



Ключевые слова:

хронический афтозный стоматит, плоский лишай, бактериофаги, микрофлора полости рта, заболевания слизистой оболочки полости рта, спот-тестирование

Keywords:

chronic aphthous stomatitis, lichen planus, bacteriophages, oral microflora, diseases of the oral mucosa, spot-testing

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-50-58



Для корреспонденции:

Пашкова Галина Сергеевна –
к.м.н., врач-стоматолог-хирург КДК ГБОУ ВПО
«Московский государственный
медино-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
Адрес: 127006, Россия,
Москва, ул. Долгоруковская, 4
E-mail: pashkova@apluspha.ru
Статья поступила 19.10.2015,
принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Pashkova Galina Sergeevna,
PhD, dentist surgeon, A.I. Evdokimov
KDK GBEO HPE MSMSU MH RF
Address: ul. Dolgorukovskaya, 4,
Moscow, 127006, Russia
E-mail: pashkova@apluspha.ru
The article received 19.10.2015,
accepted for publication 20.11.2015

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ МИКРОФЛОРЫ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ БАКТЕРИОФАГОВ «ФАГОДЕНТ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА И КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

Волков Е.А.¹, Половец М.Л.¹, Исаджанян К.Е.², Пашкова Г.С.¹, Никитин В.В.³,
Попова В.М.⁴, Жиленков Е.Л.⁴

¹ КДК ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)
127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

² ФГБУ «Центральный НИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва, Россия)
119021, Россия, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16

³ «Клиника Боско» (Москва, Россия)
107031, Россия, Москва, ул. Неглинная, 13

⁴ НПЦ «МикроМир» (пос. Любучаны, Россия)
142380, Россия, Московская обл., Чеховский р-н, пос. Любучаны, Институт Инженерной Иммунологии

Резюме

Эффективное комплексное лечение пациентов с патологией слизистой оболочки полости рта (СОР) включает медикаментозное воздействие на патогенные бактерии как возможный этиологический фактор в развитии этих заболеваний.

Цель. Изучение особенности микрофлоры полости рта пациентов с заболеваниями СОР, эффективности отечественного профилактического средства для местного применения «Фагодент» в виде геля на основе бактериофагов в комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита и плоского лишая.

Материалы и методы. В пилотное исследование (до 3 месяцев наблюдения) включено 27 пациентов в возрасте от 19 до 80 лет с диагнозами хронический афтозный рецидивирующий стоматит (ХРАС) и плоский лишай (ПЛ). Для контроля эффективности *in vitro* проведено spot-тестирование на бактериальном газоне.

Результаты. Результаты исследования показали частое выявление бактерий рода стафилококков и стрептококков в мазках, полученных с элементов поражения при ХРАС и ПЛ, в то время как ПЦР-диагностика редко выявляла наличие пародонтопатогенов на афтах и папулах. Изучение эффективности средства на основе бактериофагов «Фагодент» *in vitro* показало высокую чувствительность патогенов к бактериофагам геля «Фагодент» при воздействии на культуры, полученные от пациентов с ХРАС. Применение профилактического средства на основе бактериофагов в комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита существенно снизило болевые ощущения, ускорило купирование воспалительного процесса, сократило сроки репарации. Применение средства «Фагодент» в комплексном лечении плоского лишая существенно не повлияло на течение заболевания.

Выводы. Проведенные лабораторные исследования и клинические наблюдения подтверждают эффективность и целесообразность применения средства на основе бактериофагов «Фагодент» в комплексном лечении хронического афтозного стоматита.

STUDY OF FEATURES OF MICROFLORA OF PATIENTS WITH DISEASES OF THE ORAL MUCOSA. EVALUATION OF THE EFFICACY OF PRODUCTS BASED ON BACTERIOPHAGES "FAGODENT" IN THE TREATMENT OF CHRONIC APHTHOUS STOMATITIS AND LICHEN PLANUS

Volkov E.A.¹, Polovets M.L.¹, Isadzhanyan K.E.², Pashkova G.S.¹, Nikitin V.V.³, Popova V.M.⁴, Zhilenkov E.L.⁴

¹ A.I. Evdokimov KDK GBOU HPE MSMSU MH RF (Moscow, Russia)
ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

² SRIS and MFS (Moscow, Russia)

ul. Timura Frunze, 16, Moscow, 119021, Russia

³ «Klinika Bosco» (Moscow, Russia)

ul. Neglinnaya 13, Moscow, 107031, Russia

⁴ RPC «Micromir» (Lyubuchany, Russia)

Engineering Institute of Immunology, pos. Lyubuchany, Chekhovskiy r-n, Moscow Region, 142380, Russia

Abstract

Effective complex treatment of patients with pathology of the oral mucosa (OM) includes drug effects on pathogenic bacteria as a possible etiological factor in the development of these diseases.

Purpose. Study of characteristics of oral microflora of patients with diseases of the OM, the efficiency of the national preventive agent for topical application "Fagodent" in the form of a gel based on bacteriophages in the treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis and lichen planus.

Materials and methods. In a pilot study (up to 3 months follow-up) they included 27 patients aged 19 to 80 years old with chronic recurrent aphthous stomatitis (CRAS) and lichen planus (LP). To monitor the efficiency of *in vitro* we carried out spot-testing for bacterial lawn.

Results. Results showed the frequent detection of bacteria of the staphylococci and streptococci in smears obtained from

the elements of defeat in the CRAS and LP, while the PCR-diagnostics detect the presence of rare parodontopatogenov on aftah and papules. The study of the effectiveness of products based on bacteriophages "Fagodent" *in vitro* showed a high sensitivity of the pathogens to bacteriophages gel "Fagodent" when exposed to cultures derived from patients with CRAS. The use of prophylactic agents based on bacteriophages in the treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis significantly reduced pain, accelerated the relief of the inflammatory process to reduce the time of repair. Application means "Fagodent" in the complex treatment of lichen planus is not significantly affected the course of the disease.

Conclusion. The laboratory research and clinical observations confirm the effectiveness and appropriateness of products based on bacteriophages "Fagodent" in the treatment of chronic aphthosous stomatitis.

Актуальность

В течение последнего десятилетия проблеме диагностики и лечения патологии слизистой оболочки рта уделяется значительное внимание отечественных и зарубежных исследователей [1–4]. Высокая распространенность этих заболеваний может быть обусловлена влиянием на организм человека иммунодепрессивных факторов окружающей среды, а также широким и не всегда обоснованным использованием антисептиков и антибактериальных препаратов [5–8].

Заболевания слизистой оболочки полости рта (СОР) представляют серьезную проблему для пациента и лечащего специалиста, поскольку характеризуются хроническим течением с периодическими обострениями, имеют неоднозначный прогноз, значительно ухудшают качество жизни пациентов [9, 10]. В связи с неэффективно подобранной схемой лечения и длительным периодом дискомфорта мотивация пациентов к выполнению самостоятельных процедур может быть снижена. По данным отечественных и зарубежных исследований, среди всех заболеваний СОР наиболее распространенными и сложными в выборе тактики лечения являются хронический рецидивирующий афтозный стоматит и плоский лишай [11, 12].

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) — это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки рта, характеризующееся частыми обострениями с высыпанием афт и периодическими ремиссиями. Афты болезненны при приеме пищи, разговоре, гигиене полости рта и т. д. (рис. 1).

Плоский лишай (ПЛ) — хроническое полиэтиологическое заболевание с высыпаниями папул на слизистых оболочках и коже. ПЛ характеризуется рецидивирующим течением и многообразием клинических форм. ПЛ чаще встречается у женщин старше 50 лет. Различают 6 клинических форм ПЛ слизистой оболочки рта и красной каймы губ: типичную, экссудативно-гиперемиче-



Рисунок 1. Афта на слизистой оболочке губы пациента О., 41 год. Диагноз ХРАС поставлен 9 лет назад

Figure 1. Aphtha in the mucosa of the lips of the patient A., 41 years. Diagnosis CRAS put 9 years ago

скую, эрозивно-язвенную, буллезную, гиперкератотическую и атипичную. Наиболее тяжелым проявлением ПЛ является синдром Гриншпана, представляющий собой сочетание эрозивно-язвенной формы заболевания с сахарным диабетом и гипертонической болезнью (рис. 2).

Диагностика заболеваний слизистой оболочки рта заключается в тщательном сборе анамнеза, осмотре полости рта, цитологическом исследовании, а при необходимости — микробиологическом исследовании. Современные исследования показывают, что патогенная микрофлора снижает резистентность слизистой оболочки и нарушает процессы репарации [13]. На сегодняшний день лабораторные методы исследования позволяют изучать особенности микрофлоры пациентов, в том числе и при различных заболеваниях слизистой оболочки рта. Проведение идентификации микроорганизмов включает классические (посев на дифференциально-диагностические среды, биохимическая идентификация, серологи-

ческий метод) и современные методики (полимеразная цепная реакция и масс-спектрометрия) [14–16].

Эффективное лечение заболеваний слизистой оболочки рта основывается на комплексном подходе. В комплекс лечения включают обезболивающие препараты, антисептики, ферменты, кератопластические средства [17, 18]. В ряде случаев возможно применение физиотерапевтических методов: ультрафиолетового излучения, озонотерапии, дарсонвализации, лазеров различной длины волны и мощности [17, 18]. Особое внимание уделяется коррекции индивидуальной гигиены полости рта с обоснованным выбором методов и средств для ее проведения с целью эффективного удаления остатков пищи, нормализации баланса микрофлоры полости рта.

Современная медицинская наука уделяет все большее внимание поиску средств, действие которых может селективно подавлять размножение патогенов, свойственных конкретному заболеванию, с минимальным

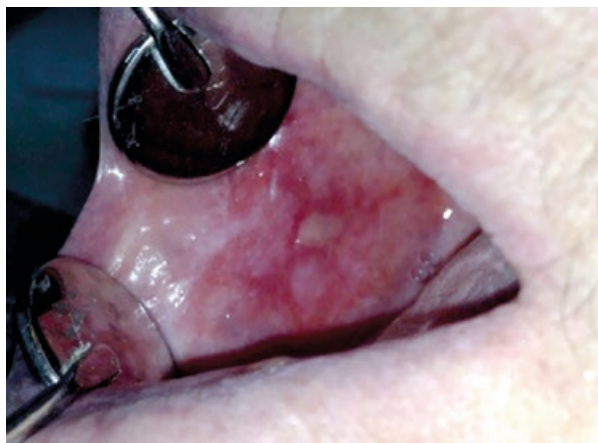


Рисунок 2. Папулы на слизистой оболочке щеки, эрозивно-язвенная форма ПЛ, синдром Гриншпана, пациентка Л., 80 лет
Figure 2. Papules on the buccal mucosa, erosive and ulcerative form of lichen planus, Grynszpan's syndrome, the patient L., 80 years old



Рисунок 3. Папулы на слизистой оболочке щеки пациентки А., 75 лет, диагноз: плоский лишай
Figure 3. Papules on the buccal mucosa of the patient A., 75 years old, diagnosed with lichen planus



Рисунок 4. Папулы на слизистой оболочке десны пациентки К., 76 лет, диагноз: плоский лишай
Figure 4. Papules on the mucous membrane of the gums of the patient K., 76 years old, diagnosed with lichen planus



Рисунок 5. Афта Сеттона под языком пациентки К., 32 года
Figure 5. Setton aphtha under the tongue of the patient K., 32 years old

токсическим эффектом и риском появления резистентных к медикаментозному воздействию патогенных штаммов микроорганизмов [13]. Широкое и порой необоснованное назначение антибактериальных средств в стоматологии с целью воздействия на патогенную микрофлору может приводить к образованию устойчивых патогенных комплексов, способных вызывать воспалительные заболевания не только в полости рта, но и других органах и системах организма, что в свою очередь может полностью нивелировать результат лечения заболевания СОР.

Комплексное лечение воспалительных заболеваний полости рта, имеющих длительное хроническое течение, требует от специалиста понимания ответственности за проводимую антибактериальную терапию. Также важно не забывать, что антисептические препараты имеют высокотоксическое и повреждающее действие на клетки и ткани, что значительно замедляет и нарушает процесс репарации [13].

Одним из естественных природных агентов, способных избирательно воздействовать на микроорганизмы, являются бактериофаги (вирусы бактерий) [19]. В Российской Федерации на основе созданной учеными ООО НПЦ «МикроМир» коллекции бактериофагов, зарегистрированной в международной организации WFCC (инв. № 986), разработаны лечебно-профилактические средства с бактериофагами, действие которых направлено на патогены кожи, слизистой оболочки рта, желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, мочеполовой системы.

Для борьбы с патогенами полости рта российскими микробиологами-вирусологами Поповой В. М. и Жиленковым Е. Л. на базе НПЦ «МикроМир» создано профилактическое средство «Фагодент» на основе 56 видов вирулентных бактериофагов, активных в отношении *Staphylococcus aureus* spp.; *Streptococcus pyogenes* spp., *Pseudomonas aeruginosa* spp.; *Proteus vulgaris* spp.; *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*; *Streptococcus mitis*; *Streptococcus salivarius*; *Actinomyces* spp.; *Actinomyces israelii*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; *Porphyromonas gingivalis*; *Bacteroides gracilis*; *Bacteroides forsythus*; *Prevotella intermedia*; *Fusobacterium* spp.; *Treponema denticola*; *Wolinella* spp.; *Campylobacter* spp.

Представляется интересным изучить эффективность средства «Фагодент» в комплексном уходе за полостью рта пациентов с заболеваниями СОР.

Цель работы: изучить микрофлору полости рта, оценить клиническую эффективность и эффективность *in vitro* средства на основе бактериофагов «Фагодент» у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом и плоским лишаем.

Материалы и методы

Обследовано 27 пациентов (9 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 19 до 80 лет, из них 15 пациентов (10 — основная и 5 — контрольная группа) с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом (ХРАС) и 12 пациентов (7 — основная и 5 — контрольная группа) с плоским лишаем (ПЛ). Длительность патологии СОР у обследованных пациентов составляла от 0,5 до 5 лет. обследо-

вание включало сбор анамнеза, осмотр пациентов и микробиологическое исследование.

Жалобы пациентов были типичными для ХРАС и ПЛ (рис. 3, 4). При осмотре у двух пациентов зафиксировали афты Сеттона (рис. 5) (длительно существующие афты, переходящие в глубокие язвы с уплотненными краями, язвы эпителизируются с образованием рубцов через 1–4 месяца).

Для изучения видового состава микрофлоры у 17 пациентов (основная группа) с патологией СОР проводили забор клинического материала с поверхности элементов поражения (афт, язв, папул) и параллельный посев материала в 2 среды: *Brain Heart Infusion Broth* (с помощью стерильного шпигла) и транспортную среду с углем (с помощью стерильного аппликатора). В лаборатории часть исходного клинического материала тестировали на ПЦР-анализаторе и проводили параллельный расщеп материала в аэробных и анаэробных условиях оставшейся части материала из доставленных сред на питательную среду *Brain Heart Infusion* с добавлением 10% стерильной дефибринированной крови для дальнейшего культивирования и последующей идентификации микроорганизмов.

ПЦР-тестирование клинического материала проводили в режиме реального времени («*real time*») с использованием набора праймеров фирмы «Литех» к 6 пародонтопатогенам: *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Fusobacterium nucleatum*. Преимущество ПЦР-диагностики заключается в возможности выявления как жизнеспособных бактерий, так и фрагментов ДНК микроорганизмов, погибших в процессе забора клинического материала и транспортировки. Метод масс-спектрометрии (Microflex. Компания Bruker, Германия) применяли для точной идентификации жизнеспособных культивируемых форм микроорганизмов (аэробных и анаэробных бактерий, грибов). База данных прибора Microflex позволила сопоставить предлагаемые образцы бактериальных культур с более чем 4000 эталонными штаммами микроорга-



Рисунок 6. Положительный результат spot-тестирования. На чашке Петри с бактериальным газоном в зоне нанесения геля «Фагодент» формируется зона лизиса

Figure 6. Positive spot-testing. In a Petri dish with bacterial lawn in the area of application of the gel "Fagodent" shaped lysis zone

Таблица 1. Результаты исследования микробного пейзажа пациентов с ХРАС
Table 1. Results of the study of the microbial landscape of patients with CRAS

№	Данные пациентов	Наименование возбудителя по результатам масс-спектрометрии	Наименование возбудителя по результатам ПЦР-диагностики
1	Д. 1947 г.р.	Аэробы: В большом количестве выделен <i>Staphylococcus aureus</i> Анаэробы: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> .	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
2	Б. 1970 г.р.	Аэробы: <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Lactococcus lactis</i> Анаэробы: <i>Granulicatella adiacens</i> , <i>Arthrobacter sp.</i> , <i>Streptococcus sp.</i>	Анаэробы не выявлены
3	Т. 1980 г.р.	Аэробы: <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Staphylococcus epidermidis</i> Анаэробы условия: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Lactobacillus sp.</i>	Анаэробы не выявлены
4	Б. 1962 г.р.	<i>Lactococcus lactis</i> , <i>Actinomyces naeslundii</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
5	А. 1973 г.р.	Аэробы: <i>Staphylococcus pharynges</i> Анаэробы: <i>Escherichia coli</i>	Анаэробы не выявлены
6	И. 1995 г.р.	Аэробы: <i>Bacillus flexus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Staphylococcus hominis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> Анаэробы: <i>Escherichia coli</i> , <i>Lactobacillus paracasei ssp paracasei</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus parasanguinis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Veillonella atypical</i>	Анаэробы не выявлены
7	К. 1982 г.р.	Аэробы: <i>Rothia mucilaginosa</i> , <i>Micrococcus luteus</i> Анаэробы: <i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Veillonella parvula</i>	Анаэробы не выявлены
8	М. 1993 г.р.	Аэробы: <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> , <i>Streptococcus parasanguinis</i> Анаэробы: <i>Granulicatella adiacens</i> , <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> , <i>Streptococcus parasanguinis</i> , <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Streptococcus massiliensis</i> , <i>Veillonella parvula</i>	Анаэробы не выявлены
9	Я. 1982 г.р.	Аэробные условия: <i>Enterococcus raffinosus</i> , <i>Acinetobacter sp.</i> , <i>Neisseria sp.</i> Анаэробные условия: <i>Enterococcus raffinosus</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> <i>Prevotella intermedia</i>
10	В. 1976 г.р.	Аэробные условия: <i>Enterococcus cecorum</i> , <i>Gemella sp.</i> Анаэробные условия: <i>Enterococcus cecorum</i>	Анаэробы не выявлены

Таблица 2. Результаты исследования микробного пейзажа пациентов с ПЛ
Table 2. Results of the study of the microbial landscape of patients with LP

№	Данные пациентов	Наименование возбудителя по результатам масс-спектрометрии	Наименование возбудителя по результатам ПЦР-диагностики
1	Л. 1934 г.р.	Аэробы: <i>Acinetobacter pittii</i> , <i>Candida albicans</i> Анаэробы: <i>Streptococcus sanguinis</i> , <i>Neisseria flavescens</i>	Анаэробы не выявлены
2	Р. 1939 г.р.	Аэробы: <i>Rothia mucilaginosa</i> , <i>Streptococcus cristatus</i> , <i>Candida albicans</i> Анаэробы: <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Treponema Denticola</i>
3	С. 1959 г.р.	Аэробы: <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Rothia mucilaginosa</i> Анаэробы: <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Actinomyces odontolyticus</i> , <i>Veillonella parvula</i>	Анаэробы не выявлены
4	С. 1980 г.р.	<i>Enterococcus sp.</i>	Анаэробы не выявлены
5	П. 1964 г.р.	Аэробы: <i>Enterococcus asini</i> , <i>Staphylococcus auricularis</i> , <i>Micrococcus sp.</i> Анаэробы: <i>Enterococcus asini</i> , <i>Staphylococcus auricularis</i> , <i>Propionibacterium granulosum</i>	Анаэробы не выявлены
6	М. 1938 г.р.	<i>Enterococcus sp.</i>	Анаэробы не выявлены
7	С. 1953 г.р.	<i>Enterococcus sp.</i>	Анаэробы не выявлены

низмов, установить не только видовую принадлежность бактериальных культур, но и их серотип.

Методом spot-тестирования определяли эффективность антимикробного действия бактериофагов средства «Фагодент» на сплошном бактериальном газоне. Положительный результат спот-тестирования регистрировали в случае лизиса микробной культуры в месте нанесения антимикробного средства (рис. 6).

Всем пациентам с заболеваниями СОР проводили санацию полости рта, включающую профессиональную гигиену, удаление корней разрушенных зубов, лечение кариеса и его осложнений, рациональное протезирование.

В основной группе (10 пациентов с ХРАС и 7 — с ПЛ) назначали средство на основе бактериофагов «Фагодент», которое пациенты применяли самостоятельно 3–4 раза в день в течение 3 недель в виде аппликаций на пораженные участки слизистой оболочки полости рта и ротовых ванночек. Средство «Фагодент» представляет собой бесцветный прозрачный гель без запаха, со слабо-выраженным сладким вкусом. Гель состоит из карбопола, очищенной воды и 56 видов бактериофагов.

В контрольной группе (5 пациентов с ХРАС и 5 с ПЛ) назначали стандартную схему лечения.

Повторные осмотры проводили через 2 недели, 1 месяц, 2 месяца.

Критериями эффективности лечения считали уменьшение количества элементов поражения, уменьшение размеров очагов поражения, снижение выраженности болевого симптома, удлинение периодов ремиссии.

Результаты исследования

По результатам ПЦР-диагностики у пациентов с ХРАС и ПЛ определяется низкая распространенность облигатных пародонтопатогенов в участках поражения. Так, анализ результатов показал наличие *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* и *Treponema denticola* в единичных случаях. *Porphyromonas endodontalis* не выявлен ни у одного из пациентов при ПЦР-тестировании.

Анализ результатов масс-спектрометрии у обследованных пациентов показал наличие не характерных для

Таблица 3. Эффективность применения геля «Фагодент» *in vitro* и в клинике пациентов с ХРАС
Table 3. The effectiveness of the gel "Fagodent" *in vitro* and in clinic patients with CRAS

№	Данные пациентов	Эффективность <i>in vitro</i>	Заявлена эффективность	Эффективность в клинике
1	Д. 1947 г.р.	+	+	+
2	Б. 1970 г.р.	–	+	+
3	Т. 1980 г.р.	+	+	+
4	Б. 1962 г.р.	–	+	+
5	Б. 1990 г.р.	+	+	–
6	И. 1995 г.р.	–	+	+
7	К. 1982 г.р.	+	+	+
8	М. 1993 г.р.	+	+	+
9	Я. 1982 г.р.	–	+	+
10	В. 1976 г.р.	–	–	–

Таблица 4. Эффективность применения геля «Фагодент» *in vitro* и в клинике пациентов с ПЛ
Table 4. The effectiveness of the gel "Fagodent" *in vitro* and in clinic patients with LP

№	Данные пациентов	Эффективность <i>in vitro</i>	Заявлена эффективность	Эффективность в клинике
1	Л. 1934 г.р.	–	–	–
2	Р. 1939 г.р.	–	–	–
3	С. 1959 г.р.	–	–	–
4	С. 1980 г.р.	–	–	–
5	П. 1964 г.р.	+	+	–
6	М. 1938 г.р.	+	+	+
7	С. 1953 г.р.	–	–	–

полости рта патогенов, как аэробного, так и анаэробного типа дыхания (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). Обычно они выявляются при воспалительных заболеваниях кожи, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, ЛОР-органов в соответствующем материале (экссудате, слизи, кале, моче и т.д.). Также зафиксировано значительное количество микроорганизмов рода *Enterococcus* (у пациентов с ХРАС — 30%, у пациентов с ПЛ — 43%), *Staphylococcus* (у пациентов с ХРАС — 50%, у пациентов с ПЛ — 14%), *Streptococcus* (у пациентов с ХРАС — 40%, у пациентов с ПЛ — 43%) у всех обследованных пациентов (таблица 1, 2).

Результаты spot-тестирования подтвердили наличие в воспалительных очагах присутствие патогенов, к которым активны бактериофаги средства «Фагодент».

При сравнении эффективности spot-тестирования и клинической эффективности проведенного лечения следует отметить, что клиническая эффективность с использованием средства «Фагодент» была зарегистрирована чаще, чем эффективность *in vitro* (таблица 3, 4). Этот

факт может быть следствием того, spot-тестирование дает положительный результат только при наличии жизнеспособных и культивируемых бактериальных форм. Поскольку не все микроорганизмы удается транспортировать жизнеспособными, а затем культивировать, результат Spot-тестирования может быть отрицательным, в то время как в полости рта бактериофаги лизируют патогенные штаммы.

Эффективность лечения оценивали по субъективным ощущениям пациентов и данным клинической картины заболевания.

Пациенты с ХРАС, применяющие средство «Фагодент» в период обострения заболевания, отмечали сокращение длительности периодов обострения (в среднем в 2,3 раза), уменьшение болезненности афт, сокращение сроков эпителизации по сравнению с предыдущими эпизодами заболевания.

Визуальная оценка слизистой оболочки рта показала, что после лечения у пациентов основной группы отмечали уменьшение гиперемии и элементов пора-



Рисунок 7. Афта на слизистой оболочке губы пациентки Д., 67 лет
Figure 7. Aphtha in the mucosa of the lips of the patient D., 67 years old



Рисунок 8. Пациентка Д. 67 лет после лечения
Figure 8. The patient D. 67 years after treatment



Рисунок 9. Афта Сеттона на слизистой оболочке щеки пациента М., 21 год
Figure 9. Setton aphtha to the buccal mucosa of the patient M., 21 years old



Рисунок 10. Пациент М. 21 год, после лечения
Figure 10. Patient M. 21 years, after treatment

жения в более короткие сроки (в среднем в 1,7 раз) по сравнению с контрольной. У пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом отмечали эпителизацию афт в течение 3–5 суток (рис. 7, 8). У пациентов с афтой Сеттона определяли эпителизацию афты в течение 10–14 дней, была получена стойкая ремиссия (рис. 9, рис. 10).

У пациентов с ПЛ применение средства «Фагодент» не показало такой высокой эффективности, что подтверждает низкую значимость микробного фактора в этиологии и патогенезе заболевания.

Заключение

Параллельным проведением ПЦР-диагностики и масс-спектрометрии были выявлены индивидуальные особенности микрофлоры при различных патологических процессах слизистой оболочки рта.

Сочетание различных методов идентификации позволило провести углубленный анализ микробного пейзажа. Результаты исследования показали частое выявление бактерий рода энтерококков, стафилококков и стрептококков в мазках, полученных с элементов поражения при ХРАС и ПЛ, в то время как ПЦР-диагностика редко выявляла наличие пародонтопатогенов на афтах

и папулах. Изучение эффективности средства на основе бактериофагов «Фагодент» *in vitro* показало высокую чувствительность патогенов к бактериофагам геля «Фагодент» при воздействии на культуры, полученные от пациентов с ХРАС.

Использование методики spot-тестирования позволяет зарегистрировать эффективность средства «Фагодент» *in vitro*, но не всегда коррелирует с эффективностью в клинике.

Результаты лечения показали, что купирование обострений при использовании геля «Фагодент» происходит в более короткие сроки у пациентов с ХРАС. Безопасность средства позволяет рекомендовать его в качестве ежедневного средства для применения у пациентов с ХРАС. Использование средства «Фагодент» в комплексном лечении плоского лишая существенно не повлияло на течение заболевания.

С учетом небольшого количества клинических случаев для подтверждения наблюдаемого положительного результата необходимо продолжить изучение влияния средства «Фагодент» на течение хронического рецидивирующего афтозного стоматита, а также предложить оптимальную схему его применения.

Список литературы

- Воронин В. Ф., Шестаков В. Т. Основные направления системных исследований на современном этапе развития отечественной стоматологии. Стоматология. 2000; 79 (6): 55–57.
- Леонтьев В. К. Безруков В. М. Стоматология в XXI веке. Попытка прогноза. Стоматология. 2000; 79 (6): 3–5.
- Самойлов К. О., Шкурूपий В. А., Верещагина Г. Н. Ультраструктура эндотелиальных клеток кровеносных капилляров десен больных с хроническим катаральным гингивитом на фоне дисплазии соединительной ткани. Стоматология. 2004; 83 (4): 9–12.
- Сарап Л. Р., Бутакова Л. Ю., Зенкова Ю. А., Матело С. К., Купец Т. В. Профилактика патологии слизистой оболочки рта у пациентов со съемными зубными протезами. Клиническая стоматология. 2007; 1: 40–43.
- Максимовский Ю. М., Чиркова Т. Д., Ульянова М. А. Особенности активационного состава иммунокомпетентных клеток крови пародонта при катаральном гингивите. Стоматология. 2003; 82 (5): 45–47.
- Максимовский Ю. М., Чиркова Т. Д., Ульянова М. А. Особенности клеточного иммунитета при катаральном гингивите (Сообщение 2). Стоматология. 2003; 82 (3): 6–8.
- Максимовский Ю. М., Чиркова Т. Д., Фролова Т. А. др. Клиникоиммунологические особенности патогенеза катарального гингивита (Сообщение 1). Стоматология. 2003; 82 (3): 24–27.
- Савичук Н. О., Савичук А. В., Пьянкова А. В. Новый фармакотерапевтический подход в лечении хронических стоматитов. Украинский медицинский журнал. 2003; 3: 34–36.
- Aliaga L., Cobo F., Mediavilla J. D., Bravo J., Osuna A., Amador J. M., Martín-Sánchez J., Cordero E., Navarro J. M. Localized mucosal leishmaniasis due to Leishmania (Leishmania) infantum: clinical and microbiologic findings in 31 patients. Medicine (Baltimore). 2003; 82 (3): 147–158.
- Thomas S., Kolumam G. A., Murali-Krishna K. Antigen presentation by nonhemopoietic cells amplifies clonal expansion of effector CD8 T cells in a pathogen-specific manner. J Immunol. 2007; 178 (9): 5802–5811.
- Стоматология. Под ред. В. Н. Трегубова, С. Д. Арутюнова. Москва, 2003.
- Patil C. S., Kirkwood K. L. MAPK signaling in oral-related diseases. J Dent. Res. 2007; 86 (9): 812–825.
- Багаева В. В., Попова В. М., Пашкова Г. С., Исаджанян К. Е., Никитин В. В., Жиленков Е. Л. Изучение эффективности и безопасности применения антимикробных средств. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (3): 35–42.
- Пашкова Г. С., Галиева Д. Т., Исаджанян К. Е., Никитин В. В., Попова В. М., Жиленков Е. Л. Особенности микрофлоры полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Лечение и профилактика. 2013; 4: 74–80.
- Пашкова Г. С., Никитин В. В., Исаджанян К. Е., Апхадзе А. Р., Жиленков Е. Л. Микробиологический мониторинг пациентов с периимплантитом. Стоматология. 2014; 93 (4): 45–47.
- Грудянов А. И., Исаджанян К. Е., Апхадзе А. Р., Пашкова Г. С., Попова В. М. Результаты сравнительного изучения состава микробной флоры у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с использованием различных микробиологических методик. Стоматология. 2014; 93 (5): 28–31.
- Чиликин В. Н., Половец М. Л. Плоский лишай. Москва, 2011.
- Барер Г. М. Терапевтическая стоматология: учебник. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 288.
- Волков Е. А., Никитин В. В., Пашкова Г. С., Исаджанян К. Е., Попова В. М., Жиленков Е. Л. Комплексное лечение воспалительных заболеваний пародонта с использованием средства на основе бактериофагов. Российский стоматологический журнал. 2013; 5: 17–22.

References

- Voronin V.F., Shestakov V.T. Osnovnye napravleniya sistemnykh issledovaniy na sovremennom etape razvitiya otechestvennoi stomatologii. *Stomatologiya*. 2000; 79 (6): 55–57. (Russian).
- Leont'ev V.K. Bezrukov V.M. Stomatologiya v XXI veke. Popytka prognoza. *Stomatologiya*. 2000; 79 (6): 3–5. (Russian).
- Samoilov K.O., Shkurupii V.A., Vereshchagina G.N. Ultrastructure of gingival blood capillary endotheliocytes in patients with chronic catarrhal gingivitis in the presence of connective tissue dysplasia. *Stomatologiya*. 2004; 83 (4): 9–12. (Russian).
- Sarap L.R., Butakova L.Yu., Zenkova Yu.A., Matelo S.K., Kupets T.V. Prophylaxis of diseases of oral mucous membrane. *Clinical Dentistry*. 2007; 1: 40–43. (Russian).
- Maksimovskii Yu. M., Chirkova T.D., Ul'yanova M.A. Osobennosti kletochnogo sostava immunokompetentnykh kletok krovi parodonta pri kataral'nom gingivite. *Stomatologiya*. 2003; 82 (5): 45–47. (Russian).
- Maksimovskii Yu. M., Chirkova T.D., Ul'yanova M.A. Osobennosti kletochnogo immuniteta pri kataral'nom gingivite (Soobshchenie 2). *Stomatologiya*. 2003; 82 (3): 6–8. (Russian).
- Maksimovskii Yu. M., Chirkova T.D., Frolova T.A., et al. Kliniko-immunologicheskie osobennosti patogeneza kataral'nogo gingivita (Soobshchenie 1). *Stomatologiya*. 2003; 82 (3): 24–27. (Russian).
- Savichuk N.O., Savichuk A.V., P'yankova A.V. Novyi farmakoterapevticheskii podkhod v lechenii khronicheskikh stomatitov. *Ukrainskii meditsinskii zhurnal*. 2003; (3): 34–36. (Russian).
- Aliaga L., Cobo F., Mediavilla J.D., Bravo J., Osuna A., Amador J.M., Martín-Sánchez J., Cordero E., Navarro J.M. Localized mucosal leishmaniasis due to *Leishmania* (Leishmania) infantum: clinical and microbiological findings in 31 patients. *Medicine* (Baltimore). 2003; 82 (3): 147–158.
- Thomas S., Kolumam G.A., Murali-Krishna K. Antigen presentation by nonhemopoietic cells amplifies clonal expansion of effector CD8 T cells in a pathogen-specific manner. *J Immunol*. 2007; 178 (9): 5802–5811.
- Stomatologiya. V.N. Tregubov, S.D. Arutyunov (Eds). Moscow, 2003. (Russian).
- Patil C.S., Kirkwood K.L. MAPK signaling in oral-related diseases. *J Dent. Res*. 2007; 86 (9): 812–825.
- Bagaeva V.V., Popova V.M., Pashkova G.S., Isadzhanyan K.E., Nikitin V.V., Zhilenkov E.L. The study the efficacy and safety of antimicrobial agents. *Issled. prakt. Med*. 2015; 2 (3): 35–42. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2–3–35–42. (Russian).
- Pashkova G.S., Galiyeva D.T., Isadzhanyan K.Ye., Nikitin V.V., Popova V.M., Zhilenkov Ye.L. The characteristics of microflora of oral cavity in patients with inflammatory diseases of periodontium. *Lechenie i profilaktika*. 2013; 4: 74–80. (Russian).
- Pashkova G.S., Nikitin V.V., Isadzhanyan K.E., Apkhadze A.R., Zhilenkov E.L. Bacteriological monitoring of patients with periimplantitis (preliminary study). *Stomatologiya*. 2014; 93 (4): 45–47. (Russian).
- Grudyanov A.I., Isadzhanyan K.E., Apkhadze A.R., Pashkova G.S., Popova V.M. Comparative study of bacterial flora in patients with chronic periodontal disease assessed by various microbiological methods (preliminary study). *Stomatologiya*. 2014; 93 (5): 28–31. (Russian).
- Chilikin V.N., Polovets M.L. Ploskii lishai. Moscow, 2011. (Russian).
- Barer G.M. Terapevticheskaya stomatologiya: uchebnik. Zabolevaniya slizistoi obolochki polosti rta. Moscow: "GEO-TAR-Media" Publ., 288. (Russian).
- Volkov E.A., Nikitin V.V., Pashkova G.S., Isadzhanyan K.E., Popova V.M., Zhilenkov E.L. The use of bacteriophages-based gel in complex treatment of periodontal infectious and inflammation diseases. *Rossiiskii Stomatologicheskii Zhurnal*. 2013; 5: 17–22. (Russian).

Информация об авторах:

- Волков Евгений Алексеевич — д.м.н., профессор КДК ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Заслуженный врач РФ
- Половец Марина Леонидовна — к.м.н., ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Заслуженный врач РФ
- Исаджанян Карина Ервандовна — аспирант ФГБУ «Центральный НИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России
- Пашкова Галина Сергеевна — к.м.н., врач-стоматолог-хирург КДК ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
- Никитин Владимир Викторович — врач-стоматолог-хирург «Клиника Боско»
- Попова Валентина Михайловна — к.м.н., заместитель генерального директора НПЦ «МикроМир»
- Жиленков Евгений Леонидович — к.б.н., заместитель генерального директора НПЦ «МикроМир»

Information about authors:

- Volkov Evgeniy Alekseevich — PhD, MD, professor, honored doctor of RF, A.I. Evdokimov KDK GBEO HPE MSMSU MH RF
- Polovets Marina Leonidovna — PhD, A.I. Evdokimov KDK GBEO HPE MSMSU MH RF
- Isadzhanyan Karina Ervandovna — postgraduate, SRIS and MFS
- Pashkova Galina Sergeevna — PhD, dentist surgeon, A.I. Evdokimov KDK GBEO HPE MSMSU MH RF
- Nikitin Vladimir Viktorovich — dentist surgeon, «Klinika Bosco»
- Popova Valentina Mikhailovna — PhD, vice director, RPC «Micromir»
- Zhilenkov Evgeniy Leonidovich — PhD, vice director, RPC «Micromir»

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Волков Е.А., Половец М.Л., Исаджанян К.Е., Пашкова Г.С., Никитин В.В., Попова В.М., Жиленков Е.Л. Изучение особенностей микрофлоры пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Оценка эффективности применения средства на основе бактериофагов «Фагодент» в комплексном лечении хронического афтозного стоматита и красного плоского лишая. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (4): 50–58. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2–4–50–58

Volkov E.A., Polovets M.L., Isadzhanyan K.E., Pashkova G.S., Nikitin V.V., Popova V.M., Zhilenkov E.L. Study of features of microflora of patients with diseases of the oral mucosa. Evaluation of the efficacy of products based on bacteriophages "Fagodent" in the treatment of chronic aphthous stomatitis and lichen planus. *Issled. prakt. Med*. 2015; 2 (4): 50–58. DOI: 10.17709/2409–2231–2015–2–4–50–58

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.