

Е.Г. Зеленова,

М.И. Заславская

Е.В. Салина,

СП. Рассанов

МИКРОФЛОРА ПОЛОСТИ РТА: НОРМА И ПАТОЛОГИЯ

Издательство НГМА
НИЖНИЙ НОВГОРОД

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Е.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Салина, СП. Рассанов

МИКРОФЛОРА ПОЛОСТИ РТА: НОРМА И ПАТОЛОГИЯ

Лекции для студентов стоматологического факультета

Учебное пособие

Научный редактор проф. А.Н. МАЯНСКИЙ

**Издательство НГМА
НИЖНИЙ НОВГОРОД**

2004

УДК 616-093/-098(075.8)

ББК56.6

3-485

Зеленова Е.Г., Заславская М.И., Салина Е.В., Рассанов С.П. Микрофлора полости рта: норма и патология: Учебное пособие. Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2004. - 158с.

Учебное пособие представляет собой расширенный вариант лекционного курса по микробиологии полости рта и составлено в соответствии с программой по микробиологии, вирусологии, иммунологии и курсом микробиологии полости рта для студентов стоматологических факультетов высших медицинских учебных заведений (2001 г.), учебным планом по микробиологии полости рта (2000 г.), а также с учетом положения о виутривузовской аттестации практической и теоретической подготовки студентов.

Пособие может быть использовано для самостоятельной работы студентов, контроля теоретических знаний на итоговых семинарах и проведения экзамена по разделу «Микробиология полости рта».

Научный редактор проф. **А.Н. МАЯНСКИЙ**

ISBN 5-7032-0525-5

©Е.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Салина, С.П. Рассанов, 2004

©Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2004

ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние годы отмечается повышение интереса стоматологов к фундаментальным дисциплинам, в том числе к медицинской микробиологии и иммунологии. Из всех отраслей микробиологии для специальной подготовки врача-стоматолога первостепенное значение имеет раздел, изучающий нормальную, или резидентную, флору человека, в частности индигенную микрофлору ротовой полости. С постоянной микрофлорой полости рта связаны кариес и заболевания пародонта, которые занимают одно из ведущих мест в патологии человека. Имеются многочисленные данные о том, что поражаемость ими населения во многих странах достигает 95—98%.

По этой причине знание вопросов экологии ротовой полости, механизмов формирования нормальной микробной флоры, факторов, регулирующих гомеостаз ротовой экосистемы, совершенно необходимо для студентов стоматологических факультетов. В учебном пособии «Микрофлора полости рта: норма и патология» в доступной форме изложены современные данные о значении нормальной флоры и механизмов местного иммунитета полости рта в возникновении патологии ротовой полости.

Данное пособие подготовлено в соответствии с учебной программой по теме «Микробиология полости рта» и дополняет раздел «Микробиология и иммунология стоматологических заболеваний» учебника Л.Б. Борисова «Медицинская микробиология, вирусология, иммунология», М., Медицина, 2002.

Зав. кафедрой терапевтической стоматологии

НГМА д.м.н., профессор

Л.М. ЛУКИНЫХ

Лекция 1

НОРМАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА ПОЛОСТИ РТА

1. Нормальная микрофлора полости рта. Роль в патологии. 2. Аутохтонные и аллохтонные виды. Постоянная (индигенная) и факультативная флора. 3. Факторы, влияющие на формирование микрофлоры ротовой полости. 4. Механизмы формирования нормальной флоры. Адгезия и колонизация. Коагрегация. 5. Кокковая флора ротовой полости. 6. Палочковидные формы бактерий, обитающие в полости рта. 7. Непостоянная микрофлора полости рта.

1. Нормальная микрофлора полости рта. Роль в патологии. Полость рта человека представляет собой уникальную экологическую систему для самых разнообразных микроорганизмов, формирующих постоянную (аутохтонную, индигенную) микрофлору, которая играет важную роль в здоровье и болезнях людей. В ротовой полости постоянные микроорганизмы часто ассоциированы с двумя главными заболеваниями — кариесом и болезнями пародонта. По-видимому, эти заболевания возникают после нарушения равновесия среди резидентных видов в данном микробиоценозе под влиянием определенных факторов. Чтобы представить себе процесс, влекущий за собой кариес или болезни пародонта, и вклад микроорганизмов в развитие этих заболеваний, необходимо знать экологию ротовой полости, механизмы формирования нормальной микробной флоры, факторы, регулирующие гомеостаз ротовой экосистемы.

2. Аутохтонные и аллохтонные виды. Постоянная (индигенная) и факультативная флора. Среди микробов полости рта встречаются *аутохтонные* — специфические для данного биотопа виды, *аллохтонные* — иммигранты из других биотопов хозяина (носоглотки, иногда кишечника), а также виды — иммигранты из окружающей среды (так называемая заносная микрофлора).

Аутохтонную микрофлору подразделяют на облигатную, которая постоянно обитает в полости рта, и факультативную, в составе которой чаще встречаются условно-патогенные бактерии.

Главное значение имеет аутохтонная микрофлора полости рта, среди которой преобладают облигатные виды; факультативные виды встречаются реже, они наиболее характерны для отдельных заболеваний зубов, пародонта, слизистой оболочки полости рта и губ.

В состав нормальной микрофлоры полости рта входят бактерии, вирусы, грибы и простейшие. Наиболее многочисленными являются *бактериальные биоценозы*, которые играют основную роль в поддержании постоянства данного биотопа.

Микроорганизмы попадают в полость рта с пищей, водой и из воздуха. Богатство пищевых ресурсов, постоянная влажность, оптимальные значения pH и температуры создают благоприятные условия для адгезии, колонизации различных микробных видов.

3. Факторы, влияющие на формирование микрофлоры ротовой полости. Видовой состав микробной флоры полости рта в норме довольно постоянен. Вместе с тем количество микробов может значительно колебаться. На формирование микрофлоры ротовой полости могут влиять следующие факторы:

1)состояние слизистой ротовой полости, особенности строения (складки слизистой, десневые карманы, слущенный эпителий);

2)температура, рН, окислительно-восстановительный потенциал (ОВП) ротовой полости;

3)секреция слюны и ее состав;

4)состояние зубов;

5)состав пищи;

6)гигиеническое состояние полости рта;

7)нормальные функции слюноотделения, жевания и глотания;

8)естественная резистентность организма.

Каждый из этих факторов в различных биотопах ротовой полости влияет на отбор микроорганизмов и помогает поддерживать равновесие между бактериальными популяциями.

Расстройство слюноотделения, жевания и глотания всегда приводит к нарастанию количества микроорганизмов в ротовой полости. Различные аномалии и дефекты, затрудняющие вымывание микробов током слюны (кариозные поражения, патологические зубодесневые карманы, плохо пригнанные зубные несъемные протезы, различные виды металлических коронок) также провоцируют увеличение количества микроорганизмов.

Микробов в полости рта больше утром натощак и меньше всего сразу после приема пищи. Твердая пища больше влияет на уменьшение количества микробов.

4. Механизмы формирования нормальной флоры. Адгезия и колонизация. Коагрегация. Чтобы поселиться в полости рта, микроорганизмы должны сначала прикрепиться к поверхности слизистой оболочки или к зубам. Адгезия (прилипание) необходима для обеспечения устойчивости к току слюны и последующей колонизации (размножению).

Известно, что в адгезии микроорганизмов на буккальном эпителии играют роль неспецифические (прежде всего гидрофобные) взаимодействия и специфические (лиганд - рецепторные) контакты. При этом адгезивными свойствами обладают главным образом белковые компоненты. В частности, в процессе адгезии со стороны грамотрицательных бактерий могут участвовать пили или фимбрии, в то время как у грамположительных бактерий в качестве адгезинов могут выступать липотейхоевые кислоты. Кроме того, в адгезии задействованы гликозилтрансферазы и гликозилированные белки (лектины). С другой стороны, в процесс адгезии вовлекаются специфические рецепторы эпителиоцитов ротовой полости (специфические взаимодействия имеются и при адгезии к поверхности зубов).

Некоторые бактерии не имеют собственных адгезинов, тогда они закрепляются на поверхности слизистых, используя адгезины других микроорганизмов, т.е. происходит процесс коагрегации между бактериальными видами ротовой полости. Коагрегация может способствовать развитию зубных бляшек.

Нормальная микрофлора организма начинает формироваться при рождении ребенка. В полости рта новорожденного она представлена лактобациллами, негемолитическими стрептококками и непатогенными стафилококками. В течение 6—7 дней эти микроорганизмы сменяются микробами, характерными для взрослого человека.

В полости рта может быть до 100 видов микроорганизмов, по другим данным — до 300 (см. таблицу). Главными ее обитателями у взрослого человека являются бактерии преимущественно анаэробного типа дыхания (3/4 всех микробных видов), остальные виды представлены факультативными анаэробами. В ротовой полости самую большую группу бактерий составляют кокки.

Микробная флора полости рта в норме

Микроорганизмы	В слюне		Частота обнаружения в зубодесневых карманах, %
	Частота обнаружения, %	Количество в 1 мл	
Резидентная флора <i>1. Аэробы и факультативные анаэробы:</i>			
1. <i>S. mutans</i>	100	$1,5 \times 10^5$	100
2. <i>S. salivarius</i>	100	10^7	100
3. <i>S. mitis</i>	100	$10^6 - 10^8$	100
4. Сапрофитные нейссерии	100	$10^5 - 10^7$	++
5. Лактобактерии	90	$10^3 - 10^4$	+
6. Стафилококки	80	$10^3 - 10^4$	++
7. Дифтероиды	80	Не определено	+
8. Гемофилы	60	Не определено	0
9. Пневмококки	60	Не определено	Не определено
10. Другие кокки	30	$10^2 - 10^4$	++
11. Сапрофитные микобактерии	++	Не определено	++
12. Тетракокки	++	Не определено	++
13. Дрожжеподобные грибы	50	$10^2 - 10^3$	+
14. Микоплазмы	50	$10^2 - 10^3$	Не определено
<i>2. Обязательные анаэробы:</i>			
1. Вейллонеллы	100	$10^6 - 10^8$	100

2. Анаэробные стрептококки (пептострептококки)	100	Не определено	100
3. Бактероиды	100	Не определено	100
4. Фузобактерии	75	$10^2 - 10^3$	100
5. Нитевидные бактерии	100	$10^2 - 10^4$	100
6. Актиномицеты и анаэробные дифтероиды	100	Не определено	++
7. Спириллы и вибрионы	++	Не определено	++
8. Спирохеты (сапрофитные боррелии, трепонемы и лептоспиры)	+	Не определено	100
<i>3. Простейшие:</i>			
1. Entamoeba gingivalis	0	0	45
2. Trichomonas elongate	0	0	25
Непостоянная флора			
<i>1. Аэробы и факультативные анаэробы:</i>			
<i>Грамотрицательные палочки:</i>			
1. Klebsiella	15	$10 - 10^2$	0
2. Escherichia	2	$10 - 10^2$	±
3. Aerobacter	3	$10 - 10^2$	0
4. Pseudomonas	±	Не определено	0
5. Proteus	±	Не определено	0
6. Alkaligenes	±	Не определено	0
7. Бациллы	+	Не определено	0
<i>2. Обязательные анаэробы:</i>			
<i>Клостридии:</i>			
1. Clostridium putridium	±	Не определено	0
2. Clostridium perfringens	±	Не определено	0

Примечание: ++ обнаруживаются часто; + не очень часто; ± редко, 0 не обнаруживаются.

5. Кокковая флора ротовой полости.

Pod *Staphylococcus*. Стафилококки в полости рта здорового человека встречаются в среднем в 30% случаев, грам-положительны, при микроскопировании располагаются в виде гроздьев винограда. Факультативные анаэробы. Стафилококки, как и все представители микробного пейзажа полости рта, — хемоорганотрофы.

В зубном налете и на деснах здоровых людей присутствуют в основном *Staphylococcus epidermidis*. У некоторых людей в полости рта могут обнаруживаться и *Staphylococcus aureus*. Возможно здоровое бактерионосительство стафилококков на слизистой носа и глотки.

Обладая значительной ферментативной активностью, стафилококки принимают участие в расщеплении остатков пищи в полости рта. Патогенные стафилококки (коагулазоположительные), встречающиеся на слизистой носоглотки и в полости рта, являются частой причиной эндогенных инфекций, вызывая различные гнойно-воспалительные процессы полости рта.

Pod *Streptococcus*. Стрептококки являются основными обитателями полости рта (в 1 мл слюны — до 10^8 — 10^{10} стрептококков). В окрашенных мазках стрептококки располагаются в виде цепочек, грамположительны. Большинство из них являются факультативными анаэробами или микроаэрофилами, но встречаются и строгие анаэробы (например, пептострептококки). Хемоорганотрофы. Плохо растут на простых питательных средах в аэробных условиях, для роста необходимы специальные питательные среды (кровяной агар, сахарный бульон). Во внешней среде они менее устойчивы, чем стафилококки. Обладая значительной ферментативной активностью, стрептококки сбраживают углеводы с образованием молочной кислоты, вызывая молочнокислое брожение. Кислоты, появляющиеся в результате брожения, подавляют рост ряда гнилостных микробов, встречающихся в полости рта.

Стрептококки, вегетирующие в ротовой полости, составляют особую экологическую группу и получили название «оральных». К ним относятся следующие виды: *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. oralis* и др. Оральные стрептококки отличаются друг от друга по способности ферментировать углеводы и образовывать перекись водорода. На кровяном агаре они формируют точечные колонии, окруженные зеленоватой зоной α -гемолиза. Колонизация оральными стрептококками различных участков ротовой полости имеет качественные и количественные вариации в зависимости от условий жизни. *S. salivarius* и *S. mitis* в 100% случаев присутствуют в полости рта. *S. mutans* и *S. sanguis* обнаруживаются в большом количестве на зубах, а *S. salivarius* — главным образом на поверхности языка. *S. mutans* и *S. sanguis* выявлялись в ротовой полости только после повреждения зубов.

Следующая группа грамположительных кокков, встречающихся в ротовой полости — пептококки. Располагаются поодиночке, парами, в виде коротких цепочек. Строгие анаэробы, хемоорганотрофы со сложными пищевыми потребностями. Они требовательны к питательным средам, лучше растут в присутствии жирных кислот. Чаще всего пептококки встречаются в ассоциациях с фузобактериями и спирохетами при глубоких пульпитах, пародонтите, абсцессах челюстно-лицевой области.

Pod *Veillonella*. Вейллонеллы — это мелкие грамотрицательные кокки, располагаются

кучками (беспорядочные скопления), парами или короткими цепочками. Строгие анаэробы. Хемоорганотрофы со сложными пищевыми потребностями. Они плохо растут на питательных средах, но их рост заметно улучшается при добавлении лактата, являющегося для них источником энергии. Они хорошо разлагают низкомолекулярные продукты обмена углеводов — лактат, пируват, ацетат — до CO_2 и H_2 , способствуя повышению рН среды, в результате чего подавляется рост других микроорганизмов. Концентрация вейллонелл в слюне приблизительно такая же, как зелениющих стрептококков. В полости рта здоровых людей они присутствуют постоянно в больших количествах (в 1 мл слюны до 10^7 - 10^8).

Считается, что за счет катаболизма образованной зелениющими стрептококками молочной кислоты вейллонеллы могут оказывать противокариозное действие. Самостоятельно обычно не вызывают развития патологических процессов, но могут входить в состав смешанных групп патогенов. Количество их возрастает при воспалительных процессах, при одонтогенных абсцессах полости рта.

Pod Neisseria. Нейссерии — грамотрицательные диплококки. Строгие аэробы. Нейссерии всегда в большом количестве встречаются в полости рта здоровых людей (до 1—3 млн. в 1 мл слюны). Различают пигментообразующие виды и виды, не образующие пигмент. Последние чаще всего находятся в пульпе и периодонте при остром серозном воспалении и при катаральном воспалении слизистой оболочки полости рта.

В полости рта помимо кокков обитают разнообразные палочковидные формы бактерий.

6. Палочковидные формы бактерий, обитающие в полости рта.

Pod Lactobacillus. Лактобациллы — молочнокислые бактерии, грамположительны, неподвижны, спор и капсул не образуют, отличаются большим полиморфизмом — короткие и длинные, тонкие и толстые, нитевидные и ветвящиеся формы. Факультативные анаэробы. Вызывают молочно-кислое брожение с образованием большого количества молочной кислоты. По сахаролитическим свойствам они отличаются друг от друга и на основании этого выделяются гомоферментативные и гетероферментативные виды. Гомоферментативные виды (*Lactobacillus casei*) вызывают гомоферментативное брожение и образуют при разложении углеводов только молочную кислоту. Гетероферментативные виды (*Lactobacillus fermenti*, *Lactobacillus brevis*) вызывают гетероферментативное молочно-кислое брожение, образуют молочную кислоту (50%), уксусную кислоту, спирт, углекислоту (50%).

Ввиду образования большого количества молочной кислоты в процессе жизнедеятельности лактобацилл, они задерживают рост (являются антагонистами) других микробов: стафилококков, кишечной палочки и дизентерийных палочек. Антагонистические свойства лактобацилл по отношению к ряду гнилостных микробов были замечены еще И. И. Мечниковым.

Лактобациллы являются непатогенными микроорганизмами и поэтому не вызывают заболеваний. Количество лактобацилл в полости рта при кариесе возрастает и зависит от величины кариозных поражений.

Pod Corynebacterium. Коринебактерии почти всегда и в больших количествах встречаются в полости рта здорового человека. Это непатогенные представители рода:

дифтероиды и ложнодифтерийная палочка (палочка Гофмана). От истинных дифтерийных палочек они отличаются по морфологии, некоторым биохимическим свойствам, а также отсутствием токсинообразования. Характерной особенностью коринебактерии, вегетирующей в полости рта, является их способность понижать окислительно-восстановительный потенциал, что содействует росту и размножению анаэробов.

Семейство *Bacteroidaceae*. Это семейство составляют анаэробные грамотрицательные неспорообразующие бактерии, представленные несколькими родами. Чувствительность к кислороду неодинакова у разных видов, но многие достаточно аэротолерантны и выживают (но не размножаются) в обычной атмосфере до 72 ч. Хемоорганотрофы. Растут на специальных питательных средах (кровяной агар). Большинство из них входит в состав микрофлоры ротовой полости. Некоторые виды потенциально способны инициировать патологические процессы, и подавляющее их число приходится на инфекции, вызываемые представителями родов *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*.

Род Bacteroides содержит представителей микрофлоры кишечника.

Род Porphyromonas представлен пигментообразующими, инертными к углеводам видами. Грамотрицательные палочки, короткие, неподвижные, спор не образуют. При росте на кровяном агаре на 6—14-е сутки дают коричнево-черный пигмент. *Porphyromonas* входят в состав нормальной микрофлоры полости рта человека: обнаруживаются там постоянно. Наиболее часто выделяются *P. asaccharolytica* (типовой вид), *P. endodontalis* и *P. gingivalis*. Количество их увеличивается при различных гнойно-воспалительных процессах ротовой полости — в нагноившихся зубных гранулемах, при гнойном остеомиелите челюстей, при актиномикозе, а также при гнойно-воспалительных процессах. Заболевания, вызываемые этими бактериями, носят эндогенный характер, их наиболее часто вызывают ассоциации нескольких видов бактерий. Так как бактероиды являются причиной смешанной инфекции, они никогда не выделяются в чистой культуре.

Род Prevotella включает 13 видов. Бактероиды, ферментирующие или частично ферментирующие углеводы, могут образовывать пигмент при росте на питательных средах на 5—14-й день (колонии окрашены в черный цвет). Пигментация связана с производными гемоглобина, но при тщательном исследовании было выяснено, что образование пигментированных колоний нельзя считать надежным классификационным признаком, и в этот род были включены виды, не образующие окрашенных колоний. По морфологии — полиморфные палочки, неподвижные, спор не образуют. Типовой представитель — *P. melaninogenica*, для которого главным биотопом является ротовая полость. Он участвует в возникновении смешанных инфекций в ротовой полости.

Род Fusobacterium включает более 10 видов, изолированных из ротовой полости человека и животных, а также из патологического материала — очагов некротической инфекции. Фузобактерии — грамотрицательные анаэробные палочки, неодинаковые по размеру и форме, особенно в патологическом материале, где они могут выглядеть как кокки, палочки, длинные нити. В культуре выглядят как прямые или искривленные палочки, короткие нити с заостренными концами, напоминающие веретено. Отсюда и название — «фузиформные бактерии».

В цитоплазме этих бактерий могут быть гранулы, которые окрашиваются

грамположительно, сама цитоплазма грамотрицательна. При окраске по Романовскому—Гимзе цитоплазма окрашивается в голубой цвет, а гранулы — в рубиновый.

Фузобактерии постоянно присутствуют в полости рта (в 1 мл слюны — несколько десятков тысяч). Патогенность веретенообразных палочек резко увеличивается в смешанных культурах со спирохетами, вибрионами, анаэробными кокками. При различных патологических процессах количество их резко возрастает. Так, при язвенно-некротических поражениях (ангина Венсана, гингивит, стоматиты) количество фузобактерий увеличивается в 1000—10000 раз одновременно с резким ростом количества прочих анаэробных микроорганизмов, особенно спирохет.

Фузобактерии находятся в кариозном дентине и в десневых карманах при пародонтите.

Основные поражения у человека вызывают *F.nucleatum* и *F.necrophorum*.

Род Leptotrichia включает единственный вид *Leptotrichia buccalis*.

По морфологии лептотрихии не отличимы от фузобактерий, поэтому прежнее название лептотрихии (от лат. «нежная нить») было *Fusobacterium fusiforme*.

Лептотрихии имеют вид длинных нитей разной толщины с заостренными или вздутыми концами, дают густые сплетения, могут располагаться попарно в виде зернистых палочек. Лептотрихии неподвижны, спор и капсул не образуют. Некоторые бактерии в молодых культурах иногда выглядят грамположительными, т.к. содержат гранулы, воспринимающие окраску по Граму; в старых культурах лептотрихии грамотрицательны.

Лептотрихии ферментируют глюкозу с образованием большого количества молочной кислоты, что приводит к понижению уровня pH до 4,5.

Отделение от фузобактерии и образование отдельного рода связано с метаболическими особенностями лептотрихии: основной жирной кислотой, которую они продуцируют в процессе метаболизма, является молочная.

Лептотрихии присутствуют в полости рта постоянно (чаще у шейки зубов) в большом количестве (в 1 мл слюны 10^3 - 10^4).

Органическая основа (матрикс) зубного камня состоит главным образом из лептотрихий. При заболеваниях пародонта количество этих бактерий в полости рта возрастает.

Кроме того, у всех здоровых людей в полости рта присутствуют в небольшом количестве извитые формы бактерий — анаэробные вибрионы и спириллы. При фузоспирохстозах их количество резко возрастает.

Семейство Actinomycetaceae — это большая разнородная группа бактерий. Актиномицеты почти всегда присутствуют в полости рта здорового человека. Имеют вид грамположительных ветвящихся бактерий с тенденцией к фрагментации: по мере роста палочек образуются прямые или слегка изогнутые тонкие филаменты, палочки с кубовидными окончаниями, клетки остаются вместе, ветвятся, образуя удлиненные цепи,

иногда с разветвлениями. Цепи быстро разрушаются, фрагментируются, вновь образуя палочки. Характерная особенность актиномицетов — способность формировать хорошо развитый мицелий. Они являются микроаэрофилами или строгими анаэробами.

Усиленное размножение актиномицетов, которых относят к кариесогенным бактериям, наблюдается одновременное размножением другой анаэробной микрофлоры.

При понижении сопротивляемости макроорганизма актиномицеты могут вызвать эндогенную инфекцию актиномикоз (основной возбудитель *Actinomyces israelii*).

Actinomyces israelii почти всегда присутствуют на поверхности десен, в зубном налете, в десневых карманах при пародонтите, в кариозной dentine, в корневых каналах зубов с некротизированной пульпой, в зубных гранулемах.

В полости рта имеются излюбленные места проникновения актиномицетов в глубину тканей — воспаленная десна возле зуба мудрости или около разрушенных корней зубов, патологические десневые карманы при пародонтите.

Семейство *Spirochaetaceae*. Спирохеты заселяют ротовую полость с момента прорезывания молочных зубов у ребенка и с этого времени становятся постоянными обитателями полости рта. Все они грамотрицательны. Хемоорганотрофы. Спирохеты, вегетирующие в полости рта, являются строгими анаэробами. Очень подвижны, совершают сгибательные, вращательные, прямолинейные и сократительные движения. Активные движения осуществляются с помощью микрофибрилл, содержащих сократительный белок флагеллин. Их легче всего обнаружить при микроскопии нативного препарата в темном поле зрения (темнопольная микроскопия).

Культивирование данных микроорганизмов является сложным процессом, поскольку спирохеты очень прихотливые и капризные микроорганизмы. Растут на средах, содержащих сыворотку, асцитическую жидкость, редуцирующие вещества (цистеин, глутаминовая кислота), с добавлением свежих кусочков различных органов. Для выделения чистой культуры спирохет обычно засевают исследуемый материал в полужидкие элективные питательные среды или в полусвернутую сыворотку. Благодаря большой подвижности спирохеты быстро распространяются в питательной среде, образуя помутнение в виде облачка. Край такого «облачка» захватывают капилляром пастеровской пипетки и производят посев на свежую среду, и после 15—18 таких пересевов удается получить чистую культуру спирохет.

Сахаролитические свойства у спирохет выражены слабо (расщепляют только глюкозу), протеолитическая активность высокая — они разжижают желатину, яичный белок, свернутую сыворотку, образуют индол, сероводород, аммиак. Спирохеты чувствительны к антибиотикам и устойчивы к действию лизоцима и липазы слюны, слабо фагоцитируются. Свежая нормальная сыворотка, содержащая комплемент, вызывает лизис спирохет.

В полости рта постоянно находятся спирохеты, которые являются симбиотической флорой и относятся к трем родам: 1) *Borrelia*; 2) *Treponema*; 3) *Leptospira*.

Эти роды отличаются между собой по морфологии. Наиболее короткими, толстыми, с небольшим числом коротких витков являются боррелии. По Романовскому—Гимзе они окрашиваются в сине-фиолетовый цвет. Трепонемы более тонкие и более равномерные. По Романовскому—Гимзе окрашиваются в слаборозовый цвет. Лептоспиры помимо

мелких, тесно расположенных витков образуют вторичные завитки, внешне напоминая букву С или S.

Borrelia buccalis представляет собой толстую извитую короткую нить с 2—6 витками и тупыми концами. В темном поле зрения имеет двухконтурную конфигурацию.

Borrelia Vincentii — это извитая тонкая нить с 5 равномерными витками и заостренными концами. В темном поле зрения — одноконтурная. При движении характерно сокращение и растягивание тела. Выявляется в складках слизистой оболочки и десневых карманах. В нормальных условиях вирулентность микроорганизма достаточно низкая, но при ослаблении макроорганизма способна вызывать в симбиозе с *Fusobacterium nucleatum* (по последним данным, также с *Prevotella melaninogenica*) язвенно-некротическую ангину Венсана.

Treponema microdentium морфологически очень сходна с бледной спирохетой — возбудителем сифилиса. Она имеет вид тонкой извитой нити, имеющей 8—14 равномерных завитков, близко расположенных друг к другу.

Treponema macrodentium более грубая, тонкие нити с заостренными концами образуют 8—12 равномерных витков.

Leptospira dentium не отличается от других лептоспир по морфологии.

Спирохеты усиленно размножаются в полости рта при значительном размножении всех анаэробных микроорганизмов. Они вызывают патологические процессы только в сочетании с другими микробами, кокками, фузобактериями, вибрионами. Спирохеты, встречающиеся в полости рта в чистой культуре, непатогенны для человека и животных. Много спирохет обнаруживается при язвенно-некротических поражениях слизистой оболочки (при язвенном стоматите, ангине Венсана), в патологических десневых карманах, при тяжелых формах пародонтита, в кариозных очагах и некротизированной пульпе.

7. Непостоянная микрофлора полости рта.

Представители непостоянной микрофлоры полости рта обнаруживаются в незначительных количествах, довольно редко и не у всех обследуемых. Длительному пребыванию их в полости рта, по-видимому, препятствуют неспецифические факторы защиты ротовой полости. Кроме того, постоянно присутствующие в полости рта лактобациллы и стрептококки являются антагонистами многих непостоянных обитателей полости рта (сарцины, кишечной палочки, протей и др.) и способствуют освобождению ротовой полости от них.

При нарушениях физиологического состояния полости рта представители непостоянной флоры могут задерживаться в ней, размножаться и вызывать патологические процессы. Определенную роль при этом играют бактерии, входящие в микробиоценозы кишечника человека. В норме в составе микрофлоры ротовой полости не должно быть представителей энтеробактерий. При некоторых патологических процессах могут быть выделены представители четырех родовых таксонов кишечного семейства:

- 1) *Escherichia*; 2) *Aerobacter*; 3) *Proteus*; 4) *Klebsiella*.

При гнойно-воспалительных процессах иногда обнаруживаются представители рода

Pseudomonas.

Определенная роль отводится дрожжеподобным грибам рода *Candida*, которые в нормальной флоре у здоровых людей или отсутствуют, или встречаются в очень небольших количествах.

К непостоянной микрофлоре полости рта также относятся бактерии, принадлежащие к роду *Clostridium*. Это грамположительные спорообразующие палочки, облигатные анаэробы. В полости рта здоровых людей встречаются крайне редко. Их можно обнаружить лишь в кариозных полостях, в корневых каналах. При этом наибольшую роль в патологии полости рта играет *Clostridium perfringens* — микроб, обладающий чрезвычайно высокой сахаролитической и протеолитической активностью; его метаболизм способствует расщеплению коллагена, разрушению дентина при кариесе.

МИКРОБИОЦЕНОЗЫ ОТДЕЛЬНЫХ БИОТОПОВ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

1. Резидентная микрофлора полости рта. Синергизм и антагонизм между видами. 2. Симбиоз микробных ассоциаций полости рта и макроорганизм. Стабилизирующая и агрессивная микрофлора полости рта. 3. Основные биотопы полости рта. Особенности состава микрофлоры, обсемененность. 4. Механизмы бактериальных взаимодействий в полости рта.

1. Резидентная микрофлора полости рта. Синергизм и антагонизм между видами. При выделении резидентной флоры отмечено преобладание определенных видов в различных отделах ротовой полости. Это может быть связано с особыми физиологическими условиями, которые характерны для каждой зоны.

Бактериальные взаимодействия (синергические и антагонистические) между различными видами помогают в сохранении гомеостаза оральной микрофлоры и формировании отдельных биотопов.

2. Симбиоз микробных ассоциаций полости рта и макроорганизм. Стабилизирующая и агрессивная микрофлора полости рта. В настоящее время почти 30 бактериальных видов описаны как резиденты полости рта. Около половины постоянных (резидентных) видов являются факультативными и облигатными анаэробными стрептококками, которые включают в свой состав *S.mutans*, *S.sanguis*, *S.mitis*, *S.salivarius* и пептострептококки. Другая половина резидентной флоры состоит из вейллонелл (25%) и дифтероидов (около 25%).

Стафилококки, лактобациллы, бактероиды, нейссерии, грибы, простейшие находятся в полости рта в гораздо меньшем количестве, чем стрептококки, вейллонеллы и дифтероиды. Поэтому, по-видимому, необходимо различать главных и второстепенных представителей резидентной флоры, а также помнить, что в норме некоторые из видов, составляющих определенную часть оральной флоры (бактероиды, лактобациллы, извитые формы, спирохеты), представлены в таких небольших количествах, что обычно теряются среди стрептококков, вейллонелл и дифтероидов, с которыми они обычно ассоциированы. Между этими постоянными представителями существуют антагонистические или синергические отношения. Считается, что стрептококки (*S.salivarius*, *S.sanguis*, *S.mitis*), вейллонеллы и дифтероиды являются стабилизирующей частью микрофлоры полости рта, а стрептококки (*S.mutans*), лактобациллы, бактероиды, актиномицеты — агрессивной.

3. Основные биотопы полости рта. Особенности состава микрофлоры, обсемененность. Основными биотопами полости рта являются слизистые оболочки, спинка языка, десневая борозда, ротовая жидкость и зубной налет. Как известно, кроме слюны, бактерии находятся в трех зонах:

- 1) в зубных бляшках на коронках зубов, а в случае кариеса — в кариозных полостях;
- 2) в гингивальных (десневых) бороздах;
- 3) на спинке языка, особенно в задних ее отделах.

По обсемененности отдельных биотопов имеются разноречивые данные.

По данным разных авторов, количество бактерий в слюне колеблется от 43 млн. до 5,5 млрд. в 1 мл (в среднем 750 млн. в 1 мл). Микробная же концентрация в бляшках и десневой (гингивальной) борозде почти в 100 раз выше — примерно 200 млрд. клеток в 1 г пробы (в которой около 80% воды).

Видовой состав отдельных участков полости рта во многом зависит от окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) и pH среды. В ротовой полости в определенных биотопах определяются различные значения окислительно-восстановительного потенциала, допускающие рост аэробов, факультативных анаэробов и строгих анаэробов. В общем спинка языка и слизистые щек и неба являются аэробной средой с позитивным ОВП, поэтому в этих биотопах лучше поддерживается рост факультативных анаэробов. Десневая щель и прилегающие поверхности зубов (поверхности между зубами) имеют низкий (отрицательный) ОВП, поэтому в этих участках наиболее активно размножаются облигатные анаэробы.

Факультативные стрептококки и вейллонеллы составляют большую часть флоры слюны, в которую они попадают главным образом со спинки языка. *S.salivarius* постоянно вегетирует на языке, с которого смыывается слюной, где также обнаруживается в высоких концентрациях. Нейссерии постоянно присутствуют в полости рта (часто в слюне), достигая 3—5% от выделяемого количества бактерий.

На зубах микроорганизмы образуют плотные массы в виде зубного налета, а затем формируются зубные бляшки. Эти образования содержат микробные сообщества, продукты их жизнедеятельности, а также компоненты слюны. Зубная бляшка развивается преимущественно на поверхностях, защищенных от механического трения, таких как область между двумя зубами, поддесневой карман, углубления или щели на жевательной поверхности.

Преобладающими микроорганизмами, выделяемыми из наддесневой бляшки, являются факультативные анаэробы, в частности актиномицеты и стрептококки. Грамотрицательные бактерии из групп *Veillonella*, *Haemophilus* и *Bacteroides* также выделяются регулярно, хотя и в меньших количествах. В здоровых поддесневых карманах общее число вырастающих бактерий относительно мало (10^3 — 10^4 КОЕ/карман). В поддесневых бляшках также преобладают актиномицеты и стрептококки. Анаэробные бактерии родов *Porphyromonas* и *Prevotella* часто выделяются из здорового десневого кармана и с бляшек в малых количествах. Кроме того, в бляшках и гингивальной щели могут быть обнаружены дифтероиды и вибрионы. Спирохеты характерны для гингивальной щели, где их количество составляет 1—5% от общего числа жизнеспособных особей.

Слизистые оболочки (десна, небо, щеки и дно ротовой полости) колонизированы немногими микроорганизмами (от 0 до 25 КОЕ на эпителиальную клетку). Наибольшую долю составляют стрептококки, с преобладанием *S.oralis* и *S.sanguis*. Также выделяются с поверхности эпителиоцитов нейссерии, гемофильные палочки, вейллонеллы. Наивысшая плотность бактерий (100 КОЕ на эпителиальную клетку) обнаружена на поверхности языка. Язык с его сосочковой поверхностью обеспечивает места колонизации, защищенные от механического удаления. При исследовании этого биотопа ротовой полости постоянно выделялись стрептококки (*S.salivarius* и *S.mitis*), вейллонеллы. Другие группы включали пептострептококки, актиномицеты и бактериоиды. Облигатные неспорообразующие анаэробы и спирохеты, которые тесно связаны с заболеваниями пародонта, всегда обнаруживались в малых количествах. Этот факт свидетельствует, что

язык является резервуаром микроорганизмов, которые имеют определенное значение в возникновении и развитии патологии пародонта.

4. Механизмы бактериальных взаимодействий в полости рта. Взаимоотношения в микробном (бактериальном) сообществе полости рта подчиняются тем же законам, которые действуют в любой открытой экологической системе. Различные (выгодные и антагонистические) взаимоотношения помогают в сохранении гомеостаза оральной флоры. При формировании микробного сообщества полости рта имеют значение следующие факторы:

- 1) скорость адгезии и колонизации;
- 2) конкуренция за источники питания;
- 3) изменение pH и ОВП среды;
- 4) выделение ингибиторов, влияющих на размножение. Как известно, чтобы поселиться в полости рта, бактерии

должны прикрепиться к зубам или к слизистой оболочке и за счет этого обеспечить себе устойчивость к току слюны. Адгезия опосредована адгезинами поверхности бактерий и рецепторами эпителиоцитов ротовой полости, структурами зубной эмали. Микробные адгезины состоят из полисахаридов, липотейхоевых кислот, а также могут быть представлены гликозилтрансферазами и белками, связанными с углеводами (лектины). Эти адгезины являются компонентами клеточной стенки или ассоциированы с такими структурами бактериальной клетки, как пили, фимбрии, фибриллы или капсулы. Рецепторами могут быть компоненты слюны (муцины, гликопротеины, амилаза, лизоцим, IgA, IgG, богатые пролином белки, статерин) или бактериальные компоненты (гликозилтрансферазы или глюканы), которые связаны с ротовыми поверхностями. В процессе адгезии происходят неспецифические физико-химические взаимодействия между бактериями и эпителиоцитами (например, липотейхоевые кислоты клеточной стенки бактерий связываются с отрицательно заряженными компонентами клеток хозяина через ионы кальция, водородные или гидрофобные связи). Большое значение в процессах адгезии, по-видимому, имеют специфические контакты, возможные при условии, что адгезины бактерий комплементарны рецепторам клеток хозяина или каким-то другим структурам. Для многих бактерий такие специфические адгезины изучены: пили или фимбрии *A. viscosus* и поверхностный антиген (белок P1) *S. mutans* могут прикрепляться к богатым пролином белкам; *A. viscosus* и *F. nucleatum* могут взаимодействовать со статерином. Другая стратегия адгезии включает контакт лектиноподобного бактериального протеина с комплементарным углеводным рецептором, локализованным на гликопротеинах клетки хозяина. Такой тип взаимодействия можно затормозить *in vitro* с помощью добавления специфических углеводов. *S. sanguis* может прикрепляться к олигосахарам, содержащим сиаловую кислоту, низкомолекулярным муцинам слюны. Фимбрии (тип 2) актиномицетов присоединяются через бета-связь галактозы гликопротеина на поверхностях клеток эпителия.

Некоторые бактерии могут колонизировать поверхность слизистых или зубов, закрепляясь на поверхностных структурах других бактерий, т.е. осуществляя коагрегацию. Стрептококки разных видов коагрегируются с актиномицетами, *F. nucleatum*, *Veillonella*, *Haemophilus parainfluenzae*. *F. nucleatum* связывается с *Porphyromonas gingivalis*, *Haemophilus parainfluenzae* и *Treponema* spp. Большинство

коагрегаций изучены в деталях на примерах штаммов бактерий разных родов (межродовая коагрегация). Внутривидовая наблюдается только у ротовых зеленеющих стрептококков. Коагрегация — пример комменсализма и синергизма, которые возникают между микробными видами. Она делает возможной непрямую адгезию некоторых бактерий на эпителиоцитах и поверхности зубов и может иметь значение в развитии зубных бляшек, потому что способствует колонизации бактерий, неспособных прилипнуть к пелликуле.

Другим примером коагрегаций является синтез *S.mutans* внеклеточных полисахаридов из сахарозы. Эти полисахариды способствуют прикреплению бактерий к зубам и благоприятствуют увеличивающейся стабильности матрикса бляшки.

В полости рта могут быть обнаружены и многие другие примеры позитивных взаимодействий. Различные виды бактерий кооперируются в использовании субстратов, которые они не способны метаболизировать в одиночку. Так, *F.nucleatum* и *Porphyromonas gingivalis* синергически гидролизуют казеин, а деградация гликопротеина может включать синергическое действие различных бактерий, обладающих взаимно дополняющими видами гликозидазной и протеазной активности.

Развитие сложных пищевых цепей также способствует разнообразию и стабильности экосистем. Например, метаболизм углеводов стрептококками и актиномицетами порождает лактат, который может быть использован вейллонеллами. Предполагают, что продукция H_2O_2 оральными стрептококками может ослаблять рост пародонтопатогенных бактерий.

Продукция молочной кислоты *S.mutans* снижает pH и тормозит рост *S.oralis* и *S.sanguis*, а также грамотрицательных неспорообразующих бактерий. Использование кислорода факультативными анаэробами понижает концентрацию O_2 и ОВП до уровней, пригодных для колонизации слизистых строгими анаэробами.

Механизмы конкуренции и антагонизма среди резидентных бактерий могут помогать в сохранении экологического равновесия и предупреждать размножение некоторых резидентных бактериальных видов или заселение полости рта аллохтонными бактериями. Конкуренция за рецепторы адгезии, питательные вещества и продукция ингибиторов являются наиболее важными механизмами, которые регулируют бактериальную колонизацию, предупреждают чрезмерное размножение бактерий в полости рта, а также оказывают влияние на формирование родового состава различных биотопов полости рта.

МИКРОБНАЯ ЭКОЛОГИЯ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

1. Формирование микробных сообществ ротовой полости. 2. Концепция о целостном характере микробных популяций (биоплёнок). Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов. 3. Микрофлора полости рта как индикатор здоровья человека. 4. Факторы, влияющие на формирование нормальной флоры полости рта.

1. Формирование микробных сообществ ротовой полости. Ротовая полость является уникальной экологической нишей, где мирно сосуществуют сотни видов микроорганизмов, вегетирующих на слизистых оболочках и поверхности зубов. Процесс заселения слизистых начинается с момента рождения ребенка и колонизация происходит до тех пор, пока есть свободные места (рецепторы) на эпителиоцитах для адгезии микробов — представителей нормальной флоры.

Бактериальная флора ротовой полости подчиняется общим законам функционирования экосистем в живой природе и формируется в зависимости от ряда факторов. Экосистема резидентной микрофлоры во многом обусловлена конкретными физиологическими особенностями организма хозяина в целом и полости рта в частности, такими, например, как особенности морфологии ротовой полости, состав слюны и интенсивность ее образования, характер питания, наличие вредных привычек, наследственность и т.д.

Ротовая экосистема состоит из микробного сообщества и его окружения (слизистая, язык, зубы и т.д.). Развитие сообщества всегда совершается последовательно. Процесс начинается с колонизации слизистых микробными популяциями - «пионерами». В ротовой полости новорожденных такими бактериями являются стрептококки (*S.mitis*, *S.oralis* и *S.salivarius*). Микробные «пионеры» заполняют определенные ниши и в их пределах изменяют условия среды, в результате чего могут размножаться новые популяции. С течением времени возрастают разнообразие и сложность микробного сообщества. Процесс заканчивается, если нет соответствующей ниши, доступной для новых популяций. Таким образом достигается относительная стабильность микрофлоры полости рта, базирующаяся на гомеостазе, который включает компенсаторные механизмы, поддерживающие необходимые параметры. Некоторые факторы (например богатая углеводами диета) могут необратимо нарушать гомеостаз ротовой экосистемы, что приводит к возникновению кариеса.

2. Концепция о целостном характере микробных популяций (биопленок). Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов. Формирование бактериального сообщества ротовой полости является убедительным свидетельством в пользу современных концепций, говорящих о целостном характере микробных популяций (колоний, биопленок), которые являются своеобразными «супер-организмами».

В исследованиях последних лет было показано, что бактерии и эукариотические одноклеточные организмы существуют в виде целостных структурированных колоний. Микробные колонии характеризуются функциональной специализацией слагающих их клеток и предоставляют этим клеткам ряд преимуществ «социального образа жизни»,

таких как более эффективное использование питательных субстратов (особенно в многоклеточных организмах человека, животного, растения), повышенная устойчивость к антибактериальным агентам, способность колонии влиять на характер окружающей среды при достаточной плотности популяции. Сложность организации колоний и межклеточную коммуникацию микроорганизмов адекватно можно понять лишь в том случае, если учитывать всю гамму не только внутривидовых, но и межвидовых экологических отношений. Иначе говоря, биосоциальные микробные системы непременно встроены в более сложные экологические системы, во многих случаях включающие как макро -, так и микроорганизмы. Поэтому и агенты (факторы) микробной коммуникации в плотнозависимых системах часто функционируют именно в связи с процессами, важными для налаживания отношений между макро- и микроорганизмами.

3. Микрофлора полости рта как индикатор здоровья человека. Если макроорганизмом - хозяином является человек, то его симбиотическая микрофлора представляет собой своеобразный камертон, чутко реагирующий на соматическое состояние, уровень стресса и даже настроение. Исходя из этого, можно констатировать, что одними из наиболее информативных показателей-индикаторов состояния как организма в целом, так и полости рта в частности является микрофлора полости рта, ее взаимоотношения с эпителиоцитами, а также взаимодействие факторов местного иммунитета, неспецифической резистентности и специфического иммунитета.

4. Факторы, влияющие на формирование нормальной флоры полости рта. Как уже говорилось выше, на формирование нормальной флоры ротовой полости влияют состояние слизистой ротовой полости, особенности строения (складки слизистой, десневые карманы, слущенный эпителий), температура, pH, ОВП ротовой полости, состав пищи, секреция роговой жидкости и ее состав, а также некоторые другие факторы.

Каждый из них влияет на отбор микроорганизмов в различных биотопах ротовой полости и помогает поддерживать равновесие между бактериальными популяциями.

Поверхность слизистой оболочки представлена многослойным плоским эпителием, количество слоев которого неодинаково на разных участках полости рта. Слизистая, покрывающая щеки, язык, десны, небо и дно рта, различается по анатомическому строению.

Со слизистой оболочки полости рта постоянно слущиваются клетки поверхностного эпителия, быстро унося с собой адгезированных микробов. При механических движениях губ и языка непрерывное течение слюны возрастает и способствует перемещению большого числа бактерий с зубов и слизистых оболочек.

Слизистая языка имеет сосочковую поверхность и это обеспечивает места колонизации для микробов, защищенные от механического удаления. Область между соединительным эпителием десны и зубом, формирующая десневую борозду (при патологии — зубодесневой карман), также является уникальным местом колонизации, включая как твердые, так и мягкие ткани. Зубная эмаль устроена так и находится в таких условиях, что является идеальной поверхностью для адгезии большого количества микроорганизмов ниже и выше края десны.

Температура и pH. Ротовая полость имеет относительно постоянную температуру (34—36°C) и pH, близкий к нейтральному, в большинстве областей, благоприятных для роста многих микроорганизмов. Однако в разных отделах имеются некоторые отличия в

физико-химических параметрах, которые содействуют росту различных микробных сообществ.

Так, температура более переменчива на поверхности слизистой и зуба над десной. Во время еды микроорганизмы, колонизирующие данные области, подвергаются действию горячей или холодной пищи и должны адаптироваться к резким изменениям температуры. Однако, по-видимому, эти короткие периоды изменения температуры не оказывают существенного воздействия на метаболизм оральных бактерий.

рН среды (выражает концентрацию ионов водорода в целых числах) действует на микроорганизмы и их ферменты непосредственно, а также опосредованно, влияя на разложение многих молекул. Микробы, как правило, не могут выносить крайние значения рН. В ротовой полости концентрация ионов водорода поддерживается слюной на уровне, близком к нейтральному (6,7—7,3). Слюна содействует сохранению рН с помощью различных способов. Во-первых, течение слюны удаляет углеводы, которые могут быть метаболизированы бактериями; кроме того, удаляются продуцируемые бактериями кислоты. Во-вторых, кислотность питья и пищи нейтрализуется буферными свойствами слюны. Бикарбонаты — главная буферная система слюны, но пептиды, протеины и фосфаты также вовлекаются в этот процесс. Повышение рН также зависит от бактерий, которые метаболизируют мочевины в аммоний. Снижение рН могут провоцировать кислоты, продуцируемые при микробном метаболизме из углеводов, которые накапливаются в зубной бляшке вследствие медленной диффузии слюны через нее. Так, при длительном потреблении сахара рН зубной бляшки может снизиться до 5,0; что благоприятствует росту кислотообразующих бактерий, таких как лактобациллы и *S. mutans*, и предрасполагает к формированию кариеса.

Поддесневая область омывается десневой жидкостью и не регулируется буферной активностью слюны. рН в десневой щели может варьировать от 7,5 до 8,5. Щелочной рН в десневых щелях и околозубных карманах может содействовать колонизации патогенами пародонта.

Окислительно-восстановительный потенциал ротовой полости. Многие ферментативные реакции являются окислительно-восстановительными, в которых одни компоненты окисляются, а другие восстанавливаются. Их соотношение составляет ОВП, или редокс-потенциал (rH_2) среды. Анаэробные бактерии нуждаются в восстановленной среде (отрицательный ОВП) для роста, тогда как аэробам нужна окисленная среда (положительный ОВП).

Ротовая полость характеризуется широким диапазоном ОВП, допускающим рост облигатных анаэробов, факультативных анаэробов и аэробов. Спинка языка и слизистые щек и неба — аэробная среда с позитивным редокс-потенциалом, поэтому здесь лучше поддерживается рост факультативных анаэробов. Десневая щель и прилегающие поверхности зубов имеют наиболее низкий ОВП и, как следствие, наибольшую концентрацию облигатных анаэробных бактерий.

В процессе формирования зубной бляшки наблюдается довольно быстрое (в течение 7 дней) изменение ОВП от положительного уровня на чистых зубных поверхностях до отрицательного. Такое падение ОВП есть результат потребления кислорода факультативными анаэробами, а также снижения способности кислорода к диффузии через бляшку. Это частично объясняет возрастание числа облигатных анаэробов во время образования бляшки.

Питательные вещества. В полости рта микробы, живущие в супрагингивальной среде, получают питательные вещества из двух источников — внутреннего (слюна) и внешнего (продукты, потребляемые конкретным человеком). Слюна — важнейший источник питания микроорганизмов и может поддерживать их нормальный рост в отсутствие экзогенных субстратов. Она содержит воду, углеводы, гликопротеины, аминокислоты, газы и различные ионы, включая натрий и фосфаты. Среди внешних компонентов питания наибольшее влияние на состав оральной микрофлоры имеют углеводы и белки.

Слюна не имеет доступа в десневую щель. Поэтому десневая жидкость не содержит компонентов диеты и слюны. Все компоненты, необходимые для питания микроорганизмов, поступают в нее из плазмы, и это является еще одним моментом, способствующим размножению требовательных микроорганизмов. Плазма содержит ростовые факторы, такие как гемин и витамин К, необходимые для роста неспорообразующих анаэробных бактерий, ассоциируемых с пародонтитом у взрослых.

Ротовая жидкость. Полость рта постоянно омывается двумя важными физиологическими жидкостями — слюной и жидкостью десневых щелей. Они важны для ротовых экосистем, обеспечивают их водой, питательными веществами, адгезивными и антимикробными факторами. Наддесневая среда омывается слюной, в то время как поддесневая — главным образом жидкостью десневых щелей.

Слюна — сложная смесь, которая проникает в ротовую полость через протоки трех главных слюнных желез (околоушной, подчелюстной, подъязычной) и малых слюнных желез. В ней содержится 94—99% воды, а также гликопротеины, протеины, гормоны, витамины, мочевины и различные ионы. Концентрация этих компонентов может варьировать в зависимости от притока слюны. Обычно слабое нарастание уровня секреции приводит к повышению содержания бикарбоната и рН, при этом наблюдается снижение уровня натрия, калия, кальция, фосфата, хлорида, мочевины и протеинов. Когда уровень секреции высок, концентрация натрия, кальция, хлорида, бикарбоната и протеинов возрастает, в то время как концентрация фосфата падает. Слюна помогает сохранять зубам целостность, обеспечивая их ионами кальция, магния, фтора и фосфатами для реминерализации эмали.

Десневая жидкость — экссудат плазмы, который проходит через десну (соединительный эпителий), заполняет десневую щель и течет вдоль зубов. Диффузия десневой жидкости в здоровую десну медленная, но этот процесс возрастает при воспалении. Состав десневой жидкости подобен составу плазмы: она содержит белки, в том числе альбумины, лейкоциты, sIgA и комплемент.

Из всех факторов, определяющих природу и состояние флоры полости рта, решающим и регулирующим, по мнению ряда авторов, является слюна. Специфические и неспецифические защитные факторы слюны и десневой жидкости, их роль в экосистеме ротовой полости более подробно будут рассмотрены в соответствующей лекции.

МИКРОФЛОРА ЗУБНОГО НАЛЕТА

1. Краткие сведения о строении твердых тканей зуба. 2. Органические оболочки, покрывающие эмаль зуба. 3. Состав зубного налета. 4. Динамика образования зубного налета. 5. Факторы, влияющие на образование зубного налета. 6. Механизмы образования зубного налета. 7. Физические свойства зубного налета. 8. Микроорганизмы зубного налета. 9. Кариесогенность зубного налета.

1. Краткие сведения о строении твердых тканей зуба. Твердая часть зуба состоит из эмали, дентина и цемента (рис. 1).

Дентин составляет основную часть зуба. Коронки зубов покрыты эмалью — самой твердой и прочной тканью человеческого организма. Корень зуба покрыт тонким слоем костеподобной ткани, называемой цементом, и окружен надкостницей, через которую происходит питание зуба. От цемента к надкостнице идут волокна, образующие так называемую связку зуба (периодонт), которая прочно укрепляет зуб в челюсти. Внутри коронки зуба имеется полость, заполненная рыхлой соединительной тканью, называемой пульпой. Эта полость продолжается в виде каналов в корень зуба.

2. Органические оболочки, покрывающие эмаль зуба.

Поверхность эмали покрыта органическими оболочками, вследствие чего при исследовании в электронном микроскопе она имеет сглаженный рельеф; тем не менее встречаются выпуклые и вогнутые участки, которые соответствуют окончаниям призм (мельчайшими структурными единицами эмали являются кристаллы апатитоподобного вещества, формирующие эмалевые призмы). Именно на этих участках начинают впервые скапливаться микроорганизмы или могут задерживаться пищевые остатки. Даже механическая очистка эмали зубной щеткой не способна полностью удалить с ее поверхности микроорганизмы.

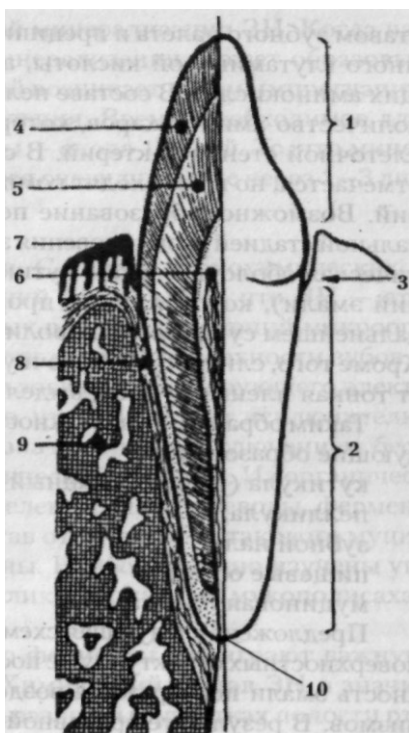


Рис. 1. Строение зуба:

- 1 — коронка;
- 2 — корень;
- 3 — шейка;
- 4 — эмаль;
- 5 — дентин;
- 6 — пульпа;
- 7 — слизистая оболочка десны;
- 8 — периодонт;
- 9 — костная ткань;
- 10 — отверстие верхушки корня.

На поверхности зубов часто можно наблюдать зубной налет (ЗН), который представляет собой белую мягкую субстанцию, локализирующуюся в области шейки зуба и на всей его поверхности. Пелликула, лежащая под слоем зубного налета и представляющая собой тонкую органическую пленку, является структурным элементом поверхностного слоя эмали. Пелликула образуется на поверхности зуба после его прорезывания. Считается, что она является дериватом белково-углеводных комплексов слюны. При электронной микроскопии пелликулы обнаружены три слоя и характерный признак — зубчатый край и пиши, которые представляют собой вместилища для бактериальных клеток. Толщина суточной пелликулы — 2—4 мкм. Ее аминокислотный состав является чем-то средним между составом зубного налета и преципитата слюнного муцина. В ней много глутаминовой кислоты, аланина и мало серосодержащих аминокислот. В составе пелликулы обнаружено большое количество аминсахаров, которые являются производными клеточной стенки бактерий. В самой пелликуле бактерий не отмечается, но в нее входят компоненты лизированных бактерий. Возможно, образование пелликулы является первоначальной стадией возникновения зубного налета. Еще одна органическая оболочка зуба — кутикула (редуцированный эпителий эмали), которая после прорезывания зуба теряется и в дальнейшем существенной роли в физиологии зуба не играет. Кроме того, слизистую оболочку полости рта и зубы покрывает тонкая пленка муцина, выделяющегося из слюны.

Таким образом, на поверхности эмали зуба отмечаются следующие образования:

- кутикула (редуцированный эпителий эмали);
- пелликула;
- зубной налет;
- пищевые остатки;
- муциновая пленка.

Предложена следующая схема образования приобретенных поверхностных структур зуба: после прорезывания зубов поверхность эмали подвергается воздействию слюны и микроорганизмов. В результате эрозивной деминерализации на поверхности эмали образуются ультрамикроскопические каналы, которые проникают в эмаль на глубину 1—3 мкм. Впоследствии каналы наполняются нерастворимой белковой субстанцией. Вследствие преципитации слюнных мукопротеинов, а также адгезии и роста, а затем разрушения микроорганизмов, на поверхностной кутикуле образуется более толстый органический, в различной степени минерализованный слой пелликулы.

Благодаря местным условиям микробы инвазируют эти структуры и размножаются, что приводит к образованию мягкого ЗН. Минеральные соли откладываются на коллоидной основе ЗН, сильно изменяя соотношения между мукополисахаридами, микроорганизмами, слюнными тельцами, сгущенным эпителием и остатками пищи, что в конечном счете приводит к частичной или полной минерализации ЗН. Когда начинается его интенсивная минерализация, может образовываться зубной камень, который возникает путем импрегнации ЗН кристаллами фосфата кальция. Время, необходимое для отвердевания мягкой матрицы — около 12 дней. То, что минерализация началась, становится очевидным уже через 1—3 дня после образования налета.

3. Состав зубного налета. С помощью биохимических и физиологических исследований установлено, что ЗН — это скопление инкорпорированных в матрицу колоний микроорганизмов, обитающих в полости рта и на поверхности зубов.

В исследованиях с использованием сканирующего электронного микроскопа показано, что ЗН состоит исключительно из микроорганизмов с незначительным включением бесструктурного вещества органической природы. Из органических компонентов в ЗН определены белок, углеводы, ферменты. Его аминокислотный состав отличается от такового муцина и пелликулы, а также слюны. Наиболее полно изучены углеводные компоненты ЗН (гликоген, кислые мукополисахариды, гликопротеины).

Существует гипотеза, что ферменты ЗН играют важную роль в кариозном процессе. Химический состав ЗН в значительной степени варьирует на различных участках полости рта и у разных людей в зависимости от возраста, употребления в пищу сахара и т.д. В зубном налете обнаружены кальций, фосфор, калий, натрий. Около 40% сухой массы неорганических веществ находится в нем в виде оксиапатита. Содержание микроэлементов в ЗН чрезвычайно вариабельно и изучено недостаточно (железо, цинк, фтор, молибден, селен и др.). Предположения о механизмах кариестормозящего действия микроэлементов основываются на их влиянии на активность ферментов бактерий, а также на соотношении различных групп микроорганизмов. Определенные микроэлементы (фтор, молибден, стронций) обуславливают меньшую восприимчивость зубов к кариесу, воздействуя на экологию, состав и обмен ЗН; селен, наоборот, увеличивает возможность возникновения кариеса. Одним из наиболее важных, влияющих на биохимию ЗН компонентов является фтор. Существует три пути включения фтора в ЗН: первый — через образование неорганических кристаллов (фторапатита), второй — через образование комплекса с органическими субстанциями (с белком матрицы налета); третий — проникновение внутрь бактерий. Интерес к метаболизму фтора в ЗН связан с противокариозным действием этого микроэлемента. Фтор, во-первых, влияет на состав ЗН, во-вторых, оказывает воздействие на растворимость эмали, в-третьих, подавляет работу ферментов бактерий, входящих в состав зубного налета.

Неорганические вещества ЗН имеют непосредственное отношение к минерализации и образованию зубного камня.

4. Динамика образования зубного налета. ЗН начинает накапливаться уже через 2 часа после чистки зубов. В течение 1-х суток на поверхности зуба преобладает кокковая флора, после 24 часов — палочковидные бактерии. Через 2 суток на поверхности ЗН обнаруживаются многочисленные палочки и нитевидные бактерии (рис. 2).

По мере развития ЗН изменяется его микрофлора по типу дыхания. Первоначально образованный налет содержит аэробные микроорганизмы, более зрелый — аэробные и анаэробные бактерии.

Определенную роль в формировании ЗН играют клетки слущенного эпителия, которые прикрепляются к поверхности зуба в течение часа после ее очищения. Количество клеток значительно увеличивается к концу суток. Далее эпителиальные клетки адсорбируют на своей поверхности микроорганизмы. Также установлено, что образованию ЗН и его прилипанию к эмали в значительной мере способствуют углеводы.

Наиболее важную роль в образовании ЗН играют *S. mutans*, активно формирующие его на любых поверхностях. Но в этом процессе есть определенная последовательность. В экспериментальных условиях показано, что к чистой поверхности зуба сначала прилипает *S. salivarius*, а затем адгезируется *S. mutans* и начинает размножаться. При этом *S. salivarius* очень быстро исчезает из зубного налета. На формирование матрицы ЗН влияют ферменты бактериального происхождения, например нейраминидаза, участвующая в

расщеплении гликопротеинов до углеводов, а также в полимеризации сахарозы до декстрана-левана.



Рис. 2. Микроорганизмы на поверхности зубного налета (электронограмма).

В слюне обнаруживаются IgA, IgM, IgG, амилаза, лизоцим, альбумин и другие белковые субстраты, которые могут участвовать в образовании ЗН. В пелликуле, как правило, содержатся все классы иммуноглобулинов (А, М, G), тогда как в ЗН чаще всего выявляются IgA и IgG (однако доля участия [gA в механизме образования ЗН очень небольшая: всего лишь около 1% IgA участвуют в этом процессе, еще меньше участие IgG). Установлено, что иммуноглобулины покрывают зуб и бактерии, которые могут прилипнуть к пелликуле зуба. Бактерии ЗН могут покрываться антителами, поступающими из слюны или из жидкости десневого желобка.

Активно изучается роль sIgA в процессе образования зубного налета. Он обнаружен в пелликуле в биологически активном состоянии в большом количестве. По-видимому, slgA может играть двойную роль при образовании зубного налета. Во-первых, слюнной slgA может снижать адгезию бактерий к эмали и таким образом сдерживать образование ЗН, а затем и зубных бляшек. Во-вторых, slgA при определенных условиях способствует прилипанию индигенной флоры к гидроксиапатиту эмали (особенно при синтезе *S.mutans* глюкана). Кроме того, показано, что *S.mutans*, покрытые sIgA и IgG, могут высвобождать связанные антитела в виде иммунных комплексов антиген — антитело (АГ+АТ) и таким образом снижать ингибиторный эффект антител на адгезию бактерий к гидроксиапатиту.

При изучении динамики роста ЗН в экспериментальных условиях обнаружено, что в течение первых 24 часов образуется пленка гомогенного вещества, свободного от бактерий, толщиной 10 мк. В последующие дни происходит адсорбция бактерий и их разрастание. Через 5 дней налет покрывает более половины коронки зуба и по количеству значительно превосходит первоначальный суточный ЗН. Наиболее быстро он накапливается на щечных поверхностях верхних жевательных зубов. Распространение ЗН по поверхности зуба происходит от межзубных промежутков и десневых желобков; рост колоний подобен развитию последних на питательной среде.

Наименее очищаемы проксимальные поверхности зубов.

5. Факторы, влияющие на образование зубного налета:

- 1) микроорганизмы, без которых ЗН не образуется;
- 2) углеводы (относительно большое количество зубного налета обнаружено у людей,

употребляющих много сахарозы);

3)вязкость слюны, микрофлора полости рта, процессы коагрегации бактерий, десквамация эпителия слизистой оболочки полости рта, наличие местных воспалительных заболеваний, процессы самоочищения.

6.Механизмы образования зубного налета. Существоют три теории возникновения ЗН:

1) приклеивание эпителиальных клеток, инвазированных бактериями, к поверхности зуба с последующим ростом бактериальных колоний; коагрегация бактериальных популяций;

2)преципитация внеклеточных полисахаридов, образованных стрептококками полости рта;

3)преципитация гликопротеинов слюны при деградации бактерий. В процессе преципитации белков слюны немаловажное значение отводят деятельности кислотообразующих бактерий и кальцию слюны.

7.Физические свойства зубного налета. ЗН устойчив к смыванию слюной и полосканию рта. Это объясняется тем, что сто поверхность покрыта слизистым полупроницаемым мукоидным гелем. Мукоидная пленка также в определенной мере препятствует нейтрализующему действию слюны на бактерии ЗН. Он нерастворим в большинстве реагентов и является в некоторой степени барьером, предохраняющим эмаль. Муцин слюны и слюнные тельца осаждаются на поверхности зуба и тормозят процесс реминерализации. Возможно, этот эффект связан с выработкой кислоты на поверхности эмали при расщеплении сахара или с синтезом больших количеств внутри- и внеклеточных полисахаридов бактериями ЗН.

8.Микроорганизмы зубного налета. ЗН — это скопление микроорганизмов разных видов, инкорпорированных в матрицу. В 1 мг вещества ЗН находится 500×10^6 микробных клеток.

Из них более 70% составляют стрептококки, 15% — вейллонеллы и нейссерии, остальная флора представлена лактобациллами, лептотрихиями, стафилококками, фузобактериями, актиномицетами, изредка дрожжеподобными грибами *Candida albicans*.

В микробиоценозе ЗН, по данным разных исследований, соотношения между бактериями следующие: факультативные стрептококки — 27%, факультативные дифтероиды — 23%, анаэробные дифтероиды — 18%, пептострептококки — 13%, вейллонеллы — 6%, бактериоиды — 4%, фузобактерии — 4 %, нейссерии — 3%, вибрионы — 2%.

В налете также обнаружены шесть видов грибов.Микробная флора ЗН непостоянна как в количественном, так и в качественном отношении.

Так, преимущественно из микрококков состоит одно-, двухдневный ЗН, в то время как в 3—4-дневных образцах появляются (а с 5-го дня начинают преобладать) нитевидные формы.

Количество различных типов микроорганизмов в ЗН и слюне неодинаково. Так, в налете мало *S.salivarius* (около 1%), в то время как в слюне этих кокков много; в нем также примерно в 100 раз меньше, чем в слюне, лактобацилл.

Микроорганизмы ЗН лучше культивируются в анаэробных условиях, что

свидетельствует о низком напряжении кислорода в глубоких слоях налета. Питательные вещества для роста бактерий, по-видимому, поступают извне. Зубные ткани сами по себе не обеспечивают роста культуры микроорганизмов.

В ЗН большинство бактерий являются кислотообразующими. Имеются также протеолитические бактерии, но их активность относительно низка.

9. Кариесогенность зубного налета (В эпидемиологических исследованиях установлена высокая корреляция между большим количеством ЗН и развитием кариеса. У детей, имеющих повышенный индекс ЗН, рост индекса КПУ (К — число зубов, пораженных кариесом и его осложнениями, П — запломбированные, У — удаленные зубы) происходит в 3 раза быстрее, чем у детей с низким индексом ЗН). ЗН не образуется без микроорганизмов, поэтому его кариесогенность связывают с имеющимися в нем кариесогенными бактериями, вырабатывающими значительное количество кислот. Большинство бактерий в ЗН (и особенно кариесогенные) способны синтезировать йодофильные полисахариды, которые идентифицированы как внутриклеточные типы гликогена. При кариесе происходит размножение бактерий, вырабатывающих гиалуронидазу, которая, как известно, может активно влиять на проницаемость эмали. Кариесогенные бактерии зубного налета способны также синтезировать ферменты, расщепляющие гликопротеины. Установлено, что чем выше скорость образования ЗН, тем более выраженным кариесогенным действием он обладает.

При исследовании кариесогенности зубного налета было выделено большое количество стрептококков, актиномицетов, вейллонелл. Из стрептококков преобладали *S.mutans* и *S.sanguis*, а фузобактерий и лактобацилл почти не обнаруживалось.

Самую большую роль в развитии кариеса играет *S.mutans*. Установлено, что, как правило, кариес у детей развивается, если во флоре преобладает *S.mutans*, который выделяется в местах наиболее частой локализации кариеса (апроксимальные поверхности первых верхних премоляров). В настоящее время выделено пять серотипов *S.mutans* (a, b, c, d, e), которые неравномерно распространены среди населения земного шара. *S.mutans* избирательно адсорбируется на поверхности зубов. Особенно много этих бактерий в области фиссур и на проксимальных поверхностях зубов. В экспериментальных условиях показано, что если этот микроорганизм адгезировать на какую-либо одну поверхность зуба, то через 3—6 месяцев он распространяется и на другие и в то же время устойчиво фиксируется в первичном очаге. Установлено, что на тех участках, на которых впоследствии развиваются кариозные поражения, 30% микрофлоры составляют *S.mutans*: 20% в области поражения и 10% по периферии.

Также часто выделяется *S.sanguis*. В отличие от *S.mutans*, который локализуется в фиссурах, *S.sanguis* обычно адгезируется на гладких поверхностях зубов.

На флору ЗН оказывает влияние фтор, содержащийся в питьевой воде, к которому особенно чувствительны различные типы стрептококков и бактерии, синтезирующие йодофильные полисахариды. Для подавления роста бактерий необходимо около 30—40 мг/л фтора.

Таким образом, флора ЗН — это динамичная экологическая система, хорошо адаптированная к окружающей микрофлоре. Она способна быстро восстанавливаться после чистки зубов, проявляя высокую метаболическую активность, особенно в присутствии углеводов.

МИКРОФЛОРА ЗУБНОЙ БЛЯШКИ

1. Определение зубной бляшки. 2. Механизмы образования зубных бляшек. 3. Факторы формирования зубной бляшки. 4. Роль оральных стрептококков в качественном переходе от зубного налета к зубной бляшке. 5. Локализация зубной бляшки. Особенности микрофлоры, роль в патологии.

1. Определение зубной бляшки. Зубная бляшка — это скопления бактерий в матриксе органических веществ, главным образом протеинов и полисахаридов, приносимых туда слюной и продуцируемых самими микроорганизмами. Бляшки плотно прикрепляются к поверхности зубов. Зубная бляшка обычно является результатом структурных изменений ЗН — этого аморфного вещества, плотно прилегающего к поверхности зуба, имеющего пористую структуру, что обеспечивает проникновение внутрь его слюны и жидких компонентов пищи. Накопление в налете конечных продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и минеральных солей (Минеральные соли откладываются на коллоидной основе ЗН, сильно изменяя соотношения между мукополисахаридами, микроорганизмами, слюнными тельцами, слущенным эпителием и остатками пищи, что в конечном счете приводит к частичной или полной минерализации ЗН.) замедляет эту диффузию, так как исчезает его пористость. В итоге возникает новое образование — зубная бляшка, удалить которую можно только насильственно и то не полностью.

2. Механизмы образования зубных бляшек. Образование зубных бляшек на гладких поверхностях широко изучено *in vitro* и *in vivo*. Их развитие повторяет общую бактериальную последовательность формирования микробного сообщества в ротовой экосистеме. Процесс бляшкообразования начинается после чистки зубов со взаимодействия гликопротеинов слюны с поверхностью зуба, причем кислые группы гликопротеинов соединяются с ионами кальция, а основные — взаимодействуют с фосфатами гидроксиапатитов. Таким образом на поверхности зуба, как было показано в лекции 3, образуется пленка, состоящая из органических макромолекул, которая называется пелликулой. Главные составляющие этой пленки — компоненты слюны и десневой щелевой жидкости, такие как протеины (альбумины, лизоцим, белки, богатые пролином), гликопротеины (лактоферрин, IgA, IgG, амилаза), фосфопротеины и липиды. Бактерии колонизируют пелликулу в течение первых 2—4 часов после чистки. Первичными бактериями являются стрептококки и, в меньшей степени, нейссерии и актиномицеты. В этот период бактерии слабо связаны с пленкой и могут быстро удаляться током слюны. После первичной колонизации наиболее активные виды начинают быстро расти, образуя микроколонии, которые внедряются во внеклеточный матрикс. Затем начинается процесс агрегации бактерий и на этой стадии подключаются составные компоненты слюны.

Первые микробные клетки оседают в углублениях на зубной поверхности, где происходит их размножение, после чего они вначале заполняют все углубления, а затем переходят на гладкую поверхность зуба. В это время наряду с кокками появляется большое количество палочек и нитевидных форм бактерий. Многие микробные клетки сами неспособны прикрепляться непосредственно к эмали, но могут оседать на поверхности других бактерий, уже адгезировавшихся, т.е. идет процесс коадгезии. Оседание кокков по периметру нитевидных бактерий приводит к образованию так

называемых «кукурузных початков».

Процесс адгезии происходит очень быстро: через 5 минут количество бактериальных клеток на 1 см^2 увеличивается с 10^3 до 10^5 — 10^6 . В дальнейшем скорость адгезии снижается и в течение примерно 8 часов остается стабильной. Через 1—2 дня количество прикрепившихся бактерий вновь увеличивается, достигая концентрации 10^7 — 10^8 . Формируется ЗН.

Следовательно, начальные стадии формирования бляшек — это процесс образования выраженного мягкого зубного налета, который более интенсивно формируется при плохой гигиене полости рта.

3. Факторы формирования зубной бляшки. В бактериальном сообществе зубной бляшки имеются сложные, взаимодополняющие и взаимоисключающие отношения (коагрегация, продукция антибактериальных веществ, изменения pH и ОВП, конкурентная борьба за питательные вещества и кооперирование). Так, потребление кислорода аэробными видами способствует колонизации облигатных анаэробов, таких как бактероиды и спирохеты (этот феномен наблюдается через 1—2 недели). Если зубная бляшка не подвергается каким-либо внешним воздействиям (механическое удаление), то сложность микрофлоры возрастает, пока не устанавливается максимальная концентрация всего микробного сообщества (через 2—3 недели). В этот период дисбаланс в экосистеме зубной бляшки уже может привести к развитию заболеваний рта. Например, неограниченное развитие поддесневой бляшки при отсутствии гигиены рта может вызвать гингивит и последующую колонизацию поддесневой щели патогенами пародонта. Кроме того, развитие зубной бляшки связано с некоторыми внешними факторами. Так, большое потребление углеводов способно привести к более интенсивной и быстрой колонизации бляшек *S. mutans* и лактобациллами.

4. Роль оральных стрептококков в качественном переходе от зубного налета к зубной бляшке. В формировании зубных бляшек важная роль принадлежит оральным стрептококкам. Особое значение имеет *S. mutans*, так как эти микроорганизмы активно формируют ЗН, а затем и бляшки на любых поверхностях. Определенная роль отводится *S. sanguis*. Так, в течение первых 8 часов количество клеток *S. sanguis* в бляшках составляет 15—35% от общего числа микробов, а ко второму дню — 70%; и только потом их количество снижается. *S. salivarius* в бляшках обнаруживается лишь в течение первых 15 минут, его количество незначительно (1%). Этому феномену есть объяснение (*S. salivarius*, *S. sanguis* являются кислоточувствительными стрептококками).

Интенсивное и быстрое расходование (потребление) углеводов приводит к резкому снижению pH бляшки. Это создает условия для уменьшения доли кислоточувствительных бактерий, таких как *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. oralis* и возрастания количества *S. mutans* и лактобацилл. Такие популяции подготавливают поверхность к зубному кариесу. Увеличение числа *S. mutans* и лактобацилл приводит к продукции кислоты в высоком темпе, усиливая деминерализацию зубов. Затем к ним присоединяются вейллонеллы, коринебактерии и актиномицеты. На 9—11-й день появляются фузиформные бактерии (бактероиды), количество которых быстро возрастает.

Таким образом, при образовании бляшек вначале превалирует аэробная и факультативно анаэробная микрофлора, которая резко снижает окислительно-восстановительный потенциал в данной области, создавая тем самым условия для развития строгих анаэробов.

5. Локализация зубной бляшки. Особенности микрофлоры, роль в патологии.

Различают над- и поддесневые бляшки. Первые имеют патогенетическое значение при развитии кариеса зубов, вторые — при развитии патологических процессов в пародонте. Микрофлора бляшек на зубах верхней и нижней челюстей различается по составу: на бляшках зубов верхней челюсти чаще обитают стрептококки и лактобациллы, на бляшках нижней — вейллонеллы и нитевидные бактерии. Актиномицеты выделяются из бляшек на обеих челюстях в одинаковом количестве. Возможно, что такое распределение микрофлоры объясняется различными значениями pH среды.

Бляшкообразование на поверхности фиссур и межзубных промежутков происходит иначе. Первичная колонизация идет очень быстро и уже в первый день достигает максимума. Распространение по поверхности зуба происходит от межзубных промежутков и десневых желобков; рост колоний подобен развитию последних на агаре. В дальнейшем количество бактериальных клеток в течение длительного времени остается постоянным. В бляшках фиссур и межзубных промежутков преобладают грамположительные кокки и палочки, а анаэробы отсутствуют. Таким образом, здесь не происходит замены аэробных микроорганизмов анаэробной микрофлорой, которая наблюдается в бляшках гладкой поверхности зубов.

При повторных периодических обследованиях различных бляшек у одного и того же лица наблюдаются большие различия в составе выделяемой микрофлоры. Микробы, обнаруженные в одних бляшках, могут отсутствовать в других. Под бляшками появляется белое пятно (стадия белого пятна по классификации морфологических изменений тканей зуба при формировании кариеса). Ультроструктура зуба в области белых кариозных пятен всегда неровная, как бы разрыхленная. На поверхности всегда имеется большое количество бактерий; они адгезируются в органическом слое эмали.

У лиц с множественным кариесом наблюдается повышение биохимической активности стрептококков и лактобацилл, расположенных на поверхности зубов. Поэтому высокая ферментативная активность микроорганизмов должна расцениваться как кариесовосприимчивость. Возникновение начального кариеса часто сопряжено с плохой гигиеной полости рта, когда микроорганизмы плотно фиксируются на пелликуле, образуя зубной налет, который при определенных условиях участвует в образовании зубной бляшки. Под зубной бляшкой pH изменяется до критического уровня (4,5). Именно этот уровень водородных ионов приводит к растворению кристалла гидроксиапатита в наименее устойчивых участках эмали, кислоты проникают в подповерхностный слой эмали и вызывают его деминерализацию. При равновесии де- и реминерализации кариозный процесс в эмали зуба не возникает. При нарушении баланса, когда процессы деминерализации преобладают, возникает кариес в стадии белого пятна, причем на этом процесс может не остановиться и послужить отправной точкой для образования кариозных полостей.

РОЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ КАРИЕСА

1. Кариес зубов, определение. 2. Некоторые теории возникновения кариеса. 3. Основные факторы, предрасполагающие к возникновению кариеса. 4. Кариесогенные факторы, определение. Местные и общие факторы. 5. Кариес — инфекция, связанная с резидентной флорой зубной бляшки. 6. Патогенетические процессы, происходящие на эмали под зубной бляшкой. 7. «Экологическая гипотеза пятна».

1.Кариес зубов, определение. Кариес — это патологический процесс, проявляющийся после прорезывания зубов, при котором происходит деминерализация и размягчение твердых тканей зуба с последующим образованием дефекта в виде полости.

2.Некоторые теории возникновения кариеса. Для объяснения этиологии и патогенеза этого заболевания предложено около 400 теорий (химико-паразитарная, физико-химическая, биологическая, трофоневротическая и многие другие).

Многие теории недооценивают роль местных факторов, в частности микроорганизмов, зубного налета и зубной бляшки, а также гигиены полости рта.

Одна из первых теорий — *химико-паразитарная теория Миллера* (1884 г.) — утверждает, что кариозное разрушение проходит две стадии: в первую наблюдается деминерализация твердых тканей зуба. Образующаяся в полости рта молочная кислота (в результате молочнокислого брожения углеводов остатков пищи) растворяет неорганические вещества эмали и дентина; на второй стадии происходит разрушение органического вещества дентина протеолитическими ферментами микроорганизмов.

В настоящее время общепризнанным механизмом возникновения кариеса является прогрессирующая деминерализация твердых тканей зубов под действием органических кислот, образование которых связано с деятельностью микроорганизмов.

3.Основные факторы, предрасполагающие к возникновению кариеса. В иницировании кариозного процесса принимает участие множество факторов, что позволяет считать кариес сложным и своеобразным инфекционным заболеванием с точки зрения этиологии и патогенеза.

Основными предрасполагающими к возникновению кариеса факторами являются:
микрофлора полости рта;
характер и режим питания, содержание фтора в воде;
количество и качество слюноотделения;
общее состояние организма;
экстремальные воздействия на организм.

4.Кариесогенные факторы, определение. Местные и общие факторы.

Все вышеперечисленные факторы были названы кариесогенными и подразделены на общие и местные, играющие важную роль в возникновении кариеса.

Общие факторы:

- 1.Неполноценная диета и плохая питьевая вода.
- 2.Соматические заболевания, сдвиги в функциональном состоянии органов и систем в

период формирования и созревания тканей зуба.

3. Экстремальные воздействия на организм.

4. Наследственность, обуславливающая полноценность структуры и химический состав тканей зуба.

Местные факторы:

1. Зубная бляшка и зубной налет, изобилующие микроорганизмами.

2. Нарушение состава и свойств ротовой жидкости, являющейся индикатором состояния организма в целом.

3. Углеводистые липкие пищевые остатки в полости рта.

4. Резистентность зубных тканей.

5. Отклонения в биохимическом составе твердых тканей зуба.

6. Состояние пульпы зуба.

Состояние зубочелюстной системы в период закладки, развития и прорезывания постоянных зубов (цит. по: Л.М. Лукиных. Лечение и профилактика кариеса зубов. П. Новгород: Изд-во НГМА, 1998).

Кариесогенные факторы могут иметь различную интенсивность и характер, однако ведущим из них является *микрофлора полости рта*. Взаимоотношения в экологической системе «микроорганизмы — ротовая полость — внешние факторы» определяют все последующие события при возникновении и на начальных стадиях кариеса.

В настоящее время считается, что кариозный процесс может развиваться при наличии:

1) микроорганизмов в полости рта;

2) избыточного количества углеводов в пище;

3) контакта углеводов и микроорганизмов с эмалью зуба.

Хорошо известно, что прием углеводов вызывает усиленное кислотообразование. Так, прием 10 г сахара ведет к возрастанию количества молочной кислоты в слюне в 10—16 раз, что обуславливает понижение pH.

При pH ниже 6,2 слюна из перенасыщенной гидроксиапатитом становится недонасыщенной, следовательно, превращается из минерализирующей в деминерализирующую (разрушающую твердые ткани зубов) жидкость. При значении pH ниже 4—5 возникает реальная опасность возникновения кариеса.

Образование органических кислот связано с постоянной ферментативной деятельностью микроорганизмов (рис. 3). Длительное их воздействие на ткани ведет к возникновению кариеса и часто наблюдается при плохой гигиене полости рта, когда на эмали формируется зубная бляшка, под которой создается кислая среда как результат ферментативной деятельности огромного количества микроорганизмов, способных идеально усваивать углеводы, задерживающиеся в полости рта. Таким образом, кариозная полость образуется в местах интенсивной кислотопродукции под зубной бляшкой, где pH ниже 4—5.

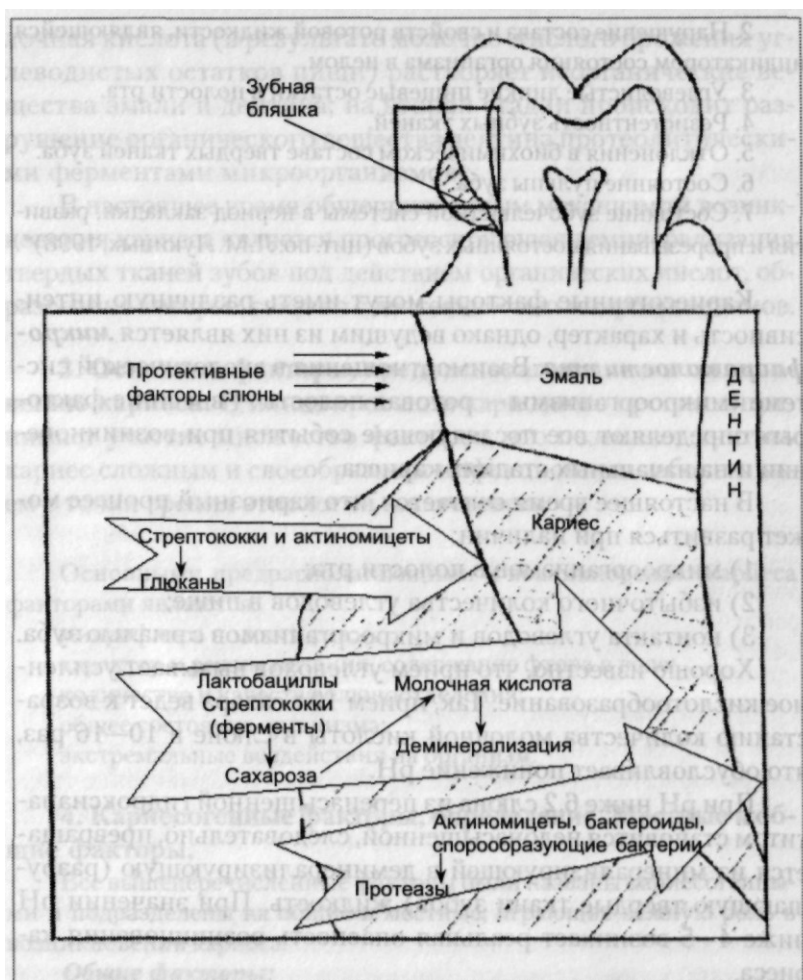


Рис. 3. Роль микроорганизмов в патогенезе кариеса зубов.

При хорошей омываемости зубов ротовой жидкостью местный сдвиг pH быстро нивелируется. Однако в зонах плохого доступа слюны, при частом приеме сахара процесс деминерализации может превалировать над процессом реминерализации.

5. Кариес — инфекция, связанная с резидентной флорой зубной бляшки. В настоящее время существуют неоспоримые доказательства, что *кариес является инфекцией, связанной с резидентными микроорганизмами зубных бляшек.*

Имеются две главные гипотезы о роли бляшек в возникновении заболеваний ротовой полости и в частности кариеса. Гипотеза о специфичности бляшки предполагает, что только немногие микробы включаются в патологический процесс, в то время как вторая (неспецифическая) — рассматривает возникновение кариеса как результат взаимодействия всей микрофлоры бляшки с организмом хозяина. Многие исследователи пытались описать оральную флору, связанную с кариесом и идентифицировать специфические этиологические агенты.

Кариес зубов также можно определить как бактериальное заболевание твердых тканей зубов, связанное с прогрессирующим разрушением молекулярной структуры зуба. Его развитие тесно связано с зубной бляшкой на гладкой поверхности коронки, в углублениях и щелях. Кариес может также появиться на поверхности корней как результат формирования поддесневой бляшки. Деминерализация зубов (эмали, дентина и цемента) связана с органическими кислотами, которые возникают при бактериальной ферментации углеводов пищи. Частое потребление углеводов может привести к селекции бактерий - кислотообразователей и бактерий, толерантных к кислотам. Эти две группы бактерий являются главенствующими и действующими совместно при низких pH среды. Низкие

значения pH, наблюдаемые под бляшкой, создают благоприятные условия для растворения минералов зуба (критический pH колеблется между 5,0 и 5,5).

Сложность бактериального сообщества в зубной бляшке человека делает трудным определение единственного бактериального агента кариеса. Однако есть много данных, что стрептококки (особенно *S.mutans* и *S.sobrinus*) и лактобациллы включаются в возникновение и развитие кариеса.

6. Патогенетические процессы, происходящие на эмали под зубной бляшкой. В результате ферментативной деятельности оральных стрептококков и лактобацилл происходит расщепление сахарозы, это приводит к интенсивной продукции кислоты, что резко снижает pH среды. Дальнейшее разложение образовавшейся молочной кислоты вейллонеллами, нейссериями и другими микроорганизмами приводит к накоплению уксусной, пропионовой, муравьиной и других органических кислот, которые также участвуют в бляшкообразовании. Но наряду с кислыми продуктами в результате метаболизма образуются щелочные, например мочевины, аммиак и другие, присутствие которых приводит к повышению pH в бляшках, что препятствует дальнейшему их развитию.

При избыточном потреблении сахарозы и других углеводов также происходит образование внутри- и внеклеточных полисахаридов. Внутриклеточные полисахариды по своему строению близки к гликогену и могут использоваться бактериальной клеткой как запасные питательные вещества на случай недостаточного поступления углеводов извне. При их разложении также происходит образование молочной кислоты и других органических кислот, которые снижают значение pH среды и участвуют в бляшкообразовании. Однако при pH ниже 5,5 синтез внутриклеточных полисахаридов подавляется.

Многие микроорганизмы полости рта, особенно *S.mutans*, способны образовывать внеклеточные полисахариды — растворимый и нерастворимый глюкан (декстран) и леван (фруктан). Растворимый глюкан и леван легко расщепляются как *S.mutans*, так и другими микроорганизмами, а нерастворимый глюкан активно участвует в процессе адгезии оральных микроорганизмов.

Для дальнейшего развития процесса большое значение имеет резистентность тканей зуба, связанная с его индивидуальными структурами и особенностями. В норме зубная эмаль находится в состоянии динамического равновесия между постоянно протекающими процессами де- и реминерализации. Деминерализация обусловлена свободными ионами водорода (H^+), главным источником которых являются органические кислоты — продукты метаболизма оральных микроорганизмов. При развитии кариеса ионы водорода вначале повреждают органическую оболочку на поверхности зуба — пелликулу, в результате чего создаются условия для их непосредственного контакта с минеральными компонентами зубной эмали. Скорость разрушения эмали значительно повышается при снижении pH среды ниже 5.

При длительном контакте с ионами водорода апатиты, составляющие структуру эмали, растворяются, и ионы водорода проникают в поверхностный слой, вызывая дальнейшую деминерализацию эмали. Это приводит к постепенному увеличению микропространств между кристаллами эмалевых призм. В образовавшиеся микродефекты проникают микроорганизмы, повреждающие эмаль на участках, расположенных параллельно наружной и внутренней поверхностям, что сопровождается появлением

конусовидных очагов поражения. Длительный процесс деминерализации завершается растворением устойчивого поверхностного слоя и образованием полости в зубе. В практике терапевтической стоматологии как в России, так и за рубежом используется топографическая классификация кариеса, позволяющая характеризовать патологический процесс по мере его развития (рис. 4).

При начальном кариесе (стадия белого пятна) при частичной потере минеральных веществ эмалью (деминерализация) хотя и образуются свободные микропространства, которые заполняются бактериями, слюнными и бактериальными белками, но сохраняется белковая матрица, способная к реминерализации. Поэтому на этой стадии процесс носит обратимый характер, если проводить комплекс профилактических мероприятий.

К кариесогенным микробам относят оральные стрептококки *S.mutans*, *S.sobrinus*, *S.sanguis*, затем лактобациллы, актиномицеты (среди которых чаще других выделяется *A. viscosus*). Эти микроорганизмы принадлежат к нормальной микрофлоре полости рта здоровых людей, но могут играть этиопатогенетическую роль в кариесогенезе. Причины этого следующие:

1) эти бактерии способны к кислотообразованию при ферментации многих углеводов, причем многие из них снижают pH в бляшках до критического уровня (5 и ниже);

2) наряду с кислотообразованием патогенетическое значение имеет способность оральных микроорганизмов образовывать вне- и внутриклеточные полисахариды в результате микробной ферментации углеводов, особенно сахарозы.

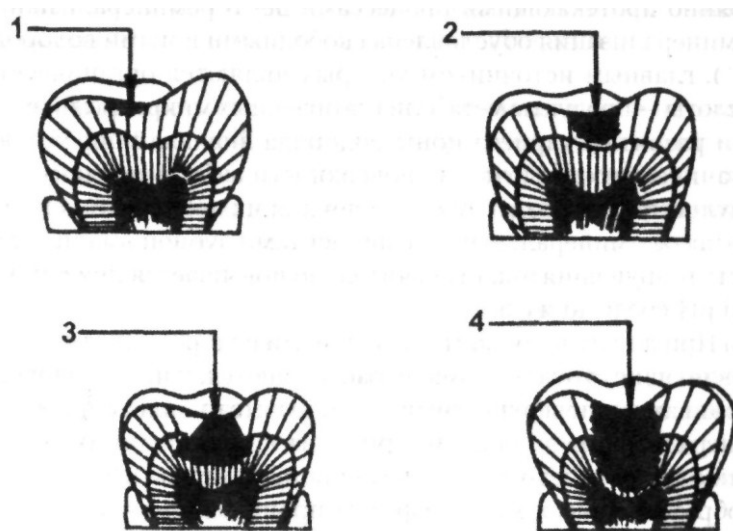


Рис. 4. Топографическая классификация кариеса зубов: 1 — кариес в стадии пятна; 2 — поверхностный кариес; 3 — средний кариес; 4 — глубокий кариес.

Из внеклеточных полисахаридов важное значение имеет нерастворимый глюкан, высокоразветвленные боковые цепи которого могут прочно связывать бактерии как с матриксом зубных бляшек, так и с поверхностью зуба. Нерастворимый глюкан повышает адгезию путем увеличения количества сайтов (участков), специфичных к глюкановым рецепторам бактерий. Это приводит к образованию прочной связи между бактериальными клетками и поверхностью зуба, в результате чего прикрепившиеся микроорганизмы не удаляются смывающей их слюной. Кроме того, внеклеточные полисахариды, заполняя весь объем бляшки или очага поражения, затрудняют процесс реминерализации, препятствуя поступлению в эмаль ионов кальция и фосфатов.

На кариесогенную активность оральных стрептококков влияет слюна, точнее, ее

агрегирующие факторы, которые, с одной стороны, способствуют прикреплению микробных клеток к зубной поверхности, а с другой — удаляют их при омывании полости рта слюной.

Зубная бляшка развивается преимущественно на поверхностях, защищенных от механического трения, таких как область между двумя зубами (прилегающие поверхности), поддесневой карман, углубления или щели на жевательной поверхности. Преобладающими видами микроорганизмов, выделяемых из наддесневой бляшки, являются грамположительные факультативные анаэробы — стрептококки, актиномицеты. Грамотрицательные бактерии семейств *Veillonella*, *Bacteroides* регулярно выделяются в меньших количествах. В поддесневых бляшках общее число вырастающих бактерий относительно мало. Могут быть обнаружены грамположительные микроорганизмы — актиномицеты и стрептококки.

В возникновении и развитии кариеса особую роль играют *S.mutans* и лактобациллы. Эти две группы бактерий способны быстро метаболизировать углеводы до молочной кислоты и толерантны к низким pH среды. Большое число и частота выделения *S.mutans* и лактобацилл коррелирует с возрастающим повреждением эмали. Но появлению кариеса эмали, как правило, предшествует повышение уровня *S.mutans*. Возрастание количества лактобацилл обычно медленное и оно достигает высокого уровня только после того, как повреждение может быть определено клинически. По-видимому, существует микробная последовательность, в которой *S.mutans* причастны к началу кариеса, а лактобациллы — к его прогрессированию. Однако есть сообщения, что кариес коронки может проявляться в отсутствие *S.mutans* и лактобацилл. Кроме того, высокий уровень *S.mutans* обнаруживался в зубных бляшках без очевидного кариеса. Привлекает внимание и тот факт, что при кариозном повреждении корня зуба были изолированы не только стрептококки и лактобациллы, но и более широкий спектр микробов, причем преобладающими видами иногда были актиномицеты. Поэтому к кариесогенным микроорганизмам также следует отнести и некоторые виды актиномицетов.

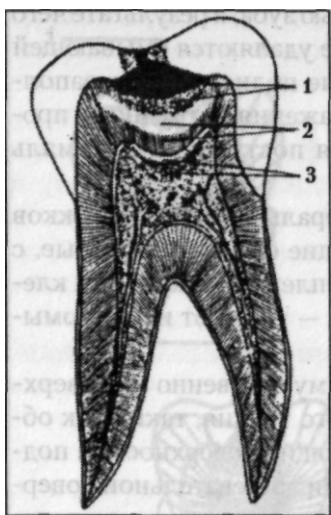


Рис. 5. Изменения в тканях зуба при образовании кариозной полости:

- 1 — распад и деминерализация;
- 2 — прозрачный и интактный дентин;
- 3 — заместительный дентин и изменения в пульпе.

7. «Экологическая гипотеза пятна». Чтобы согласовать эти находки, была предложена «экологическая гипотеза пятна», в которой обсуждалась последовательность действия факторов, изменяющих соотношения в резидентной флоре и predisposing к поражению в определенном месте.

Пусковые факторы, ведущие к заболеванию, можно представить следующим образом. В нейтральной среде *S.mutans* и лактобациллы слабо конкурентны и составляют лишь малую часть всего микробного сообщества зубной бляшки. Быстрое расщепление (потребление) углеводов может привести к быстрому снижению pH бляшки. Такие условия приводят к снижению доли кислотоустойчивых бактерий, таких как *S.sanguis*, *S.mitis* и к возрастанию доли *S.mutans* и лактобацилл. Эти популяции подготавливают поверхность к зубному кариесу. Увеличение числа *S.mutans* и лактобацилл приводит к продукции кислоты в высоком темпе, усиливая деминерализацию зубов.

Признаком развивающегося кариеса (среднего и глубокого), который затрагивает пульпу зуба, является также изменение соотношения количества аэробов и анаэробов в сторону увеличения последних.

Средний кариес характеризуется тремя зонами, которые выявляются при исследовании шлифа зуба в световом микроскопе (рис. 5):

- 1) зона распада и деминерализации;
- 2) зона прозрачного и интактного (неизмененного) дентина;
- 3) зона заместительного дентина и изменений в пульпе зуба.

В первой видны остатки разрушенного дентина и эмали с большим количеством микроорганизмов. Размягчение и разрушение дентина происходит вдоль эмалево-дентинного соединения, что клинически определяется маленьким входным отверстием в кариозную полость. Под действием ферментов, выделяемых бактериями, происходит растворение органического вещества деминерализованного дентина.

Во второй зоне наблюдается разрушение дентинных отростков одонтобластов, где находится огромное количество микроорганизмов и продуктов их распада. Здесь также происходит разрушение органического вещества дентина под действием ферментов бактерий. Глубже располагается слой уплотненного прозрачного дентина (зона гиперминерализации), затем обнаруживается слой интактного (неизмененного) дентина.

В третьей зоне соответственно очагу кариозного поражения образуется слой заместительного дентина. В пульпе зуба уже определяются некоторые изменения, выраженность которых зависит от глубины кариозной полости.

При кариесе в стадии белого пятна и поверхностном кариесе изменений в сосудисто-нервном пучке не обнаруживается. Тогда как при среднем кариесе имеют место выраженные морфологические изменения в нервных волокнах и сосудах пульпы.

При глубоком кариесе обнаруживаются более выраженные изменения, нежели при средней глубине полости, как в твердых тканях зуба, так и в пульпе зуба. В сосудисто-нервном пучке изменения имеют сходство с острым воспалением вплоть до полного распада осевых цилиндров нервных волокон (цит. по: Л.М. Лукиных, 1998).

Таким образом, динамика развития кариеса и смена лидеров в бактериальном сообществе объясняют отсутствие полной специфичности в микробной этиологии

кариеса. Когда наблюдается отсутствие кариеса при высоком уровне *S.mutans*, это можно трактовать либо низким темпом процесса, либо буферной способностью и составом слюны, либо наличием высокого уровня лактатметаболизирующих или щелочеобразующих видов в зубной биопленке, которые являются антагонистами кариесогенных бактерий. Различные виды бактерий могут кооперироваться в использовании субстратов, которые они не могут метаболизировать в одиночку. В результате метаболизма углеводов стрептококками и актиномицетами образуется лактат, который может быть использован вейллонеллами, которые также утилизируют молочную кислоту. Присутствие вейллонелл, лактатметаболизирующих бактерий связано с малой распространенностью кариеса.

Лекция 7

МИКРОБНАЯ ФЛОРА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ В ПОЛОСТИ РТА

1. Особенности заболеваний полости рта, вызываемых резидентной микрофлорой. 2. Микробная флора при воспалительных процессах полости рта. 3. Одонтогенное воспаление. Распространение процесса. Изменение симбиоза микробов полости рта при эндогенных инфекциях. 4. Микробная флора при пульпитах. 5. Микробная флора при периодонтитах. 6. Одонтогенные воспалительные процессы (периостит, остеомиелит, абсцесс, флегмона).

Заболевания полости рта, как и любые болезни человека, в основном индуцируются и определяются двумя группами факторов: внешними (микроорганизмы, физические и химические воздействия) и системными внутренними факторами, из которых основное значение имеет наследственность, а также состояние иммунной и эндокринной систем. Хотя несомненно, что и начало, и исход заболевания определяются взаимодействием внешних и внутренних факторов.

Особенно большие трудности возникают при рассмотрении роли микроорганизмов при некоторых неспецифических заболеваниях полости рта, в этиологии и патогенезе которых известное значение имеют представители резидентной микрофлоры ротовой полости.

1. Особенности заболеваний полости рта, вызываемых резидентной микрофлорой. Представителям микробной флоры полости рта отводится определенная роль в этиологии и патогенезе целого ряда заболеваний.

Для патологии, вызванной симбиотической микрофлорой ротовой полости, характерны следующие моменты:

1. Инфекция всегда *эндогенна*, т.е. обусловлена микроорганизмами, присутствующими в полости рта здорового человека.

2. Процесс не имеет специфического возбудителя, т.е. обусловлен действием различных микроорганизмов, часто несколькими видами одновременно (смешанная эндогенная инфекция, или микст-инфекция).

3. Заболевание сопровождается изменением в составе всей симбиотической (нормальной) флоры полости рта.

4. Наблюдается снижение защитных сил (естественной резистентности) макроорганизма, и как следствие, угнетение барьера колонизационной резистентности на уровне слизистых оболочек и снижение антагонистических свойств нормальной микрофлоры.

5. Почти всегда присутствует аллергизация и состояние сенсibilизации организма (повышение чувствительности к представителям нормальной постоянной микрофлоры полости рта, к продуктам их жизнедеятельности, особенно при пародонтите).

Итак, большинство стоматологических заболеваний не имеют своего специфического возбудителя и возникают как результат *изменений микробиоценоза ротовой полости*. К таким заболеваниям полости рта относятся кариес зубов, заболевания пародонта и воспалительные процессы челюстно-лицевой области.

Кроме того, в полости рта могут встречаться заболевания, вызванные специфическим возбудителем. К ним относятся актиномикоз, туберкулез, сифилис, кандидоз.

При некоторых инфекционных заболеваниях возможны характерные *специфические проявления* в полости рта: в частности, при дифтерии, кори, скарлатине, ветряной оспе, сыпном тифе.

2. Микробная флора при воспалительных процессах полости рта. Воспалительные процессы в полости рта чаще всего возникают вследствие эндогенной инфекции в результате нарушения физиологических защитных приспособлений, снижения естественной резистентности макроорганизма и снижения функций барьера колонизационной резистентности.

Воспалительные процессы в полости рта в зависимости от локализации могут быть подразделены на:

- 1) одонтогенные воспаления;
- 2) воспаления десен при пародонтите;
- 3) воспаления слизистой оболочки полости рта (гингивиты и стоматиты).

3. Одонтогенное воспаление (Воспаление — это возникший в ходе эволюции типовой патологический процесс, заключающийся в преимущественно защитной реакции организма на различные болезнетворные воздействия, выражением которых является повреждение тканей (альтерация), нарушение микроциркуляции с повышением сосудистой проницаемости, экссудацией и эмиграцией лейкоцитов, а также образование новых тканевых элементов (пролиферация), приводящее к заживлению дефекта). **Распространение процесса. Изменение симбиоза микробов полости рта при эндогенных инфекциях.** Одонтогенным воспалением называют такой воспалительный процесс, который связан непосредственно с тканями, находящимися внутри и вокруг зуба.

Оно начинается вследствие разрушения твердых тканей зуба (кариозный процесс), что приводит к возможности попадания микрофлоры в пульпу и возникновению сначала *коронкового*, а затем *корневого пульпита*. Проникновение микробов через апикальное отверстие корневого канала в ткани пародонта служит причиной *периодонтита*. Дальнейшее распространение воспаления в надкостницу приводит к *периоститу*, а при вовлечении костного мозга возникает *остеомиелит*. Включение в этот процесс мягких тканей челюсти способствует возникновению околочелюстных *абсцессов* и *флегмон*. Как правило, возбудителями одонтогенных воспалительных процессов являются

представители нормальной микрофлоры полости рта: стафилококки, стрептококки, грамположительные и грамотрицательные неспорообразующие бактерии. Чаще они встречаются в виде микробных ассоциаций, вызывающих смешанные инфекции. Ведущую роль в этих ассоциациях играют патогенные стафилококки, которые характеризуются множественной резистентностью к антибиотикам.

Развитие одонтогенных воспалительных процессов определяется особенностями анатомо-топографических соотношений между входными воротами инфекции — одонтогенным очагом — и окружающими тканями: надкостницей, костью и мягкими тканями челюстно-лицевой области. Анатомическая близость, обилие кровеносных и лимфатических сосудов, соединяющих эти ткани, создают благоприятные возможности для быстрого распространения инфекции.

Одонтогенные воспаления могут протекать по различным типам, от чего и будет зависеть состав микробной флоры.

Экссудативное воспаление может быть серозным, гнойным, гнилостным. В составе микрофлоры чаще всего встречаются следующие бактерии:

- 1)зеленящие и негемолитические стрептококки, энтерококки при серозном воспалении;
- 2)золотистые стафилококки (плазмоположительные), (3-гемолитические стрептококки в случае гнойного воспаления;
- 3)микробы с выраженными протеолитическими свойствами (пептострептококки, вейллонеллы, бактероиды, некоторые клостридии, иногда протей) при гнилостном процессе.

Пролиферативная фаза воспаления характеризуется процессами размножения и трансформации клеток. Размножение соединительнотканых клеток лежит в основе образования грануляционной ткани. В эту фазу воспалительной реакции наблюдается увеличение количества пептострептококков, зеленящих и негемолитических стрептококков, плазмоположительных стафилококков. Часто выделяется строго анаэробная микрофлора, особенно анаэробные кокки, бактероиды, фузобактерии и спирохеты.

4. Микробная флора при пульпитах. Здоровая пульпа является биологическим барьером, препятствующим проникновению различных вредных факторов в периодонт. Она представляет собой рыхлую соединительную ткань, состоящую из основного (межклеточного) вещества, клеточных и волокнистых элементов, с включенными в них сосудами и нервами (рис. 6). Пульпа выполняет основные функции соединительной ткани: трофическую, защитную, пластическую. Защитная, или барьерная, функция осуществляется в пульпе клетками ретикулоэндотелиальной системы (гистиоцитами и др.). Основное вещество пульпы состоит из мукопротеина, гликопротеина и мукополисахаридов. Волокна пульпы представлены коллагеновыми и ретикулиновыми волокнами. В пульпе различают три клеточных слоя: периферический, содержащий специфические клетки — одонтобласты, субодонтобластический, где находится большое количество пульпоцитов звездчатой формы, и центральный, в котором располагаются фибробласты, гистиоциты, плазматические клетки, лимфоциты и моноциты. Гистиоциты (оседлые макрофаги) представляют собой клетки неправильной формы. При нарушении обмена в пульпе они могут активироваться и обрести черты истинных макрофагов, активно фагоцитирующих бактерии и инородные вещества. Плазмоциты имеют округлую или овальную форму.

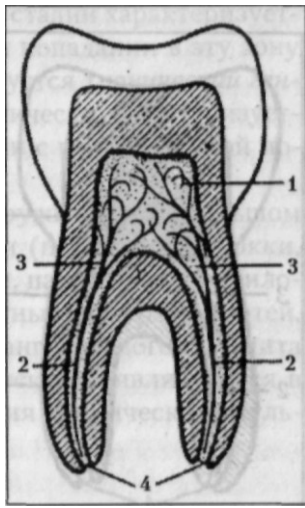


Рис. 6. Коронковая и корневая пульпа:

- 1 — коронковая пульпа;
- 2 — корневая пульпа;
- 3 — устья корневых каналов;
- 4 — отверстия верхушки корня.

Функция этих клеток — синтез иммуноглобулинов. Нейтрофилы и базофилы выполняют защитную функцию, участвуют в процессе фагоцитоза, уничтожая чужеродные объекты. В пульпе также содержится большое количество лимфоцитов. Фибробласты принимают участие в образовании фиброзной капсулы вокруг патологического очага, возникшего в пульпе.

Пластическая функция пульпы сочетается с защитной. Облитерация дентиновых трубочек, отложения третичного дентина (образуется при патологии) являются барьерами, ограждающими пульпу от действия внешних раздражителей и затрудняющими проникновение в нее бактерий.

Пульпит представляет собой воспалительный процесс, протекающий как в коронковой пульпе, так и во всей пульпе (рис. 7, 8).

Острый пульпит сначала носит очаговый характер и протекает как серозное воспаление. При остром серозном пульпите могут быть обнаружены зеленящие и негемолитические стрептококки. Обычно через 6—8 часов серозный характер воспаления переходит в гнойный. Этот переход в первую очередь наблюдается в зоне воспаления,

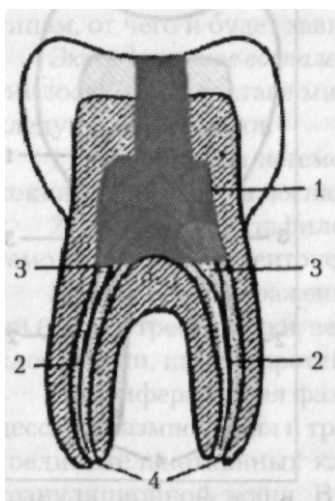


Рис. 7. Корешковый пульпит:

- 1 — коронковая пульпа;
- 2 — корневая пульпа;
- 3 — устья корневых каналов;
- 4 — отверстия верхушки корня.

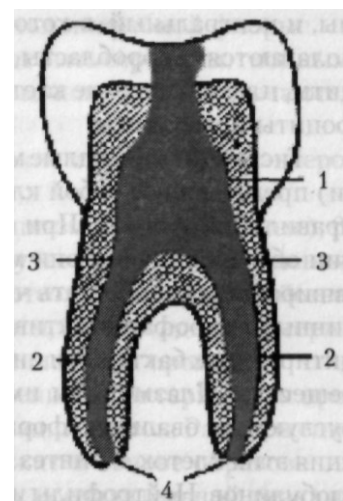


Рис. 8. Корневой пульпит:

- 1 — коронковая пульпа;
- 2 — корневая пульпа;
- 3 — устья корневых каналов;
- 4 — отверстия верхушки корня.

которая прилежит к *кариозной полости*. Здесь происходит интенсивная миграция лейкоцитов из сосудов. Накопление экссудата приводит к гипоксии, которая еще больше нарушает обмен веществ в пульпе, усиливая анаэробный гликолиз, следствием этого является ацидоз, способствующий угнетению фагоцитарной активности клеток пульпы, наблюдается распад пульпы в этом очаге, т.е. образуется абсцесс пульпы. Наступает состояние *острого диффузного пульпита*. При гнойном пульпите большое значение имеют золотистые стафилококки и β -гемолитические стрептококки.

Если абсцесс вскрывается в кариозную полость, то воспаление переходит в стадию *хронического воспаления*: острый пульпит переходит в хронический. Следовательно, прорыв гнояного экссудата в кариозную полость через разрушенный дентин (дренаж) создает условия для перехода острого воспаления в хроническое, которое в данной стадии характеризуется значительным некрозом ткани. При попадании в эту зону гнилостных микроорганизмов формируется *хронический гангренозный пульпит*, который морфологически характеризуется разрастанием грануляционной ткани с некротической полоской на ее поверхности.

В некротизированной пульпе обнаруживаются в большом количестве анаэробные представители (пептострептококки, бактероиды, спирохеты, актиномицеты, патогенные стафилококки), но могут выявляться и гнилостные бактерии (протей, клостридии). Исходом хронического гангренозного пульпита может быть гангрена пульпы, клинически проявляющаяся в виде *периодонтита*, а также обострения хронического пульпита.

5. Микробная флора при периодонтитах. Периодонт представляет собой сложное анатомическое образование соединительнотканного происхождения, расположенное между компактной пластинкой зубной ячейки и цементом корня зуба. На всем протяжении периодонт находится в непосредственной связи с костью челюсти, через апикальное отверстие — с пульпой зуба, а у краев ячейки — с десной и надкостницей челюсти. В среднем толщина периодонта равняется 0,20—0,25 мм, однако эта величина меняется с возрастом, развитием зуба, его функцией и, наконец, в результате патологического процесса. Ширина периодонтальной щели зубов человека различна в отдельных ее участках.

Периодонтит — воспаление тканей, расположенных в периодонтальной щели, куда микроорганизмы проникают через *отверстие вершины зуба* или *патологический десневой карман*. Иногда периодонтит является следствием воспаления пульпы зуба (пульпита), в результате которого развивается некроз. При этом микроорганизмы заполняют канал зуба и распространяются в периодонт через верхушечное отверстие корня. Острые гнойные периодонтиты, как правило, вызываются микробными ассоциациями, включающими стафилококки, стрептококки, грамположительные и грамотрицательные палочки, в том числе гнилостные бактерии.

В некоторых случаях характерной особенностью серозного периодонтита является резкое преобладание стрептококковой флоры над стафилококковой. В начальных стадиях воспаления обычно обнаруживаются зеленящие и негемолитические стрептококки. Если инфекция проникла через отверстие корневого канала, то определяется флора, характерная для гнойного и гангренозного пульпитов.

При остром гнойном верхушечном периодонтите наблюдается усиленный приток лейкоцитов. Формируются периваскулярные инфильтраты. В дальнейшем диффузный

лейкоцитарный инфильтрат пронизывает всю толщу периодонта. Образуются небольшие абсцессы, которые сливаются между собой. Таким образом, возникает гнойный очаг, в центре которого находятся бактерии, фагоцитирующие клетки и бесструктурная масса, образовавшаяся за счет гибели фагоцитов и тканей.

При переходе острого периодонтита в хронический главную роль играет стрептококковая анаэробная флора, т.е. пептострептококки. В апикальных гранулемах обнаруживаются актиномицеты, бактериоиды, спирохеты, вибрионы.

Таким образом, по мере развития патологического процесса в периодонте и смены формы заболевания (острый серозный верхушечный периодонтит, острый гнойный верхушечный периодонтит, хронический гранулематозный периодонтит) происходят изменения в микробных ассоциациях и/или замена одних бактерий другими. Распространение бактерий и их продуктов через апикальное отверстие индуцирует приток, активацию и координированное взаимодействие иммунокомпетентных клеток в пределах периапикальной области. Успешная мобилизация защитных механизмов в этой области может предупредить дальнейшее экстраапикальное распространение процесса, но в некоторых случаях процесс захватывает и соседние ткани. Продукты жизнедеятельности бактерий воздействуют на клетки, активизируется процесс выделения цитокинов, которые проявляют свои аутокринные и паракринные эффекты. Запускается аутоиммунный процесс, в результате чего могут поражаться нормальные ткани и формироваться хронический очаг воспаления, который может воздействовать и изменять функции даже отдаленных тканей и органов.

6. Одонтогенные воспалительные процессы (периостит, остеомиелит, абсцесс, флегмона). Протекают как острое, подострое или хроническое заболевание.

Острый гнойный периостит — смешанная инфекция. Воспаление надкостницы является наиболее частым осложнением периодонтита.

Исследование гноя при острых гнойных периоститах чаще всего обнаруживает микробные ассоциации, включающие стафилококки (золотистые, плазмоположительные) и β -гемолитические стрептококки, в некоторых случаях — грамположительные и грамотрицательные палочки, гнилостные бактерии.

При флегмонозном воспалении в ткань иногда проникают клостридии — возбудители анаэробной газовой инфекции, что в значительной степени отягощает течение болезни и ухудшает прогноз.

Одонтогенный остеомиелит челюсти — гнойно-некротический инфекционный воспалительный процесс в костной ткани челюстей. Источником инфекции являются возбудители предшествующих заболеваний твердых и мягких тканей зуба, а также тканей пародонта.

Остеомиелит возникает как результат проникновения в кость микрофлоры из очага периодонтита. Как и другие одонтогенные воспалительные заболевания, он является примером смешанной инфекции, причем ведущую роль играют стафилококки, значительно реже сочетание стафилококков и стрептококков.

При остеомиелите может выявляться микробная ассоциация, включающая стафилококки, стрептококки, грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, в том числе гнилостные бактерии. При тяжелых формах выявляются

анаэробные стрептококки и плазмоположительные стафилококки.

При остром остеомиелите челюсти гнойный процесс может через надкостницу распространяться на прилегающую клетчатку, вызывая околочелюстной абсцесс или флегмону.

Под **абсцессом** понимают ограниченный гнойный очаг, являющийся результатом гнойного расплавления участка клетчатки.

Одонтогенные абсцессы вызываются микробными ассоциациями, в составе которых преобладают стафилококки, стрептококки, грамположительные и грамотрицательные палочки. Ведущими возбудителями считают стафилококки, резистентные к антибиотикам. Определение родового и видового состава палочковидной флоры при бактериологических исследованиях иногда бывает затруднительным.

Флегмоной (целлюлитом) называют острое разлитое гнойное воспаление клетчатки. В отличие от ограниченного гнойника — абсцесса — флегмона склонна к распространению. При флегмонах выделяются β -гемолитические стрептококки, затем могут присоединяться клостридии, бактериоды.

МИКРОФЛОРА ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПАРОДОНТА. ПАРОДОНТОПАТОГЕННЫЕ ВИДЫ МИКРОБОВ

1. Заболевания пародонта: гингивит, пародонтит, периодонтит.
2. Микрофлора как фактор возникновения заболеваний пародонта.
3. Динамика микрофлоры при заболеваниях пародонта.
4. Изменения иммунитета при пародонтите.

1. Заболевания пародонта: гингивит, пародонтит, периодонтит. Пародонт представляет собой комплекс тканей, имеющих генетическую и функциональную общность. В него входят периодонт, кость альвеолы, десна с надкостницей, **ткани** зуба.

Заболевания пародонта — общий термин, употребляющийся для обозначения воспалительных заболеваний вспомогательных тканей зуба.

Клиническими формами заболеваний пародонта являются гингивит, пародонтит, периодонтит.

Гингивит определяется как воспаление тканей десны, обусловленное неблагоприятным воздействием местных и общих факторов и протекающее без нарушения целостности зубодесневого прикрепления. При периодонтите происходит деструкция соединительных тканей, скрепляющих и связывающих кость альвеол.

В основе различных клинических проявлений поражения пародонта лежит дистрофия (деструкция) тканей пародонта, ведущая к постепенной резорбции альвеолы, образованию зубодесневых карманов, гноетечению из них и в конечном итоге к элиминации зубов (рис. 9). Развитие воспалительных изменений в пародонте объясняют влиянием зубной бляшки. Она содержит большое количество микроорганизмов: от 100 до 300 млн. в 1 мг зубного налета.

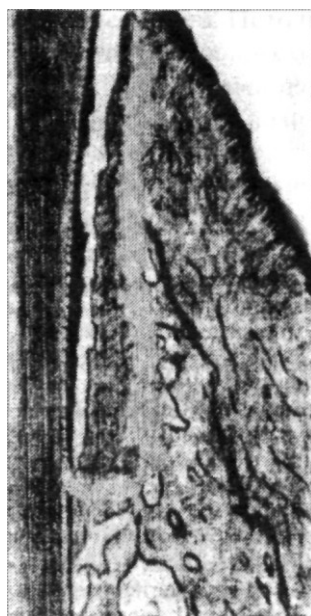


Рис. 9. Пародонтальный карман.

Индукция и прогрессирующее разрушение тканей пародонта — сложный процесс, включающий накопление бляшек, действие бактериальных компонентов и воспалительный ответ хозяина. Хотя бактерии редко инвазируют ткани, они могут выделять соединения, которые проникают в десну и вызывают деструкцию ткани прямо (действием энзимов или токсинов) или опосредованно, через индукцию воспалительного процесса. Ответ хозяина в виде воспаления на бактериальные антигены является и защитным и разрушительным при болезнях пародонта. Повреждения тканей могут возникать при освобождении лизосомальных ферментов фагоцитами и при продукции цитокинов, которые стимулируют клетки соединительной ткани к выделению протеаз (включая коллагеназы), или цитокинов, которые активируют резорбцию кости.

2. Микрофлора как фактор возникновения заболеваний пародонта. Среди бактерий, постоянно выделяемых из зубодесневых карманов и имеющих факторы патогенности, обычны грамотрицательные палочки *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Actinobacillus* и другие. Показано, что *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, выделяемые из зубодесневых карманов, увеличивают деструкцию альвеолярных костей. В здоровой десневой щели эти микроорганизмы не определяются или находятся в очень малых количествах. Однако при отсутствии или плохой гигиене полости рта происходит накопление бляшек вокруг края десны (поддесневые бляшки), что приводит к воспалению (гингивиту) и к увеличению количества жидкости на дне десневой щели. Вот эта жидкость и обеспечивает питательными веществами бактерии, что способствует росту облигатных анаэробов, неспорообразующих грамотрицательных бактерий, особенно при увеличении размеров десневой щели и формировании зубодесневых карманов.

3. Динамика микрофлоры при заболеваниях пародонта.

Отмечается определенная смена микробного пейзажа от здоровой десны (десневой щели) и гингивита до возникновения заболеваний пародонта, формирования зубодесневого кармана.

В здоровой десневой щели общее число микроорганизмов невелико и преобладают факультативные грамположительные бактерии. При гингивите число бактерий в 10—20 раз выше, чем в норме. Доминируют факультативные грамположительные микробы, но увеличивается и доля облигатных грамотрицательных анаэробов. Микрофлора становится более разнообразной, хотя неясно, является ли гингивит важным в развитии и более тяжелом течении пародонтита. Впрочем, некоторые ВИДЫ микроорганизмов, которые преобладают при пародонтите, обнаруживаются в небольшом количестве и при гингивите.

При хроническом пародонтите взрослых (наиболее частая форма заболевания) микрофлора крайне разнообразна и может состоять из более чем 150 разных видов, среди которых много облигатных анаэробных грамотрицательных палочек (бактероидов) и спирохет.

Микрофлора в патологических зубодесневых карманах различается по сложности как у одного больного, так и у разных больных. Микробная флора десневого кармана весьма разнообразна и также зависит от формы проявления заболевания: преимущественно атрофической, воспалительно-дистрофической, с выраженным гноетечением и без него.

Вначале преобладает факультативно-анаэробная и анаэробная кокковая флора —

стрептококки, энтерококки, нейссерии. Позднее эту флору вытесняют более строгие анаэробы: пептострептококки, вейллонеллы, бактероиды, актиномицеты.

Преобладающими видами являются: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetem-comitans*, *Treponema denticola*, *Bacteroides forsythus*.

Хронический пародонтит, по-видимому, есть итог микробной активации смеси микроорганизмов, особенно облигатно-анаэробных грамотрицательных бактерий. Предрасполагающими условиями являются гормональные сдвиги и депрессия иммунной системы.

Ряд бактериальных факторов, таких как коагрегация, продукция антибактериальных веществ, разнообразие в микробиоценозах, дисбаланс в экосистеме бляшки, может привести к развитию заболеваний полости рта.

Экологические гипотезы возникновения бляшки частично объясняют роль микроорганизмов в заболеваниях пародонта. В здоровой десневой щели вероятные патогены пародонта, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и спирохеты, не определяются или обнаруживаются в очень малых количествах. При отсутствии оральной гигиены накопление бляшек может привести к воспалению и к увеличению объема жидкости на дне десневой щели. Эта жидкость может обеспечивать питательными веществами бактерии и улучшать рост прихотливых неспорообразующих анаэробных грамотрицательных бактерий, причастных к разрушению пародонта. рН среды действует на микроорганизмы и их ферменты непосредственно. рН в десневой щели является щелочным (7,5—8,5). Эти значения рН также могут способствовать селективной колонизации десневых щелей и зубодесневых карманов бактериями, которые вызывают заболевание пародонта. Изменяется и ОВП, приобретая отрицательные значения, что приводит к преимущественному размножению облигатных анаэробов.

Коагрегация различных бактериальных видов также играет определенную роль в возникновении болезней пародонта. Коагрегация лучше выражена у представителей разных родов (так, *F.nucleatum* коагрегируется с *Porphyromonas gingivalis*, *H.parainfluenzae* с *Treponema* spp.).

4. Изменения иммунитета при пародонтите. Постоянное нахождение микроорганизмов в десневых карманах может формировать состояние сенсибилизации и влиять на иммунологическую реактивность организма.

Начальные формы пародонтита характеризуются нестойкими изменениями неспецифической резистентности организма (уровней комплемента, лизоцима, лизоцинов, острофазных белков), а также лизоцима слюны. В работах 80-х годов отмечалось повышение титров антител к антигенам нормальной десны и бактериям зубодесневых карманов. Но эти работы не дали существенного объяснения патогенетическим процессам при пародонтите и не смогли указать на принципиальные изменения в иммунной системе.

При исследовании содержимого десневого кармана у больных пародонтитом выявлены IgG, IgA, IgM, C3- и C5-фракции комплемента, а также отмечена обильная инфильтрация плазматическими клетками и лимфоцитами тканей десны. Все это позволяет предположить, что многие реакции антиген — антитело и проявления клеточного иммунитета происходят в измененных тканях пародонта, а не в полости рта. В

исследованиях, проведенных в последнее время, достоверно установлено участие Т-клеточного иммунитета в генезе поражений тканей пародонта. По-видимому, при этой патологии наблюдается повышение чувствительности к продуктам жизнедеятельности бактерий, и самое главное, под влиянием изменений и разрушения собственных тканей происходит неспецифическая интоксикация, так как продукты деградации бактерий (эндотоксины) и токсические продукты разрушенных собственных тканей работают как суперантигены, вызывая неспецифическую активацию иммунокомпетентных клеток. Патогенетические и иммунологические аспекты поражения тканей пародонта в настоящее время интенсивно изучаются.

МИКРОБНАЯ ФЛОРА ПОЛОСТИ РТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

1. «Входные ворота» инфекции при воспалительных процессах челюстно-лицевой области. 2. Роль микрофлоры в возникновении острого воспаления челюстно-лицевой области. Кокковая группа и облигатные анаэробные бактерии. 3. Полимикробность флоры, влияние ее на клиническую картину. 4. Фурункулы и карбункулы лица. Патогенетические аспекты септико-метастатических осложнений. Факторы патогенности *S.aureus*.

1. «Входные ворота» инфекции при воспалительных процессах челюстно-лицевой области. Воспалительные процессы в челюстно-лицевой области являются инфекционными, то есть в их возникновении, развитии и течении большая роль принадлежит микробной флоре. И тогда, когда повреждение тканей вызвано механическими, физическими или химическими факторами, они всегда оказываются в большей или меньшей степени обсеменены микроорганизмами, которые проникают в зону повреждения со слизистых оболочек, кожи или даже из внешней среды.

В зависимости от локализации «входных ворот» для микроорганизмов различают одонтогенные, стоматогенные, тонзиллогенные, риногенные, отогенные, дерматогенные острые и хронические воспалительные процессы челюстно-лицевой области. В большинстве случаев воспалительные процессы являются одонтогенными, т.е. микроорганизмы попадают в ткань через частично или полностью некротизированную пульпу зуба либо через патологические пародонтальные карманы (см. лекции 7 и 8).

2. Роль микрофлоры в возникновении острого воспаления челюстно-лицевой области. Кокковая группа и облигатные анаэробные бактерии. Длительное время в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области ведущая роль отводилась пиогенной аэробной и факультативно-анаэробной условно-патогенной микрофлоре (стафилококкам, стрептококкам и грамотрицательным бактериям). Приоритетная роль стрепто-стафилококковой инфекции была связана с тем, что только эти бактерии выделялись в исследуемом материале (экссудат, биоптат, гнойное отделяемое), взятом из гнойного очага.

В последние годы в связи с развитием техники, методов и средств микробиологической диагностики произошли изменения во взглядах на видовой состав микрофлоры воспалительных очагов челюстно-лицевой области. Анаэробное культивирование позволило выявить, что определяющим в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний является участие бактериальных ассоциаций с облигатными анаэробными неспорообразующими видами микроорганизмов. На их долю приходится 65—67% выделяемых штаммов.

Несомненно, присутствие в ране стафилококковой и стрептококковой микрофлоры имеет большое значение, но без учета выделения анаэробов искажаются результаты диагностики. С этим было связано большое количество ранее обнаруживаемых так называемых стерильных посевов, когда в исследуемом материале, взятом из гнойной раны, не выявлялись микроорганизмы.

Облигатные анаэробные бактерии представлены двумя основными группами:

- 1) спорообразующие (кlostридиальные);
- 2) неспорообразующие (некlostридиальные).

Как известно, в обычных условиях анаэробы являются представителями нормальной микрофлоры полости рта. Их обнаруживают на слизистых оболочках, в зубном налете значительно чаще, чем аэробы. Отношение облигатных анаэробов к аэробам и факультативным анаэробам составляет 10:1.

Среди неспорообразующих анаэробов клинически наиболее значимыми являются бактероиды. Они высеваются более чем в 50% случаев гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области.

Заболевания, вызываемые бактероидами, носят эндогенный характер: это типичные микстинфекции. К их развитию предрасполагают следующие факторы:

- 1) нарушение целостности кожных покровов и слизистых оболочек;
- 2) травмы;
- 3) хирургические вмешательства;
- 4) некротические процессы в тканях и наличие в них инородных тел.

Патогенность бактероидов может быть объяснена наличием большого количества факторов болезнетворное™, выявленных у этой группы микроорганизмов. К ним относятся:

- 1) токсины (эндотоксин, гемолизин, лейкоцидин);
- 2) ферменты агрессии (коллагеназа, нейраминидаза, дезоксирибонуклеаза, гепариназа, фибринолизин);
- 3) поверхностные структуры (пили, капсула);
- 4) метаболиты (летучие жирные кислоты, длинноцепочечные жирные кислоты).

Кроме того, многие неспорообразующие анаэробы имеют каталазу, пероксидазу, что способствует устойчивости бактерий в среде.

Среди факторов патогенности, по-видимому, протеолитическая активность является одним из наиболее важных факторов, участвующих в патогенезе поражений. Бактероиды разрушают некоторые искусственные субстраты и большое количество природных белков, например противовоспалительные белки — α -2-макроглобулин, α -1-антитрипсин, факторы комплемента C3 и C5, иммуноглобулины. Наиболее выражены протеолитические свойства у *Porphyromonas gingivalis*, на второе место, по-видимому, следует поставить *Porphyromonas endodontalis*. *P. gingivalis* связывает и разрушает фибриноген, секретирует коллагеназу, участвующую в повреждении дентина и других тканей, а также агглютинирует эритроциты (дифференциальный признак). Липополисахарид (ЛПС) *P. gingivalis* активен в резорбции костей (in vitro) и способен к стимуляции продукции интерлейкина-1 моноцитами человека.

Патогенез поражений *Prevotella melaninogenica* во многом обусловлен эндотоксином, активность которого превышает действие липополисахарида бактероидов. Он также выделяет фосфолипазу А, нарушающую целостность мембран эпителиальных клеток, что вызывает их гибель.

Некоторые бактероиды (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*) разрушают иммуноглобулин А. Кроме того, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* и некоторые другие виды разрушают IgG и IgM, компоненты комплемента C3 и C5, играющие важную роль в реакциях опсонизации, фагоцитозе.

Бактероиды способны усиливать экссудацию в полости, подавлять рост других микроорганизмов.

Определенные виды бактериоидов играют разную роль при возникновении инфекций полости рта. *Porphyromonas gingivalis* выявляются при тяжелых формах пародонтита как у взрослых, так и у детей, также связаны с разрушающими процессами при периодонтитах. *Prevotella intermedia*, видимо, менее специфичны, так как обнаруживаются при гингивитах, периодонтитах, пульпарных инфекциях и при одонтогенных абсцессах. *Porphyromonas endodontalis* связаны с пульпарными инфекциями и одонтогенными абсцессами пульпарного происхождения.

Из рода *Fusobacterium* наибольшее значение имеют *F. nucleatum* и *F. necrophorum*. Из факторов патогенности у этих бактерий обнаружены фосфолипаза А и лейкоцидин. При возникновении поражений лейкоцидин проявляет цитотоксическое действие на различные клетки. Фосфолипаза облегчает инвазию бактерий в глубокие ткани.

Сложности бактериологического выделения чистых культур бактериоидов в норме и при различной патологии ротовой полости не позволяют говорить о конкретном возбудителе при определенном заболевании. Но существуют признаки того, что пародонтопатогенные бактериоиды присутствуют только у людей, имеющих симптомы заболевания пародонта, и отсутствуют на слизистых людей без такого расстройства.

3. Полимикробность флоры, влияние ее на клиническую картину. Многочисленные исследования микрофлоры одонтогенных абсцессов и флегмон показали ее полимикробный характер в 68—90% случаев. Анаэробы обнаруживались в 28—100% посевов, а смешанная анаэробно-аэробная флора гнойных очагов наблюдалась в 52—68% клинических образцов. Анаэробно-аэробные ассоциации наиболее часто состояли из 3—4 видов.

Находясь в смешанных культурах, бактерии вступают в *антагонистические и синергические отношения*. Этим объясняют существенное утяжеление клинической картины заболевания при смешанных анаэробно-аэробных инфекциях. Например, отмечено, что *Fusobacterium nucleatum* проявляет слабую патогенность в монокультуре. Синергическое действие сопутствующих микробов увеличивает патогенность этих бактерий.

Гнойно-воспалительные процессы, протекающие с участием ассоциаций, состоящих из пептококков и пептострептококков, протекают более тяжело и являются более обширными, чем поражения, вызванные монокультурой анаэробных грамположительных кокков.

Тенденция к увеличению числа атипичных по своему течению гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области, учащению тяжелых случаев, протекающих молниеносно с выраженной интоксикацией и обнаруживающих склонность к распространению и хронизации, а также рост числа общих и местных осложнений, как правило, связываются с появлением антибиотикорезистентных форм бактерий, а также с существенными изменениями характера возбудителей гнойных воспалительных процессов. При анализе результатов бактериологических исследований показаны вытеснение негемолитического стрептококка стафилококками, возрастание роли представителей облигатной неспорообразующей анаэробной микрофлоры.

В сложной цепи взаимоотношений макроорганизм—микроорганизм всегда существуют двусторонние взаимодополняющие связи. Поэтому изучение только роли макро- или микроорганизмов неизбежно приводит к ошибкам в трактовке этиологии и патогенеза воспалительного процесса, особенно в такой сложной области, как челюстно-лицевая.

Вероятно, развитие тяжелых гнойно-воспалительных процессов с некрозами и склонностью к распространению зависит не только и не столько от видового и количественного состава микрофлоры, сколько от нарушений факторов неспецифической резистентности и специфического (иммунного) ответа макроорганизма, особенно если изменениями затронута и сложная система местного иммунитета ротовой полости.

4. Фурункулы и карбункулы лица. Патогенетические аспекты септико-метастатических осложнений. Факторы патогенности *S.aureus*. Из всех воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области флегмоны и абсцессы являются наиболее обширными процессами по площади поражения мягкотканых структур. Однако частота септико-метастатических, опасных для жизни осложнений на фоне течения фурункулов и карбункулов лица значительно превосходит таковую при флегмонах (за последнее время она возросла в 2—2,5 раза).

Возбудителями фурункулов и карбункулов в подавляющем большинстве (95%) случаев являются патогенные стафилококки в виде монокультуры, а в 5% наблюдений — ассоциации стафилококков и других микроорганизмов. Но результаты бактериологических исследований, опубликованные в последние годы, дают основания считать, что весьма часто в очаге воспаления присутствует анаэробная микрофлора, которая если и не вызывает заболевания, то по крайней мере влияет на его течение.

На неповрежденной коже и ее придатках постоянно имеются непатогенные стафилококки, встречаются и патогенные штаммы (*S.aureus*), но клинически они себя не проявляют, входя в состав нормального микробиоценоза. Выделяемый сальными железами кожи секрет, содержащий свободные жирные кислоты, а также пот обладают антибактериальными свойствами. Защитная функция кожи зависит и от общего состояния организма. При снижении естественной резистентности организма риск возникновения стафилококковых поражений резко возрастает.

Именно на коже, ее придатках возникают первичные очаги инфекции, которые развиваются по типу пиогенных инвазий. Здесь следует остановиться на факторах патогенности стафилококка, которые определяют развитие острого гнойного воспаления в виде ограниченного очага. Также для понимания причины «агрессивного» течения фурункулов и карбункулов лица с развитием септико-метастатических осложнений необходимо четко представлять себе анатомо-топографические особенности этой области.

Стафилококки колонизируют практически все участки кожи и это создает основу для ее пиогенных инвазий. *S.aureus* может проникать не только через поврежденную кожу (микротравмы, царапины, ссадины), но способен поражать и неповрежденную кожу, проникая через устья волосяных фолликулов или протоки потовых желез. Основным свойством, позволяющим золотистому стафилококку проникать в волосяные фолликулы, сальные и потовые железы, является выраженная липазная активность, за счет которой стафилококк разрушает салную пробку в волосяном мешочке; кроме того, он устойчив к высоким концентрациям хлорида натрия и жирным кислотам, что обеспечивает его

выживание и размножение в секретах потовых и сальных желез.

Максимальное количество сальных и потовых желез располагается в области верхней губы и подбородка, где они залегают глубоко в подкожной клетчатке, почти у самой фасции. Это обстоятельство объясняет, почему фурункулы и карбункулы в этих отделах лица осложняются разлитыми флегмонами. Кожа лица отличается богатой васкуляризацией, густой венозной сетью. Хотя стенки вен довольно толсты и достаточно резистентны к механическим повреждениям, считается, что они весьма склонны к образованию тромбов и затем (при инфицировании) — к гнойному распаду последних с образованием метастазов.

Таким образом, причиной септикопиемии служит фрагментация инфицированных тромбов протеолитическими ферментами гноя (основу которого представляют нейтрофилы и бактерии), создающая опасность эмболии. Внутри микротромбов бактерии неуязвимы для бактерицидных факторов крови и вместе с ними оседают в сосудистом русле, получая возможность для продолжения септического процесса.

Наиболее опасными в прогностическом отношении считаются фурункулы и карбункулы, располагающиеся в области верхней губы, углов рта, подглазничной и периорбитальной областях (область «опасного треугольника» — рис. 10). Это связано с тем, что пиогенная мембрана, окружающая фурункулы и карбункулы, имеет ячеистое строение, а не представляет сплошной «вал», как при абсцессах. Поэтому выдавливание гнойников может повлечь за собой развитие опасных для жизни осложнений. Область «опасного треугольника» нельзя травмировать, тем более выдавливать нарывы, провоцируя проталкивание гнойного содержимого в кровеносное русло (цит. по: А.Н. Маянский. Микробиология для врачей. Н. Новгород: изд-во НГМА, 1999).

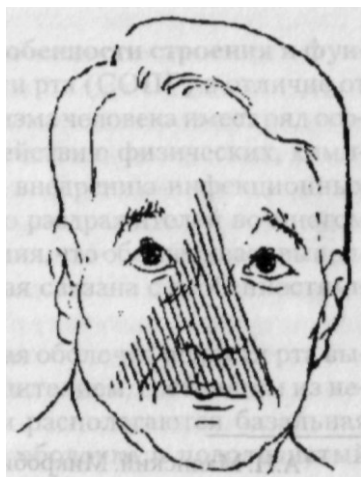


Рис. 10. Зона «опасного треугольника» при стафилококковых пиодермиях (по Маянскому А.Н., 1999)

К факторам патогенности *S.aureus*, играющим важную роль при возникновении стафилококковой инвазии, относится фермент плазмокоагулаза, который

свертывает плазму, в результате чего образуется фибрин, создающий вокруг возбудителя подобие капсулы («псевдокапсулу»), повышая устойчивость к фагоцитозу и бактерицидным факторам сыворотки крови. Выделяемые стафилококком гемолизины повреждают многие клетки, особенно фагоциты. Лейкоцидины, секретируемые бактериями, повышают проницаемость плазматической мембраны для ионов кальция, что в конечном счете ведет к гибели клеток (нейтрофилов). ДНКаза, продуцируемая стафилококком, разжижает гнойное содержимое, способствуя распространению возбудителя. Белок А, который выделяют стафилококки, неспецифически связывает иммуноглобулины (IgG), понижая опсонофагоцитарную защиту. Все эти факторы патогенности, включая и другие (фибринолизин, гиалуронидаза) способствуют распространению инфекции и возникновению гнойно-метастатических очагов.

МИКРОБНАЯ ФЛОРА ПРИ ВОСПАЛЕНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

1. Слизистая полости рта, особенности строения и функций. 2. Особенности действия раздражителей на слизистую ротовой полости. 3. Патогенетические аспекты формирования гнойного воспалительного очага. 4. Локализация воспалительного процесса на слизистой полости рта. 5. Поражения слизистой ротовой полости, вызванные специфическим возбудителем. 6. Неспецифические (эндогенные) поражения слизистой полости рта. 7. Стафилококковые и стрептококковые поражения слизистой ротовой полости. 8. Гонококковый стоматит. 9. Фузоспирохетоз Венсана.

1. Слизистая полости рта, особенности строения и функций. Слизистая оболочка полости рта (СОПР) в отличие от других слизистых оболочек организма человека имеет ряд особенностей. Она устойчива к воздействию физических, химических раздражителей, а также к внедрению инфекционных агентов. Устойчивость к действию раздражителей во многом определяется целостностью эпителия, что обеспечивает выполнение барьерной функции, которая связана с особенностями структуры и функции СОПР.

На всем протяжении слизистая оболочка полости рта выстлана многослойным плоским эпителием, состоящим из нескольких слоев клеток. Под ним располагаются базальная мембрана, собственно слизистая оболочка и подслизистый слой. Эпителий непосредственно обращен в полость рта и вследствие сдвигания верхнего слоя подвергается постоянному обновлению. Регенерация в СОПР протекает достаточно активно как со стороны эпителия, так и со стороны соединительнотканной основы. Выполнение барьерной функции обеспечивается наличием участков ороговения в зонах, где отмечается наибольшая механическая нагрузка (твердое небо, язык, десны). СОПР обладает высокими защитными и регенераторными способностями, поэтому слабые механические и физические воздействия, которым она подвергается во время приема пищи, не оказывают на нее существенного влияния. Слизистая оболочка, эпителиоциты и их рецепторы выставляют первую линию защиты от внедрения чужеродных агентов и определяют состояние здоровья человека.

2. Особенности действия раздражителей на слизистую ротовой полости. Патологические изменения в слизистой оболочке происходят под влиянием внешних раздражителей сравнительно большой силы — механических, физических (термических и лучевых), химических. Особенностью полости рта является то, что любое длительное травмирование слизистой оболочки сопровождается ее инфицированием.

3. Патогенетические аспекты формирования гнойного воспалительного очага. При длительном воздействии травмирующего фактора задерживается самоочищение ротовой полости, изменяются условия в микробиоценозах различных участков, что приводит к изменению установившегося микробного равновесия. Если травмирующий фактор имеет характер длительного воздействия, то запускается и поддерживается механизм катарального воспаления. При участии бактериальной флоры процесс может перейти в гнойный.

Механизмы, ответственные за приток лейкоцитов к месту инфекции, запускаются в основном самими бактериями. Действительно, после адгезии к слизистой оболочке они

вырабатывают нейтрофильные хемоаттрактанты. Тем не менее, существуют доказательства, что эпителиоциты также играют важную роль в воспалительной реакции. Эти эпителиальные клетки могут вызывать, распространять и модулировать начинающееся воспаление, генерируя некоторые цитокины, такие как интерлейкин-6, интерлейкин-8, TNF α . Эти цитокины могут играть роль в активации и миграции фагоцитов (нейтрофилов) к месту воспаления в эпителии, в результате чего формируется очаг острого гнойного воспаления. Предрасполагающей причиной может быть длительная травма слизистой оболочки острыми краями зубов, некачественно изготовленными протезами, нависающими краями пломб, искусственными коронками, любой ортопедической и ортодонтической конструкцией.

4. Локализация воспалительного процесса на слизистой полости рта. В зависимости от локализации воспалительного процесса поражение слизистой оболочки полости рта имеет различные названия: стоматит (слизистая щек), глоссит (язык), гингивит (десна), хейлит (слизистая губы). Чаще встречаются гингивиты и стоматогингивиты или, как их называют, стоматиты.

По клиническому течению различают стоматиты острые и хронические, поверхностные и глубокие. Большая их часть не имеет специфического возбудителя, однако существуют и специфические стоматиты, когда возбудителями являются определенные микроорганизмы.

Воспалительные процессы в полости рта, не имеющие специфического возбудителя, являются *эндогенной* инфекцией, вызываемой не только резидентной флорой полости рта, но и аллохтонной флорой.

Возникновение аутоинфекции возможно в результате резкого ослабления барьерных функций СОПР (барьера колонизационной резистентности). Такое состояние возникает в результате различных дистрофических процессов, инфекционного заболевания и ряда других болезней, а также при непосредственном воздействии (ожоги, механические травмы, протезы, острый край зуба, химическое, лекарственное раздражение).

5. Поражения слизистой ротовой полости, вызванные специфическим возбудителем. Необходимо помнить об изменениях на слизистой оболочке рта при острых и хронических инфекционных заболеваниях (корь, скарлатина, ветряная оспа, туберкулез).

Возникают поражения на слизистой рта и при других заболеваниях. К ним относятся:

- 1) вирусные инфекции (герпетический стоматит, проявления при опоясывающем герпесе (опоясывающий лишай) и других вирусных инфекциях);
- 2) бактериальные инфекции (стрептококковый стоматит, стафилококковая гранулема);
- 3) венерические заболевания (проявления сифилиса, гонорейный стоматит);
- 4) микозы (кандидоз, актиномикоз).

6. Неспецифические (эндогенные) поражения слизистой полости рта. При поверхностных стоматитах, не имеющих специфического возбудителя, протекающих по типу катарального или пролиферативного воспаления, отмечается увеличение количества аэробной кокковой флоры (стафилококки, нейссерии), а также аэробных палочек (дифтероиды).

Глубокие стоматиты характеризуются язвенно-некротическими проявлениями на

поверхности слизистой ротовой полости. При язвенно-некротических стоматитах преобладает анаэробная флора, преимущественно бактероиды и спирохеты, вследствие чего эти поражения получили название «фузоспирохетозы». Однако при бактериологическом исследовании часто выявляется присутствие других микроорганизмов — в основном представителей анаэробной микрофлоры (вейллонеллы, пептострептококки, вибрионы, актиномицеты). К фузоспирохетозам относят язвенно-некротическую ангину Венсана.

7. Стафилококковые и стрептококковые поражения слизистой ротовой полости. СОПР достаточно устойчива к стафилококкам и другим микроорганизмам. Однако при наличии микротравм создаются условия для проникновения присутствующих в полости рта бактерий в глубже лежащие ткани. При достаточной вирулентности микроба-возбудителя и сниженной резистентности макроорганизма создаются условия для развития гнойного воспалительного процесса, который может протекать в различных клинических формах: гингивостоматит, заеда, хронические трещины губ, хроническая язвенная гранулема, гнойнички, язвы. При всех этих формах сначала появляются эрозии с гнойным отделяемым, затем в более тяжелых случаях могут формироваться язвы с серозным или гнойным отделяемым.

Большую часть болезней стрептококковой этиологии у человека вызывает *S.pyogenes* (группа А). Этот вид стрептококков может вызывать инвазии (типичное проявление — ангина) и специфические интоксикации (скарлатина). К заболеваниям, которые вызывает пиогенный стрептококк, также относятся рожа, ревматизм, острый гломерулонефрит, острые гнойные заболевания кожи и подкожной клетчатки (целлюлит), гнойные осложнения различной локализации и септицемия. Стрептококки группы В (*S.agalactiae*) могут вызывать эрозивный стоматит.

Наличие пиогенного стрептококка в полости рта, на миндалинах может явиться причиной упомянутых выше стрептококковых инфекций у лиц со сниженной естественной резистентностью, при воздействии на организм экстремальных факторов, связанных с переохлаждением, оперативными вмешательствами.

«Входными воротами» для стрептококков могут служить микротравмы. Они (как и стафилококки) являются частой причиной пиодермии. Последние локализуются на коже (в том числе на коже губ), иногда на СОПР, красной кайме губ, в углах рта.

Смешанная инфекция является причиной развития импетиго, при котором вначале обнаруживаются стрептококки, а затем стафилококки. При этом гнойничковый процесс развивается на коже лица, красной кайме губ и далее может распространяться на СОПР. Заболевание чаще встречается у детей.

Стрептококки вызывают заеды, преимущественно у детей и пожилых людей, пользующихся съемными протезами. У детей возникновению заболевания способствует постоянная мацерация углов рта слюной, а при использовании протезов у пожилых лиц — изменение (снижение) прикуса и образование глубокой складки в углах рта. В обоих случаях создаются «входные ворота» для стрептококков в виде эрозии в углу рта, которая превращается в кровоточащую рану, покрывающуюся кровянисто-гнойной коркой.

8. Гонококковый стоматит. Необходимо помнить о поражении СОПР при венерическом заболевании — гонорее. В настоящее время пересмотрен взгляд, согласно которому гонококки могут поражать только слизистую мочеполювых путей. За счет пилей,

которые относятся к факторам патогенное™, гонококки обладают высокой адгезивной способностью, особенно выраженной в отношении эпителиальных клеток мочевого тракта, конъюнктивы глаза и полости рта. Кроме пилей, содержащих белки, соединяющиеся с сialiрированными рецепторами эпителиоцитов, большое значение в патогенезе имеют белки внешней мембраны гонококка — pI и pII. Показано, что они усиливают адгезивную способность гонококка, внутриклеточную инвазию, антифагоцитарную активность. После закрепления на эпителиоцитах гонококки проникают в эпителиальные клетки, инвазируются в субэпителиальную ткань и вызывают гнойный воспалительный процесс, который в зависимости от локализации называется гонорейным уретритом, бленнореей и гонококковым стоматитом.

Обычный путь заражения — половой. Гонококковый стоматит возникает и при орально-генитальных контактах. Он проявляется гиперемией, отеком слизистой оболочки полости рта, небольшими эрозиями с вязким слизисто-гнойным отделяемым.

У новорожденных, родившихся от матерей, больных гонореей, наряду с бленнореей может возникнуть гонорейный стоматит, для профилактики которого рот новорожденных сразу же после рождения обрабатывают 2% раствором азотнокислого серебра.

9. Фузоспирохетоз Венсана. Данное заболевание является смешанной инфекцией (микстинфекцией), вызванной двумя возбудителями — представителями аутохтонной микрофлоры полости рта — фузобактериями (род *Fusobacterium*), которые относятся к семейству *Bacteroidaceae*, и боррелиями (род *Borrelia*), принадлежащими к семейству *Spirochaetaceae*.

Местные проявления наблюдаются чаще всего при снижении естественной резистентности организма. Болезнь возникает при ослаблении защитных сил организма человека (переохлаждение, различные стрессовые состояния, гиповитаминозы, недостаточность секретиции sIgA на слизистой рта). Для возникновения заболевания необходим симбиоз двух микроорганизмов, которые входят в состав нормального микробиоценоза. При совместном вегетировании и размножении на слизистой зева *Borrelia Vincentii* и *Fusobacterium nucleatum* возникает воспалительный процесс, для которого характерно образование пленчато-язвенных поражений, распространяющихся на слизистую оболочку щек, десен и глотки.

Несмотря на то что заболевание чаще регистрируется у истощенных лиц, оно также может возникнуть как осложнение гингивита и кариеса. Развитие заболевания часто провоцируется герпетической инфекцией (проявления наблюдаются при инфекционном мононуклеозе), стимулирующей возникновение бактериального симбиоза.

Для исследования у больного забирается материал (налет, пленки со слизистой зева, десен и щек), готовится мазок на стекле (окраска по методу Романовского—Гимзы) и микроскопируется. Диагноз язвенно-некротической ангины Венсана ставится только при микроскопическом исследовании.

АКТИНОМИЦЕТЫ ПОЛОСТИ РТА. РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

1. Общие сведения. 2. Факторы патогенности актиномицетов. 3. Актиномикоз: причины появления, локализация. 4. Патогенез актиномикоза. 5. Клиника и диагностика актиномикоза.

1. Общие сведения. Актиномицеты принадлежат к семейству Actinomycetaceae и представляют собой гетерогенную группу нитчатых бактерий. На русский язык слово actinomyses переводится как «лучистый грибок» в связи с морфологической формой, которая наблюдается в пораженных тканях при актиномикозе. Они принадлежат к бактериям (прокариотам) и никакого отношения к грибам (эукариотам) не имеют.

Актиномицеты имеют вид грамположительных ветвящихся микроорганизмов с тенденцией к фрагментации, иногда могут выявляться грамотрицательно окрашенные фрагменты. Мицелий у актиномицетов ветвистый, ветви развиваются из небольших филаментов, которые затем вытягиваются в короткую нить с боковыми ответвлениями. Поперечные перегородки обычно не обнаруживаются, т.е. мицелий у них настоящий, несептированный. Актиномицеты неподвижны.

Существуют низшие и высшие актиномицеты. Низшие (проактиномицеты) размножаются фрагментацией мицелия, иногда почкованием. Вегетируют в ротовой полости, кишечнике.

В природных условиях, особенно в почве, широко распространены высшие актиномицеты (эуактиномицеты). Они являются сапрофитами, размножаются спорами. Патологии у человека не вызывают. Эуактиномицеты являются продуцентами антибиотиков (80% всех антибиотиков синтезируются актиномицетами рода *Streptomyces*).

Актиномицеты (проактиномицеты), находящиеся в биоценозе ротовой полости, являются строгими анаэробами. Лучше размножаются в атмосфере с повышенным содержанием CO₂ (6—10%). Они растут на специальных, плотных питательных средах (с добавлением тиогликолата) у дна пробирки. Через 2—3 дня появляются мелкие колонии в виде пушистых шариков, через 10 дней колонии становятся более крупными, белого цвета, неправильной формы (иногда гладкие), образуя S и R разновидности колоний. От больных выделяются актиномицеты, формирующие R-формы, способные расщеплять ксилосу и маннит, но не гидролизующие крахмала.

Актиномицеты являются хемоорганотрофами; ферментируют углеводы с образованием кислоты (уксусной, муравьиной, молочной и янтарной) без газа. Внутривидовая дифференциальная диагностика актиномицетов основана на различиях в способности ферментировать углеводы. Антигенные свойства актиномицетов мало изучены, в клеточной стенке обнаружены видоспецифические антигены полисахаридной природы.

2. Факторы патогенности актиномицетов изучены недостаточно. Известно, например, что *A. israelii* обладает выраженной адгезивной способностью и в дальнейшем быстро колонизирует слизистые оболочки. С какими факторами связана выраженная инвазия актиномицетов, пока не определено. Почти все условно-патогенные

актиномицеты обладают протеолитической и липолитической активностью, однако с разной глубиной и интенсивностью расщепляют белки крови, тканей. Некоторые виды обнаруживают гемолитическую и каталазную активность. Вероятно, многие ферменты этих бактерий можно рассматривать в качестве факторов агрессии и защиты. У актиномицетов обнаружена капсула, что, по-видимому, определяет незавершенность фагоцитоза в патологическом очаге. Экзотоксин не продуцируют.

3. Актиномикоз: причины появления, локализация. В биоценозе и полости здоровых людей постоянно находятся представители рода *Actinomyces*. Усиленное их размножение наблюдается одновременно с размножением другой анаэробной микрофлоры при некоторых патологических состояниях, специфических для полости рта. Кроме того, актиномицеты при снижении сопротивляемости макроорганизма могут вызвать инфекцию — актиномикоз. Основным возбудителем — *Actinomyces israelii* и лишь в редких случаях — *A. odontolyticus*, *A. bovis*.

Actinomyces israelii почти всегда присутствуют на поверхности десен, в зубном налете, строме зубного камня, десневых карманах при пародонтите, в кариозной dentine, корневых каналах зубов с некротизированной пульпой, а также в зубных гранулемах и криптах миндалин. Однако актиномикоз у людей отмечается редко.

В полости рта имеются излюбленные места проникновения актиномицетов в глубину тканей — воспаленная десна возле зуба мудрости или около разрушенных корней зубов, патологические десневые карманы при пародонтите. Возникновение актиномикоза связывают с экзогенным проникновением, но в большей степени с эндогенным поступлением возбудителя в ткани.

Для возникновения заболевания недостаточно только внедрения актиномицетов вглубь ткани, по-видимому, большое значение имеет снижение естественной резистентности организма.

Существуют два мнения, которые в настоящее время обсуждаются.

1. Актиномикоз — это эндогенная инфекция, возникающая при снижении естественной резистентности макроорганизма (особенно при снижении активности защитных факторов на слизистых оболочках). «Входными воротами» инфекции предположительно служат участки с поврежденной слизистой.

2. Источником инфицирования людей могут быть актиномицеты, вегетирующие на злаках, в почве и попадающие в организм экзогенным путем (при травмировании слизистых оболочек соломой, травой и т.д.).

В настоящее время четко установлено, что потенциально патогенные актиномицеты *A. israelii*, как правило, обитают на слизистой полости рта, поэтому эндогенное заражение превалирует над экзогенным. Актиномикоз никогда не передается от человека к человеку.

Актиномицеты всегда присутствуют в полости рта в небольшом количестве, но при воспалительных процессах отмечается их увеличение. *A. israelii* и *A. bovis* составляют часть нормальной микрофлоры ротовой полости, однако остается неясным, какие факторы способствуют их активации и проявлению инвазии (переход от состояния симбиоза к инвазивному заболеванию). Актиномицеты внедряются в область воспаленной десны через корневые каналы после экстракции зуба, возможны посттравматические актиномикотические остеомиелиты. Причиной актиномикоза могут быть и дентальные

абсцессы. Иногда актиномикозные поражения появляются в области шеи и лица.

4. Патогенез актиномикоза. Для актиномикоза характерно разрастание грануляционной ткани вокруг микробного очага. Образуются гранулемы в мягких тканях и челюстных костях, которые достигают больших размеров. Центральная часть гранулемы некротизируется и гной выделяется через свищи. В ходе заболевания, как правило, присоединяется вторичная гнойная инфекция, вследствие проникновения из полости рта в очаг поражения различных гноеродных микроорганизмов.

Специфическая гранулема в пораженных тканях называется друзой. В центре ее находятся нити переплетенного мицелия, пропитанные солями кальция, с радиально отходящими на периферию, колбовидно утолщенными филаментами (способствуют распространению актиномицетов), которые сверху покрыты слизистым слоем. Гомогенный центр друзы окрашивается базофильно, в то время как периферия окружена слизеподобными эозинофильными скоплениями. Данная форма (друза) имеет защитное значение для актиномицетов — она предохраняет от фагоцитоза и антител в макроорганизме. Друзы можно обнаружить в гнойном содержимом или на повязках: они выглядят как мелкие, бледно-желтые, сыровидные частицы. Диаметр гранулем (друз) — несколько миллиметров. Они хорошо видны при гистологическом исследовании пораженной ткани.

Инфекция может распространяться контактным и гематогенным путями. Преимущественно наблюдается контактный путь распространения — по кратчайшей прямой (независимо от анатомических границ) по направлению к поверхности кожи с образованием дренирующихся абсцессов в области шеи, лица, груди и живота (абдоминальный актиномикоз).

Гематогенные очаги при актиномикозе обнаруживаются в костях, головном мозге, печени (крайне редко).

5. Клиника и диагностика актиномикоза. Заболевание, локализующееся в области шеи и лица, характеризуется появлением под кожей плотных образований красного и багрового цвета, располагающихся обычно в подчелюстной области или в области переднего шейного треугольника у угла нижней челюсти. Появляются, как правило, один или несколько дренирующихся, умеренно болезненных или безболезненных гнойников.

Диагностика актиномикоза предполагает проведение:

1) гистологического исследования (диагностически значимым признаком считается выявление гранулем в гное или в ткани);

2) культуральных исследований, которые, однако, редко бывают положительными. Трудность выделения чистой культуры связана с тем, что в очагах присутствует смешанная флора. При выделении чистой культуры необходимо помнить, что актиномицеты растут медленно, в связи с этим посеvy следует культивировать в течение 7—14 дней.

МЕХАНИЗМЫ ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА

1. Ротовая полость — «входные ворота» для патогенов. 2. Местный иммунитет, его значение в поддержании внутреннего гомеостаза. 3. Функции секрета ротовой полости и его состав. 4. Основные факторы слюны, формирующие неспецифическую резистентность полости рта. 5. Значение комплемента, калликреина и лейкоцитов в поддержании колонизационной резистентности ротовой полости. 6. Специфические защитные факторы слюны и слизистой оболочки. 7. Факторы противовирусного иммунитета.

1. Ротовая полость — «входные ворота» для патогенов.

Вместе с пищей, дыханием, при разговоре в полость рта поступает богатая микрофлора, которая может содержать различные по своей патогенности микроорганизмы. Таким образом, ротовая полость является «входными воротами», а ее слизистая — одним из внешних барьеров, через которые возможно поступление патогенных агентов в организм. Важнейшим свойством этого барьера является его структурная целостность. Однако практический опыт показывает, что заболевания слизистой полости рта возникают значительно реже, чем этого можно было бы ожидать. Это обусловлено, с одной стороны, особенностями строения слизистой оболочки: обильное кровоснабжение, богатая иннервация, способствующая ускорению регенеративных процессов, делают ее устойчивой к воздействию физических, термических и химических раздражителей. С другой стороны, в полости рта действуют мощные механизмы, препятствующие развитию воспалительного процесса.

2. Местный иммунитет, его значение в поддержании внутреннего гомеостаза.

Местный иммунитет (колонизационная резистентность) — это сложный комплекс защитных приспособлений различной природы, сформировавшийся в процессе эволюционного развития и обеспечивающий защиту слизистых тех органов, которые непосредственно сообщаются с внешней средой.

Основная его функция — сохранение гомеостаза внутренней среды макроорганизма, т.е. он является первым барьером на пути микроорганизма и любого антигена.

С этой точки зрения, местный иммунитет — неразрывная часть общего иммунитета, и в то же время он составляет четко очерченную и автономную в своих функциях систему.

Основные защитные механизмы местного иммунитета полости рта представлены на рис.



Рис. 11. Механизмы местного иммунитета ротовой полости.

3. Функции секрета ротовой полости и его состав. Ротовая жидкость (смешанная слюна) состоит из секрета, выделяемого слюнными железами, и кревикулярной (щелевой) десневой жидкости, которая составляет до 0,5% объема смешанной слюны. Этот процент может увеличиваться у пациентов с гингивитом. Защитные факторы слюны формируются в ходе активных процессов, протекающих местно, а не являются следствием пассивной диффузии по градиенту концентрации из крови, хотя из кровяного русла вместе с десневой жидкостью могут поступать в полость рта некоторые защитные факторы — лейкоциты, некоторые классы антител и др.

Смешанная слюна имеет целый комплекс функций: пищеварительную, защитную, трофическую, буферную.

Слюна — жидкий секрет, продуцируемый околоушными, подъязычными и подчелюстными железами, а также мелкими железами слизистой оболочки щек, языка, губ.

За сутки слюнные железы продуцируют от 0,5 до 20 литров слюны. Она состоит на 94% из H_2O , 6% представлено сухим остатком, в который входят минеральные анионы хлоридов, фосфатов и др., катионы Na, K, Ca, микроэлементы, неорганические (33%) и органические (67%) вещества, различные ферменты. Состав и количество слюны зависят

от возраста, питания, состояния нервной системы, сезона года, т.е. являются отражением гомеостаза макроорганизма.

Слюна обладает бактериостатическими и бактерицидными свойствами благодаря наличию различных факторов: лизоцима, лактоферрина, пероксидазы и т.д.

Защитные функции слюны определяются неспецифическими факторами и некоторыми показателями специфического иммунитета.

4. Основные факторы слюны, формирующие неспецифическую резистентность полости рта. К ним относятся лизоцим, лактоферрин, пероксидаза, тетрапептид сиалин, (3-лизины, кислые гликопротеины, белки, богатые пролином и гистидином, и муцины.

Лизоцим — филогенетически наиболее древний фермент, который является важнейшим из неспецифических факторов местного иммунитета слизистых оболочек. Он представляет собой обширную группу низкомолекулярных белков, очень устойчивых, хорошо растворимых в воде и буферных растворах при всех значениях pH. Фермент, открытый в 1909 году П.К. Лащенковым в белке куриного яйца, впоследствии был выявлен в различных субстратах человека, животных, а также у растений и микроорганизмов А. Флемингом в Англии и З.В. Ермольевой в нашей стране.

Таким образом, лизоцим встречается у всех форм живой материи — от бактериофагов до человека. В макроорганизме он обнаруживается почти во всех тканях и биологических секретах, среди которых слюна по содержанию лизоцима (200 мкг/мл) находится на втором месте после слезной жидкости (7000 мкг/мл).

Ферментативные свойства лизоцима проявляются в способности расщеплять гликозидные связи полиаминосахаров бактериальных пептидогликанов путем гидролиза β -гликозидных связей между остатками N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамина, которые составляют 50% клеточной стенки грамположительных бактерий и 10% — грамотрицательных, что и обуславливает его антимикробное действие (рис. 12). Биологическая роль лизоцима этим не ограничивается, он принимает участие в процессах регуляции проницаемости тканевых барьеров, регенерации и заживлении ран полости рта.

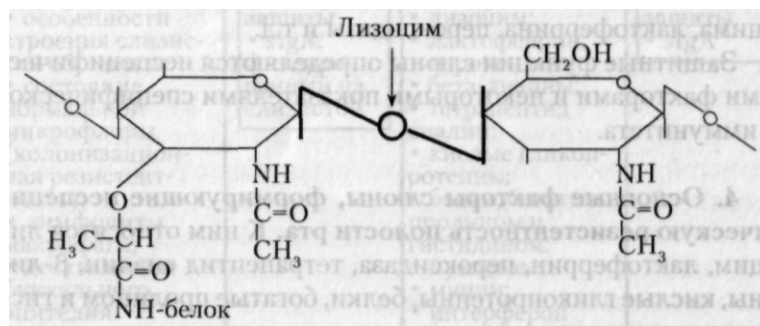


Рис. 12. Механизм действия лизоцима.

В слюну лизоцим попадает в результате активной секреции мононуклеарными фагоцитами, а также разрушения полиморфно-ядерных лейкоцитов, которые содержат его в большом количестве. Он обнаруживается в секрете ротовой полости новорожденных детей в довольно больших количествах еще до прикладывания к груди матери.

О важной роли лизоцима в местном иммунитете может свидетельствовать учащение

инфекционных и воспалительных процессов, развивающихся в полости рта при снижении его концентрации в слюне.

Лизоцим изучался и продолжает изучаться как лечебный фактор, применяемый при инфекционных болезнях, а также в дерматологии, офтальмологии, хирургии. В кристаллическом виде он выделяется из белка куриного яйца или из ткани плаценты и используется как лечебный препарат достаточно широко, особенно в стоматологии (орошение, примочки, мази).

Лактоферрин — железосодержащий транспортный белок, бактериостатическое действие которого связано с его способностью конкурировать с бактериями за железо дыхательных ферментов. Отмечен синергизм лактоферрина с антителами.

Его роль в местном иммунитете полости рта наиболее значительна в период грудного вскармливания, когда новорожденный получает с молоком матери высокие концентрации этого белка в сочетании с высокими концентрациями sIgA. Синтезируется лактоферрин гранулоцитами.

Пероксидаза — сложный железосодержащий белок, относящийся к классу оксидоредуктаз. В комплексе с перекисью водорода проявляется его бактерицидное действие.

Для активной антибактериальной защиты в полости рта существует так называемая *пероксидазная система защиты*. В ее пределах различают 2 подсистемы:

1. *Слюнная пероксидаза (лактопероксидаза) — тиоцианат — перекись водорода*. Эта подсистема активно осуществляет торможение деятельности кариесогенных стрептококков (например, блокирует адгезию *S. mutans* к зубной эмали).

Пероксидаза синтезируется в околоушных слюнных железах, другой ее источник — гранулоциты крови; тиоцианат (роданид) попадает в полость рта с десневой жидкостью, перекись водорода — продукт жизнедеятельности некариесогенных штаммов бактерий нормальной флоры рта. В присутствии пероксидазы образующаяся перекись окисляет тиоцианат в гипотиоцианат, антибактериальная активность которого в десять раз выше, чем у перекиси водорода. Кроме того, из гипотиоцианата спонтанно возникают кислородные радикалы с высокой реактивной способностью, разрушающие липиды клеточных мембран бактерий.

2. *Миелопероксидаза — галогены — перекись водорода*. Миелопероксидаза поступает в слюну преимущественно из полиморфно-ядерных лейкоцитов и, формируя полиферментный комплекс, окисляет ионы галогенов (хлора, брома, йода). В результате этого образуются радикалы, которые при взаимодействии с перекисью водорода образуют активные формы кислорода.

Различные формы пероксидазы обнаруживаются в слюне детей уже в первые дни жизни.

Тетрапептид сиалин. Это глицил-глицил-лизил-аргинин. Сиалин нейтрализует кислые продукты, образующиеся в результате жизнедеятельности микрофлоры ротовой полости и способствующие образованию зубных бляшек. Таким образом, он обладает сильным противокариозным действием.

β-лизины действуют на цитоплазматическую мембрану, вызывая аутолиз бактерий. Они проявляют свою бактерицидную активность в основном в отношении анаэробной патогенной и условно-патогенной флоры.

Кислые гликопротеины — агглютинины неиммуноглобулиновой природы, имеющие в своем составе много N-ацетилнейраминовой кислоты, которая способна блокировать нейраминидазу вирусов, что приводит к агглютинации и утрате адгезивной способности к поверхности пермиссивных клеток.

Белки, богатые пролином (основные белки), обладают бактериостатическим действием на стрептококки, связываясь с ними, а также придают вязкость слюне.

Белки, богатые гистидином, обладают бактерицидным действием в связи с тем, что подавляют транспорт глюкозы в бактерии, тем самым блокируя процесс гликолиза. Некоторые белки, богатые гистидином, участвуют в процессах подавления роста грибов рода *Candida*, например, связываются на поверхности *Candida albicans* с белком 67 кДа, формируя комплекс, который опосредует гибель клетки гриба.

Нуклеазы (РНКаза и ДНКаза) участвуют в расщеплении нуклеиновых кислот. В связи с этим биологическая роль их заключается в деградации нуклеиновых кислот (в основном вирусных), что может играть существенную роль в защите организма от проникновения инфекционного агента через полость рта и возникновения инфекционного процесса.

Муцины — высокомолекулярные и низкомолекулярные слизистые гликопротеины. Они составляют около 16% всех белков слюны и определяют ее вязкость. Их функция — обеспечение защитного барьера тканям ротовой полости от факторов агрессии внешней среды (в качестве смазки), инактивация микроорганизмов, в связи с имеющейся агглютинирующей способностью в отношении бактерий и вирусов, а также с фунгистатическим действием в отношении грибов.

Муцины также участвуют в трансэпителиальном передвижении ионов (Na^+ , K^+ , Cl^-).

Всего в слюне содержатся более 50 ферментов с разнообразным спектром действия, в том числе препятствующие адгезии патогенов и к поверхности слизистой, и к зубной эмали. Например, воздействуя на декстраны, находящиеся на поверхности кариесогенного штамма *S. mutans*, эти ферменты разрушают их и тем самым лишают бактерии способности адгезироваться к эмали зуба.

5. Значение комплемента, калликреина и лейкоцитов в поддержании колонизационной резистентности ротовой полости.

Комплемент представляет собой сложную многокомпонентную систему белков, включающую 9 фракций. В слюне в незначительных количествах находится лишь фракция C3 системы комплемента. Остальные отсутствуют или выявляются в следовых количествах, поэтому условия активации системы комплемента в слюне менее благоприятны, чем в крови. Ее активация происходит лишь при наличии воспалительных процессов в слизистых оболочках, так как в этих условиях из сосудистого русла доставляются остальные фракции комплемента и таким образом усиливается защитная опсонофагоцитарная реакция.

Весьма существенным компонентом слюны являются *лейкоциты*, которые в большом количестве поступают из десневых щелей и миндалин; причем 80% их состава

представлены полиморфно-ядерными нейтрофилами и моноцитами. Часть их, попадая в ротовую полость, погибает, выделяя лизосомальные ферменты (лизоцим, пероксидазу и др.), способствующие обезвреживанию патогенной и условно-патогенной флоры. Оставшиеся лейкоциты в слизистой, обладая фагоцитарной активностью, создают мощный защитный барьер на пути развития инфекционного процесса.

Однако выявлено, что, как только лейкоциты попадают в ротовую полость и вступают в контакт с гипотонической слюной, они утрачивают свою фагоцитарную функцию. Возможно, что инактивация этой функции имеет важный биологический смысл, так как лейкоциты проявили бы фагоцитарную активность к нормальной флоре ротовой полости и она была бы уничтожена в течение нескольких часов. Между тем постоянная микрофлора является сама по себе чрезвычайно мощным и важным защитным фактором.

Незначительная фагоцитарная активность необходима и достаточна для того, чтобы захватить оставшиеся в ротовой полости пищевые частицы, попавшие вместе с ними микроорганизмы и тем самым очистить ротовую полость.

Вместе с тем при возникновении в полости рта очагов воспаления (где часто повышается осмотическое давление) местная активность лейкоцитов слюны может значительно возрастать, осуществляя таким образом защитное действие, направленное непосредственно против возбудителя. Так, известно, что фагоциты и система комплемента вовлекаются в защитные механизмы при таких заболеваниях, как пульпит, периодонтит.

Ротовая жидкость обладает также коагулирующими свойствами, что обусловлено наличием коагулянтной и фибринолитической систем. В слюне обнаружены тромбопластин, идентичный тканевому, антигепариновая субстанция, факторы, входящие в протромбиновый комплекс, фибриназа и др. Они играют важную роль в обеспечении местного гомеостаза, участвуя в развитии воспалительных, регенеративных процессов. При травмах, местных аллергических и воспалительных реакциях происходит поступление из сыворотки различных классов иммуноглобулинов, что поддерживает местный иммунитет.

Ряд компонентов слюны, например такие как фермент *оксидаза*, *калликреин* слюны и образующиеся при его участии *кинины*, обладают выраженной хемотаксической активностью, обеспечивая регуляцию миграции лейкоцитов в полости рта при воспалительных процессах.

Калликреин — сериновая протеиназа, гидролизующая белки подобно трипсину и способная расщеплять эфирные связи, образуется в активной форме в клетках слюнных желез в отличие от плазмы крови и поджелудочной железы. Из слюны он проникает в ткань, катализирует высвобождение кининов из кининогенов (поступающих из крови), которые вызывают расширение капилляров полости рта, тем самым способствуя повышению их проницаемости и миграции лейкоцитов.

6. Специфические защитные факторы слюны и слизистой оболочки. Специфическим фактором антибактериальной и противовирусной защиты являются антитела — иммуноглобулины. Наиболее значимыми в специфическом иммунитете ротовой полости из известных пяти классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgD, IgE) являются антитела класса А, причем в секреторной форме (slgA).

Секреторный IgA в отличие от сывороточного IgA является димером. Он имеет две молекулы мономера IgA, соединенные J-цепью и гликопротеином SC (секреторный компонент), который обеспечивает устойчивость sIgA к протеолитическим ферментам слюны, так как блокирует точки их приложения, экранируя уязвимые участки. Схема молекулярной структуры секреторного IgA представлена на рис. 13.

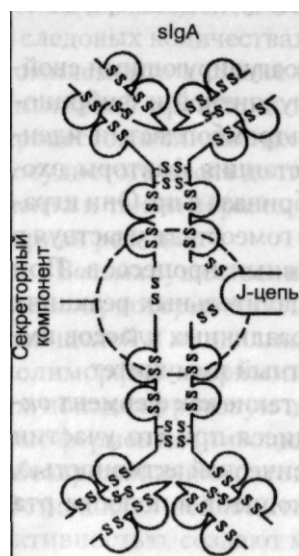


Рис. 13. Молекулярная структура sIgA.

IgG и IgA, проникающие из кровяного русла в секрет ротовой полости, быстро инактивируются под действием протеаз слюны и, таким образом, не способны выполнить свою защитную функцию, а антитела классов M, E и D выявляются в незначительных количествах. Уровень IgE отражает аллергическую настроенность организма, повышаясь в основном при аллергических заболеваниях.

Подавляющее большинство плазматических клеток слизистых оболочек и всех желез внешней секреции продуцируют IgA, так как в клетках слизистых преобладают Т-хелперы, которые получают информацию для В-лимфоцитов, предназначенных для синтеза sIgA. SC-гликопротеин синтезируется в аппарате Гольджи эпителиальных клеток слизистой оболочки органов, сообщающихся с внешней средой. На базальной мембране этих клеток происходит связывание SC-компонента с двумя молекулами IgA. J-цепь инициирует процесс дальнейшей миграции, а гликопротеин способствует транспорту антител через слой эпителиальных клеток и последующей секреции sIgA на поверхность слизистой. Секреторный иммуноглобулин А в секрете ротовой полости может находиться в свободной форме (связывает антиген Fab-фрагментом) или быть зафиксированным Fe-фрагментом на поверхности слизистой, тем самым закрывая рецепторы адгезии для патогенной и условно-патогенной флоры. Трансэпителиальная экссудация секреторного иммуноглобулина А представлена на рис. 14.

Секреторный IgA обладает следующими защитными функциями:

- 1) связывает антигены и вызывает их лизис;
- 2) подавляет адгезию бактерий и вирусов к клеткам СОПР, что препятствует возникновению воспалительного процесса, а также их адгезию к зубной эмали (т.е. оказывает противокариозное действие). Количество sIgA в слюне при кариесе снижено в 2 и более раз;
- 3) препятствует проникновению аллергенов через слизистую. sIgA, связанные со слизистой, образуют с антигеном (аллергеном) иммунные комплексы, которые при участии макрофагов элиминируются. У лиц с дефицитом sIgA антигены (аллергены)

беспрепятственно адсорбируются на слизистой и реагируют с IgE, что способствует инициации аллергического процесса и может привести к тяжелым последствиям. У детей и взрослых с аллергической настроенностью в слюне выявлен дефицит sIgA, лизоцима или их отсутствие.

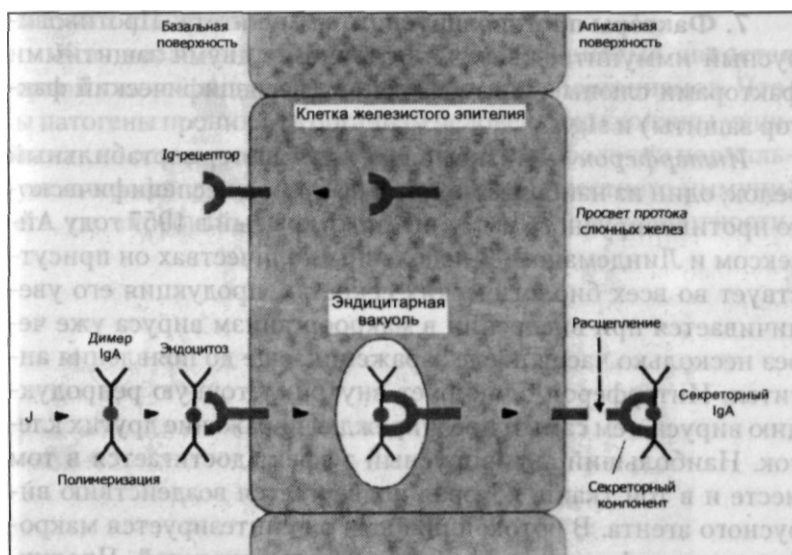


Рис. 14. Механизм секрции IgA на поверхность слизистой оболочки. Клетки слизистой синтезируют иммуноглобулиновый рецептор, который встраивается в базальную мембрану. Димер IgA связывается с этим рецептором и транспортируется к апикальной поверхности клетки с помощью эндоцитарной вакуоли. При расщеплении рецептора высвобождается IgA, который все еще связан с частью рецептора, получившей название «секреторный компонент» (secretory piece).

К факторам, способным стимулировать синтез sIgA, следует отнести лизоцим, витамин А, полноценное сбалансированное питание (витамины, микроэлементы и т.д.).

Таким образом, sIgA и лизоцим, а также другие неспецифические факторы являются первой линией защиты организма от чужеродных агентов.

7. Факторы противовирусного иммунитета. Противовирусный иммунитет связан в основном с двумя защитными факторами слюны — интерфероном (неспецифический фактор защиты) и sIgA.

Интерферон — низкомолекулярный термостабильный белок, один из наиболее мощных факторов неспецифического противовирусного иммунитета, открытый в 1957 году Айзексом и Линдеманом. В небольших количествах он присутствует во всех биологических секретах, продукция его увеличивается при внедрении в макроорганизм вируса уже через несколько часов после заражения, еще до появления антител. Интерферон блокирует внутриклеточную репродукцию вируса, тем самым предупреждая поражение других клеток. Наибольший антивирусный эффект достигается в том месте и в той ткани, которая подвергается воздействию вирусного агента. В ротовой полости он синтезируется макрофагами, лимфоцитами, фибробластами слизистой. Продукция интерферона возрастает при вирусных поражениях полости рта: простом герпесе, остром герпетическом стоматите, герпетической ангине и др.

Защитной активностью обладают и *вируснейтрализующие антитела класса А*, действие которых направлено на блокирование способности вируса адсорбироваться на чувствительной клетке, что препятствует ее поражению.

Обобщая материал этой лекции, можно сказать, что защитная функция слюны выражается не только в увлажнении тканей полости рта, расщеплении или смывании остатков пищи, спущенного эпителия, но в значительной степени и в биологическом очищении за счет формирования труднопроницаемого для микроорганизмов барьера из муцинов, антител и антимикробных факторов неиммуноглобулиновой природы.

Неспецифические защитные факторы слюны и секреторный IgA входят в функциональное понятие «барьер колонизационной резистентности» слизистых, в формировании которого принимает участие, с одной стороны, нормальная микрофлора, с другой — эпителиоциты и их рецепторы, комплементарные адгезинам бактерий, которые формируют микробиоценоз конкретного биотопа.

Колонизационная резистентность слизистых является первой линией защиты от патогенных микроорганизмов. Чтобы патогены проникли в организм человека, они должны уничтожить на определенном участке слизистой оболочки нормальную микрофлору и ингибировать факторы местного иммунитета, т.е. «пробить» барьер колонизационной резистентности.

НАРУШЕНИЯ В МИКРОФЛОРЕ ПОЛОСТИ РТА. ДИСБАКТЕРИОЗ

1. Макроорганизм и нормальная микрофлора. 2. Дисбактериоз и причины его возникновения. 3. Клинические проявления дисбактериоза. 4. Микробиологические изменения при дисбактериозе.

1. Макроорганизм и нормальная микрофлора. Нормальная микрофлора играет важную роль в оптимальном функционировании организма человека. Организм и среда представляют единую экологическую систему, в которой важная физиологическая роль принадлежит микробам — симбионтам человека.

Симбиотические взаимоотношения между макроорганизмом и аутофлорой сложились в процессе длительного эволюционного развития. Поэтому для нормальной микрофлоры каждой области тела человека характерно относительное постоянство. Многие виды микробов не приживаются в организме надолго, не находя нужных для них условий, питательных веществ, соответствующих рН и окислительно-восстановительного потенциала, определенного микроокружения, или встречаясь с защитными силами макроорганизма и антагонистическим действием других видов.

При наличии динамического равновесия в экологической системе «макроорганизм—микроорганизмы» формируется аутофлора. Постоянная микрофлора играет важную роль в становлении и развитии иммунной системы, обеспечивает резистентность к колонизации аллохтонными или патогенными микроорганизмами. Как известно, нормальная микрофлора и адгезины бактерий входят в функциональное понятие «барьер колонизационной резистентности» слизистых оболочек. С другой стороны, индигенная флора является как бы резервуаром для потенциально патогенных бактерий, которые могут вызывать оппортунистические инфекции.

2. Дисбактериоз и причины его возникновения. При нарушении динамического равновесия между макроорганизмом и нормальной микрофлорой под влиянием различных причин происходят изменения в составе микробиоценозов и постепенно формируется дисбактериоз.

Дисбактериоз — это сложный патологический процесс, вызванный нарушением существующих отношений между организмом человека и микроорганизмами. Он включает в себя кроме изменений в качественном и количественном составе микрофлоры также и нарушение функций всей экологической системы. Дисбактериоз — нарушение нормальной микрофлоры, связанное с ослаблением колонизационной резистентности слизистых оболочек. По-видимому, его следует рассматривать не как самостоятельный клинический диагноз, а как комплекс симптомов, наблюдающихся при патологических процессах в различных системах организма (например, пищеварительный тракт, включая ротовую полость), как бактериологическое понятие, которое может иметь различные клинические проявления.

Причины, которые приводят к нарушениям микробиоценоза ротовой полости, те же самые, что и при дисбактериозе других участков желудочно-кишечного тракта или иных систем организма. К ним можно отнести:

1) ослабление макроорганизма на фоне вирусных и бактериальных инфекций, аллергических или онкологических заболеваний, соматических очагов инфекции или

интоксикации, вторичных иммунодефицитов, при приеме цитостатиков и лучевой терапии, при нейроэндокринных расстройствах;

2) нарушение взаимоотношений внутри микробиоценоза (например, на фоне лечения антибиотиками).

Эти причины вызывают избыточное размножение микробов, составляющих в норме незначительную часть микрофлоры, а также колонизацию слизистых нехарактерными для данной ниши бактериями, грибами.

3. Клинические проявления дисбактериоза. Синдром дисбактериоза в начальных стадиях развития выявляется при бактериологических исследованиях и в сравнительно редких случаях — при сохранении причин, спровоцировавших его возникновение, переходит в клинически значимые формы, которые чаще всего протекают по типу эндогенных или аутоинфекций. С точки зрения клиники, дисбактериоз — это патология нормальной флоры, которая таит в себе опасность возникновения эндогенных инфекций.

При дисбактериозе в ротовой полости имеются следующие изменения:

- 1) нарушается колонизационная резистентность слизистой оболочки;
- 2) существенным образом изменяется бактериальный антагонизм нормальной микрофлоры;
- 3) у больных с синдромом дисбактериоза ротовой полости обнаруживается выраженный сдвиг местных защитных факторов.

4. Микробиологические изменения при дисбактериозе.

С точки зрения микробиологических характеристик, при дисбактериозе происходят следующие изменения.

При неправильном применении антибиотиков происходит уменьшение количества оральных стрептококков (как известно, в поддержании постоянства микрофлоры полости рта большую роль играют стрептококки. С кислотообразующими свойствами оральных стрептококков, а также лактобацилл связано их антагонистическое воздействие на многих представителей непостоянной группы микробиоценоза ротовой полости), что может привести к развитию синдрома дисбактериоза (наблюдается нарушение баланса между постоянными обитателями полости рта и нарастание количества случайной флоры). Вследствие элиминации облигатной грамположительной микрофлоры может происходить быстрое размножение других групп бактерий или грибов рода *Candida*.

В силу того что при дисбактериозе уничтожаются антагонисты нормальной флоры, существенно изменяются условия жизнедеятельности грибов рода *Candida* — облегчается их переход в вирулентное состояние. Начальным этапом колонизации СОПР дрожжеподобными грибами, определяющим возможность дальнейшего развития патологического процесса, является адгезия грибов к поверхности эпителия и бурное их размножение. Это не означает, что кандид нет в норме в ротовой полости: они есть, но единичные, так как микробы-антагонисты не дают им размножаться.

КАНДИДЫ: ЭКОЛОГИЯ, МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ, ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА

1. История вопроса и этимология. 2. Классификация кандид и их медицинское значение. 3. Экология кандид. 4. Морфология кандид. 5. Метаболизм кандид и культуральные свойства. 6. Факторы патогенности кандид. 7. Особенности иммунного ответа. 8. Классификация и клинические проявления кандидозной инфекции в ротовой полости.

1. История вопроса и этимология. Первое упоминание о кандидозных поражениях (инфекциях) ротовой полости мы | находим у Гиппократ (377 год до н.э.). Клинические описания кандидозных поражений сделаны в 1771 и 1784 гг. *C.albicans* I впервые была выделена от больного туберкулезом в 1844 году, а в 1849 году дрожжеподобные грибы обнаружены при вагинальном кандидозе, а в 1853 году — при системной инфекции.

Термин «молочница» (*monilia*) впервые был использован ботаниками при описании поражения овощей в 1751 году. Перевод на русский язык греческого слова *Candida* означает «кандидат в белой мантии» (в Древней Греции сенаторы одевались в белые одежды, что указывало на чистоту и непорочность). В I названии основного представителя кандид *Candida albicans* по существу дважды повторяется эпитет — «белый» (лат. *albicans* — «белый»). По-видимому, исследователи, предложившие эти названия, хотели акцентировать внимание на специфических местных проявлениях, которые возникают при кандидозах. Как заболевание человека молочница описана в древности Гиппократом и названа *stomata aphtoidea*, а Галеном — *aphta alba infantu*.

2. Классификация кандид и их медицинское значение.

Род *Candida* включает около 150 видов грибов, которые относятся к дейтеромицетам в связи с отсутствием половой стадии развития. Семь из этих видов — *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.kefyr*, *C. (Torulopsis) glabrata*, *C.guilliermondii*, *C.parapsilosis* — признаны с медицинской точки зрения наиболее важными болезнетворными микроорганизмами. *C.albicans* является наиболее распространенным представителем рода, изолированным от человека, и известен как *комменсал* и как *условно-патогенный микроорганизм*.

3. Экология кандид. Виды грибов *Candida* обитают в разнообразных экологических нишах и широко распространены в природе.

C.albicans выделяется от млекопитающих и птиц. Кандиды могут находиться на объектах внешней среды, поверхности медицинского инструментария, предметах домашнего обихода, игрушках, посуде, в питательном креме для рук, косметике. Они лучше выживают на влажных поверхностях, чем на сухих неживых объектах, но при достаточной степени загрязнения могут сохраняться на последних до 24 часов. *C.albicans* изолируется с зубных щеток большинства носителей кандид во рту, с зубных протезов, катетеров. В больших количествах эти микроскопические грибы обнаруживаются в молочных продуктах: в творожных сырках (в 78,6% случаев), твороге (в 66,6%), сметане (в 75%). Кандиды способны сапрофитировать в окружающей среде на субстратах живой и неживой природы (чаще на богатых сахарами фруктах и овощах, особенно несвежих).

Хотя кандиды выделяются в большинстве своем от животных и с объектов внешней среды, инфекции человека обычно эндогенны. У людей *C.albicans* преимущественно колонизирует поверхность слизистых (ротоглотка, влагалище). Желудочно-кишечный тракт является главным резервуаром инфекции, при этом *C.albicans* способна колонизировать практически любую часть желудочно-кишечного тракта, включая ротовую полость. Частота выделения кандид от людей зависит от характера биотопа (ротовая полость — 1,9—41%, желудочно-кишечный тракт — 0—55%, влагалище — 2,5—68%), а также от возраста и диеты. При носительстве в ротовой полости первое место занимает *C.albicans* (47—75%), второе — *C.tropicalis* и *C.glabrata* (по 7%). К факторам, которые увеличивают процент носительства кандид, относятся снижение процесса слюноотделения, низкий pH слюны, увеличение концентрации глюкозы в слюне, курение. Отмечено также, что носительство *C.albicans* у пациентов в стационаре значительно выше, чем у здоровых людей. Так, частота орального носительства у здоровых людей — 17%, у больных в стационарах (без клинических проявлений кандидоза) — 40—69%. Заметим, что постоянное выделение *C.albicans* из полости рта еще не является доказательством кандидозной инфекции (см. ниже). Возбудителем кандидоза чаще всего является *C.albicans* (до 62% случаев). Предрасполагающими факторами для возникновения орального кандидоза и патологии, ассоциированной с ним, являются: 1) возраст (неонатальный и пожилой); 2) пищевой дефицит; 3) антибиотики; 4) опухоли; 5) ВИЧ-инфекция; 6) химиотерапия; 7) кортикостероиды (гормонотерапия); 8) ношение зубных протезов. Проявление заболевания зависит от состояния колонизируемой ткани, факторов вирулентности кандид и выраженности иммунных реакций хозяина. В свою очередь, колонизация зависит от следующих факторов:

- 1) попадание кандид в полость рта или другие экологические ниши;
- 2) адгезия и собственно колонизация;
- 3) проникновение в ткани;
- 4) удаление кандид с поверхности слизистых (механизмы клиренса).

Передача кандид в клинических стационарах (нозокомиальный кандидоз) возможна при различных контактах с носителями: через руки персонала, при поцелуях (в 2 мл слюны может быть от 300 до 500 клеток кандид) и т.д. Так как кандиды могут быть обнаружены в обработанных и сырых продуктах, то есть возможность их занесения в ротовую полость руками, а также через слюну, контаминированную пищу или питье.

Попадание клеток кандид на слизистые оболочки не является достаточным для колонизации и инфекции. Оральная полость является экологической нишей с постоянным перемещением ротовой жидкости, поэтому дрожжевые клетки, если они не адгезированы и не размножаются, могут быть вымыты слюной или проглочены.

4. Морфология кандид. Существуют различные морфологические варианты кандид: от дрожжей до гифальных форм. Гифальные элементы считаются более агрессивными и патогенными, в то время как дрожжеподобная форма является комменсальной и менее патогенной. Хотя кандиды часто называют диморфными, фактически они являются полиморфными, так как могут одновременно присутствовать в материале в виде дрожжей, гиф (несептированный мицелий) и псевдогиф (псевдомицелий) — тонких удлинённых клеток, располагающихся друг за другом в виде нитей и не имеющих общей оболочки.

Для кандид характерно бесполое размножение, при этом формирующиеся в процессе жизнедеятельности бесполое споры принято называть конидиями (греч. «Konis» — пыль). *C.albicans* могут образовывать гроздеподобные скопления бластоконидий

(молодые клетки гриба диаметром 2—5 мкм). Бластоконидии кандид отпочковываются от материнской клетки и располагаются на перетяжках псевдомицелия.

Для *C.albicans* характерно формирование ростовых трубок, предшествующее возникновению новых гиф и дрожжевых форм. Так, если *C.albicans* инкубировать 2 часа при температуре 37°C в 10% сыворотке, то из бластоконидий формируются типичные удлиненные клетки — ростовые трубки. Они отличаются от других подобных выростов отсутствием перетяжек на основной трубке (гифе). Одним из факторов, стимулирующих образование гиф, служит повышенное содержание углекислого газа (с такими условиями микроскопические грибы сталкиваются в тканях).

Отличительной особенностью *C.albicans* является также образование хламидоконидий (споры с двойной плотной оболочкой) на концах или на коротких боковых отростках гиф. Хламидоспоры служат *C.albicans* для переживания неблагоприятных условий. Отмечено, что при поверхностном кандидозе кожи и слизистых в очагах поражения преобладают бластоспоры, а при глубоких микозах обнаруживаются в основном вегетирующие клетки. Температура оказывает важное влияние на морфогенез кандид. Так, температура около 25°C способствует формированию хламидоконидий, а более высокая — от 37 до 43°C (подобный диапазон температур может быть в организме у потенциальных больных) — содействует образованию псевдогиф. Однако не все виды кандид способны расти при 37°C и выше, поэтому данное свойство является важной патогенетической характеристикой, отделяя потенциально патогенные штаммы от сапрофитов внешней среды.

Кандиды имеют строение, типичное для эукариотических клеток: в цитоплазме присутствуют рибосомы, митохондрии, включения в виде гликогена, крупное ядро, ограниченное ядерной мембраной, аппарат Гольджи, эндоплазматическая сеть. Клеточная стенка является существенной структурой, обеспечивающей жизнедеятельность *C.albicans* и ее взаимодействие с тканями хозяина. Она состоит главным образом из углеводов (80—90%), которые представлены β -глюканом, хитином и маннаном. Компоненты клеточной стенки дрожжевой и ги-фальной форм сходны по химическому составу, хотя имеют некоторые количественные вариации.

β -глюкан (разветвленный полимер, содержащий связи Р-1,3 и Р-1,6) является главным компонентом клеточной стенки (от 47 до 60% сухого веса). Хитин (неветвящийся полимер N-ацетилглюкозамина) присутствует в клеточной стенке в сравнительно малых количествах (от 1 до 10% сухого веса). В гифах отмечают более высокий уровень содержания хитина — примерно в 3 раза больше, чем в дрожжевой форме. Эти два микрофибриллярных полисахарида, хотя и распределены по всей клеточной стенке, но более сконцентрированы вблизи плазматической мембраны, обеспечивая ригидность каркаса.

Следующим важным компонентом клеточной стенки является маннан (до 40% сухого вещества клеточной стенки), также иногда называемый фосфопептидо-манновым комплексом. Маннаны состоят из мономеров маннозы, которая может быть ковалентно связана с различными белками гликозидной связью: через ди-М-ацетилхитобиозу и аспарагиновый участок белка. Плазматическая мембрана кандид содержит высокий процент эргостерола и систему ферментов, обеспечивающих его биосинтез. Это химическое своеобразие позволяет использовать мембрану как мишень для антифунгальной терапии. На поверхности клетки находятся фимбрии длиной от 110 до 300 нм, содержащие высокогликозилированный гликопротеин.

4. Метаболизм кандид и культуральные свойства.

По типу дыхания кандиды являются аэробами. Энзиматический аппарат кандид довольно сложен. Многие ферменты, такие как протеазы и ферменты, обеспечивающие синтез стеролов, могут прямо участвовать в патогенезе заболевания.

Кандиды лучше растут на специальных питательных средах с добавлением углеводов (глюкозы), но могут расти и на простых. Оптимальная температура роста грибов — 22—36°C; pH — 5,8—6,5. Специальными средами для выращивания кандид являются глюкозо-пептонный агар, кукурузный питательный агар, среда Сабуро. Колонии на глюкозо-пептонной среде при 25°C через 1—3 дня роста молочно-белые, беловато-кремовые с тусклым блеском; вначале они гладкие, влажные, при дальнейшей инкубации могут стать морщинистыми.

6. Факторы патогенности кандид. Обсуждая факторы патогенности кандид и патогенез кандидоза, надо иметь в виду, что *C.albicans* является комменсалом человека, поэтому кандидозная инфекция является преимущественно эндогенной. Колонизация слизистых *C.albicans* может закончиться приобретением и сохранением стабильной популяции кандид, которая не дает развития клинической инфекции. Колонизация зависит от интенсивности приобретения инфектанта, т.е. скорости, с которой клетки кандид проникают в полость рта или другую экологическую нишу, способности микроорганизмов к адгезии и наличия различных механизмов очищения (клиренса) слизистых. В упрощенной модели это можно представить следующим образом: если скорость удаления больше, чем скорость приобретения и роста кандид, наступает очищение. Если скорости проникновения и удаления одинаковы, возможна колонизация. Если скорость удаления низкая и есть повреждения ткани, то может развиваться кандидоз. Клинические проявления заболевания могут зависеть от состояния колонизируемой ткани, факторов вирулентности конкретного штамма кандид и ответной защитной реакции хозяина.

Факторы патогенности *C.albicans* можно условно разделить на пять групп, хотя в организме при возникновении патологии их воздействие осуществляется одновременно:

1.Способность грибов к адгезии на тканях хозяина как первый шаг к взаимодействию с макроорганизмом. В данном процессе большое значение имеют разнообразные адгезины кандид и рецепторный аппарат слизистых оболочек организма хозяина.

2.Продукция протеолитических энзимов — секреторных аспартил-протеаз (SAP), которые облегчают пенетрацию и инвазию кандид в ткани.

3.Морфологическая трансформация «дрожжевая — гифальная форма» (yeasts — hyphae), которая также может облегчить кандидам проникновение в ткани и помогает микроорганизму обходить защитные системы хозяина.

4.Различные иммуномодуляторные действия (механизмы) некоторых молекул *C.albicans*, которые могут содействовать снижению эффективности антифунгального иммунитета.

5.Фенотипические переключения, характерные для кандид при изменении условий существования.

Адгезины и механизмы адгезии. Начальным этапом колонизации является адгезия, которая реализуется через разнообразные механизмы распознавания патогеном (грибом) тканей хозяина. Адгезины — участки поверхности кандид, участвующие в прикреплении к клеткам хозяина (эпителиоцитам), микроорганизмам, инертным полимерам или белкам.

C.albicans обладают множеством адгезинов, имеющих разное химическое строение, кроме того, для кандид характерно наличие более одного адгезина для распознавания отдельного лиганда на клетке хозяина.

C.albicans способна прикрепляться к разным субстратам, таким как эпителиоциты слизистых (буккальные, вагинальные, дермальные и другие), эндотелиоциты, инертные поверхности (различные полимеры, используемые для постоянных медицинских процедур, — аппараты, приборы, катетеры, зубные протезы). Адгезия в системе макроорганизм — микроорганизмы зависит от условий внешней среды, с одной стороны, действующей через кандиды и, с другой — влияющей опосредованно через организм хозяина. К кандидозависимым механизмам, воздействующим на эту систему, относят гидрофобность поверхности гриба, тип питательной среды и условия выращивания. В свою очередь, на адгезивные потенциалы клеток макроорганизма влияет гормональный и иммунный статус хозяина.

Прикрепление кандид к клеткам хозяина инициирует колонизацию и инфекционный процесс. Эта концепция была основой попыток предотвратить развитие инфекции путем блокады адгезии кандид к тканям хозяина и/или ингибированием рецепторного аппарата эпителиоцитов. Такой подход может быть новой профилактической моделью для защиты от кандидозной инфекции. Показано, что степень адгезии коррелирует с патогенностью кандид для человека и животных. Среди кандид обнаружены высоко- и низкоадгезивные виды. Наибольшую активность в модельных экспериментах на корнеоцитах проявляла *C.albicans*, которая адгезировалась в большем количестве, чем *C.tropicalis*, в то время как *C.krusei* показывала незначительную или нулевую адгезию.

В процессе адгезии играют роль как неспецифические (гидрофобность клеточной поверхности), так и специфические контакты (лигандрецепторные взаимодействия). Адгезинами кандид могут быть поверхностные белки, интегриноподобные поверхностные протеины (α MP2, α X32, α 531), молекулы, участвующие в лектиноподобных контактах, а также фимбрии. Большинство адгезинов относятся к маннопротеинам, при этом адгезивными свойствами обладает, главным образом, их белковый компонент. В некоторых случаях в процессах адгезии участвуют углеводные части маннопротеинов клеточной стенки кандид (лектины).

Кандиды могут непосредственно прикрепляться к эпителиоцитам, используя лектины, гидрофобные контакты, вовлечение интегриноподобных молекул и лектиноподобных взаимодействий. При опосредованной адгезии кандиды могут прикрепляться к буккальным эпителиоцитам через молекулы слюны или коадгезию с оральными бактериями-комменсалами.

Производство протеолитических ферментов. После начального этапа взаимодействия между дрожжеподобными клетками и эпителиоцитами хозяина начинают работать факторы, участвующие в проникновении (пенетрации) и распространении (инвазии) кандид в ткани. Пенетрация и инвазия обеспечиваются морфологическими изменениями от дрожжеподобных форм к гифам (см. ниже) и производством гидролитических ферментов. Клетки *C.albicans* секретируют фосфолипазу, липазу, фосфомоноэстеразу, гексозаминидазу и протеолитические ферменты — аспартилпротеазы (SAP). Имеются данные, что аспартилпротеазы (SAP) содействуют процессу адгезии. В частности, они способны воздействовать на поверхность дрожжей, модифицируя их адгезины, или на клетки хозяина, обнажая лиганды. Доказано, что продукция SAP может облегчить инвазию посредством разрушения кератина и коллагена. SAP-продукция отмечена у патогенных

видов *Candida*.

Морфологическая трансформация: «дрожжевая — гифальная форма» (*yeasts — hyphae*). Для носительства характерно присутствие грибов в качестве сапрофитов на поверхности эпителия. В то же время обнаружение инвазии кандид в ткани служит критерием инфекционного процесса. Инвазия кандид в тканевые структуры осуществляется благодаря механическим и ферментным факторам и сопровождается морфологической трансформацией из дрожжевой в гифальную форму. Подобная трансформация может быть отнесена к факторам патогенности, поскольку наблюдается только при активной кандидозной инфекции. На морфогенез кандид оказывает влияние температурный режим. Так, диапазон от 37 до 4ГС (температура организма больных людей) содействует образованию гифальных форм.

Этот морфологический феномен, тесно связанный с патогенностью, приводит к реорганизации клеточной стенки на молекулярном уровне и, как результат, к увеличению спектра адгезинов у гифальных элементов. Важны по крайней мере два изменения в клеточной стенке гиф для приобретения ими более выраженных адгезивных свойств: развитие фибриллярного маннопротеинового покрытия, связанного с внешней поверхностью стенки, и наличие специфических маннопротеинов микробной клетки, расположенных на поверхности клеточной стенки.

Кроме того, формирование гиф облегчает миграцию кандид через поврежденные ткани. Гифы способны к тигмотропизму — движению, стимулированному чувствительным контактом. Кроме того, гифы в тканях распространяются быстрее, чем дрожжевая форма, что облегчает миграцию кандид через поврежденные и пенетрацию в здоровые ткани.

Показано, что фосфолипазы, концентрируясь на концах гиф, обуславливают большую инвазивность этой формы по сравнению с дрожжевой. Гифальные элементы крупнее, чем дрожжевые, и лишены маннанных адгезинов для контакта с макрофагами, что делает гифы более устойчивыми к фагоцитозу. Таким образом, гифальная форма является агрессивной и патогенной. Однако нет окончательных доказательств того, что только она является вирулентной для макроорганизма, поскольку гистологические исследования кандидозных повреждений иногда показывают отсутствие гиф в патологическом материале.

Механизм инвазии может быть представлен следующим образом: вначале адгезия осуществляется между дрожжеподобными клетками кандид и поверхностью эпителиоцитов. Затем под влиянием гидролитических ферментов (в частности аспартил-протеаз) формируются полости в этом месте, начинается трансформация и продуцируются гифы, которые поражают эпителиоциты дистальнее прикрепления дрожжевых форм.

Иммуномодуляторные действия (механизмы) некоторых молекул *C. albicans*, содействующие снижению активности защитных сил хозяина. Некоторые поверхностные компоненты клеточной стенки кандид, по-видимому, обладают иммуномодуляторной активностью. Так, супрессивное действие на Т-зависимые иммунные реакции связывают с манна-ном клеточной стенки; кроме того, некоторые структуры (рецепторы к СЗБ фракции комплемента) способны модулировать фагоцитарный ответ.

Фенотипические переключения, характерные для кандид при изменении условий существования. Дополнительной характеристикой дрожжеподобных грибов является фенотипическое переключение как атрибут вирулентности штаммов кандид. Данный феномен обнаружен у *C.albicans*. Это переключение делает возможной адаптацию к различным условиям в организме хозяина и таким образом помогает кандидам преодолевать защитную систему организма. Были обнаружены гены ALS-семейства, которые отвечают за процессы адгезии и показано, что контакт *C.albicans* с эпителиоцитами способен вызывать изменение экспрессии генов. При этом может быть изменена степень адгезии грибов, которая коррелирует с их патогенностью.

Таким образом, кандиды используют разнообразные механизмы, позволяющие им адгезировать и колонизировать ткани, преодолевать механизмы клиренса хозяина. Процесс от адгезивной репликации дрожжей до перехода к инфекциям слизистых зависит не только от адгезии и скорости роста дрожжей, но также и от пенетрации тканей. Выделение гидролитических ферментов, трансформация от дрожжевых клеток до гифальных элементов, чувствительный контакт (тигмотропизм) — все эти факторы облегчают данный процесс. Для возникновения длительной инфекции иммунная система человека должна быть не в состоянии сдерживать быстрый и массивный рост кандид. Баланс между механизмами очищения, колонизацией и развитием кандидозной инфекции зависит от способности штаммов *Candida* модулировать экспрессию факторов вирулентности в ответ на изменение окружающей среды в сочетании с компетентностью иммунной системы хозяина, выраженностью клеточно-опосредованного иммунитета.

7. Особенности иммунного ответа. Окончательный исход микробной колонизации определяется взаимодействием между клетками *C.albicans* и системой защиты хозяина. Иммунитет к кандидозным инфекциям обеспечивается суммой местных и общих факторов защиты. При этом иммунные механизмы могут быть различными и зависят от типа кандидоза, вида кандид и морфофункционального состояния фунгальных клеток.

Первичные механизмы защиты кожи и слизистых препятствуют колонизации кандид: постоянное слущивание эпителиоцитов может играть роль в ограничении адгезии, слюна создает защитный эффект за счет вымывания и приносит ряд неспецифических антимикробных факторов, таких как лактоферрин, лизоцим, лактопероксидаза, белки, богатые гистидином, и калпротектин. Кроме того, антимикробный пептид дефенсин экспрессируется эпителием вокруг зоны повреждений, а микроорганизмы нормальной микрофлоры обеспечивают колонизационную резистентность, конкурируя с кандидами за питательные вещества и рецепторы эпителиоцитов.

Функциональная активность секреторных антител в отношении к микроорганизмам слизистой определяется IgA и связана с агрегацией кандид и подавлением их адгезии на эпителиоцитах. Заметим, что кандиды способны противостоять действию IgA, поскольку повышение титра антифунгальных антител в слюне при развитии кандидоза не лимитирует инфекцию. Это, по-видимому, связано с ограниченной эффективностью секреторных антител, возникающей при превышении критической массы грибов. Кроме того, некоторые штаммы *C.albicans* и *C.glabrata* продуцируют IgA-протеиназы, разрушающие IgA1, IgA2 и sIgA за счет расщепления дисульфидных мостиков.

Фагоциты обеспечивают основную линию защиты против инвазивной кандидозной инфекции и могут быть обнаружены как в эпителии, так и в подлежащих тканях. В иммунокомпетентном организме полиморфно-ядерные лейкоциты и активированные макрофаги поглощают дрожжевые формы кандид и короткие гифы, а затем разрушают их.

При этом часть поглощенных кандид избегает внутриклеточного уничтожения и даже способна к формированию мицелия внутри полиморфно-ядерных лейкоцитов. Крупные гифы подвергаются атаке со стороны агрессивных факторов, выделяемых фагоцитами во внешнюю среду. Активность макрофагов и полиморфно-ядерных лейкоцитов усиливается под действием цитокинов. Различные опсонические факторы повышают эффективность взаимодействия фагоцитарных клеток и кандид. Так, фагоцитарная активность полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов значительно увеличивается в присутствии сывороточных антител. Кроме того, кандиды активируют комплемент по альтернативному пути, при этом опсонические субкомпоненты С3-фактора комплемента способствуют контакту между микроорганизмами и рецепторами фагоцитарных клеток (CR1, CR2, CR3 и CR4). Тем не менее *C.albicans* обладают механизмом «ускользания» от фагоцитоза, поскольку имеют собственные рецепторы для С3d- (только у гифальных форм) и iC3b-факторов комплемента. Конкурентное связывание рецепторами кандид опсонических молекул системы комплемента блокирует специфическое распознавание iC3b- и С3d-опсонинов фагоцитами и снижает эффективность опсонинзависимого фагоцитоза.

С другой стороны, существуют механизмы, способствующие фагоцитозу. Так, сывороточный витронектин, связываясь с кандидами, усиливает их адгезию к макрофагам. Кроме того, макрофаги способны непосредственно связываться с дрожжевыми формами кандид через маннозные рецепторы. В гифальных формах поверхностные маннопротеины отсутствуют, что дает дополнительную возможность гифам избегать контакта с макрофагами.

Полагают, что антитела к кандидам, присутствующие в сыворотке большинства здоровых людей, активно вовлекаются в механизмы клиренса при развитии кандидозной инфекции. Так, уровень сывороточных антител (IgG, IgA и IgM) существенно повышается при различных формах кандидоза. В свою очередь, Т-клеточные реакции на антигены кандид положительны более чем у двух третей здорового населения и значительно снижены у лиц с ослабленным Т-звеном иммунитета. В развитии иммунного ответа против кандид участвуют как цитотоксические Т-лимфоциты (сТ α), так и Т-хелперы (Th). При этом в обеспечении резистентности слизистых оболочек к кандидозу ведущее место отводится Th1-зависимым реакциям. Пролиферация Т-лимфоцитов ведет к продукции ряда цитокинов (γ -интерферона, интерлейкина-2 и гранулоцит-макрофагального коло-ниестимулирующего фактора GM-CSF), способных стимулировать фагоцитарную активность макрофагов в отношении грибов рода *Candida*. Натуральные киллеры (NK-клетки) также могут оказывать цитотоксическое действие на некоторые виды кандид. NK-клетки обладают незначительной собственной цито-токсичностью в отношении *C.albicans*, но способны усиливать свое действие под влиянием интерлейкина-2.

Несмотря на многочисленные исследования, патогенетические механизмы кандидозной инфекции до сих пор остаются слабо изученными. Равновесие между колонизацией слизистых кандидами и развитием инфекции в значительной степени зависит от эффективности защиты организма хозяина. Развитие кандидоза в большинстве случаев является отражением иммунодефицита макроорганизма и чаще связано со снижением функций Т-клеточного звена, чем с дефектами гуморального иммунитета. Поэтому полагают, что клеточно-опосредованный иммунитет имеет большее значение, чем сывороточные антитела, в предотвращении кандидозной инфекции. Однако ведущая роль Т-клеточного звена в иммунном ответе при кандидозе окончательно не доказана.

Возможно, что клеточные факторы обеспечивают главную форму защиты при кожно-слизистой инфекции, в то время как предотвращение диссеминации кандид обусловлено эффективностью специфических сывороточных антител. Основными клетками-эффекторами при кандидозе являются нейтрофилы и макрофаги, обеспечивающие антифунгальную защиту как при местной, так и при системной инфекции.

8. Классификация и клинические проявления кандидозной инфекции в ротовой полости. В настоящее время пользуются клинической классификацией кандидозов, предложенной Н.Д. Шеклаковым в 1976 г., согласно которой выделяют:

- 1) поверхностный кандидоз слизистых оболочек, кожи, ногтей;
- 2) хронический генерализованный (гранулематозный) кандидоз;
- 3) висцеральный (системный) кандидоз различных органов.

По характеру течения болезни различают следующие формы:

- 1) острый псевдомембранозный кандидоз (молочница);
- 2) острый атрофический кандидоз;
- 3) хронический гиперпластический кандидоз;
- 4) хронический атрофический кандидоз.

Самой частой формой поражения слизистой оболочки полости рта является **острый псевдомембранозный кандидоз**. Болеют грудные дети и ослабленные взрослые. Дети отказываются от груди и приема пищи, становятся вялыми, капризными. Взрослые пациенты могут предъявлять жалобы на боль при приеме пищи и в покое, жжение и сухость во рту. На СОПР появляются белый и сине-белый налет, напоминающий творожистую массу. Налет легко соскабливается, под ним обнаруживается гиперемизированный участок (пятно). Поражаться могут все участки слизистой оболочки, чаще небо, язык, губы, щеки. Белесоватый налет состоит из десквамированных клеток эпителия, фибрина, овальных клеток кандид и нитей мицелия. Если острый псевдомембранозный кандидоз не лечить, то он может перейти в острую атрофическую форму.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
Лекция 1. Нормальная микрофлора полости рта.....	4
Лекция 2. Микробиоценозы отдельных биотопов ротовой полости.....	20
Лекция 3. Микробная экология ротовой полости.....	27
Лекция 4. Микрофлора зубного налета.....	34
Лекция 5. Микрофлора зубной бляшки.....	44
Лекция 6. Роль микроорганизмов в возникновении кариеса	49
Лекция 7. Микробная флора при патологических процессах в полости рта	61
Лекция 8. Микрофлора при болезнях пародонта. Пародонтопатогенные виды микробов	71
Лекция 9. Микробная флора полости рта и воспалительные процессы в челюстно-лицевой области	76
Лекция 10. Микробная флора при воспалениях слизистой оболочки полости рта	85
Лекция 11. Актиномицеты полости рта. Роль в патологии	92
Лекция 12. Механизмы иммунитета полости рта	97
Лекция 13. Нарушения в микрофлоре полости рта. Дисбактериоз	110
Лекция 14. Кандиды: экология, морфофункциональные особенности и факторы патогенности, особенности иммунитета	114

*ЕЛЕНА ГЕОРГИЕВНА ЗЕЛЕНОВА, МАЙЯ ИСААКОВНА ЗАСЛАВСКАЯ, ЕЛЕНА
ВЕНИАМИНОВНА САЛИНА, СЕРГЕЙ ПЕТРОВИЧ РАССАНОВ*

МИКРОФЛОРА ПОЛОСТИ РТА: НОРМА И ПАТОЛОГИЯ

Лекции для студентов стоматологического факультета

Учебное пособие

Научный редактор проф. А.Н. Маянский

Редактор Н.В. Ш а л а г и н о в Технический редактор М.И. Соколова

Корректор О.В. Мамутова Компьютерная верстка Ю.В. Ку р а е в о и

Подписано к печати 23.03.04. Формат 60х84'/i6.

Бумага писчая. Гарнитура «Петербург». Печать офсетная.

Усл.печ.л. 9,3. Уч.-изд.л. 9,1. Тираж 1000 экз. Заказ 4-03-23.

Издательство Нижегородской государственной
медицинской академии

603005, Н. Новгород, пл. Минина, 10/1.

Типография «Вектор-ТиС», Плр 060400 от 05.07.99.

г. Н. Новгород, ул. Б. Панина, д. За, оф. 306, 337.

тел.: (8312) 35-69-61, 35-57-40, 35-17-37.