

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Серія «Наука»

## **ЛІКИ – ЛЮДИНІ.**

### **СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Матеріали I Міжнародної  
науково-практичної конференції

У двох томах

Том 1

30-31 березня 2017 року  
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ  
№ 620 від 30 вересня 2016 року*

Харків  
НФаУ  
2017

## МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ СТОМАТОЛОГІЇ

Бобирьов В.М., Дев'яткіна Т.О., Петрова Т.А., Островська Г.Ю.,  
Чечотіна С.Ю., Капустянська А.А.

«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Проблема підвищення ефективності лікування інфекційно-запальних процесів у стоматологічній практиці є на сьогодні надзвичайно актуальною. Антибактеріальна терапія не задовольняє практикуючого лікаря-стоматолога у зв'язку з недостатньою активністю препаратів на тлі розвитку антибіотикорезистентної мікрофлори і як наслідку – відсутністю або зниженням ефективності лікування. Тобто традиційне лікування за допомогою антибіотиків доки не в змозі вирішити проблему якості лікування стоматологічної патології інфекційно-запального генезу. Нові антибактеріальні препарати тільки на певний час вирішують це питання та крім того можуть викликати побічні ефекти (дисбактеріоз, органотоксичність, алергічні реакції). Клінічні дослідження з використанням різних підходів мають цілю удосконалення терапії стоматологічної патології. Нами проведено аналіз ефективності та безпечності використання у комплексному лікуванні в терапевтичній стоматологічній практиці пробіотичних препаратів, які застосовують для відновлення та оптимізації фізіологічного мікробіоценозу людини і знайшли широке застосування в аналогічних ситуаціях в інших розділах медицини.

Однією з ознак здоров'я людини є нормальний склад мікрофлори в її організмі, який включає  $10^{13}$  власних клітин та  $10^{14}$ - $10^{15}$  клітин аутомікрофлори. Цей невидимий «орган або мікробна плівка» складається з більше ніж 500 видів мікроорганізмів, що живлять та захищають наш організм, створюючи потужний бар'єр для патогенної мікрофлори. Мікробіоценози слизових оболонок утворюють спільний екстракорпоральний орган, який виконує імунорегулюючу, детоксикуючу, трофічну функції [6]. У ротоглотці знаходиться 15-16% мікробної біомаси, в екосистемі товстої кишки – 60%, на шкірних покровах – 15-20%, у вагінальному біотопі – 9-10%. Склад нормальної мікрофлори визначається динамічною стабільністю взаємовідносин з господарем і носить постійний характер. Мікрофлора виконує багатогранні функції: регуляція метаболізму і синтезу різних речовин; нормалізація водно-сольового обміну; участь в імуногенних, мутагенних процесах; детоксикація екзогенних та ендогенних субстратів; зберігання хромосомних і плазмідних генів, ін. [6].

Вміст мікроорганізмів у рідині з ротової порожнини складає від до 5 млрд. в 1 г матеріалу, а в зубному нальоті – від 10 до 1000 млрд. Мікрофлора порожнини рота сформована понад 300 видами бактерій різного рівня пріоритетності: високого, які найбільш часто її заселяють – стрептокок зеленявий та негемолітичний, коринебактерії, лактобактерії, бактероїди; середнього – стафілокок епідермальний, нейсерії, ентерококи; низького – стафілокок золотистий, стрептокок гемолітичний, протей, псевдомонади, гриби роду *Candida*. У процесі еволюції між організмом людини та мікрофлорою порожнини рота сформувалися складні та суперечливі взаємовідносини. З одного боку, мікроорганізми

являються потужними антагоністами патогенів, беруть активну участь у травленні, захисних імунних реакціях, синтезі вітамінів, з іншого боку – продукують кислоти, що руйнують тверді тканини зуба, сприяють накопиченню в зубній бляшці імуносупресорів, які впливають на тканини ясен.

Мікрофлора порожнини рота представляє високочутливу індикаторну систему, що реагує якісними і кількісними змінами на екзогенні та ендогенні подразники. Виникнення патологічних розладів трактується як дисбактеріоз і супроводжується зниженням захисних функцій. В етіології та патогенезі запалення порушений мікробний біоценоз являється провідним фактором. Виділяють наступні види дисбактеріозу: дисбіотичний (латентний або компенсований) – коли переважає один вид умовно-патогенних мікроорганізмів зі збереженням нормального видового складу мікрофлори; дисбактеріоз I-II ступенів (субкомпенсований) – переважають 2-3 патогенних агента на фоні деякого зниження титру лактобактерій, спостерігається формування окремих симптомів хвороби; дисбактеріоз III ступеня – має місце розвиток патогенної монокультури при різкому зниженні кількості або повній відсутності фізіологічної мікрофлори, наявність чітких проявів головних симптомів хвороби; дисбактеріоз IV ступеня – виникнення асоціацій патогенних видів бактерій із дріжджоподібними грибами, яскрава клінічна картина хвороби [8].

Наукові дослідження переконливо показують велику ступінь залежності функціональних взаємозв'язків порушень мікрофлори з багатьма захворюваннями, в тому числі в стоматологічній практиці. До того ж досягнутий суттєвий прогрес в діагностиці та корекції дисбактеріозів. Сучасні концепції патогенезу інфекційно-запальних захворювань в стоматології будуються на гіпотезі про значну роль в їх розвитку зубного нальоту. Захворювання ясен – це група специфічних інфекцій, яка пов'язана з наступними мікроорганізмами: *T. denticola*, *A. actinomycetcomitas*, *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *Campylobacter rectus* та ін. У розвитку карієсу найбільше значення належить стафілококам (*S. mutans*, *S. Sanguis*), актиноміцетам (*A. viscosus*). У виникненні патології пародонту значимість мають патогенні та умовно-патогенні штами: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Str. mutans*, мікроорганізми родів: *Corynebacterium*, *Candida*, *Odontomyces*, *Actinomyces*, *Veilonella*, *Fusobacterium*, ін. У більшості хворих висівають аеробно-анаеробно-грибкові асоціації. У ділянці навколозубних тканин при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота знаходять таких збудників, як стрептококи (L-форми), стафілококи, а також умовно-патогенна мікрофлору, які характерні для здорової людини, але у декілька разів перевищують рівень нормальних показників. Визначаючим фактором є також наявність в цих випадках мікробних асоціацій, що приводить до підвищення патогенності. Вивчена важлива роль розладів мікрофлори у пацієнтів на афтозний та ерозивно-виразковий стоматит, червоний плескатий лишай, лейкоплакію, ін. [3, 4, 8].

Біопрепарати є лікарськими засобами, що здійснюють антагоністичний вплив на патогенну мікрофлору (вакцини, сироватки, гамаглобуліни, продукти життєдіяльності бактерій або суспензії живих й убитих бактерій, ін.) і не мають побічних ефектів, властивих класичним антибактеріальним препаратам. Ця група препаратів представлена пробіотиками, пребіотиками та синбіотиками,

які можуть мати певну перспективу для сучасної стоматологічної практики. Терміном "пробіотики" позначають ряд лікарських засобів, що містять живих представників нормальної мікрофлори людини, сприяють нормалізації його фізіологічних і біохімічних функцій і профілактиці захворювань. Найбільш часто до складу пробіотиків входять живі бактерії: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Aerococcus* або апатогенні спороутворюючі мікроорганізми і сахароміцети. До фізіологічних ефектів пробіотиків належать: захисні – регуляція складу мікрофлори, протимікробна дія, підвищення бар'єрної функції, ін.; трофічні – участь у метаболізмі харчових волокон, синтезі холестерину, вітамінів, ін.; імуномодуючі – стимуляція синтезу імуноглобулінів та продукції цитокінів, зміна співвідношення хелперів і супресорів; профілактика канцерогенезу; зміна алергічної реактивності. Основні вимоги до пробіотиків пов'язані з наявністю у препараті достатньої кількості живих і активних бактерій, які володіють антагоністичними властивостями до патогенних мікробів, стійкістю до дії антибіотиків та безпечністю для здоров'я людини. За своїми властивостями по відновленню біологічної середи в кишечнику близькі до пробіотиків пребіотики, які являють собою біологічно активні речовини мікробного і немікробного походження. Пребіотична дія характерна для лактулози, фруктоолігосахаридів рослинного походження, харчових волокон, які містяться в куразі, чаї, вівсяному борошні, часнику, ін. Синбіотики представлені препаратами комбінованого складу, отриманими шляхом поєднування пробіотиків і пребіотиків. Нижче представлена класифікація біопрепаратів с врахуванням їх складу, які можуть бути використані в лікуванні стоматологічної патології.

#### Класифікація сучасних біопрепаратів

Пробіотики	<i>Монокомпонентні</i>	Біфідумбактерин, бактобактерин, бактиспорин, споробактерин, гастрофарм, ентерожерміна
	<i>Полікомпонентні</i>	Біфікол, лінекс, біфіформ, ацилакт, лактив-ратіофарм, лаціум
	<i>На основі нетипових мікроорганізмів</i>	Бактисубтіл, біоспорин, біон-3, ентерол-250
Пребіотики	<i>Немікробного походження</i>	Лактулоза, лізоцим, інулін, сорбіт, пантотенат кальцію, лецитин, каротин
	<i>Мікробного походження</i>	Хілак-форте, еубікор
Синбіотики	<i>Комбінація пробіотиків та пребіотиків</i>	Лабікс, екстралакт, біфілакт-екстра, біфакапс, йогурт, вітафлор, біфідумбактерин-форте, біфіліз, аципол, біофлор, пробіфор
	<i>Мультипробіотик</i>	Симбітер, алібакт

У науковій літературі наводиться досвід застосування біопрепаратів у терапевтичній стоматології. Так, широко використовують біопрепарати при ліку-

ванні захворювань пародонту. Підвищення ефективності лікування пародонти-ту спостерігалось при використанні у комплексній терапії препаратів «Біфідум-бактерин» і «Ацилакт». В залежності від ступеню важкості пародонти-ту препа-рати застосовували усередину по 5 доз 2 рази на день відповідно 7 та 14 діб. Найкращі результати лікування спостерігались у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом і хронічним генералізованим пародонти-том легкого ступеню. При виражених деструктивних змінах і глибині пародонтальної кишені більше 6 мм поліпшення клінічних показників не мало міста. З метою корекції проти-інфекційного імунітету хворим на катаральний гінгівіт застосовували пробіотики «Біфідумбактерин», «Лактобактерин» та синбіотиків «Бактулін», ін. Більш виражена ефективність була виявлена у синбіотиків [3, 9]. Позитивний ефект досягнутий при використанні мультипробіотику «Симбітер® ацидофільний концентрований» у хворих на хронічний генералізований пародонти-т I-II ступенів важкості. Ефективність застосування даного препарату пов'язана з пероральним та місцевим призначенням. У хворих на пародонти-т для безпосереднього контакту синбіотичної мікрофлори препарату з пародонтопатогенами «Симбітер» призначали усередину та вносили у дентоальвеолярні капи за до-помогою стоматологічного вакуумного формувача. Особливістю виготовлення кап є наявність резервуару у пришийковій ділянці зубів. Пацієнтам всіх груп проводили професійну гігієну порожнини рота, і призначали також місцеву антибактеріальну і протизапальну терапію відповідно препаратами «Метрогил-дента» і «Фітодент». Порівняння мікробіоценозу пародонтального карману до лікування і після свідчило про підвищення в останньому випадку ефективності ерадикації патогенної мікрофлори та нормалізації балансу між основними ви-дами облігатної і умовно-патогенної мікрофлори [3, 6].

У комплекс лікувальних заходів періодонти-ту включали біопрепарати для зменшення вірогідності розвитку місцевих та системних ускладнень медикамен-тозної терапії. Оригінальний препарат «Вітафлор», що містить синбіотичні біокультури *Lactobacillus acidophilus* (штами D), які на відміну від моноштамів характеризується розширеним спектром і високим рівнем антагоністичної акти-вності відносно клінічних ізолятів Гр (-) й Гр (+) бактерій та грибів роду *Candida* [7, 10]. Для лікування періодонти-ту його вводили у кореневий канал у вигляді рідкої адаптованої форми [1, 11].

У комплексному лікуванні хронічного рецидивуючого кандидозного сто-матиту в сполученні з грибковим ураженням кишечника використовували по-слідовне застосування препаратів «Пімафуцин» та «Біфіформ». У хворих виникає позитивний клінічний ефект і відсутність рецидиву захворювання через 10-12 місяців. Підвищення ефективності спостерігали при включенні пробіотиків у комплекс лікування захворювань слизових оболонок порожнини рота (стомати-ти різної етіології, червоний плесканий лишай, ін.). Препарати «Біфіліз», «Біфі-форм», «Хілак-форте», поліпшували результати лікування і збільшували термі-ни ремісії різних клінічних форм червоного плескатоного лишая [2, 7, 10].

На сьогодні практичне використання методу біокорекції у стоматології ускладнюється проблемами, які пов'язані з мікроорганізмами, що входять до складу біопрепарату і вторинними реакціями з боку організму [5]. Клінічне за-

стосування біопрепаратів виявило у них ряд недоліків. Так, ліофільно-висушені пробіотики містять невелику кількість живих мікроорганізмів, тому для тих клітин, які вижили (5-10%), потрібний тривалий період реактивації, що обумовлює зниження їх терапевтичної дії. Моно- або 2-3-компонентні препарати не в змозі збалансувати аналогічний природному мікробний пейзаж. Пробіотики на основі спороутворюючих, дріжджоподібних або умовно-патогенних мікроорганізмів представляють небезпеку штучного інфікування для ослаблених хворих. Настороженість викликають препарати, що надійшли від зарубіжних виробників, оскільки мікробний пейзаж африканців, австралійців, канадців і навіть західноєвропейців, відрізняється від такого в українців. Багато пробіотиків несумісні з антибактеріальною терапією, тому виникає питання доцільності їх одночасного застосування.

### Висновок

В оглядовій статті розглянуті питання підвищення ефективності лікування ряду інфекційно-запальних процесів у стоматологічній практиці за допомогою використання пробіотичних препаратів. У статті розглянута фізіологічна роль ендогенної мікрофлори, зміна взаємовідношень мікрофлори порожнини рота при розвитку патологічних процесів та роль мікроекологічних порушень біоценозу в розвитку стоматологічної інфекційної патології. Наведені результати використання біопрепаратів при патологічних процесах терапевтичного профілю. Позитивний ефект біотерапії досягнутий у хворих на хронічний генералізований пародонтит I, II, III ступенів важкості. Покращення результатів лікування мало місце при включенні пробіотиків у комплекс лікування кандидозу, бактеріальних захворювань слизових оболонок порожнини рота та періодонтиту. Розглянуті основні проблеми використання біопрепаратів в стоматологічній практиці, які пов'язані з їх недостатньою активністю, небезпекою штучного інфікування, несумісністю із антибактеріальними препаратами, ін. Проведений аналіз клінічного застосування біопрепаратів при стоматологічній патології свідчить про перспективність та безпечність цього методу лікування. Подальша теоретична та клінічна розробка біотерапії буде сприяти підвищенню її ролі у стоматологічній практиці.

### Література

1. Авдеев О.В. Влияние синбиотика и адаптогена на активность фосфатаз у периодонтиті і сироватці крові при експериментальному пародонтиті / О.В. Авдеев // Вісник стоматології. – 2012. – №1(78). – С. 4-7.
2. Боровский Е.В. Кандидоз / Е.В. Боровский, Л.М. Лукиных // Терапевтическая стоматология. – 2011. – №4. – С. 15-18.
3. Грудянов А.И. Применения пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Фоменко Е.В. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 112 с.
4. Давиденко С.В., Непорада К.С., Янковський Д.С., Димент Г.С. Застосування мультипробіотика «Симбітер» ацидофільний концентрований у комплексній терапії генералізованого пародонтиту 1-П ступеня тяжкості / Давиденко С.В., Непорада К.С., Янковський Д.С. [та ін.] // Современная стоматология. – 2010. - №4 (53) – С.52-57.

5. Копча В.С. Антибіотикорезистентність пробіотиків: роздуми і факти / В.С. Копча // Інфекційні хвороби. – 2009. – №1. – С. 76-80.
6. Лобань Г.А. Нормальна мікрофлора порожнини рота та її роль / Г.А. Лобань, В.І. Федорченко // Український стоматологічний альманах. – 2003. – №1. – С. 31-35.
7. Ступак Е.П. Коррекция микробиоценоза полости рта у больных сахарным диабетом и кандидозным стоматитом / Е.П. Ступак, Л.Н. Россоханова // Вісник стоматології. – 2008. – №5-6. – С. 28-33.
8. Ферментативний метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков. Методические рекомендации / [Левицкий А.П., Макаренко О.А., Селиванская И.А. [и др.]. – Киев: МЗ України, ГФЦ, 2007. – 26 с.
9. Черда В.В. Мікрофлора як фактор виникнення запальних хвороб пародонта / В.В. Черда // Український стоматологічний альманах. – 2007. – №1. – С. 77-80.
10. Эффективность комбинации препаратов пимафуцин и бифиформ в комплексном лечении кандидозного стоматита / О.А. Глазунов, В.И. Фесенко, Д.В. Фесенко [и др.] // Вісник стоматології. – 2011. – №1(78). – С. 98.
11. Roberts F.A. Beneficial bacteria of the periodontium / F.A. Roberts, R.P. Darvtau // Periodontology 2000. – 2002. – Vol. 30. – P. 40-50.

## ЗМІСТ

Частина I.....	3
СТАТТІ.....	3
Fazliyev S.A. Technology of obtaining for gel hemostatic "Lagoden" on the base carbopol.....	3
Timchenko Yu.V., Moroz V.A. Efficacy and safety profile of chophytol at course treatment the syndrome of intestinal dyspepsia in pregnant women.....	9
Абдурахманова Н.А., Ибрагимов А.Я. Изучение эфирного масла в препарате «Гелрем» методом хромато-масс-спектрометрии .....	14
Агейчик О.Г., Бизунок Н.А., Крючок В.Г. Применение препаратов витамина D для профилактики и лечения витамин D-дефицитного рахита у детей в Республике Беларусь.....	20
Азимова Н.А., Юлдашев О.М., Инагамов С.Я. Разработка ВЭЖХ методики определения ибупрофена в липосомальной мази .....	26
Андреева І.Д., Осолодченко Т.П., Рябова І.С., Штикер Л.Г., Пономаренко С.В. Дослідження впливу комбінацій нових ацильованих танідів з ампіциліном на <i>Staphylococcus aureus</i> .....	30
Артемьев К.В., Войновский Ю.В. Анестезиологические аспекты наркотической зависимости (Обзор литературы) .....	35
Бабаджан В.Д., Стародубцева Д.В. Роль ингибитора активатора плазминогена-1 в патогенезе острого инфаркта миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа .....	48
Бадюгина Л.П., Ширикина М.В., Николаенко Т.А., Олейник Т.Н. Побочное действие лекарственных средств - аллергические реакции. Современное состояние проблемы.....	55
Бездетко Н.В., Мищенко О.Я. Нейропротекция при различной неврологической патологии: возможности Актовегина.....	63
Бобирьов В.М., Дев'яткіна Т.О., Петрова Т.А., Островська Г.Ю., Чечотіна С.Ю., Капустянська А.А. Можливості застосування пробіотичних препаратів у терапевтичній стоматології .....	71
Болотна Л.А., Шмелькова К.С. Оптимізація підготовки лікарів дерматовенерологів.....	77
Волчек А.В., Дубовик Б.В. Анальгезирующие свойства атипичного НПВС п-ацетил І-пролина .....	81
Гайдук А. В., Бизунок Н.А. Фармакодинамический потенциал отдельных комбинаций антидепрессантов .....	90
Голдовський Б.М., Серіков К.В., Поталов С.О., Сідь Є.В., Філімонова І.В., Серіков В.І. Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліорганичних порушень у хворих з геморагічним інсультом.....	98