РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 813 431**(13) **C1**

(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 21/80 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/48 (2024.01); G01N 33/50 (2024.01); G01N 21/80 (2024.01); A61B 5/00 (2024.01)

(21)(22) Заявка: **2023130708, 24.11.2023**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.11.2023

Дата регистрации:
12.02.2024

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **24.11.2023**

(45) Опубликовано: **12.02.2024** Бюл. № **5**

Адрес для переписки:
450008, г.Уфа, ул.Ленина, 3, БГМУ, Ахатов Искандер Шаукатович

(72) Автор(ы):
Усманова Ирина Николаевна (RU),
Юнусова Рита Дамировна (RU),
Лакман Ирина Александровна (RU),
Ишмухаметова Амина Насимовна (RU),
Шангареева Алия Ирековна (RU),
Туйгунов Марсель Маратович (RU),
Хуснаризанова Рауза Фазыловна (RU),
Гайсина Эльза Асхатовна (RU),
Борцова Юлия Львовна (RU),
Усманова Диана Ирековна (RU),
Сафина Гузель Иршатовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2602697 C1, 20.11.2016. RU 2229130 C1, 20.05.2004. RU 2782992 C1, 08.11.2022. RU 2366956 C2, 10.09.2009. UA 70709 A, 15.10.2004. Лебеденко И.Ю., Маев И.В., Муляр Е.А. Проявление неспецифического язвенного колита и болезни Крона в полости рта. Российский стоматологический журнал. 2002; 6:42-5. Тытюк С. Ю. Поражения органов и тканей полости рта** (см. прод.)

(54) СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСБИОЗА ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА ИЛИ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к терапевтической стоматологии и лабораторной диагностике, и может быть использовано для дифференциального подхода к диагностике дисбиоза полости рта у пациентов с болезнью Крона (БК) или язвенным колитом (ЯК). В ротовой жидкости определяют уровень pH и состояние свободно-радикального окисления, в составе микробиоты полости рта определяют наличие грамположительных и грамотрицательных факультативных анаэробов, грамположительных и грамотрицательных

RU 2813431 C1

RU 2813431 C1

анаэробов и дрожжевых грибов рода Candida. При значениях уровня pH 4,7, светосуммы свечения 10,85 у/е, количества Staphylococcus spp. 10^5 Кое/ед., Enterococcus spp. 10^2 КОЕ/ед., Lactobacillus spp. 10^5 Кое/ед., Bifidobacterium spp. 10^5 Кое/ед., Enterobacteriaceae spp. 10^5 Кое/ед., Fusobacteria spp. 10^5 Кое/ед. и дрожжевых грибов рода Candida в мицелиальной форме в количестве 10^{4-5} КОЕ/ед. диагностируют дисбиоз полости рта на фоне БК. При значениях уровня pH 4,9, светосуммы свечения 9,76 у/е, количества Staphylococcus spp. 10^4 Кое/ед., Enterococcus spp. 10^2 КОЕ/ед., Lactobacillus spp. 10^4 Кое/ед., Bifidobacterium spp. 10^6 Кое/ед., Enterobacteriaceae spp. 10^4 Кое/ед., Fusobacteria spp. 10^4 Кое/ед. и дрожжевых грибов рода Candida в дрожжевой форме в количестве 10^{3-4} КОЕ/ед. диагностируют дисбиоз полости рта на фоне ЯК. Использование изобретения повышает точность дифференциальной диагностики. 1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):
при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у взрослого человека. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье", 2015, N 3, с. 49-55. Lankarani K.B., Sivandzadeh G.R., Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. World J Gastroenterol. 2013; 19(46):8571-9. Harbord M. et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016;10(3):239-54.

RU 2813431 C1

RU 2813431 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 813 431** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 21/80 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
G01N 33/48 (2024.01); G01N 33/50 (2024.01); G01N 21/80 (2024.01); A61B 5/00 (2024.01)

(21)(22) Application: **2023130708, 24.11.2023**

(24) Effective date for property rights:
24.11.2023

Registration date:
12.02.2024

Priority:
(22) Date of filing: **24.11.2023**

(45) Date of publication: **12.02.2024** Bull. № **5**

Mail address:
450008, g.Ufa, ul.Lenina, 3, BGMU, Akhatov Iskander Shaukatovich

(72) Inventor(s):
Usmanova Irina Nikolaevna (RU),
Iunusova Rita Damirovna (RU),
Lakman Irina Aleksandrovna (RU),
Ishmukhametova Amina Nasimovna (RU),
Shangareeva Aliia Irekovna (RU),
Tuigunov Marsel Maratovich (RU),
Khusnarizanova Rauza Fazylovna (RU),
Gaisina Elza Askhatovna (RU),
Bortsova Iuliia Lvovna (RU),
Usmanova Diana Irekovna (RU),
Safina Guzel Irshatovna (RU)

(73) Proprietor(s):
Federalnoe gosudarstvennoe biudzhetnoe obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego obrazovaniia «BAShKIRSKII GOSUDARSTVENNYI MEDITsINSKII UNIVERSITET» Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)

RU 2813431 C1

(54) METHOD FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ORAL DYSBIOSIS IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE OR ULCERATIVE COLITIS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to therapeutic dentistry and laboratory diagnostics, and can be used for differential approach to diagnosis of oral dysbiosis in patients with Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC). Level of pH and free-radical oxidation state are determined in oral fluid, presence of gram-positive and gram-negative facultative anaerobes, gram-positive and gram-negative anaerobes and yeast fungi of the genus Candida is determined in the oral microbiota. At pH values of 4.7, light sum of luminescence is 10.85 c.u., amount of Staphylococcus spp. 10^5 CFU/unit, Enterococcus spp. 10^2 CFU/unit, Lactobacillus spp. 10^5 CFU/unit, Bifidobacterium spp. 10^5 CFU/unit, Enterobacteriaceae spp. 10^5 CFU/unit, Fusobacteria spp. 10^5 CFU/unit, and yeast fungi of the genus Candida in mycelial form in amount of 10^{4-5} CFU/unit, oral dysbiosis with underlying CD is diagnosed. At pH values of 4.9, light sum of luminescence is 9.76 c.u., amount of Staphylococcus spp. 10^4 CFU/unit, Enterococcus spp. 10^2 CFU/unit, Lactobacillus spp. 10^4 CFU/unit, Bifidobacterium spp. 10^6 CFU/unit, Enterobacteriaceae spp. 10^4 CFU/unit, Fusobacteria spp. 10^4 CFU/unit, and yeast fungi of the genus Candida in yeast form in amount of 10^{3-4} CFU/unit, oral dysbiosis with underlying UC is diagnosed.

EFFECT: use of the invention improves accuracy of differential diagnosis.

1 cl, 1 tbl, 2 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к терапевтической стоматологии и лабораторной диагностике и может быть использовано для дифференциального подхода к диагностике дисбиоза полости рта у пациентов с болезнью Крона (БК) или язвенным колитом (ЯК). Дисбиоз полости рта представляет собой изменение антагонизма соотношения нормальной микробиоты, которое проявляется в ускоренном росте дрожжевых грибов рода Candida на фоне других микроорганизмов. Полость рта считается первичным резервуаром для представителей Грам+ и Грам- факультативных анаэробов, Грам+ и Грам- анаэробов и дрожжевых грибов рода Candida.

Дисбиоз может приводить к численному росту некоторых потенциально патогенных комменсальных видов бактерий. Их последующее доминирование в нише приводит к возникновению нездорового состояния. Дисбиоз микробов полости рта - это нарушение, которое может наблюдаться не только при заболеваниях полости рта, но и при системных заболеваниях [Sudhakara P, Gupta A, Bhardwaj A, Wilson A. Oral Dysbiotic Communities and Their Implications in Systemic Diseases. Dent J (Basel). 2018:6(2): 10. https://doi.org:/10.3390/dj6020010, Abdelbary M.M.H., Hatting M., Bott A., Dahlhausen A., Keller D., Trautwein C, Conrads G. The oral-gut axis: Salivary and fecal microbiome dysbiosis in patients with inflammatory bowel disease. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Oct 7:12:1010853. doi: 10.3389/fcimb.2022.1010853].

Патогенез дисбиоза полости рта имеет прямую зависимость от свойств факультативных Грам+ и Грам-, особенно Enterococcus spp.co способностью закисления pH ротовой жидкости до значений 4,2-4,6, вследствие чего происходит значительный рост дрожжевых грибов рода Candida и изменение окислительного стресса в ротовой жидкости. Проявления нарушения видового состава микробиоты кишечника зависят от наличия БК или ЯК, при этом внекишечные проявления имеют свои особенности. БК и ЯК являются хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и характеризуются рецидивирующим и ремиттирующим течением. Распространенность БК в России ориентировочно составляет 5,6 на 100 тыс. населения, прирост - 13,7%, соответственно ЯК 16,6 на 100 тыс.населения, ежегодный регистрируемый прирост - 11,3% [Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(1):80-7. doi: 10.17116/dokgastro2020901180, Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 34-39. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39]. Основными объективными признаками нарушения микробиоты полости рта при БК и ЯК являются наличие отечности слизистой оболочки, неприятного запаха, проявлений симптома сухости и жжения в полости рта на фоне диспепсии.

Наличие у пациентов БК и ЯК зачастую является фактором для создания оптимальных условий для активного роста не только видового, но и количественного состава Грам+ и Грам- факультативных анаэробов, Грам+ и Грам- анаэробов и дрожжевых грибов рода Candida. Анализ данных литературы, свидетельствует о том, что в норме среднее количество стафилококков, энтерококков, лактобактерий, дрожжевых грибов рода Candida в полости рта не превышает концентрацию 10^2-10^3 КОЕ/мл [Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Старостина А.Е., Лапченко А.С. Клинико-микробиологическая характеристика дисбиотических изменений слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Медицинский Совет. 2016;(6):32-35 https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-32-351].

Патогенетическим звеном развития дисбиоза полости рта является окислительный

стресс, развитие которого обусловлено нарушением баланса между антиоксидантной и прооксидантной системами. Основную роль в этом процессе играют активные формы кислорода (АФК), тем самым инициируются реакции свободнорадикального окисления (СРО), в том числе перекисное окисление липидов - (ПОЛ), приводящие к химической модификации и разрушению биомолекул, нарушению тканевого дыхания во внутренней мембране митохондрий и процессов гидроксилирования в микросомах. Избыточная продукция АФК и (или) нарушения нормального функционирования систем антиоксидантной защиты вызывают усиленное окислительное повреждение биомолекул, что приводит к развитию дисфункции клеток и тканей организма (окислительный стресс). В результате этого клетки, обладающие фагоцитарной активностью, тоже вырабатывают радикалы кислорода, которые обеспечивают их микробицидность. При хроническом воспалении в полости рта увеличивается количество свободных радикалов, образование активного фактора хемотаксиса, миграция нейтрофилов к месту воспаления, увеличивается проницаемость капилляров, инициируются процессы ПОЛ, нарушаются тканевое дыхание в митохондриях и процессы гидроксилирования в микросомах с выходом лизосомальных ферментов и окислительным повреждением тканей. При снижении функциональной активности в ротовой жидкости происходит либо увеличение, либо снижение Грам+ и Грам-факультативных анаэробных, Грам+ и Грам- анаэробных микроорганизмов, дрожжевых грибов рода Candida, что является фактором развития дисбиоза полости рта у пациентов на фоне БК или ЯК. Анализ значений уровня pH, состояния свободно-радикального окисления ротовой жидкости, состава микробиоты полости рта в виде присутствия Грам+ и Грам- факультативных анаэробов, Грам+ и Грам- анаэробов и дрожжевых грибов рода Candida является дифференцированным подходом к диагностике проявлений дисбиоза полости рта у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом.

Известен способ оценки особенностей микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Крона (БК) в зависимости от наличия или отсутствия синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке на основании метода 16S секвенирования в ЦКП «Геномика» (ИХБФМ СО РАН), также был проведен водородный дыхательный тест (ВДТ) для верификации СИБР на аппарате Gastro+ с использованием лактулозы. Положительный результат ВДТ свидетельствовал о наличии СИБР [Кулыгина Ю.А., Осипенко М.Ф., Аликина Т.Ю. Особенности микробиоты у пациентов с болезнью Крона в зависимости от наличия синдрома избыточного бактериального роста. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):221-226. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-221-226]. Недостаток метода состоит в определении особенностей состава микробиоты проведением ВДТ с использованием лактулозы, позволяющего верифицировать СИБР в микробиоте кишечника только у пациентов с болезнью Крона, не учитывает язвенный колит. При этом метод секвенирования является более дорогим методом микробиологического исследования и требует специального оснащения микробиологической лаборатории, по сравнению с традиционным микробиологическим методом. Однако известный способ не позволяет проводить дифференцированный подход в диагностике проявлений дисбиоза полости рта, поскольку не выявляет взаимосвязи уровня pH, состояния свободно-радикального окисления ротовой жидкости, наличия Грам+ и Грам- факультативных анаэробов, Грам+ и Грам- анаэробов и дрожжевых грибов рода Candida у пациентов с Болезнью Крона или язвенным колитом.

Наиболее близким аналогом изобретения является способ оценки состояния микробиоты пищеварительного тракта у подростков 14-18 лет по микрофлоре ротовой жидкости, заключающийся в том, что проводят скрининговое бактериологическое

исследование ротовой жидкости с выделением представителей нормальной и условно-патогенной микрофлоры и определяют варианты нормомикробиоценоза на этапе донозологической диагностики при проведении диспансеризации с последующим формированием групп риска и прогнозируют развитие дисбиотических состояний. Первый вариант характеризуют присутствием Streptococcus spp., не обладающих гемолитической активностью, в количестве 5 lg КОЕ/мл, Lactobacillus spp. 3-4 lg КОЕ/мл и отсутствием условно-патогенной микрофлоры, при втором варианте происходит увеличение количества негемолитических Streptococcus spp.до 6 lg КОЕ/мл, снижение Lactobacillus spp. до 2 lg КОЕ/мл и появление условно-патогенной микрофлоры, такой как Staphylococcus spp., Candida spp., Bacillus spp. в количестве 1-2 lg КОЕ/мл, у лиц с третьим вариантом микробиоценоза полости рта наблюдают увеличение негемолитических Streptococcus spp. до 7 lg КОЕ/мл, более выраженное снижение Lactobacillus spp. до 1 lg КОЕ/мл или их полное отсутствие, повышение уровня условно-патогенной микрофлоры в Staphylococcus spp., Candida spp., Bacillus spp., коррелирующей с патогенностью в количестве до 4-5 lg КОЕ/мл, выявление первого и второго вариантов является прогностически благоприятными, а при выявлении третьего варианта микро биоценоза подростка относят в группу повышенного риска формирования у него дисбиотических изменений пищеварительного тракта [патент RU 2602697, 2016]. Недостатком прототипа является его использование в качестве скрининг-теста для определения микробиоты пищеварительного тракта лиц в возрасте 14-18 лет, при этом не дифференцируется состав микробиоты полости рта при болезни Крона и язвенном колите.

Задачей изобретения является разработка способа дифференциальной диагностики проявлений дисбиоза полости рта у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом на основании анализа значений уровня pH, состояния свободно-радикального окисления ротовой жидкости, наличия в составе микробиоты полости рта наличия Грам+ и Грам- факультативных анаэробов, Грам+ и Грам- анаэробов и дрожжевых грибов рода Candida.

Технический результат при использовании изобретения - повышение точности диагностики проявлений дисбиоза полости рта у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом.

Предлагаемый способ дифференциальной диагностики дисбиоза полости рта у пациентов с БК или ЯК осуществляется следующим образом. Проводят анализ в пробах ротовой жидкости уровня pH и состояния свободно-радикального окисления, в составе микробиоты полости рта определяют наличие Грам+ и Грам- факультативных анаэробов, Грам+ и Грам- анаэробов и дрожжевых грибов рода Candida.

В пробах ротовой жидкости, сбор которой проводят натощак в течение 15 минут без предварительного полоскания полости рта, определяют:

уровень pH с использованием лакмусовых бумажек;

свободно-радикальное окисление методом хемилюминесценции (ХЛ) на приборе ХЛ-003 [Фархутдинов Р.Р. Прибор для регистрации хемилюминесценции (Хемилюминомер - ХЛ-003). / Р.Р. Фархутдинов, В.А. Лиховских // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения, М., 2005, 155-172]. В качестве наиболее информативного показателя ХЛ определяют светосумму свечения S в у/е за 5 минут исследования. Весь процесс измерения ХЛ и обработку результатов проводят в автоматическом режиме, что позволяет повысить точность и объективность получаемой информации.

Комплексное микробиологическое исследование включает бактериологический

посев мазков с полости рта на дифференциально-диагностические среды серии HiCrome. Данное исследование включает выделение присутствующих грамположительных (Грам+), грамотрицательных (Грам-) факультативных анаэробов,

грамположительных (Грам+), грамотрицательных (Грам-) анаэробов и дрожжевых грибов рода Candida spp.в lg КОЕ/ед. Кроме того, готовят мазки на предметных стеклах и окрашивают их по Грамму с дальнейшим культуральным и микроскопическим исследованием и определением количества и вида микробиоты. Исследование микробиоты полости рта выполняют с соблюдением Санитарных правил СП 1.2.731-99.

При значениях в пробах ротовой жидкости уровня pH 4,7, светосуммы свечения 10,85 у/е, в составе микробиоты полости рта количества Грам+ факультативных анаэробов Staphylococcus spp. 10^5 Кое/ед., Enterococcus spp. 10^2 КОЕ/ед., Lactobacillus spp. 10^5 Кое/ед., Грам+ анаэробных бактерий Bifidobacterium spp. 10^5 Кое/ед., Грам-факультативных анаэробов Enterobacteriaceae spp. 10^5 Кое/ед., Грам-анаэробных бактерий Fusobacteria spp. 10^5 Кое/ед., и дрожжевых грибов рода Candida в мицелиальной форме в количестве 10^{4-5} КОЕ/ед. диагностируют дисбиоз полости рта на фоне болезни Крона. При значениях в пробах ротовой жидкости уровня pH 4,9, светосуммы свечения 9,76 у/е, в составе микробиоты полости рта количества Грам+ факультативных анаэробов Staphylococcus spp. 10^4 Кое/ед., Enterococcus spp. 10^2 КОЕ/ед., Lactobacillus spp. 10^4 Кое/ед., Грам+анаэробных бактерий Bifidobacterium spp. 10^6 Кое/ед., Грам- факультативных анаэробов Enterobacteriaceae spp. 10^4 Кое/ед., Грам-анаэробных бактерий Fusobacteria spp.10^4 Кое/ед., и дрожжевых грибов рода Candida в дрожжевой форме в количестве 10^{3-4} КОЕ/ед. диагностируют дисбиоз полости рта на фоне язвенного колита.

Достоинствами предлагаемого способа дифференциальной диагностики дисбиоза полости рта являются воспроизводимость при высокой степени значимости и достоверности полученных результатов. В доступной научно-медицинской и патентной литературе не обнаружен тождественный способ неинвазивной дифференциальной диагностики дисбиоза полости рта у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом в условиях клинико-лабораторного исследования и стоматологического осмотра, обеспечивающий доступность и воспроизводимость при высокой степени значимости и достоверности полученных результатов. Таким образом, заявляемое изобретение соответствует критерию «новизна». Исследованиями авторов впервые было доказано, что установленные значения в пробах ротовой жидкости уровня pH в кислую сторону, дисбаланс состояния свободно-радикального окисления, наличие присутствия в микробиоте полости рта Грам+ и Грам-факультативных анаэробов, Грам+ и Грам-анаэробов и дрожжевых грибов рода Candida spp.в мицелиальной или дрожжевой формах являются достоверными маркерами дисбиоза полости рта. Таким образом, заявляемое изобретение соответствует критерию «изобретательский уровень».

Нами было обследовано 70 пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Лабораторными методами проведен анализ проб ротовой жидкости и анализ данных микробиоты полости рта на основании подписанного информированного согласия (таблица).

Таблица

Взаимосвязь pH ротовой жидкости с Грам+, Грам- факультативными анаэробами, Грам+, Грам- анаэробами и дрожжевыми грибами рода Candida у пациентов с Болезнью Крона или язвенным колитом

Показатели в единицах измерения /клинические группы пациентов	БК (n=35)	ЯК (n=35)	Условная норма (n=35)
pH ротовой жидкости	4,7±0,1*** p_1<0,001	4,9±0,3*** p_2<0,001	6,9±0,2
	p=0,589		
светосумма свечения (S y/e)	10,85±0,15***,† p_1<0,001	9,76±0,24** p_2=0,008	8,84±0,16
	p=0,009		
грамположительных факультативные анаэробных бактерий			
Staphylococcus spp. (КОЕ/сд.)	$10^{5***,\ddagger}$ p_1<0,001	10^4 p_2=0,225	10^3 -10^4
	p<0,001		
Enterococcus spp. (КОЕ/ед.) (кокки)	10^{2***} p_1<0,001	10^{2***} p_2<0,001	10^3 -10^4
	p=1,00		
Lactobacillus spp. (КОЕ/ед.)	$10^{5***,\ddagger}$ p_1<0,001	10^4 p_2=0,124	10^3 -10^4
	p<0,001		
грамположительных анаэробных бактерий			
Bifidobacterium spp. (КОЕ/ед.)	10^{5}***,‡ p_1<0,001	10^7 p_2<0,001	10^9 -10^{10}
	p<0,001		
грамотрицательных факультативные анаэробных бактерий			
Enterobacteriaceae spp. (КОЕ/ед.)	$10^{3\text{-}4***,\ddagger}$ p_1<0,001	$10^{2\text{-}3*}$ p_2=0,044	10^2
	p<0,001		
грамотрицательных анаэробных бактерий			
Fusobacteria spp. (КОЕ/ед.)	$10^{5***,\ddagger}$ p_1<0,001	10^{4**} p_2=0,012	10^2 -10^4
	p<0,001		
дрожжевые грибы			
Candida spp. (КОЕ/ед.)	10^4 - $10^{5***,\ddagger}$ p_1<0,001	10^3 -10^{4***} p_2<0,001	10^2- 10^3
	p<0,001		

Примечания: p_1 – p-уровень при сравнении показателя группы БК с показателем условной нормы согласно тесту Мана-Уитни,

p_2 – p-уровень при сравнении показателя группы ЯК с показателем условной нормы согласно тесту Мана-Уитни,

p – p-уровень межгруппового сравнения между БК и ЯК согласно тесту Мана-Уитни.

*, **, *** - статистически значимые различия с условной нормой при уровне значимости p<0,05, p<0,01 и p<0,001, соответственно.

†, ‡ - статистически значимые межгрупповые различия при уровне значимости p<0,01 и p<0,001, соответственно.

Предлагаемый способ поясняется следующими клиническими примерами.

Пример 1.

Пациент Б., 34 лет. Профилактический осмотр стоматолога: Жалобы на наличие проявлений сухости, жжения в полости рта, неприятного запаха изо рта. Объективно: слизистая оболочка щек отечна, бледно-розового цвета. На слизистой оболочке преддверия полости рта определяются очаги гиперемии. На дорсальной поверхности языка, на фоне бело-серого налета, легко снимающегося, наблюдаются очаги гиперемии. Ротовая жидкость пенистая, повышенной вязкости.

Сопутствующий диагноз - болезнь Крона.

Неинвазивное исследование проб ротовой жидкости:

pH 4,7

S -10,85 у.е.

В исследуемой микробиоте полости рта

Грам+ факультативные анаэробы:

Staphylococcus spp. 10^5 Кое/ед

Enterococcus spp. 10^2 КОЕ/ед

Lactobacillus spp. 10^5 Кое/ед

Грам+ анаэроб:

Bifidobacterium spp.10^5 Кое/ед

Грам- факультативный анаэроб:

Enterobacteriaceae spp.10^5 Кое/ед

Грам- анаэроб:

Fusobacteria spp.10^5 Кое/ед

Дрожжевые грибы рода Candida в мицелиальной форме - 10^{4-5} КОЕ/ед.

Окончательный диагноз: Дисбиоз в сторону кандидоза на фоне болезни Крона. Кандидоз полости рта средней степени тяжести.

Пример 2.

Пациент Б., 35 лет. Профилактический осмотр стоматолога: Жалобы на наличие незначительной сухости, неприятного запаха изо рта. Объективно: слизистая оболочка щек отечна, бледно-розового цвета. На дорсальной поверхности языка, на фоне бело-серого налета, легко снимающегося, наблюдаются очаги гиперемии. Ротовая жидкость незначительно пенистая.

Сопутствующий диагноз - язвенный колит.

Неинвазивное исследование проб ротовой жидкости:

pH 4,9

S -9,76 у.е.

В исследуемой микробиоте полости рта:

Грам+ факультативные анаэробы:

Staphylococcus spp.10^4 Кое/ед

Enterococcus spp.10 КОЕ/ед

Lactobacillus spp.10^4Кое/ед

Грам+ анаэроб:

Bifidobacterium spp.10^6 Кое/ед

Грам- факультативный анаэроб:

Enterobacteriaceae spp.10^4 Кое/ед

Грам- анаэроб:

Fusobacteria spp.10^4 Кое/ед

Дрожжевые грибы рода Candida в дрожжевой форме - 10^{3-4} КОЕ/ед.

Окончательный диагноз: Дисбиоз в сторону кандидоза на фоне язвенного колита. Кандидоз полости рта легкой степени тяжести. Таким образом, у лиц, в зависимости от воспалительных заболеваний кишечника в виде болезни Крона или язвенного колита при определении значений pH и свободно-радикального окисления в пробах ротовой жидкости, в составе микробиоты полости рта наличия Грам+ и Грам-факультативных анаэробов Staphylococcus spp., Enterococcus spp., Lactobacillus spp., Грам+ анаэробных бактерий Bifidobacterium spp., Грам-факультативных анаэробов Enterobacteriaceae spp., Грам- анаэробных бактерий Fusobacteria spp.и дрожжевых грибов рода Candida диагностируют проявления дисбиоза в сторону кандидоза. Применение предлагаемого способа позволяет сократить время и повысить точность дифференцированного подхода к диагностике проявлений дисбиоза у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом на основании изучения в пробах ротовой жидкости значений pH и состояния свободно-радикального окисления, в составе микробиоты полости рта наличия Грам+ и Грам- факультативных анаэробов Staphylococcus spp., Enterococcus spp., Lactobacillus spp., Грам+ анаэробных бактерий Bifidobacterium spp., Грам- факультативных анаэробов Enterobacteriaceae spp., Грам- анаэробных бактерий Fusobacteria spp.и дрожжевых грибов рода Candida.

Предлагаемый способ легко воспроизводим в условиях клинической лаборатории, и при его использовании достигается указанный технический результат. Таким образом, заявляемое изобретение соответствует критерию «промышленная применимость».

(57) Формула изобретения

Способ дифференциальной диагностики дисбиоза полости рта у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом, включающий бактериологическое исследование с определением Lactobacillus spp., Staphylococcus spp., Candida spp., отличающийся тем, что дополнительно определяют уровень pH и светосумму свечения при хемилюминесценции ротовой жидкости, в мазках с полости рта определяют количество грамположительных и грамотрицательных факультативных анаэробов, грамположительных и грамотрицательных анаэробов; и при значении уровня pH 4,7, светосуммы свечения 10,85 у/е, количества Staphylococcus spp. 10^5 Кое/ед., Lactobacillus spp. 10^5 Кое/ед., Enterococcus spp. 10^2 КОЕ/ед., Bifidobacterium spp. 10^5 Кое/ед., Enterobacteriaceae spp. 10^5 Кое/ед., Fusobacteria spp. 10^5 Кое/ед. и дрожжевых грибов рода Candida в мицелиальной форме в количестве 10^{4-5} КОЕ/ед. диагностируют дисбиоз полости рта на фоне болезни Крона; при значении уровня pH 4,9, светосуммы свечения 9,76 у/е, количества Staphylococcus spp. 10^4 Кое/ед., Lactobacillus spp. 10^4 Кое/ед., Enterococcus spp. 10^2 КОЕ/ед., Bifidobacterium spp. 10^6 Кое/ед., Enterobacteriaceae spp. 10^4 Кое/ед., Fusobacteria spp. 10^4 Кое/ед. и дрожжевых грибов рода Candida в дрожжевой форме в количестве 10^{3-4} КОЕ/ед. диагностируют дисбиоз полости рта на фоне язвенного колита.