты полости рта у здоровых людей.

№	Показатели	Норма у взрослых	Норма у детей
1	Уровень лизоцима, мг %	18,0±0,60	19,7±0,70*
2	Фагоцитарн. показатель, %	55,3±1,20	58,1±1,50*
3	Уровень s Ig А, г/л	2,0±0,10	1,8±0,30

Примечание: \* - наличие достоверности (P>0,5) по сравнению с контролем

При этом обращает на себя внимания тот факт, что чем тяжелее протекает болезнь, тем глубже вторичные иммунодефициты. Больше того, из таблицы видно, что проведенная нами традиционная терапия этих больных не дает должных результатов. Хотя, следует заметить, что традиционная терапия в целом оказывает позитивное влияние на показатели системы иммунитета, но говорить о полной коррекции выявленных иммунодефицитных нарушениях не приходится, что становится одной из причин хронизации болезни.

Известно, что большинство патогенных вирусов оказывает на наш организм иммунодепрессивное влияние, фактически мы в своих исследованиях нашли полное подтверждение этим постулатам.

Согласно мнению большинства известных микологов значительный рост заболеваемости кандидозами, отличающееся в последнее десятилетие обусловлен, прежде всего тем, что эта инфекции является оппортунистической, в связи с чем поражает прежде всего ослабленный организм, видимо этим и объясняется наиболее частые поражения полости рта у детей, у которых система иммунитета еще не полностью созрела. Нами проведено изучение состояния неспецифических факторов защиты ротовой жидкости у детей страдающих псевдомембранозным стоматитом, полученные данные при этих исследованиях приведены в табл.№9. Из таблицы видно, что у детей больных псевдомембранозным стоматитом, в полости рта отмечается достоверный вторичный иммунодефицит, так уровень лизоцима равен  $11,3 \pm 0,4$  мг %, при норме  $19,7 \pm 0,70$  мг/%, фагоцитарный показатель составил  $41,7 \pm 1,2\%$  при норме  $58,1 \pm 1,50\%$ . Вместе с тем среди всех изученных параметров системы иммунитета наиболее снижены показатели по секреторным иммуноглобулинам класса А когда ее показатель ниже нормы более чем в 3 раза и составил  $0,60 \pm 0,20$  г/л.

Таблица № 9. Характеристика неспецифических факторов защиты полости рта у детей больных псевдомембранозным стоматитом.

№	Показатели	Норма	Больные псевдомембранозным стоматитом	
			При поступлен	После традицион.терапии
1	Уровень лизоцима мг%	$19,7 \pm 0,70$	$11,3 \pm 0,4$	$14,7 \pm 0,5^{***}$
2	Фагоцитарн.показатель %	$58,1 \pm 1,50$	$41,7 \pm 1,2$	$45,9 \pm 1,2$

3	Титр sIgA г/л	1,8±0,30	0,60±0,20	1,20±0,12**
---	---------------	----------	-----------	-------------

Примечание: \*\* - наличие достоверности ( $P > 0,01$ ) по сравнению с контролем

\*\*\* - наличие достоверности ( $P > 0,001$ ) по сравнению с контролем

Следует отметить, что любой исследователь? получив те или иные научные данные, обязательно задает себе вопрос, а в чем причина этих изменений. В нашем случае, вероятнее всего развитие у детей, страдающих герпетическим стоматитом и кандидозом полости рта, обязательно сопровождается иммунодепрессивным действием вируса и гриба на макроорганизм, что и приводит к развитию иммунодефицита, это согласуется с многочисленными сведениями имеющиеся в литературных источниках.

Таким образом, на основании проведенных исследований у больных детей, страдающих кандидозом полости рта, сравнительные анализы показывают, что как при герпетическом стоматите, так и при кандидозе, в полости рта наблюдается развитие дисбиоза и иммунодефицита, однако степень выраженности этих изменений выше у больных с кандидозом. Видимо, эти особенности являются закономерным эволюционным процессом, закрепившимся в макроорганизме, что необходимо учитывать в своей практической работе детским стоматологам.

Особо хочется подчеркнуть, что на основании проведенных нами исследований по изучению микрофлоры и иммунологии полости рта у детей, страдающих кандидозом все вышесказанные постулаты, находят свои подтверждения. Тем не менее, из приведенных нами сведений видно, что в микрофлоре ротовой жидкости больных детей определяется весь набор ассоциации микробов, среди которых большинство высеваются и у здоровых детей. Однако весь интерес проведенных исследований заключается в том, что имеются достоверные отличия, как в количественных, так и в качественных параметрах.

## **ГЛАВА IV**

### **ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ.**

#### **4.1. Оценка клинической эффективности применения Кандид при кандидозном стоматите у детей.**

Клиническую эффективность проводимого лечения определяли по следующим показателям: снижение температур тела, ускорение эпителизации, элементов поражения слизистой оболочки полости рта, улучшение общего состояния ребенка.

Больные с кандидозом были разделены на две группы:

1 Группа детей - больные кандидозом составили группу сравнения и получали традиционную терапию.

2 Группа детей - кандидоз, составили основную группу и получали препарат Кандид

#### **4.1.2 Сравнительная характеристика проводимой терапии при остром псевдомембранозном кандидозе.**

Под нашим наблюдением находилось 60 больных детей с острым псевдомембранозным кандидозом (молочница). Все дети больные молочницей в количестве 60 человек - это грудные дети в возрасте от нескольких дней и до года. Все дети были разделены на две группы

40 детей - получали лечение препаратом «Кандид»

20 детей - составили группу контроля, которым проводили традиционный метод лечения.

Группе детей, которым проводили обработку препаратом «Кандид» 1:10 уже в первый день были видны изменения

Слизистая полости рта бледнела, уменьшалось количество налета. Ребенок начинал сосать грудь и переставал капризничать.

На второй день, налета практически не было, новых высыпаний не наблюдалось, оставалась лишь слабо гиперемированная слизистая оболочка полости рта. При обработке слизистой раствором «Кандид» в сочетании с облепиховым маслом на 2-3 день, клиническое выздоровление наступало на 3-4 день. Дети становились активными, бодрыми, хорошо питались, проходила капризность и вялость.

В ходе лечения детей, которым проводилось традиционное лечение, клиническое выздоровление наступало на 6-7 день. Обработка полости рта проводилась раствором нистатина 1 таблетка - 500.000 ЕД. в 5 мл материнского молока или в воде. Обязательно следует обрабатывать сосок груди матери до, и после кормления раствором йодиола.

Необходимо проводить беседу и обучать правильным навыкам по уходу за соском груди матери. Халатное отношение матерей к регулярному выполнению правил гигиены приводит к присоединению вторичной инфекции, а также рецидиву заболевания

Лечение кандидоза требует индивидуального подхода к каждому случаю, так как кандидоз развивается как вторичное заболевание, вызванное снижением иммунологической защиты, которое может быть обусловлено разными причинами.

Поэтому главными направлениями в лечении больного псевдомембранозным стоматитом является:

- выявления этиологического фактора;
- устранение или уменьшение дальнейшего отрицательного влияния этих факторов;
- патогенетическая терапия;

- общеукрепляющая терапия, снижающая микотическую сенсibilизацию, стимулирующая неспецифическую и специфическую резистентности организма;
- включение в комплексное лечение противогрибковых препаратов.

Назначается диета с исключением сладостей и ограничением углеводов, богатая витаминами и белками.

Необходимо проводить профилактику псевдомембранозный стоматитв нескольких направлениях:

1. Сокращение инфицирования грибами рода кандида новорожденных методом выявления и лечения урогенитального кандидоза и кандидоносительства у беременных женщин путем назначения им антибиотиков с узким спектром действия (пенициллина, оксациллина, эритромицина).

Выявление и лечение кандидоза полости рта будущей матери, санация полости рта. Стерилизация сосок, пустышек и других предметов ухода за ребенком. Ребенок должен иметь индивидуальную стерильную посуду, свою кроватку и постельное белье, индивидуальную ночную вазу.

Соблюдение санитарно - гигиенических мероприятий и режима в родильных домах, проведение правильной обработки оборудования, детского белья, рук медицинского персонала, обеспечение стерильности бутылочек, пипеток, инструментария, шприцев и прочего. Обучение кормящей матери ухода за грудью, сосками, гигиеническим манипуляциям.

2. Отказ от нерациональной и массивной антибактериальной терапии, осторожное применение гормонов, под контролем и по назначению лечащего врача.

При длительной антибактериальной терапии необходимо одновременно назначать полиеновые антибиотики внутрь, курсом, адекватным антибактериальному. А после противомикробной терапии назначать колибактерин и бифидумбактерин.

Тяжелые общие соматические заболевания должны сопровождаться комплексным лечением, необходимо назначать большие дозы витаминов, повышать сопротивляемость организма, общую иммунологическую реактивность.

3. Своевременное выявление и лечение дисбактериоза.
4. Выполнение санитарно-гигиенического режима на предприятиях пищевой промышленности, на производствах, связанных с возможностью заражения грибом кандиды, а также в медицинских учреждениях при выполнении различных манипуляций, соблюдение ГОСТов при стерилизации инструментария: пинцетов, зондов, зеркал и пр.
5. Широкая санитарно-просветительная работа среди медицинского персонала, работников пищевых предприятий, среди населения, будущих мам и пап.

Дети и взрослые должны знать, что самолечение небезвредно, самостоятельный бесконтрольный прием антибиотиков и других лекарственных препаратов может привести к развитию дисбактериоза и кандидоза.

#### **4.2. Изучение влияния препарата «Кандид» на показатели микрофлоры слюны у детей стоматитом и кандидозом полости рта.**

Барьерно-защитные механизмы полости рта тесным образом связаны с микрофлорой полости рта. Разновидность и активность микрофлоры полости рта зачастую предопределяет патологию твердых и мягких ее тканей. Неудовлетворительные гигиенические состояния полости рта, особенно у детей способствует развитию

здесь дисбиотического состояния. Традиционные методы обработки полости рта, когда используются различные химические вещества как марганцовка, ментол, элексиры не оказывают выраженного бактериостатического действия, в связи с чем ведутся поиски новых антисептических препаратов.

Общеизвестно, что микрофлора полости рта разнообразна и сложна для изучения. Бактерии, грибы, населяющие полость рта в этом плане не являются исключением. Дело в том, что полость рта, ее слизистая оболочка и лимфоидный аппарат челюстно-лицевой области играют уникальную роль во взаимодействии организма человека с окружающим его миром микробов.

Исходя из сказанного, логично вытекает задача, что для обработки полости рта необходимо изыскать препараты, которые имели бы широкий диапазон антибактериального, антифунгицидного и противовирусного действия. Всем этим свойством отвечает препарат «Кандид».

Препарат Кандид был разработан в «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд», в Индия Гленмарк хаус Винг-А.Б.Д. Савант Марг, Чакала Офф Вестерн Экспресс Хайвэй Андхери (Ист) Мумбаи, 400099, Индия.

#### **4.2.1 Эффективность исследования препарата «Кандид» при лечении детей с псевдомембранозным стоматитом.**

Согласно последним данным микологов, кандидоз полости рта встречается у 5% новорожденных и почти у 10% грудных младенцев (А.Ю. Сергеев и др.; 2000). У здоровых взрослых людей это довольно редкое заболевание, встречающиеся почти исключительно у предрасположенных лиц. В то же время у пожилых людей распространенность кандидоза полости рта в силу

разных причин опять приближается к 10%, особенно часто встречается после протезирования.

За последние годы вследствие различных причин, значительно увеличилось количество детей, обращающихся в стоматологическое учреждение по поводу псевдомембранозный стоматит(молочница). При этом для лечения таких больных используются различные антимикотические препараты, которые, как правило, не всегда эффективны.

В предыдущем разделе, нами уже говорилось о антифунгицидном действии препарата «Кандид». С учетом этого, наряду с использованием Кандида для лечения больных детей страдающих ОГС, нами изучена также эффективность применения Кандида для лечения детей больных псевдомембранозным стоматитом.

Полученные микробиологические сведения при этих исследованиях приведены в табл.14. Из таблицы видно, что Кандид при лечении этих больных детей оказал также как при лечении позитивные влияние на количественные и качественные показатели микрофлоры полости рта. При этом мы видим почти полную нормализацию до контрольных цифр количественные показатели анаэробной группы микроорганизмов, так например, общее количество анаэробов равнялось  $\lg 5,57+0,21$  КОЕ/мл при норме  $\lg 5,69+0,15$  КОЕ/мл. достоверность( $P>0,001$ ).

Однако наиболее выраженные положительные сдвиги произошли в количественных и качественных показателях факультативной группы микробов. Так, общее количество их составило  $\lg 5,12+0,31$  КОЕ/мл, при норме  $\lg 4,30+0,17$  КОЕ/мл. достоверность ( $P>0,5$ )

Табл.14

Влияние лечения «Кандидом» на состояние микрофлоры полости рта у  
больных детей страдающих псевдомембранозным стоматитом.

lg M<sub>±m</sub> КОЕ/мл.

№	Группы микробов	Количество микробов в 1 мл слюны		
		Норма	После традиционного лечения	После лечения Кандидом
1	Общее кол-во анаэробов	5,69±0,15	5,01±0,71	5,57±0,2
2	Лактобактерии	4,60±0,14	2,17±0,11	3,90±0,34***
3	Пептострептокок	3,77±0,11	4,37±0,21	4,11±0,25
4	Общее кол-во аэробов.	4,30±0,17	7,37±0,69	5,12±0,31**
5	Стаф. Золотистый	-	2,47±0,13	-
6	Стаф. Эпидермальный	2,15±0,51	3,11±0,17	1,90±0,12***
7	Стаф. Сапрофит	4,14±0,14	3,41±0,15	3,17±0,18
8	Стрепт г. «А»	-	3,84±0,17	-
9	Энтерококки	5,15±0,15	5,11±0,22	3,77±0,17**
10	Эшерихии ЛП	2,30±0,17	3,60±0,21	2,10±0,22**
11	Эшерихии ЛН	-	3,12±0,19	-
12	Грибы р. Кандида	2,15±0,18	6,12±0,37	2,80±0,37***

Примечание: \*\*\*- наличие достоверности (P>0,01) по сравнению с контролем

\*\*\*- наличие достоверности (P>0,001) по сравнению с контролем

При этом, следует особо подчеркнуть нормализацию количественных показателей грибов, так их количество равнялось lg 2,80±0,37 КОЕ/мл, достоверность (P>0,001), в то время как после традиционной терапии она составляло lg 6,12±0,37 КОЕ/мл, то есть мы имеем уменьшение почти в 2 раза. Нельзя отметить и тот факт, что после лечения Кандидом наступает у больных полная элиминация микробов, обладающих агрессивными свойствами.

Таким образом, микробиологические исследования больных детей, страдающих псевдомембранозным стоматитом, которым использовали препарата «Кандид» показало - почти исчезли явление дисбактериоза и фактически микрофлора по всем параметрам близки к контрольным данным, особенно обращает на себя внимание уменьшение грибов рода Кандида и элиминация анаэробов с агрессивными свойствами. Все это вместе взятое

позволяет нам с высокой степенью достоверности констатировать, что препарат «Кандид» оказался высокоэффективным антибактериальным и антифунгицидным веществом и может быть рекомендован для лечения псевдомембранозный стоматиту детей. Что нас особенно радует, так это тот факт, что наши микробиологические постулаты полностью коррелируют с клиническими данными.

#### **4.3. Иммунологическая эффективность использования препарата «Кандид» при лечении кандидоза у детей.**

Иммунологические исследования традиционно рассматривались как что-то весьма абстрактное с точки зрения специалистов в области терапевтической стоматологии. В данное время это необходимость, которая продиктована увеличивающимся числом больных агрессивными формами, устойчивым к традиционным воздействиям. Иммунологические исследования весьма актуальны, так как, с одной стороны в комплексе с микробиологическими данными они позволяют понять особенности патогенеза, обосновать методы лечения и профилактики в условиях неблагоприятного воздействия неблагоприятных факторов.

Однако рассматривая пусковые механизмы воспалительного процесса должны также иметь ввиду и роль эндогенных факторов и прежде всего состояния местных и общих систем защиты и поддержания гомеостаза. Так, например известно, что при развитии воспалительных заболеваний пародонта, в частности при гингивитах, наблюдается изменения показателей содержания лизоцима и иммуноглобулинов А – секреторной фракции (s IgA) в ротовой жидкости, которые носят взаимокompенсиремый характер.

За последние десятилетия, сформировалось представление о том, что при воспалительных процессах органов и систем, ограниченных слизистыми оболочками, важную роль играют не общие системные, но и различные местные специфические и неспецифические факторы резистентности. Более того, иммунитет слизистой оболочки не является простым отражением общего иммунитета, а обладает самостоятельной системой, в особенности продукции sIgA, оказывающий к тому же выраженное влияние и на формирование общего иммунитета. В связи с этим врач стоматолог наряду с общим состоянием больного, включая системный иммунный статус, должен уметь оценить и правильно интерпретировать также состояние местных факторов резистентности полости рта. Знание состояния механизмов иммунитета у конкретного больного поможет не только в лечении, но и профилактике стоматологических заболеваний.

Очевидно, также, что наряду с все более широким применением иммунологических методов обследования больных необходимо более углубленно изучать и учитывать влияние на состояние иммунологического статуса больного не только внутренних, но и внешних факторов.

Наряду с микробиологическими исследованиями больных детей страдающих псевдомембранозными стоматитами, нами проведено изучение, у одних, и тех же детях иммунологические показатели при использовании для лечения препарат «Кандид». В тоже время, после лечения больных детей Кандидом, мы видим, что некоторые показатели стали даже выше чем у здоровой группы детей, хотя следует заметить, что Кандид оказывает влияние на состояние секреторного иммуноглобулина (sIgA).

Состояние неспецифических факторов защиты полости рта у больных детей с псевдомембранозным стоматитом после лечения «Кандидом».

№	Показатели	Больные псевдомембранозным стоматитом		
		Норма	После традиционного лечения	После лечения Кандидом
1	Уровень лизоцима (мг%)	19,7±0,70	14,7±0,50	18,2±0,57**
2	Фагоцитарные показатели %	58,1±1,50	45,9±1,2	56,5±1,3**
3	Уровень секреторного иммуноглобулина (s IgA).г/л	1,8±0,30	1,20±0,12	1,90±0,11**

Примечание \*\* - достоверно в отношении контрольной группы (P>0,5)

Эти же иммунологические параметры изучены нами при лечении Кандидом больных детей страдающих псевдомембранозным стоматитом. Полученные показатели этих исследований представлены в табл 16. Из таблицы видно, что Кандид оказал благотворное влияние на все показатели неспецифических факторов защиты полости.

Таким образом, основываясь на проведенные иммунологические исследования, мы с высокой степенью достоверности можем полагать, что препарат «Кандид» можно рекомендовать для лечения больных детей страдающих псевдомембранозным стоматитом, как высокоэффективный препарат, снижающий степень хронизации заболевания.

#### **Обсуждение полученных результатов**

За последние годы отмечается рост, заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей. Согласно результатам многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов наиболее часто

встречающей патологией в детском возрасте является кандидозный стоматиты.

За последние 20 лет количество микозов резко возросло. Спектр возбудителей микозов быстро расширяется, в настоящее время известно более 400 видов грибов, вызывающих заболевание у человека.

Клинические проявления инфекций обусловленные грибами, широко варьирует от относительно безобидных, поверхностных поражений слизистых оболочек и кожи до угрожающих жизни инвазивных микозов, при которых могут поражаться практически любые органы. Наиболее распространенная форма кандидоза у детей – острая псевдомембранозная или молочница полости рта.

Лечение болезней слизистой оболочки полости рта многообразно. Но недостатком этих методов являются направленность лечения только на ликвидацию воспаления и воздействие на иммунитет полости рта. Хотя в литературе не раз отмечалось дисбиотическое нарушение микрофлоры полости рта. В связи с этим целесообразна разработка новых методов лечения слизистой оболочки полости рта, направленных на бережное воздействие на нормальную флору полости рта.

Под нашим наблюдением находилось 63 больных с детей с псевдомембранозным стоматитом. В зависимости от проводимого лечения дети были подразделены на 3 группы: 24 детей с кандидозом получили традиционное лечение, 24 – лечение препаратом «Кандид». Клинический диагноз устанавливался на основании анамнестических данных, жалоб больного. Состояние гигиены полости рта определяли по методу Федорова Ю.А.- Володкиной В.В.(1972)

До лечения у больных собиралась слюна в стерильные пробирки. Затем проводилось лечение раствором «Кандид»

Раствор «Кандид» выдавался на руки для обработки в домашних условиях.

Больным с псевдомембранозным стоматитом в лаборатории проводили определение микрофлоры ротовой полости.

Микробиологические исследования проводили у больных с псевдомембранозным стоматитом. В ротовой жидкости наблюдаются дисбиотические изменения, которые также характеризуются снижением анаэробной группы микроорганизмов, но на этом фоне резко увеличивается количество факультативной флоры. Количество анаэробов  $4,39 \pm 0,21$  КОЕ/мл, а количество аэробов  $8,60 \pm 0,69$  КОЕ/мл. - это на 3 порядка больше, чем анаэробов. У этих детей также появляются микробы не характерные для этого биотопа – это золотистые стафилококки, пиогенные стрептококки, лактозонегативные штаммы эшерихии. Это все группы микробов, которые обладают большим набором ферментов патогенности.

У больных детей с псевдомембранозным стоматитом отмечается достоверный вторичный иммунный дефицит, так уровень лизоцима до лечения -  $11,3 \pm 0,4$  мг%, а в норме  $19,7 \pm 0,70$  мг%, фагоцитарный показатель до лечения  $41,7 \pm 1,2\%$ , а в норме  $58,1 \pm 1,50\%$ .

Среди всех изученных параметров системы иммунитета наиболее снижены показатели по секреторному IgA.

Все обследуемые больные дети с псевдомембранозным стоматитом были разделены на 2 группы: в первой группе проводилось традиционное лечение, во второй лечение препаратом «Кандид». Так у детей, которым проводили традиционный метод лечения, мы видим, что традиционная терапия оказывает позитивное воздействие на состояние микробиоценоза ротовой жидкости. Количество анаэробных микробов после традиционной терапии при легкой форме составило  $lg 6,11 \pm 0,32$  КОЕ/мл, при средне-тяжелой форме  $lg 5,47 \pm 0,37$  КОЕ/мл, при тяжелой форме  $lg 4,59 \pm 0,25$  КОЕ/мл, это выше по сравнению с данными у здоровых детей. Количество анаэробов возросло, показатели факультативной флоры наоборот, имеют тенденцию к снижению по сравнению с данными при поступлении.

Под нашим наблюдением находилось 63 детей с псевдомембранозным стоматитом, которых также делили на 2 группы: 24 детей получали традиционное лечение, 24 – лечение препаратом «Кандид». По завершении традиционной терапии у данной группы детей нами проведено изучение микрофлоры ротовой жидкости. Здесь мы также видим, что традиционное лечение в целом оказало позитивное влияние на микрофлору полости рта. Особенно выраженные позитивные сдвиги наблюдали по отношению к анаэробной флоре после лечения  $\lg 5,01 \pm 0,17$  КОЕ/мл, при поступлении  $\lg 4,39 \pm 0,21$  КОЕ/мл, а в норме  $5,69 \pm 0,15$  КОЕ/мл. Этого нельзя сказать о факультативной флоре: при поступлении -  $8,60 \pm 0,69$  КОЕ/мл, после лечения –  $7,37 \pm 0,69$  КОЕ/мл, а в норме  $5,30 \pm 0,17$  КОЕ/мл, так общее количество аэробов хотя и снизилось, но говорить о полном восстановлении не приходится. Стабильное состояние после традиционного лечения количественных параметров у таких микробов, как золотистые стафилококки – при поступлении  $2,30 \pm 0,19$  КОЕ/мл., после лечения  $2,47 \pm 0,13$  КОЕ/мл, пиогенные стрептококки при поступлении  $4,60 \pm 0,27$  КОЕ/мл, после лечения  $3,89 \pm 0,17$  КОЕ/мл, лактозонегативные эшерихии при поступлении  $5,12 \pm 0,41$  КОЕ/мл., после лечения  $3,12 \pm 0,19$  КОЕ/мл, а в норме эти штаммы микробов отсутствуют.

Кроме того, наиболее существенным показателем дисбиоза полости рта у этих детей являются количественные параметры грибов рода кандиды, так их количество составляет при поступлении  $\lg 7,89 \pm 0,52$  КОЕ/мл, после лечения  $\lg 6,12 \pm 0,37$  КОЕ/мл, а в норме  $\lg 2,15 \pm 0,18$  КОЕ/мл, что на 4 порядка выше.

Выявленные нами количественные и качественные сдвиги в аутофлоре полости рта могут привести к хронизации заболевания, поэтому необходимо изыскание более эффективных методов лечения таких больных.

Количество грибов Кандида также снижено: при легкой форме –  $1,98 \pm 0,12$  КОЕ/мл., при средне-тяжелой  $2,60 \pm 0,010$  КОЕ/мл., и при тяжелой форме –  $2,60 \pm 0,12$  КОЕ/мл.

Нами изучено, также действие препарата у больных псевдомембранозным стоматитом. Мы видим, что препарат «Кандид» оказал позитивное действие как на количественные, так и на качественные показатели микрофлоры полости рта. Количественные показатели анаэробной флоры составили  $5,57 \pm 0,2$  КОЕ/мл, а в норме данный показатель составляет  $5,69 \pm 0,15$  КОЕ/мл. Выраженные положительные сдвиги произошли в показателях факультативной флоры. Так общее количество аэробов составило  $5,12 \pm 0,31$  КОЕ/мл, а у здоровых детей этот показатель составляет  $4,30 \pm 0,17$  КОЕ/мл. Особо бросается в глаза количественный показатель грибов  $2,80 \pm 0,37$  КОЕ/мл, в то время как после традиционной терапии их количество составило  $6,12 \pm 0,37$  КОЕ/мл, а в норме этот показатель составил  $2,15 \pm 0,18$  КОЕ/мл. После лечения препаратом «Кандид» наступает полная элиминация микробов с агрессивными свойствами.

Микробиологические исследования у больных детей с псевдомембранозным стоматитом, которым использовали препарат «Кандид» выявили исчезновение явлений дисбиоза, а микрофлора по всем параметрам была близка к норме.

- Таким образом, на основании полученных нами стоматологических, микробиологических и иммунологических данных, можно сделать заключение, что препарат «Кандид» обладает выраженной. Препарат «Кандид» обладающий фунгицидным действием рекомендуется для широкого применения, при лечении псевдомембранозный стоматиту детей
- Рекомендуется применять препарат «Кандид» не только при кандидозах стоматитах у детей, но и при различных дисбиотических состояниях

Нами проведено изучение состояния неспецифических факторов защиты ротовой жидкости у детей страдающих псевдомембранозным стоматитом, полученные данные при этих исследованиях приведены в табл.№9. Из таблицы видно, что у детей больных псевдомембранозным стоматитом, в полости рта отмечается достоверный вторичный иммунодефицит, так уровень лизоцима равен  $11,3\pm 0,4$  мг %, при норме  $19,7\pm 0,70$  мг/%, фагоцитарный показатель составил  $41,7\pm 1,2\%$  при норме  $58,1\pm 1,50\%$ . Вместе с тем среди всех изученных параметров системы иммунитета наиболее снижены показатели по секреторным иммуноглобулинам класса А когда ее показатель ниже нормы более чем в 3 раза и составил  $0,60\pm 0,20$  г/л.

Таблица № 9. Характеристика неспецифических факторов защиты полости рта у детей больных псевдомембранозным стоматитом.

№	Показатели	Норма	Больные псевдомембранозным стоматитом	
			При поступлен	После традицион.терапии
1	Уровень лизоцима мг <sup>0</sup> %	$19,7\pm 0,70$	$11,3\pm 0,4$	$14,7\pm 0,5^{***}$
2	Фагоцитарн.показатель %	$58,1\pm 1,50$	$41,7\pm 1,2$	$45,9\pm 1,2$
3	Титр sJgA г/л	$1,8\pm 0,30$	$0,60\pm 0,20$	$1,20\pm 0,12^{**}$

Примечание: \*\* - наличие достоверности ( $P>0,01$ ) по сравнению с контролем

\*\*\* - наличие достоверности ( $P>0,001$ ) по сравнению с контролем

Следует отметить, что любой исследователь? получив те или иные научные данные, обязательно задает себе вопрос, а в чем причина этих изменений. В нашем случае, вероятнее всего развитие у детей, страдающих псевдомембранозом полости рта, обязательно сопровождается иммунодепрессивным действием гриба на макроорганизм, что и приводит

к развитию иммунодефицита, это согласуется с многочисленными сведениями имеющиеся в литературных источниках.

Таким образом, на основании проведенных исследований у больных детей, страдающих псевдомембранозом полости рта, сравнительные анализы показывают, что как при герпетическом стоматите, так и при псевдомембранозе, в полости рта наблюдается развитие дисбиоза и иммунодефицита, однако степень выраженности этих изменений выше у больных с псевдомембранозом. Видимо, эти особенности являются закономерным эволюционным процессом, закрепившимся в макроорганизме, что необходимо учитывать в своей практической работе детским стоматологам.

Особо хочется подчеркнуть, что на основании проведенных нами исследований по изучению микрофлоры и иммунологии полости рта у детей, страдающих псевдомембранозом все вышесказанные постулаты, находят свои подтверждения. Тем не менее, из приведенных нами сведений видно, что в микрофлоре ротовой жидкости больных детей определяется весь набор ассоциации микробов, среди которых большинство высеваются и у здоровых детей. Однако весь интерес проведенных исследований заключается в том, что имеются достоверные отличия, как в количественных, так и в качественных параметрах.

## **ГЛАВА IV.**

### **ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ.**

#### **4.1. Оценка клинической эффективности применения Кандид при псевдомембранозном стоматите у детей.**

Клиническую эффективность проводимого лечения определяли по следующим показателям: снижение температур тела, ускорение эпителизации, элементов поражения слизистой оболочки полости рта, улучшение общего состояния ребенка.

Больные с псевдомембранозом были разделены на две группы:

3 Группа детей - больные псевдомембранозом составили группу сравнения и получали традиционную терапию.

4 Группа детей - псевдомембраноз, составили основную группу и получали препарат Кандид

#### **4.1.2 Сравнительная характеристика проводимой терапии при остром псевдомембранозном псевдомембранозе.**

Под нашим наблюдением находилось 63 больных детей с острым псевдомембранозным псевдомембранозом (молочница). Все дети больные молочницей в количестве 48 человек - это грудные дети в возрасте от нескольких дней и до 3 года. Все дети были разделены на две группы

24 детей - получали лечение препаратом «Кандид»

24 детей - которым проводили традиционный метод лечения.

15- детей составили группу контроля,

Группе детей, которым проводили обработку препаратом «Кандид» уже в первый день были видны изменения. Слизистая

полости рта бледнела, уменьшалось количество налета. Ребенок начинал сосать грудь и переставал капризничать.

На второй день, налета практически не было, новых высыпаний не наблюдалось, оставалась лишь слабо гиперемизированная слизистая оболочка полости рта. При обработке слизистой раствором «Кандид» в сочетании с нистатино мазом на 2-3 день, клиническое выздоровление наступало на 3-4 день. Дети становились активными, бодрыми, хорошо питались, проходила капризность и вялость.

В ходе лечения детей, которым проводилось традиционное лечение, клиническое выздоровление наступало на 6-7 день. Обработка полости рта проводилась раствором нистатина 1 таблетка - 500.000 ЕД. в 5 мл материнского молока или в воде. Обязательно следует обрабатывать сосок груди матери до, и после кормления раствором йодиола.

Необходимо проводить беседу и обучать правильным навыкам по уходу за соском груди матери. Халатное отношение матерей к регулярному выполнению правил гигиены приводит к присоединению вторичной инфекции, а также рецидиву заболевания

Лечение псевдомембраноза требует индивидуального подхода к каждому случаю, так как псевдомембраноз развивается как вторичное заболевание, вызванное снижением иммунологической защиты, которое может быть обусловлено разными причинами.

Поэтому главными направлениями в лечении больного псевдомембранозным стоматитом является:

- выявления этиологического фактора;
- устранение или уменьшение дальнейшего отрицательного влияния этих факторов;
- патогенетическая терапия;

- общеукрепляющая терапия, снижающая микотическую сенсibiliзацию, стимулирующая неспецифическую и специфическую резистентности организма;
- включение в комплексное лечение противогрибковых препаратов.

Назначается диета с исключением сладостей и ограничением углеводов, богатая витаминами и белками.

Необходимо проводить профилактику псевдомембранозного стоматита в нескольких направлениях:

1. Сокращение инфицирования грибами рода кандид новорожденных методом выявления и лечения урогенитального псевдомембраноза и кандидоносительства у беременных женщин путем назначения им антибиотиков с узким спектром действия (пенициллина, оксациллина, эритромицина).

Выявление и лечение псевдомембраноза полости рта будущей матери, санация полости рта. Стерилизация сосок, пустышек и других предметов ухода за ребенком. Ребенок должен иметь индивидуальную стерильную посуду, свою кроватку и постельное белье, индивидуальную ночную вазу.

Соблюдение санитарно - гигиенических мероприятий и режима в родильных домах, проведение правильной обработки оборудования, детского белья, рук медицинского персонала, обеспечение стерильности бутылочек, пипеток, инструментария, шприцев и прочего. Обучение кормящей матери ухода за грудью, сосками, гигиеническим манипуляциям.

2. Отказ от нерациональной и массивной антибактериальной терапии, осторожное применение гормонов, под контролем и по назначению лечащего врача.

При длительной антибактериальной терапии необходимо одновременно назначать полиеновые антибиотики внутрь, курсом, адекватным антибактериальному. А после противомикробной терапии назначать колибактерин и бифидумбактерин.

Тяжелые общие соматические заболевания должны сопровождаться комплексным лечением, необходимо назначать большие дозы витаминов, повышать сопротивляемость организма, общую иммунологическую реактивность.

3. Своевременное выявление и лечение дисбактериоза.
4. Выполнение санитарно-гигиенического режима на предприятиях пищевой промышленности, на производствах, связанных с возможностью заражения грибом кандиды, а также в медицинских учреждениях при выполнении различных манипуляций, соблюдение ГОСТов при стерилизации инструментария: пинцетов, зондов, зеркал и пр.
5. Широкая санитарно-просветительная работа среди медицинского персонала, работников пищевых предприятий, среди населения, будущих мам и пап.

Дети и взрослые должны знать, что самолечение небезвредно, самостоятельный бесконтрольный прием антибиотиков и других лекарственных препаратов может привести к развитию дисбактериоза и псевдомембраноза.

#### **4.2.1 Эффективность исследования препарата «Кандид» при лечении детей с псевдомембранозным стоматитом.**

Согласно последним данным микологов, псевдомембраноз полости рта встречается у 5% новорожденных и почти у 10% грудных младенцев (А.Ю. Сергеев и др.; 2000). У здоровых взрослых людей это довольно редкое заболевание, встречающиеся почти исключительно у предрасположенных лиц. В то же время у

пожилых людей распространенность псевдомембраноза полости рта в силу разных причин опять приближается к 10%, особенно часто встречается после протезирования.

За последние годы вследствие различных причин, значительно увеличилось количество детей, обращающихся в стоматологическое учреждение по поводу псевдомембранозного стоматита (молочница). При этом для лечения таких больных используются различные антимикотические препараты, которые, как правило, не всегда эффективны.

Табл.14

Влияние лечения «Кандидом» на состояние микрофлоры полости рта у больных детей страдающих псевдомембранозным стоматитом.

lg M<sub>±m</sub> КОЕ/мл.

№	Группы микробов	Количество микробов в 1 мл слюны		
		Норма	После традиционного лечения	После лечения Кандидом
1	Общее кол-во анаэробов	5,69±0,15	5,01±0,71	5,57±0,2
2	Лактобактерии	4,60±0,14	2,17±0,11	3,90±0,34***
3	Пептострептокок	3,77±0,11	4,37±0,21	4,11±0,25
4	Общее кол-во аэробов.	4,30±0,17	7,37±0,69	5,12±0,31**
5	Стаф. Золотистый	-	2,47±0,13	-
6	Стаф. Эпидермальный	2,15±0,51	3,11±0,17	1,90±0,12***
7	Стаф. Сапрофит	4,14±0,14	3,41±0,15	3,17±0,18
8	Стрепт г. «А»	-	3,84±0,17	-
9	Энтерококки	5,15±0,15	5,11±0,22	3,77±0,17**
10	Эшерихии ЛП	2,30±0,17	3,60±0,21	2,10±0,22**
11	Эшерихии ЛН	-	3,12±0,19	-
12	Грибы р. Кандида	2,15±0,18	6,12±0,37	2,80±0,37***

Примечание: \*\* - наличие достоверности (P>0,01) по сравнению с контролем

\*\*\* - наличие достоверности (P>0,001) по сравнению с контролем

При этом, следует особо подчеркнуть нормализацию количественных показателей грибов, так их количество равнялось lg 2,80±0,37 КОЕ/мл, достоверность (P>0,001), в то время как после традиционной терапии она составляло lg 6,12±0,37 КОЕ/мл, то есть

мы имеем уменьшение почти в 2 раза. Нельзя отметить и тот факт, что после лечения Кандидом наступает у больных полная элиминация микробов, обладающих агрессивными свойствами.

Таким образом, микробиологические исследования больных детей, страдающих псевдомембранозным стоматитом, которым использовали препарата «Кандид» показало - почти исчезли явление дисбактериоза и фактически микрофлора по всем параметрам близки к контрольным данным, особенно обращает на себя внимание уменьшение грибов рода Кандида и элиминация анаэробов с агрессивными свойствами. Все это вместе взятое позволяет нам с высокой степенью достоверности констатировать, что препарат «Кандид» оказался высокоэффективным антибактериальным и антифунгицидным веществом и может быть рекомендован для лечения псевдомембранозного стоматита у детей. Что нас особенно радует, так это тот факт, что наши микробиологические постулаты полностью коррелируют с клиническими данн

Состояние неспецифических факторов защиты полости рта у больных детей с кандидозным стоматитом после лечения «Кандидом».

№	Показатели	Больные кандидозным стоматитом		
		Норма	После традиционного лечения	После лечения Кандидом
1	Уровень лизоцима (мг%)	19,7±0,70	14,7±0,50	18,2±0,57**
2	Фагоцитарные показатели %	58,1±1,50	45,9±1,2	56,5±1,3**
3	Уровень секреторного иммуноглобулина (s IgA).г/л	1,8±0,30	1,20±0,12	1,90±0,11**

Примечание \*\* - достоверно в отношении контрольной группы (P>0,5)

Эти же иммунологические параметры изучены нами при лечении Кандидом больных детей страдающих кандидозным стоматитом. Полученные показатели этих исследований представлены в табл 16. Из таблицы видно, что Кандид оказал благотворное влияние на все показатели неспецифических факторов защиты полости.

Таким образом, основываясь на проведенные иммунологические исследования, мы с высокой степенью достоверности можем полагать, что препарат «Кандид» можно рекомендовать для лечения больных детей страдающих кандидозным стоматитом, как высокоэффективный препарат, снижающий степень хронизации заболевания.

#### **Обсуждение полученных результатов**

За последние годы отмечается рост, заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей. Согласно результатам многочисленных исследований

отечественных и зарубежных авторов наиболее часто встречающейся патологией в детском возрасте является кандидозный стоматиты.

За последние 20 лет количество микозов резко возросло. Спектр возбудителей микозов быстро расширяется, в настоящее время известно более 400 видов грибов, вызывающих заболевание у человека.

Клинические проявления инфекций обусловленные грибами, широко варьирует от относительно безобидных, поверхностных поражений слизистых оболочек и кожи до угрожающих жизни инвазивных микозов, при которых могут поражаться практически любые органы. Наиболее распространенная форма кандидоза у детей – острая псевдомембранозная или молочница полости рта.

Лечение болезней слизистой оболочки полости рта многообразно. Но недостатком этих методов являются направленность лечения только на ликвидацию воспаления и воздействие на иммунитет полости рта. Хотя в литературе не раз отмечалось дисбиотическое нарушение микрофлоры полости рта. В связи с этим целесообразна разработка новых методов лечения слизистой оболочки полости рта, направленных на бережное воздействие на нормальную флору полости рта.

Под нашим наблюдением находилось 63 больных с детей с кандидозным стоматитом. В зависимости от проводимого лечения дети были подразделены на 3 группы: 24 детей с кандидозом получили традиционное лечение, 24 – лечение препаратом «Кандид». Клинический диагноз устанавливался на основании анамнестических данных, жалоб больного. Состояние гигиены полости рта определяли по методу Федорова Ю.А.-Володкиной В.В.(1972)

До лечения у больных собиралась слюна в стерильные пробирки. Затем проводилось лечение раствором «Кандид»

Раствор «Кандид» выдавался на руки для обработки в домашних условиях.

Больным с кандидозным стоматитом в лаборатории проводили определение микрофлоры ротовой полости.

Микробиологические исследования проводили у больных с кандидозным стоматитом. В ротовой жидкости наблюдаются дисбиотические изменения, которые также характеризуются снижением анаэробной группы микроорганизмов, но на этом фоне резко увеличивается количество факультативной флоры. Количество анаэробов  $4,39 \pm 0,21$  КОЕ/мл, а количество аэробов  $8,60 \pm 0,69$  КОЕ/мл. - это на 3 порядка больше, чем анаэробов. У этих детей также появляются микробы не характерные для этого биотопа – это золотистые стафилококки, пиогенные стрептококки, лактозонегативные штаммы эшерихии. Это все группы микробов, которые обладают большим набором ферментов патогенности.

У больных детей с кандидозным стоматитом отмечается достоверный вторичный иммунный дефицит, так уровень лизоцима до лечения -  $11,3 \pm 0,4$  мг%, а в норме  $19,7 \pm 0,70$  мг%, фагоцитарный показатель до лечения  $41,7 \pm 1,2\%$ , а в норме  $58,1 \pm 1,50\%$ .

Среди всех изученных параметров системы иммунитета наиболее снижены показатели по секреторному IgA.

Все обследуемые больные дети с кандидозным стоматитом были разделены на 2 группы: в первой группе проводилось традиционное лечение, во второй лечение препаратом «Кандид». Так у детей, которым проводили традиционный метод лечения, мы видим, что традиционная терапия оказывает позитивное воздействие на состояние микробиоценоза ротовой жидкости. Количество анаэробных микробов после традиционной терапии при легкой форме составило  $\lg 6,11 \pm 0,32$  КОЕ/мл, при средне-тяжелой форме  $\lg 5,47 \pm 0,37$  КОЕ/мл, при тяжелой форме  $\lg 4,59 \pm 0,25$  КОЕ/мл, это выше по сравнению с данными у здоровых детей. Количество анаэробов возросло, показатели факультативной флоры наоборот, имеют тенденцию к снижению по сравнению с данными при поступлении.

Под нашим наблюдением находилось 63 детей с кандидозным стоматитом, которых также делили на 2 группы: 24 детей получали традиционное лечение, 24 – лечение препаратом «Кандид». По завершении традиционной терапии у данной группы детей нами проведено изучение микрофлоры ротовой жидкости. Здесь мы также видим, что традиционное лечение в целом оказало позитивное влияние на микрофлору полости рта. Особенно выраженные позитивные сдвиги наблюдали по отношению к анаэробной флоре после лечения  $Ig 5,01 \pm 0,17$  КОЕ/мл, при поступлении  $Ig 4,39 \pm 0,21$  КОЕ/мл, а в норме  $5,69 \pm 0,15$  КОЕ/мл. Этого нельзя сказать о факультативной флоре: при поступлении -  $8,60 \pm 0,69$  КОЕ/мл, после лечения –  $7,37 \pm 0,69$  КОЕ/мл, а в норме  $5,30 \pm 0,17$  КОЕ/мл, так общее количество аэробов хотя и снизилось, но говорить о полном восстановлении не приходится. Стабильное состояние после традиционного лечения количественных параметров у таких микробов, как золотистые стафилококки – при поступлении  $2,30 \pm 0,19$  КОЕ/мл., после лечения  $2,47 \pm 0,13$  КОЕ/мл, пиогенные стрептококки при поступлении  $4,60 \pm 0,27$  КОЕ/мл, после лечения  $3,89 \pm 0,17$  КОЕ/мл, лактозонегативные эшерихии при поступлении  $5,12 \pm 0,41$  КОЕ/мл., после лечения  $3,12 \pm 0,19$  КОЕ/мл, а в норме эти штаммы микробов отсутствуют.

Выявленные нами количественные и качественные сдвиги в аутофлоре полости рта могут привести к хронизации заболевания, поэтому необходимо изыскание более эффективных методов лечения таких больных.

Нами изучено, также действие препарата у больных кандидозным стоматитом. Мы видим, что препарат «Кандид» оказал позитивное действие как на количественные, так и на качественные показатели микрофлоры полости рта. Количественные показатели анаэробной флоры составили  $Ig 5,57 \pm 0,2$  КОЕ/мл, а в норме данный показатель составляет  $5,69 \pm 0,15$  КОЕ/мл. Выраженные положительные сдвиги произошли в показателях

факультативной флоры. Так общее количество аэробов составило  $5,12 \pm 0,31$  КОЕ/мл, а у здоровых детей этот показатель составляет  $4,30 \pm 0,17$  КОЕ/мл. Особо бросается в глаза количественный показатель грибов  $2,80 \pm 0,37$  КОЕ/мл, в то время как после традиционной терапии их количество составило  $6,12 \pm 0,37$  КОЕ/мл, а в норме этот показатель составил  $2,15 \pm 0,18$  КОЕ/мл. После лечения препаратом «Кандид» наступает полная элиминация микробов с агрессивными свойствами.

Микробиологические исследования у больных детей с кандидозным стоматитом, которым использовали препарат «Кандид» выявили исчезновение явлений дисбиоза, а микрофлора по всем параметрам была близка к норме.

- Таким образом, на основании полученных нами стоматологических, микробиологических и иммунологических данных, можно сделать заключение, что препарат «Кандид» обладает выраженной. Препарат «Кандид» обладающий фунгицидным действием рекомендуется для широкого применения, при лечении кандидозного стоматита у детей
- Рекомендуется применять препарат «Кандид» не только при кандидозных стоматитах у детей, но и при различных дисбиотических состояниях

## ВЫВОДЫ

1. У детей больных кандидозом стоматитом на фоне нарушения целостности СОПР и развития воспалительных явлений наблюдается резкое ухудшение, в совокупности способствующее преобладанию патогенной флоры и угнетению местного иммунитета.
2. При кандидамикозе традиционная терапия способствует улучшению клинической картины больных, но не полностью устраняет развитие дисбиоза и иммунодефицита, в полости рта у детей.
3. Действие препарата «Кандид» направлено на устранение агрессии грибковой инфекции, способствующее восстановлению нормальной микрофлоры, в последствии иммунитета полости рта и ликвидации условий хронизации заболевания.

### **Практические рекомендации**

- 1. Препарат «Кандид» обладающий фунгицидным действием рекомендуется для широкого применения, при лечении кандидозного стоматита у детей.
- Рекомендуется применять препарат «Кандид» не только при кандидозных стоматитах у детей, но и при различных микотических состояниях.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абазова Ф.Н., Безух С.М. Неизвестная эпидемия герпес.-Смоленск, 1997.- 162 с.
2. Адылова Ш.Т. Результаты лечения хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести отечесвенным ферментом кукумазином //Стоматология .- 1999. - №4.-С. 27-29.
3. Акбарова Ю.А. Применение ультрафиолетового лазера в комплексном лечении пародонтита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Т., 1996. - 16с.
4. Акбарова Ю.А., Баженов Л.Г., Таирова Л.С. Влияние лазеротерапии на неспецифические факторы резистентности при пародонтитах // Стоматология. – 1999. – №1. – С. 18-19.
5. Акбарова Ю.А., Баженов Л.Г., Бекжанова О.Е. Чувствительность микрофлоры пародонтального кармана к ультрафиолетовому лазерному излучению и нейтральному анолиту // Стоматология .-2000.- №1.- С. 20-21.
6. Акилов Т.А. Заболеваемость и научное обоснование плановонормативных предположений по развитию стоматологической помощи населению РУз : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.-Т., 1995.-30с.
7. Алферов В.П. Проблемы кандидоза у детей // Актуал. вопр. мед. микологии : Междунар. симп. : Тез.докл. – Л., 1987. – С.68-69.
8. Антонишин Б.В., Борисенко А. В., Лещук Г.Ф. Препараты лекарственных растений в профилактике и лечении воспалительных заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта //Стоматология. – Киев, 1987. – Вып.22.- С. 51-54.
9. Антонова Н.И. Восприимчивость к вирусу простого герпеса по серологическим данным и заболеваемость первичным герпетическим стоматитом //Совр. методы диагн. и леч. основ. стом. забол.. – М.,1985. – С.28-30.

10. Антонова Н.И. Показатели иммунитета у детей в очагах герпетического стоматита // Стоматология.-1981.-№4.-С.56-58.
11. Бабаджанян Г.С. Изучение некоторых факторов местного иммунитета у больных с патологией пародонта // Стоматология .– 1983. – №5 .– С. 32-34.
12. Баженов Л.Г., Абрамов Н.В., Битюцков О.П. Воздействие нейтрального анолита на различные формы бактерий при многократном его разведении // Электрохим. активация.- М., 1997.-С.207.
13. Байбеков И.М., Мавлян-Ходжаев Р.Ш., Мусаев Э.Ш. Относительный объем мембраной микрофлоры и морфология эпителиоцитов при облучении хронических язв желудка гелий-неоновым лазером в сочетании с ваготомией // Бюл. эксперим. биологии и медицины. -1989.-Т.54,N 1.-С.106-108.
14. Байбеков И.М., Мавлян-Ходжаев Р.Ш., Ирсалиев Х.И. Взаимодействие индигенных пристеночных микроорганизмов с клетками слизистой оболочки пищеварительного тракта // Арх. патол.-1992.-№5.-С. 18-24.
15. Барацевич Е.П., Караев З.О. Кандидоз пищевода у больных гемобластозами.-М.,1992.-С. 57-58.
16. Баринский Г.Ф., Максимова О.П., Мельниченко Э.М. Заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта.- М., 1983.- 208 с.
17. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Гребенюк В.Н. Герпес этиология, диагностика, лечение.-М.-1986.-208 с.
18. Беликов И.М. Иммунная система слизистых // Иммунология. – 1995. – №4 – С. 7-13.
19. Бессчастная Н.Н., Морковкина Е.С. Активность амилазы, лизоцима, содержания калия и натрия в слюне у строителей БАМа в условиях Северного Прибайкалья // Сб. науч. тр. Иркутск. мед. ин-та.-1980.-Т.148.- С.58-60.
20. Бикбулатов Р.М. Герпетическая инфекция: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- М.,1998.- 48 с.

21. Боровский Е. В., Данилевский Н.Ф. Атлас заболеваний слизистой оболочки полости рта.- М.,1981.-288 с.
22. Боровский Е.В., Позюкова Е.В. Содержание кальция и фосфата эмали в различные периоды после прорезывания // Стоматология.- 1985. – №5.- С 29-31.
23. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. – М: Медицина, 1991. – 304с.
24. Бурханов Р.А., Зарецкая Ю.М. Новые данные об иммунных механизмах развития пародонтоза // Иммунология. - 1984.-№3.-С.78-79.
25. Быков В.Л. Экспериментально–гистологическое исследование стоматита новорожденных //Стоматология.-1987.- Т.66,№6.-С.45-48.
26. Быкова И.А., Кирюшина С.А., Чумаченко В.А. Оценка функциональной активности нейтрофилов при патологии тканей пародонта.- М., 1984. – 152с.
27. Быкова И.А., Чумаченко В.А., Морозова Л.В. Показатели завершенности фагоцитоза нейтрофилов в периферической крови больных пародонтитом и пародонтозом // Стоматология.-1985.-Т.64, №1.- С.18-20.
28. Вавилова Т.П., Туманова А.С. Использование препарата «Коллапан-Л» в комплексном лечении заболеваний пародонта// Пародонтология. – 1999. – №2. – С. 28-30.
29. Варава Н.Г., Белоклицкая Г.Ф., Дяченко Ю.Ф. Иммунологический статус больных пародонтозом в зависимости от тяжести патологического процесса в тканях пародонта // Стоматология. – Киев,1984.-Вып.19.-С.27-30.
30. Вахабов Х.Д., Алимова Р.Г. Инфекционные заболевания слизистой оболочки полости рта, встречающиеся у детей и подростков.-Т.,2004.-69с.
31. Виноградова Т.Ф., Максимова О.П., Мельниченко Э.М. Заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта у детей.- М., 1983.-193 с.
32. Вихирева Э.Н. Клинические проявления дисбактериоза у

- новорожденных и грудных детей. -М., 1983.-107 с.
33. Влияние ПАМБА на микрофлору у детей с острой кишечной инфекцией / Л.Н. Мазанкова, Н.В.Воротынцева, Е.М.Горская и др. // Педиатрия.- 1993.- №2.-С. 65-67.
34. Возрастные особенности местного иммунитета при кариесе зубов /Марченко А.И., Шупик Н.А., Зелинская Н.А., и др.// Стоматология. – 1986. –№5. – С. 4-6.
35. Воложин А.И., Салдусова И.В., Барер Г.М. Местное применение тактивина в комплексном лечении хронического пародонтита. –Медицина, 1997. – №6 .– С. 30-31.
36. Волосевич Л.И., Шеримет З.А. Значение дрожжеподобных грибов рода *Candida* в клинике кандидоза слизистой оболочки полости рта // Врач. дело .-1991.- №10 .-С.31-33.
37. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В. Микрофлора человека и иммунитет: единство и противоположность // Совр. пробл. аллергол., клинич. иммунол. и иммунофармакол.-М., 1997.-С. 137-141.
38. Воробьев А.А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник.- М.,2004.-463 с.
39. Воротынцева Н.В., Милютин Л.Н. Дифференциальная диагностика острых кишечных инфекций у детей : Метод. рек.- М., 1988.-61с.
40. Гаджиев С.А., Земская Е.А. Факторы местной защиты полости рта у больных пародонтозом при комплексном лечении с пластиной альвеолярного отростка аллогеновым материалом на основе костной ткани плода // Стоматология.-1983.-Т.62,N 2.-С.27-30.
41. Глинских Н.П. Герпесвирусы человека // Неизвестная эпидемия, герпес.- Смоленск, 1997.-С. 8.
42. Гончарова Г.И., Семенова Л.П. Применение сухого бифидумбактерина в комплексном лечении недоношенных и доношенных новорожденных детей и детей раннего возраста : Метод. рек.-М., 1988.-23 с.

43. Даминов Т.А., Йулдошханова О.С. Патогенетические механизмы заболеваний полости рта у детей, больных хроническим гепатитом // Докл. АН РУз.- 1996. – №1-2. – С. 64-66.
44. Джамии Л.М., Ломсадзе Н.К. Иммуномодулирующий эффект миелоптида у больных пародонтитом // Всесоюз. иммунол. съезд, 1-й: Тез. секц. и стенд. сообщ. -Т.1.-М.,1989.-С.67.
45. Дисбактериозы — актуальная проблема медицины / Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М. и др. //Вестн. РАМН.-1997.- №3.-С.4-7.
46. Дорофейчук В.Г., Лекомцева Г.А. Дисбактериоз кишечника у детей в периоде новорожденности и его последствия // Педиатрия.- 1982.- №1.- С. 72-74.
47. Дорофейчук В.Г., Бейер Л.В. Лечение и профилактика дисбактериоза у детей:Метод.рек.-М.,1986.-30с.
48. Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю. Применение имудона при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта // Человек и лекарство : Рос. нац. конгр. -М., 1999.-С.254.
49. Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю. Имудон в детской стоматологии // Рус. мед. журн.-2000.- №2.-С.17-19.
50. Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю. Клинико-иммунологическое обоснование применения имудона в терапии острого герпетического стоматита. МОРАГ 2000.- Москва 7 –10.02.2000.-С.151.
51. Елизарова В.М., Страхова С.Ю., Дроботько Л.Н. Острый герпетический стоматит у детей - современные подходы к лечению //Стоматол. дет. возраста и профилактика.- 2001.-№2.-С.48-50.
52. Епишев В.А., Назарова Д.К., Сафаров Т.Х. Иммунологические методы обследования больных пародонтозом // Использование иммунол. и токсикол. методов при изучении патол. состояний. – Т., 1983.-С.81-82.
53. Ермоценко Л.С. Активность лизоцима смешанной ротовой жидкости и сыворотки крови у здоровых детей в возрастном аспекте // Воспалит.

- процессы чел.-лиц. обл. и их последствия. – Краснодар, 1988.-С.11-13.
54. Ершов Ф. И., Чижов Н.П. Лечение вирусных инфекций // Клинич. фармакол. и терапия.- 1995.-№4 .-С.75-78.
55. Жуматов У.Ж., Бекметов М.В. Применение ультразвука в комплексном лечении гингивитов // Стоматология. – 2000. – №1.- С. 25-27.
56. Жяконис Й.М., Пайпалене П.А. Состав иммуноглобулинов в сыворотке периферической венозной и капиллярной крови десны, а также в смешанной слюне у больных гингивитом и пародонтозом // Стоматология .- 1983. – №2. – С. 33-36.
57. Жяконис Й.М., Пайпалене П.А. Некоторые показатели Т- и В-систем иммунитета у больных пародонтозом // Профил. и леч. стоматол. забол. – Рига, 1984.-С.46-52.
58. Жяконис И.М. Содержание иммуноглобулинов в десневой жидкости при пародонтозе // Стоматология. – 1985. – №1. – С. 22-24.
59. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Под ред. Е.В. Боровского, А.Л. Машкиллейсона.-М., 1984.-400 с.
60. Земская Е.А., Хазанова В.В., Терехова Н.В. Характеристика иммуноглобулинов слюны у больных с различной степенью пародонтоза // Стоматология .- 1981. – №1. – С. 22-24.
61. Земская Е.А., Садыгалиев К. Состояние местных защитных факторов полости рта у больных, использующихся съемными протезами из акриловых полимеров // Стоматология.-1982.-Т.5.-С.60-63.
62. Зуфаров С.А. Микрофлора полости рта при пользовании различными видами зубных протезов.-Т., 1982.-117 с.
63. Изучение микробиоценоза при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Хазанова В.В., Рабинович И.М., Земская Е.А. и др. // Стоматология.-1996.-Т.75,№2.-С.26-27.

64. Иммунный статус у детей с различной интенсивностью кариеса / Кочетова Л.И., Шиф Б.А., Цеберс И.К. и др. // Стоматология. – 1989. – №3. – С. 60-63.
65. Иммунологические показатели слюны и крови, при воспалительных заболеваний тканей пародонта / Левин М.Я, Орехова Л.Ю, Антонова И.Н, Сафонов Б.Н. // Пародонтология.- 1999. -№2.- С. 10-13.
66. Йулдошханова О.С., Сафаров Т.Х. Стоматологический статус у детей, больных хроническим энтероколитом // Теория и практика стоматол.: Сб. науч. тр. – Т., 1990. – С. 122-124.
67. Казанцева И.А. Иммуноterapia герпетического стоматита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- М.,1993.-28 с.
68. Канарейкина С.К., Левина Е.Н., Полферов В.А. Количественное изучение микрофлоры полости рта у больных хроническим энтеритом //Лаб. дело.-1985.-N 11.-С.694-696.
69. Кандидоз кожи и слизистой оболочки / Антонев А.А., Бухватер Л.А., Глазкова Л.К., Ильин И.И.- М., 1985. -164 с.
70. Кармалькова Е.А. Лечение мегасиновой мазью острого герпетического стоматита у детей //Здравоохран. Белоруссии.-1990.-№ 4.-С.44-46.
71. Касаткина Э. П., Тараненко Л. А. и др. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника у детей, больных сахарным диабетом: Метод. рек.-М., 1996.- 16 с.
72. Кашкин Н.П., Шеклаков Н.Д. Руководство по медицинской микологии.-М.: Медицина, 1987.- 325с.
73. Кипиани Г.Э. Состояние местного иммунитета при кариесе зубов у детей // Стоматология. – 1989. – №5. – С. 82-83.
74. Климова Т.А., Антонова Н.И. Гуморальный иммунитет к гомологическим и типовым штаммам вируса простого герпеса при герпетическом стоматите //Совр. методы диагн. и леч. основных стоматол. забол. : Сб. науч. тр.-М., 1985.-С.45-49.

75. Клинико-иммунологические особенности кандидоза у детей / Романюк Ф.П., Чистякова А.И., Бубнова Л.Н. и др. // Актуал. вопр. мед. микологии : Международ. симп. : Тез.докл.-Л.,1987.-С. 69-70.
76. Колесов А.А. Стоматология детского возраста.-М.,1991.-336 с.
77. Количественная характеристика десневой жидкости у лиц с интактным парадонтом / Барер Г.М., Халитова Э.С., Кочержинский В.В., Лукиных Л.М. //Стоматология. – 1986. – №5. – С. 24-26.
78. Коршунов В.М., Иванова Н.П. и др. Нормальная микрофлора кишечника, дисбактериозы и их лечение: Метод. разработ. — М., 1994.- 12 с.
79. Кочеткова М.Г., Балмасова И.П. Особенности микрофлоры полости рта у рабочих тетрациклиновых производств.// Стоматология.-1985.-Т.64, N1.- С.79.
80. Крамарь В.С., Игнатова Г.Н. Микробные ассоциации при частичном отсутствии зубов и после ортопедического лечения съемными зубными протезами// Всесоюз. съезд стоматол., 8-й : Тез. докл. -М.,1987.-Т.1.-С.187-188.
81. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника. — М.: Медицина.- 1989. -403 с.
82. Кубанова А.А., Гомберг М.А., Ляпон О.А. Солкосерил – дентальная паста в лечении стоматита //Стоматология.-1999.- №4.-С.20-23.
83. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей: Диетическая коррекция АМН СССР. — М.: Медицина, 1991.- 240с.
84. Кузнецова А.Ф. Современные методы комплексного лечения стоматитов // Актуал. вопр. стоматол.- М.,1985.-С.49-51.
85. Кулага В.В., Романенко И.М., Черномордик А.Б. Кандидозы и их лечение. – Киев , 1985.-С.126.

86. Кунин А.А., Панкова С.Н., Степанов Н.Н. Физиотерапия стоматологических заболеваний: Учеб. метод. пособие. – Воронеж, 1996. – 33с.
87. Курякина Л.В. Терапевтическая стоматология детского возраста.- Н.Новгород.- 2001.-326 с.
88. Лампусова В.Б. Антимикробная активность лейкоцитов и иммунологическая реактивность в динамике лечения пародонтологических больных // Тр. Ленингр. науч. о-ва патологоанатомов. –Л.,1984.-Вып.25.- С.23-26.
89. Лампусова В.Б. Изменение клеточных факторов иммунитета и неспецифической резистентности при пародонтозе // Профил. и леч. основных стоматол. забол.-Л.,1984.-С.77-80.
90. Левицкий А.П. Зубной налет.– Киев: Здоров'я,.- 1983. – 80с.
91. Лемецкая Т.И. Иммунологическая характеристика тканей десны при заболеваниях пародонта // Стоматология.-1980.-N 4.-С.4-5.
92. Лещенко В.М. Лабораторная диагностика грибковых заболеваний.- М.:Медицина .- 1982.-142с.
93. Лещенко В.М. Кандидоз // Мед.сестра.- 1985.-№8.-С.25-27.
94. Лукина Г.И., Бабаджанова Д.М., Епишев В.В. Динамика содержания лизоцима смешанной слюны и десновой жидкости при пародонтите, леченны растворимыми лекарственными пленками // Матер.конф. стоматол. г. Ташкента. - Т.,1989.-С.62-64.
95. Лукиных Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта.- Н.Новгород.- 2000.-С.57-72;142-159.
96. Луцкая И.К., Косарева Л.Н. Обоснование применения местной профилактики кариеса в различные возрастные периоды // Стоматология .– 1988. – №5. – С. 25-26.

97. Луцык Л.А., Рыберт Ю.А., Свищ М.П. Применение гелий-неонового лазера в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей. //Стоматология.-2000.-№1.-С.19-21.
98. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М. и др. Коррекция пробиотиками микрoэкологических и иммунных нарушений при гастродуоденальной патологии у детей // Журн микробиол.,эмбриол. и иммунол.- 1996.- №2.-С. 88-91.
99. Лымарева Т.А. Дисбактериозы у детей (метод. пособ. для курсантов). - Оренбург, 1993.- 14 с.
100. Махсумова С.С. Эффективность применения глицерининовой мази у больных с острым герпетическим стоматитом: Дис. ... канд. мед. наук.-Т., 1998.-110 с.
101. Мамедова С.А., Гашимов Р.Г., Бикбулатов Р.М. Применение ультразвукового распыления растворов интерферона и ларифана для лечения острого герпетического стоматита у детей // Стоматология. –1991.- №5.- С.68-70.
102. Мамедова Ф.М., Адылова Ш.Т. Лечение хронического генерализованного пародонта отечественным ферментом кукумзином // Стоматология .– 1999. – №3. – С. 69-70.
103. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Клинико-иммунологическое обоснование применения Имудона у длительно болеющих детей // Детский доктор.- 2001.- №3.-С.23-27.
104. Мелехин В.Д., Рыбина Т.В. Определение концентрации и дебита лизоцима в слюне //Лаб. дело.-1981.-N 2. -С.736-738.
105. Мельниченко Э.М., Коломиец А.Г. Применение иммуноглобулина направленного действия для профилактики лечения стоматита у детей // Стоматология .-1989.-Т68, №2.-С.63-65.
106. Микробиология и иммунология полости рта в норме и патологии: Учеб. пособ. /Мухамедов И.М., Ирсадиев Х.И., Байбеков И.М и др.-

- Т.,2005.- С.176.
107. Микробная флора полости рта и ее роль в развитии патологических процессов: Учеб. пособие для студ., интернов и врачей-стоматологов / Кузнецов Е.А, Царев В.Н., Давыдова М.М. и др. – М., 1996. – 74с.
108. Микробный пейзаж и уровень специфической защиты полости рта у больных псориазом и красным плоским лишаем / Ирсалиев Х.И., Ваисов А.Ш., Мухаммедов И.М., Рахматов Т.П. // Стоматология .– 1994. – №4. – С. 23-26.
109. Микрорельеф слизистой оболочки полости рта в свете растровой электронной микроскопии / Зуфаров С.А., Байбеков И.М., Ирсалиев Х.И., Авинов К.Н. // Мед. журн. Узбекистана.-1985.-N 11.-С.73-75.
110. Михайлова Э.С., Польшина Р.И. Применение излучения гелий-неонового лазера для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта у детей // Применение лазеров в медицине: Всесоюз. конф.: Тез. докл.- М.,1984.-С. 192-193.
111. Моянский А.Н., Галилулин А.А. Реактивность нейтрофила. – Казань: Изд-во Казан. ун-та.- 1984. – 158с.
112. Назиров Ф.Г. Стоматология в новых условиях хозяйствования //Стоматология.-2000.-№1.-С.6-9.
113. Несвижский Ю.В., Воробьев А.А. Анализ межмикробных взаимоотношений в биоценозе толстой кишки // Матер. VII съезда Всерос. об-ва эпидемиол., микробиол. и паразитол. - М., 1997.-С. 272-273.
114. Окушко В.Р. Результаты изучения механизмов резистентности зуба // Стоматология .– 1985. – №2.– С. 83-85.
115. Олейник И.И. Маринова Е.Б. О защитных факторах слюны и сыворотки крови больных с воспалительными поражениями пародонта // Воен.-мед. журн. – 1983. – №11. – С. 62-64.

116. Олейник И. И., Робустова Т.Г. Клинико-бактериологическая характеристика флегмон челюстно-лицевой области // Стоматология. – 1986. – №3. – С. 42-43.
117. Олейник И. И., Робустова Т.Г. Состав микрофлоры гнойного очага при острых одонтогенных воспалительных процессах // Стоматология.– 1986. – №3. – С. 39-40.
118. Олейник И. И., Покровский В.Н. Современные аспекты биологии и иммунологии // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 1987. – №6.– С. 91-97.
119. Опыт применения муднизал гелия в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта/ Бекжанова О.Е., Бекташев С.И., Акбарова Ю.А., Баженова И.Л. // Стоматология .-2000.-С. 87-88.
120. Опыт применения пропосола в комплексном лечении стоматитов /Гулуян Э.А., Бабаджанян Г.С., Давоян Э.А., Лалаев К.В. // Журн. эксперим. и клинич. медицины.-1987.-Т.27,№3.-С.294-296.
121. Орехова Л.Ю., Левин М.Я., Сафронов Б.Н. Особенности местного иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта // Пародонтология. – 1997. – №2. – С. 7-12.
122. Осипов А.П. Иммуноглобулины смешанной слюны у работников вискозного производства// Совр. методы диагностики и лечения основных стоматол. забол. -М.,1985.-С.78-80.
123. Особенность гуморального антибактериального иммунитета у часто и длительно болеющих людей / Климова С.В., Пинегин Б.В, Кулаков А.В., Комарова И.А. // Иммунология. – 1997. – №3. – С. 50-52.
124. Остроменцкая Т.К., Петровская А.П. Изменение состава микрофлоры полости рта у детей, больных сахарным диабетом // Актуал. пробл. стоматол. – Минск,1983.-С.115-177.
125. Пасечник А.М. Состояние зубов и тканей пародонта у детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба и их влияния на

- заживление операционной раны // *Стоматология*. – Киев, 1990. – №25. – С. 81-84.
126. Покровский И.И. Руководство по внутренним болезням.- М., 2001.-437 с.
127. Применение специфического иммуноглобулина при лечении острого герпетического стоматита у детей / Михайловская В.П., Коломиец А.Г., Мельниченко Э.М., Коломиец Н.Д. // *Здравоохр. Беларуссии*.- 1989.-№3 .- С.23-25.
128. Проницаемость эмали депульпированных зубов / Боровский Е.В., Прохончуков А.А., Чиликин В.Н. и др. // *Стоматология* .-1983. - №4 .– С. 9-11.
129. Прянь С., Тальтс Т. О воспалении слизистой оболочки полости рта у детей // *Сб.тр. СНО мед. фак-та* .-Тарту.- 1976.-С.75-76.
130. Пузин М.Н., Болашев К.Н. Исследование уровней иммуноглобулинов основных классов в сыворотке и слюне больных с невралгией тройничного нерва // *Стоматология*.-1990.-N 2.-С.49-50.
131. Реброва Р.Н. Грибы рода кандиды при заболеваниях негрибковой этиологии.- М.:Медицина.- 1989.-С.125.
132. Рецептурный справочник по терапевтической стоматологии /Епишев В.А., Мамедова Ф.М., Сардарова Х.А.-Т.,1987.-198 с.
133. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта / Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович Е.В. и др. // *Стоматология*.- №5.- 2002.- С.48-50.
134. Рощина П.И., Максимовская Л.Н. Лекарственные средства: Справочник.- М.,1993.-315 с.
135. Рубинов Л.И. Факторы местного иммунитета в полости рта здоровых детей // *Стоматология*.-1980.-N 5.-С.62-63.

136. Салдусова И.В. Роль иммунодефицитного состояния полости рта в развитии пародонта и обоснование методов коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 137с.
137. Семенова Т.Б., Губанова Е.И. Современные представления о клинике, особенностях, эпидемиологии и лечении простого герпеса // Леч. врач.-1999.-№2-3.-С.10-16.
138. Сергеев А.Ю, Сергеев Ю.В. Кандидоз.- М.,2001.-130 с.
139. Серебrenикова И.И, Пронина Л.М., Стоякина.И.Ф. О распространении грибов рода Кандида у детей детского сада в различное время года // Науч. Тр. Рязан. мед. ин-та.-1973.-Т.47.-С.80-81.
140. Современные методы диагностики и лечения больных с герпетической инфекцией полости рта / Казанцева И.А., Смоленов И.В., Белан Э.Б. Антонов Ю.В. // Стоматол. дет. возраста и профилактика.- 2001.-№ 1.- С.42-44.
141. Содержание иммуноглобулинов в секрете ротовой полости у здоровых детей в зависимости от возраста, пола, времени суток и года / Ботвиньева В.В., Фокина Т.В., Уланова М.А., Яндашевская С.И. // Педиатрия. - 1981.-N 4.-С.37-39.
142. Соловьева А.М., Афанасьева У.В. Клинико-лабораторное обоснование выбора средств гигиены для профилактики и лечения заболеваний пародонта у детей и подростков // Пародонтология .– 1999. – №2(12). – С. 44-47.
143. Соломонова З.А. Кандидоз у недоношенных детей // Вопр. охраны материнства и детства.-1977.-Т. 22, №1.-С.87.
144. Справочник врача-стоматолога по лекарственным препаратам / Трезубов В.Н., Мишнев Л.М., Марусов И.В., Соловьев А.М.-СПб.,1999.
145. Справочник по детской гастроэнтерологии. - М., 1995.-429 с.
146. Сравнительная оценка микрофлоры полости рта до и после употребления ксилит и фторосодержащей жевательной резины /

- Аревшанян Г.С., Франгулян Л.А., Петросян И.Г. и др. // Журн. эксперим. и клинич. медицины. - 1982. -Т.22,№6.-С.564-567.
147. Стоматология детского возраста: Руководство / Виноградова Т.Ф., Максимова О.П., Рогинский В.В. и др. – М.: Медицина, 1987. – 526 с.
148. Терапевтическая стоматология :Учебник / Под ред. Е.В.Боровского, Ю.М. Максимовского .-М., 2002.-736 с.
149. Тец В.В. Неизвестный мир микробов // СПб. врач. вед.- 1997. – №16. – С. 20-21.
150. Трофименко Л.С., Мацулевич Т.В. Бифидумбактерин форте" в лечении дисбактериозов // Terra Medica.- 1996.- №4.-С. 40-41.
151. Устинович А.К. О кандидозной инфекции у детей раннего возраста //Здравоохр. Беларуси.-1988.-№10.-С.68-69.
152. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний // Стоматология для всех.- М.,1998.-№3.-С.22-26.
153. Факторы местного иммунитета полости рта у здоровых детей в онтогенезе / Бейер Л.В., Салина Е.В., Лекомцева Г.А., Тутова И.И.// Вопр. дет. гастроэнтерол. – Горький,1984.-Вып.5.-С.27-31.
154. Федоров В.И., Филичкин С.Е. Влияние металлических протезов на качественный состав стафилококков полости рта // Воспалит. и дистрофич. забол. чел.-лиц. обл. – Смоленск,1984.-С.97-99.
155. Филлипова Л.В. Состояние неспецифической резистентности организма при пародонтозе // Профил. и леч. основных стоматол. забол.- Л.,1984.-С.75-77.
156. Хмельницкий О.К., Белянин В.Л. О кандидозе новорожденных // Арх. патологии.- 1981.-Т.43, Вып.5.-С.21-25.
157. Цветкова Л.А. Проявления вируса простого герпеса в полости рта. Диагностика и лечение //Стоматол. форум.-2003.- №1 (2). – С.29-31

158. Челидзе Л.Н., Антадзе Э.А., Гольдберг М.П. Применение биологического клея МК-7 для лечения стоматитов // Тр. ЦНИИС.-1985.-Т.15.-С.165-166.
159. Шабалов Н.П., Романюк Ф.П. Сравнительная эффективность антимикотического лечения неонатального кандидоза //Педиатрия.- 1996.-№5.-С.62-64.
160. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни.- М., 1999.-537 с.
161. Шукурова Г.Р. Клинико-иммунологические и микробиологические особенности у детей, больных острым герпетическим стоматитом и совершенствование методов лечения: Дис. ... канд. мед. наук.-Т.,1999.-194 с.
162. Шумский А.В., Пожарицкая М.М., Юрченко Е.В. противогрибковая и иммуномодулирующая лимфотропная терапия кандидоза слизистой оболочки полости рта // Стоматология.- 1996.-№4.-С.17-19.
163. Шумский А.В. Имудон в лечении инфекционных заболеваний слизистой оболочки полости рта //Стоматология.-2000.- №6.-С.53-54.
164. Янзух З., Банах Я. Сравнительное клиническое изучение солкосерил дентальной адгезивной пасты, мудизал геля (боньела) и периодонта в лечении заболеваний слизистой полости рта // ZMK.-1996.-№ 7/8.-С. 22-27.
165. Acomparisossn jf intraoral Candida carriage in storgens sindrome patients with healthy xerostomic controls / Kindlan S.A., Veoman C.M., Douglas C.W., Frankem C. // Oral surg Oral Med Oral pathol oral Radiol Endad.- 1998.-Vol. 85,N2.-P. 162-167.
166. Actinomyces adsorption mediated by type-1 fibriase / Clark W.B., Wheller T.T., Lane M.D., Cisar J.O. // J.Dent.Res.-1986.-Vol.65,N 9.-P.1166-1168.
167. Antoneli C. Recrudescant herpes simplex infection mimicking primary herpetic gingivostomatitis. //J.Oral Pathol Med.-1998 Jan, Vol. 27(1).-3.-P. 8-10.

168. Arendorf T. M., Walktr T. M., Kingdom R. J. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*- 1998 Oct, Vol. 86(4).- P. 432-7.
169. Ayers L. W., Kontman E. W., Merrick T. A. // *Principles and Practice of Surgic I Pathology.* – New York, 1983. – Vol. I. – P.27-55.
170. Bergendoll T., Isacsion G. Clinical experience with the use of benzylalcohol and amyl-m-cresol (Strepsils) in stomatological diseases] // *Fogorv Sz.*- 2000 Mar, Vol. 93(3).- P. 83-90.
171. Bowden G.H. The microflora associated with the progression of carious lesions // *Caries Res.* – 1985. – Vol. 19. – P. 480-480.
172. Camling E., Kohler B. Infection with bacterium *Streptococcus mutans* and salivary IgA antibodies in mother and their children // *Arch. oral. biol.* -1987.- Vol.32, N11.-P.817-823.
173. Catarelo M., Catalan P. Sistematic surveillance of herpes simplex virus (abstr. H 120) // 36<sup>th</sup> Iterscience Conference on Antimicrobial Agents end Chemotherapy( New Orlean, USA).- New Orlean, 1996.- 38p.
174. Chandler F. W., Kaplan W., Agello L.A. Color Atlas and Text of the Histopathology of Mycjtic Diseases. –London, 1980.-P.277-279
175. Clinical, microbiological and immunological studies of post-juvenile periodontitis / Sasaki N., Nakagawa T., Seida K. et al. // *Bull. Tokyo dent. coll.* – 1989. – Vol.73, N4.– P. 205-210.
176. Cole M. Molecular Basis of oral Microbial Adhesion // *American society Microbiol / Ed. Margenhagen S., Rosan B.* –Washington,1985.-P.131-135.
177. Effect of bacterial extract, IRS-19, on the concentration of hydrogen peroxide and myeloperoxidase activity in nasal washings of patients with chronic bronchitis / Novak D., Prozyinski M., Pietras T. et al. // *Immunol Ther Exp. (Warsz).* – 1997. – Vol.45. – P. 67-72.
178. Ener B., Douglas Z.I. Correlation between cell surface hydrphosicity of candida albicans and adhesion to buccal epithelial cells // *Fems. Microbiol Zett .-*

- 1992.-Nov.1578 .-P.37-42.
179. Fayaal M.A., Ball P.C. Bacterial penetration around amalgam restorations // J.Proshet.Dent.- 1987.-Vol.57.- N5.-P.571-574.
180. Fedorocko P., Mackova N.O. Radioprotection of haemopoietic stem cells by a single injection of bacterial lysate – IRS19 administered to mice before or after irradiation // Immunopharmacol. – 2000. – Vol.22, N11. – P. 989-999.
181. Finkelstein M.S., Tanner M., Freedman M.L. Salivary and serum IgA levels in a geriatric outpatient population // J.clin. Immun.-1984.-N4.-P.85-91.
182. Floch H.A., Leopold P., Floch T. Studio di colture microbiche di cinquanta granulomi dentari // Rev. Ital.Stomatol. -1980.-Vol.49,N11.-P.809-812.
183. Fouche M.H., Slabbert J.C.G, Coogan M.M. Candidal antibodies in patients undergoing treatment for denture stomatitis // J.Proshet.Dent. -1987.-Vol.57, N5.-P.587.
184. Gahberg L., Krase B. Salivary immunoglobulin A antibodies reacting with antigens oral Streptococci // Longitudunal study. infect. immun.-1981.- N 33.-P.697-703.
185. Grundbacher F.J., Massic S.F. Levels of immunoglobulin G, M, A and E at various ages in allergic and noallergic black and white individuals // J. Allergy clin. immun.-1985.- N.75.-P.651-658.
186. Hardie T.M., Smith T.M. Estimation of salivary streptococcus mutans and lactobacillus levels // J. Dent. Res. – 1988. – Vol. 67. – P. 644-644.
187. In vitro studies of growth and competition between S. Salivarius TOVE-R and Mutans Streptococci / Kurasz A.B., Tanzer J.M., Bazer L., Savoldi E. // J. dent.Res. -1986.-Vol.65,N.9.-P.1149-1153.
188. Keller F., Waller W., Augst M. Herpes simplex-associated erythema multiforme (HAEM): a clinical therapeutic dilemma.// Pediatr Dent.- 1999 Sep-Oct, Vol. 21(6). -P. 359-62.
189. Kurnatowski P., Kurnatowska A.J. Fungi of candida species in the pharynx and some parameters of humoral and cellular immunity in patients // Panminerra

- Med.- 1999.- Jun. 41,N2.-P. 149-151.
190. Lepine G., Ellen R.P. Infection with bacterium *Streptococcus mutans* and salivary, IgA antibodies in mothers old their children // *J. Dent. Res.* – 1998. – Special issue A. – Vol. 77. – P. 228-236.
  191. Lisney S.J.W., Matthews B. *Current Topics in Oral Biology* . -Bristol: Univ. Bristol Press, 1985.-P.55-59.
  192. Loe H. Microbiological and immunological aspects of oral diseases // *J. dent. Res.* - 1984.-Vol.63,N 3.-P.476-477.
  193. Mackovica N.O., Fedorocko P. Effect of immunomodulators on post irradiation recovery in the thymus // *Res.* – 1997. -Vol.46, N3. – P. 193-197.
  194. Maher A. , Bassiouny T. J., Biucci M. Oral infection by herpes simplex virus: pathogenic mechanisms] (SPA) // *Med Clin (Barc)*.- 1998 Jun 27, Vol. 111(3). -P. 112-6.
  195. Mc Carthy G.M. Host factors associated with Hiv – related oral candidiasis A. review // *Oral surg Oral Med Oral Pathol.*- 1992.-Vol. 73,N2.-P. 181-186.
  196. Miller W.D. Agency of microorganismus in decay of human teeth // *Dent. Cadmos* .– 1983. – Vol.25. – P. 1-12.
  197. Notling S. Notling S., Fegeler K. The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children. // *Pediatr Dermatol.*- 1999 Jul-Aug, Vol. 16(4). - P. 259-63.
  198. Ray T. L Bell's palsy associated with herpes simplex gingivostomatitis. A case report. (ENG; includes abstract) // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*- 1998 Sep, Vol. 86(3).-P. 293-6.
  199. Rilh H. C. A girl with transient psychological disturbance caused by orally administered acyclovir--differentiation between acyclovir neurotoxicity and herpes simplex encephalitis] (JPN; includes abstract) // *No To Hattatsu*, 1998.- Jul, Vol. 30(4).-P. 328-33.
  200. Robbins S. L., Ctran R.S. Clinical, microbiological and immunological studies of post-juvenile periodontitis // *Bull. Tokyo dent. coll.* – 1989. – Vol.73,

- N4 – P. 205-210.
201. Sacransky S.S., Haffajee A.D. Microbiology of Periodontal Disease // Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Third Edition. Ed. J. Lindhe Munksgaard: Copenhagen, 1997. – P. 138-188.
202. Salivary streptococcus mutans and lactobacillus levels in young people / Davenport E.S., Day S., Hardie T.M., Smith F.D. // J. Dent. Res. – 1988.- Vol. 68 .– P. 920-920.
203. Savage D.C. Microorganism associated with epithelial surfaces and stability of the indigenous gastrointestinal microflora // Dic. Nahrung. -1987. -N 5-6.- P.383-395.
204. Schreier T., Degen E. Baschond W. Fibroblast migration and proliferation during in vitro wound healing: A quantitative comparison between various growth-factors and low molecular weight blood dialyzate used in the clinic to normalize impaired healing // Res. Exp. Med.-1993.-Vol. 193.-P.195-205.
205. Shinada K, Teraka K., Asaka T. Distribution of candida species and mutans streptococci related to oral conditions in elderly persons// /Shinada K, Teraka K., Asaka T., et al. // Konubio Gakkai Zasshi.- 1997.-Vol.64,N4.-P.512-517.
206. Specific and unspecific immunocorrection / Cappelli D., Holt S.C., Singer R.E. et al. // J. Dent. Res. – 1998. – Special Issue A .– Bd.77. – 158 s.
207. Stagno S.,Whitley R.. Herpes Virus Infection in the Neonate and Children. Sexually Transmitted Diseases.-2th end.- New York: Mc Graw Hill,1990.-P. 872-873.
208. Sublingival microflora and periodontal conditions in healthy teenagers / Asikainen S., Abaluusua S., Kari K., Kleemola-Kujala E. // J. Periodontol. – 1986. – Vol.57 – P. 505-509.
209. Sydulko K. Immunologic findings of saliva and blood in inflammatory diseases of parodontal tissues // J. Of Neuroimmunol. – 1993.-N46. – P. 185-192.
210. Tagomori S., Marioka T. Combined effects of laser and fluoride on acid resistance of human dental enamel // Caries Res. – 1989. – Vol.23, N4.- P. 225-