

**СТОМАТОЛОГІЯ ДИТЯЧОГО ВІКУ**

УДК: 616.31:616.9:616.155.392-036.1-084-053.2

**И.В. Ковач, д. мед. н., Ю.В. Хотимская**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

**ДИНАМИКА УРОВНЯ МИКРОБНОЙ ОБСЕМЕНЕННОСТИ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ФОРМАМИ ЛЕЙКЕМИИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА**

*Общеизвестно, что у детей с воспалительными заболеваниями СОПР и пародонта на фоне острых форм лейкемии существенно повышается степень микробной обсемененности полости рта патогенной и условно-патогенной микрофлорой и, следовательно, возрастает уровень активности такого фермента ротовой жидкости, как уреазы. Применение разработанных нами лечебно-профилактических комплексов (ЛПК), в состав которых вошли кверцитинсодержащий мукозальный гель, а также гель с большим количеством полифенолов, флавонолов, антоцианов и катехинов "Виноградный", зубной эликсир "Лизомукоид", смесь бисульфата алкалоидов сангвинарина и хелеритрина, противогрибковый и пробиотический препараты эффективно снижают степень обсемененности патогенной и условно-патогенной микрофлорой полости рта. Это дает основание рекомендовать применение разработанных ЛПК у детей с воспалительными заболеваниями СОПР и пародонта на фоне острых форм лейкемии.*

**Ключевые слова:** лейкемия, дети, слизистая оболочка полости рта, микробная обсемененность, уреазы.

**І. В. Ковач, Ю. В. Хотимська**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

**ДИНАМІКА РІВНЯ МІКРОБНОГО ОБСІМЕНІННЯ ПОРОЖНИНИ РОТА У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРІ ФОРМИ ЛЕЙКЕМІЇ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ**

*Загальновідомо, що у дітей з запальними захворюваннями СОПР і пародонта на тлі гострих форм лейкемії істотно підвищується ступінь микробного обсіменіння порожнини рота патогенною і умовно-патогенною мікрофлорою і, отже, зростає рівень активності такого ферменту ротової рідини, як уреазы. Застосування розроблених нами лікувально-профілактичних комплексів (ЛПК), до складу яких увійшли кверцитинвмістний мукозальний гель, а також гель з великою кількістю поліфенолів, флавонолів, антоціанів і катехинів "Виноградний", зубний еліксир "Лізомукоїд", суміш бисульфата алкалоїдів сангвінаріна і хелерітрину, протигрибковий і пробиотичні препарати ефективно знижують ступінь обсіменіння патогенною і умовно-патогенною мікрофлорою порожнини рота. Це дає підставу рекомендувати застосування розроблених ЛПК у дітей з запальними захворюваннями СОПР і пародонта на тлі гострих форм лейкемії.*

**Ключові слова:** лейкемія, діти, слизова оболонка порожнини рота, микробне обсіменіння, уреазы.

**I. V. Kovach, J. V. Khotimskay**

SE «Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine

**PERFORMANCE THE LEVEL OF MICROBIAL CONTAMINATION OF THE ORAL CAVITY IN CHILDREN WITH ACUTE FORMS OF LEUKEMIA AFTER USE HEALTH-CARE COMPLEX»**

*It is well known that children with inflammatory diseases of the oral and periodontal background of acute leukemia significantly increases the degree of microbial contamination of oral pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms and therefore increases the enzyme activity level of oral fluid as urease. Applications developed by our medical and preventive treatment facilities, which included kvertsitinsoderzhaschy mucosal gel and gel with a large number of polyphenols, flavonols, anthocyanins and catechins "Grape" mouthwash "Lizomukoid", bisulfate mixture of alkaloids sanguinarine and chelerythrine, anti-fungal and probiotic preparations effectively reduce the degree of contamination of pathogenic and conditionally pathogenic microflora of the oral cavity.*

That is why the **purpose** of our study was the dynamics of the level of microbial contamination of the oral cavity in children with acute forms of leukemia after the application we developed medical - prophylactic complex.

**Materials and methods of the study.** In clinical studies, attended by all 126 children aged 2 to 18 years with acute lymphoblastic leukemia. All the children undergoing clinical trials were divided into two groups - basic and comparisons. Kids these groups removed plaque and performed dental health. Systematically repeated and controlled hygienic care. All the children of both groups of oral hygiene was performed using alcohol-free anti-inflammatory mouthrinse "Lizomukoid", which is designed SU biotechnology department "Institute for Dentistry and Maxillofacial Surgery AMSU" (Head of Department - Prof Levitsky). To children of the main group, in addition to oral hygiene, appointed developed therapeutic and prophylactic complexes, depending on the period of the disease.

**Conclusions.** Thus, the analysis of the data on the dynamics of changes in the degree of microbial contamination suggests that the use of lizotsimsoderzhashego mouthrinse all children studied comparing the group has short-term effect and weak normalizing effect, reducing the activity of urease in the oral fluid, in this case is not sufficient for mitigating the conditional - pathogenic microflora. In contrast, systematic courses of treatment by the application of the developed therapeutic and prophylactic complex in combination with oral hygiene, largely reduced the degree of contamination of pathogenic and conditionally pathogenic microflora of the oral cavity. And in those patients whose underlying disease was in remission, these positive changes have been the most stable and long-term nature in contrast to other study groups who have inflammatory diseases of oral mucosa leaked the first acute period and the period of recurrence of the main serious illness - acute lymphoblastic leukemia.

**Key words:** leukemia, children, oral mucosa, microbial contamination, urease.

Общеизвестно, что в результате снижения общего и местного иммунитета при онкогематологических заболеваниях у детей, в частности при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), микрофлора полости рта претерпевает критические изменения. Этому способствует применение цитостатических препаратов, иммунодепрессантов и другой сопутствующей терапии, которые усугубляют иммунные нарушения, что приводит к изменению физиологического микробиоценоза, нарушениям колонизационной резистентности слизистых оболочек и формированию дисбиотических сдвигов.

На сегодняшний день доказана прямая связь изменения микробной обсемененности полости рта патогенной и условно-патогенной микрофлорой с развитием воспалительных заболеваний пародонта и СОПР.

Степень обсемененности полости рта патогенной и условно-патогенной микрофлорой определяется уровнем активности такого фермента ротовой жидкости, как уреазы.

Поэтому, целью нашего исследования было определение активности фермента уреазы у детей с воспалительными заболеваниями СОПР и пародонта на фоне острых форм лейкемии в динамике лечения.

**Материалы и методы исследования.** В клинических исследованиях приняло участие всего 126 детей в возрасте от 2-х до 18-ти лет с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и имели такие стоматологические заболевания, как ГХКГ и язвенно-кандидозный стоматит. Все дети, которым проводили клинические исследования, были распределены на 2 группы – основную и сравнения. Детям данных групп удаляли зубной налет и проводили санацию полости рта.

Систематически повторяли и контролировали гигиенический уход. Все дети обеих групп гигиену полости рта осуществляли с помощью не содержащего спирта противовоспалительного зубного эликсира "Лизомукоид", который разработан отделом биотехнологий ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии АМНУ» (зав. отделом – д.б.н., проф. Левицкий А.П.). Детям основной группы, кроме гигиены полости рта, назначали разработанные лечебно-профилактические комплексы (ЛПК) в зависимости от периода течения заболевания. *Первый вариант* местного лечения применялся в острый период и рецидив болезни и включал в себя: нанесение на СОПР мукозальных гелей "Виноградный" и "Квертулин" дважды в день поочередно в течение 2 недель, применение пробиотика "Биовестин" в соответствующей возрастной дозировке (1месяц), обработку пораженных участков слизистой оболочки антимикотическим раствором для полости рта "Кандид" (по 20 капель 3 раза в день в течение 10 - 14 дней), полоскания СОПР антимикробным препаратом "Сангвиритрин" 3 раза в день в течение 10 - 14 дней в разведении 40 - 50 капель на 200 мл воды. Для ускорения процессов эпителизации использовали аппликации препарата антиоксидантных витаминов и провитаминов "Катомас" 2 раза в день через 30 минут после еды в течение 14 дней, начиная с третьей недели лечения. *Второй вариант* местного лечения включал в себя: гигиену полости рта, использование противовоспалительного зубного эликсира "Лизомукоид", мукозального геля "Виноградный", пробиотика "Биовестин" и применялся в ремиссии заболевания.

Варианты местного лечения СОПР при ОЛЛ по группам детей представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Варианты местного лечения СОПР при ОЛЛ по группам детей**

Группы		Варианты лечения	Количество пациентов
Основная	I	ГПР + "Лизомукоид" + мукозальный гель "Виноградный" + "Квертулин" + пробиотик "Биовестин" + "Кандид" + "Сангвиритрин" + "Катомас"	71
	II	ГПР + "Лизомукоид" + мукозальный гель "Виноградный" + "Биовестин"	20
Сравнения		ГПР + полоскание "Лизомукоид"	35
Всего			126

*Примечание:* I – острый период + рецидив; II – ремиссия.

Таблица 2

**Динамика изменений активности уреазы у детей с ОЛЛ в первый острый период и в период рецидива, мкмоль NH<sub>3</sub> / мин·л (M ± m)**

Группы детей	до лечения	через 1 мес.	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.
основная	29,71±1,51 p <sub>1</sub> >0,05	18,39±0,92 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	16,68±0,93 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	17,22±0,95 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	19,95±1,05 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
сравнения	29,68±1,49	17,65±0,97 p<0,05	18,92±0,99 p<0,05	25,59±1,24 p>0,05	26,92±1,35 p>0,05

*Примечание:* p - показатель достоверности различий по сравнению с исходными данными; p<sub>1</sub> - показатель достоверности различий по сравнению с группой сравнения.

*Определение активности уреазы* в ротовой жидкости проводили при помощи субстрата мочевины, которая в присутствии уреазы расщепляется до аммиака, количество которого регистрируют по реакции с реактивом Несслера. Активность уреазы выражали в микромолях аммиака, образованного за 1 минуту в 1 литре ротовой жидкости (мкмоль NH<sub>3</sub> / мин·л).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Применение у всех групп сравнения лизоцимсодержащего зубного эликсира способствовало снижению активности уреазы в ротовой жидкости в 1,7 раза и при этом, в большинстве случаев, она сохранялась достаточно долго на достоверно низком уровне по сравнению со значениями в начале наблюдений (p<0,05). Вместе с тем, антимикробное действие гигиенического средства было нестабильным и реализовывалось только в течение трех месяцев с начала исследования, не проявляясь на следующих этапах (табл. 2).

Более эффективно снижало активность уреазы в ротовой жидкости, а, следовательно, и степень микробной обсемененности в полости рта у детей с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки, которые протекали в первом остром периоде и периоде рецидива основного заболевания – ОЛЛ, назначение после профессио-

нальной гигиены не только лизоцимсодержащего зубного эликсира, но и кверцитинсодержащего мукозального геля, а также геля с большим количеством полифенолов, флавонолов, антоцианов и катехинов, смеси бисульфата алкалоидов сангвинарина и хелеритрина, противогрибкового и пробиотического препаратов. Обращает на себя внимание тот факт, что у детей, которым проводили комбинированное лечение разработанным лечебно-профилактическим комплексом, активность уреазы снижалась в 1,6 раза уже через месяц от начала наблюдений, а ее максимально низкое значение было установлено через 3 месяца наблюдения и составило 16,68±0,93 мкмоль NH<sub>3</sub> / мин·л, что в 1,8 раза ниже исходных данных (табл 2). Однако в конце исследования активность уреазы незначительно увеличивалась до 19,95±1,05 мкмоль NH<sub>3</sub> / мин·л, но оставалась, по-прежнему, достоверно ниже от своих исходных цифровых значений (p < 0,05) в начале исследования.

Подобная динамика изменения активности уреазы была установлена и у детей с генерализованным хроническим катаральным гингивитом в полости рта в период ремиссии основного заболевания – остро лимфобластного лейкоза (табл. 3). Курс аппликаций мукозального геля, содержащего комплекс стоматотропных флаво-

ноидов и катехинов, использование лизоцимсо-держателя ополаскивателя в комбинации с пробиотическим препаратом при лечении воспаления в тканях пародонта снижали активность

уреазы почти в 2 раза за месяц наблюдений и через 3 месяца ее цифровые значения были практически как у здоровых детей  $14,41 \pm 0,73$  мкмоль  $\text{NH}_3$  / мин·л.

Таблица 3

**Динамика изменений активности уреазы у детей с ОЛЛ в период ремиссии, мкмоль  $\text{NH}_3$  / мин·л ( $M \pm m$ )**

Группы детей	до лечения	через 1 мес.	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.
основная	$30,42 \pm 1,53$ $p_1 > 0,05$	$16,05 \pm 0,76$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$14,41 \pm 0,73$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$17,08 \pm 0,94$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$18,69 \pm 0,98$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
сравнения	$30,41 \pm 1,52$	$18,26 \pm 0,93$ $p < 0,05$	$19,41 \pm 0,99$ $p < 0,05$	$22,98 \pm 1,16$ $p < 0,05$	$26,31 \pm 1,38$ $p > 0,05$

*Примечание:* p - показатель достоверности различий по сравнению с исходными данными;  $p_1$  - показатель достоверности различий по сравнению с группой сравнения

Однако через полгода активность уреазы увеличивалась, что, по-видимому, было связано с увеличением уровня микробной обсемененности в полости рта патогенной микрофлорой и в конце наблюдений ее значение было  $18,69 \pm 0,98$  мкмоль  $\text{NH}_3$  / мин·л. Вместе с тем, несмотря на увеличение степени микробной обсемененности у данного контингента детей, активность уреазы в 1,6 раза ниже по сравнению с данными в начале исследования ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Таким образом, анализ полученных данных о динамике изменения степени микробной обсемененности свидетельствует о том, что применение лизоцимсодержащего зубного эликсира у всех наблюдаемых детей групп сравнения оказывало кратковременное действие и слабый нормализующий эффект, снижая активность уреазы в ротовой жидкости, при этом не является достаточным для ослабления действия УППМ. В отличие от этого систематическое проведение курсов лечения путем применения разработанного лечебно-профилактического комплекса в комбинации с гигиеной полости рта, в большей степени снижали степень обсемененности патогенной и условно-патогенной микрофлорой полости рта. Причем у тех пациентов, основное заболевание которых находилось в периоде ремиссии, эти положительные изменения носили наиболее стабильный и длительный характер в отличие от других исследуемых групп, у которых воспалительные заболевания СОПР протекали в первый острый период и период рецидива основного тяжелого заболевания – ОЛЛ.

#### Список литературы

1. Менткевич Г. Л. Лейкозы у детей / Менткевич Г. Л., Маякова С.А. – М.: Практическая медицина, 2009. – 364 с.
2. Чехун В. Ф. Злокачественные заболевания гемо-

поэтической системы / Чехун В. Ф., Пономарева О. В. Киев: Доктор-Медиа, 2012. – 590 с.

3. Павлова М. П. Лейкозы у детей (Клинико-радиологические исследования) / М. П. Павлова – М.: Высшая школа, 2012. – 384 с.

4. Дементьева И. И. Патология системы гемостаза: руководство / Дементьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю.А. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011. – 288 с.

5. Діагностика та лікування захворювань системи крові (посібник для студентів та лікарів-інтернів). Частина 2 / [А.С. Свінцицький, С.А. Гусева та ін.] - К.: Медкнига, 2011. – 336 с.

6. Діагностика та лікування захворювань системи крові (посібник для студентів та лікарів-інтернів). Частина 1 / [А.С. Свінцицький, С.А. Гусева та ін.] - К.: Медкнига, 2011. – 240 с.

7. Савичук Н. О. Микроэкология полости рта, дисбактериоз и пути его коррекции / Н. О. Савичук, А. В. Савичук // Современная стоматология. - 2002. - № 4. - С. 25–27.

8. Каськова Л.Ф. Вплив профілактичних заходів на біохімічні показники ротової рідини у дітей молодшого віку / Л.Ф. Каськова, А.В. Шепеля // Український стоматологічний альманах. - 2009. - №6. - С. 54-57.

9. Гаврикова Л. М. Ферментативная активность ротовой жидкости человека как показатель бактериального дисбаланса полости рта при патологии пародонта: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 "Стоматология" / Л.М. Гаврикова. - Тверь, 1996. - 22 с.

10. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекоменд. / [А. П. Левицкий, О. В. Денъга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса: Одеська міська друкарня, 2010. – 15 с.

11. Гилева М.А. Эффективность лечения химиотерапевтических стоматитов у детей с острым лейкозом / М.А. Гилева // Стоматология детского возраста и профилактики - 2002. - №3-4. - С. 34-37.

12. Рединова Т. Л. Микробиологические и клинические характеристики дисбиотического состояния в полости рта / Т. Л. Рединова, Л. А. Иванова, О. В. Мартюшева // Стоматология. - 2009. - № 6. – С. 12–18.

13. Рабинович И. М. Коррекция микробиологических изменений у больных с дисбактериозами полости рта / И.М. Рабинович, Н.А. Дмитриева, О.И. Ефимович // Тр. VI Съезда Стоматологической Ассоциации России. - М., 2000. - С. 281-283.

Поступила 25.11.16