

АНАЛИЗ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНГАЛЯЦИОННУЮ ГОРМОНАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ

Казарина Л. Н., Чуваркова И. М.

Кафедра пропедевтической стоматологии ГБОУ ВПО "Нижегородская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия (603005, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1.), e-mail: rector@gma.nnov.ru

В результате проведенного нами исследования выявлено значительное снижение иммунологических показателей, таких как лизоцим, интерлейкин-1 и интерлейкин-4 во всех группах пациентов, а также нарушение микробного ландшафта полости рта у больных бронхиальной астмой на фоне приёма ингаляционных гормональных препаратов. Нами разработана схема лечения и профилактики осложнений в полости рта, вызванных приемом данных лекарственных средств, а именно: доза иммуномодулятора подбиралась индивидуально в зависимости от микробиоциноза полости рта. Включение в комплекс общей терапии профессиональной гигиены полости рта, использование зубной пасты и ополаскивателя Elmex, а также назначение препаратов «Кандид» и «Ликопид» ведут к улучшению иммунологического статуса полости рта, а следовательно, улучшают клиническое состояние больных и качество их жизни.

Ключевые слова: бронхиальная астма, кандидоз, Ликопид, Кандид.

ASSESSMENT OF THE IMMUNOLOGICAL STATUS OF AN ORAL CAVITY AT THE PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA ACCEPTING INHALATION HORMONAL PREPARATIONS

Kazarina L. N., Chuvarkova I. M.

State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia (603005, Russian Federation, Minin and Pozharsky Square, 10/1.), e-mail: rector@gma.nnov.ru

A result of our research is considerable decrease in immunological indicators, such as lysozyme, Interleukin-1 and Interleukin-4 in all patient's groups, and also violation of a microbiological landscape of an oral cavity at patients with bronchial asthma against reception inhalation of corticosteroids is revealed. The scheme of treatment and prevention of complications in an oral cavity, these medicines caused by reception is developed: the dose of an immunomodulator stole up individually microbiocinosis of oral cavity. Inclusion in a complex of the general therapy of professional hygiene of an oral cavity, use tooth paste and conditioner Elmex, and also "Kandid" and "Likopid" conducts purpose of preparations to improvement of the immunological status of an oral cavity and consequently, improves a clinical condition of patients and quality of their life.

Keywords: bronchial asthma, candidiasis, Likopid, Kandid.

Введение

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей, которая часто бывает обратимой либо спонтанно, либо под воздействием лечения [2].

Наиболее эффективными препаратами патогенетической терапии являются ингаляционные глюкокортикостероиды [3, 7, 8]. Из литературных источников известно, что этот вид лекарственных средств, особенно при неправильном использовании, вызывает ряд осложнений, наиболее частым из которых является кандидоз полости рта [4, 5, 9].

Кроме того, к числу факторов, приводящих к возникновению и развитию БА, относят атопию (поллинозы, аллергический ринит, крапивница) [2]. Следовательно, в этиологии и патогенезе данного заболевания значительную роль играет аллергический компонент.

Наличие хронического воспаления дыхательных путей, аллергических заболеваний ведет к ослаблению макроорганизма, появлению дисбактериоза (затем и кандидоза), а также снижению местного иммунитета в полости рта [3].

Для воспаления дыхательных путей при БА характерно увеличение в слизистой оболочке и просвете бронхиального дерева количества активированных эозинофилов, тучных клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов, которые, в свою очередь, под воздействием многих иммунологических механизмов продуцируют интерлейкин-4 (ИЛ-4). ИЛ-4 является центральным цитокином аллергического ответа, который контролирует вовлечение лейкоцитов в каскад развивающихся при аллергической реакции событий. В связи с этим определение концентрации данного цитокина имеет большое значение для оценки феноменов аллергии и аутоиммунных нарушений. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – провоспалительный цитокин, наибольшая стимулирующая активность которого связана с Т-хелперами, которые продуцируют ИЛ-4. Путем увеличения концентрации ИЛ-4 достигается блокировка и спонтанной, и индуцированной продукции провоспалительного ИЛ-1, который является одним из медиаторов воспаления в данной иммунологической цепи [2].

Как известно, лизоцим является филогенетически древнейшим защитным ферментом, встречающимся у всех форм живой материи – от бактериофагов до человека.

Совокупность защитных механизмов лизоцима определяет его основную фундаментальную функцию – обеспечение естественной толерантности к генетически чужеродным агентам. Нарастание антигенной перегрузки организма в процессе онтогенеза приводит к истощению регуляторных механизмов иммунного ответа, в том числе к снижению активности лизоцима, рассогласованию метаболических процессов и, вследствие этого, к избыточному накоплению повреждающих компонентов иммунного ответа и токсических метаболитов. Это, в сочетании с генетически детерминированной или приобретенной локальной несостоятельностью органа или системы, обуславливает формирование патологического процесса с развитием клинической картины болезни [1].

Цель исследования

Изучить иммунологический статус полости рта у больных с бронхиальной астмой, получающих ингаляционную гормональную терапию, до и после лечения.

Материал и методы исследования

Исследование проводили на базе пульмонологических отделений клинических больниц № 5 и № 10 города Нижнего Новгорода, а также на базе кафедры пропедевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия министерства здравоохранения и социального развития РФ».

Обследовано 65 пациентов с бронхиальной астмой различной степени тяжести, в возрасте от 19 до 68 лет (23 мужчины и 42 женщины), которые составили основную группу, а также 16 человек, не страдающих бронхиальной астмой (3 мужчин и 13 женщин), составивших контрольную группу. Пациенты основной группы также были разделены на 3 подгруппы в зависимости от стажа приема ИГКС: первая группа – длительность приема препаратов от 1 года до 3 лет, вторая группа – от 3 до 5 лет включительно, третья группа – более 5 лет.

Все пациенты проходили комплексное обследование основного заболевания (бронхиальная астма) и стоматологического статуса по единой схеме. На каждого из них заполняли индивидуальную карту, включающую анамнез (паспортные данные, основные и дополнительные жалобы, анамнез жизни и настоящего заболевания), результаты объективного обследования (общий осмотр, обследование местных изменений челюстно-лицевой области), предварительный диагноз, дополнительные методы исследования, окончательный диагноз.

Для оценки иммунологического статуса, а в дальнейшем и эффективности лечения в нашем исследовании были выбраны два цитокина, один из которых обладает противовоспалительным эффектом (ИЛ-4), другой – провоспалительным (ИЛ-1).

Саливарные цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-4) исследовали твердофазным иммуноферментным методом с помощью тест-систем производства ООО «Протеиновый контур» и ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

Слюна собиралась утром натощак и подвергалась замораживанию при $t = -18^{\circ}\text{C}$. Размораживание образцов производилось перед проведением иммуноферментного анализа.

Метод иммуноферментного анализа (ИФА) основан на высокой избирательности и специфичности иммунологических реакций «антиген-антитело». Мишенью для тест-систем могут быть иммуноглобулины, гормоны белковой и стероидной природы, структурные и транспортные белки, липопротеины, гликопротеины и другие высокомолекулярные биологические соединения. Результаты оценивали с помощью фотометра для микропланшетов при длине волны 450 нм.

Кроме того, определялся уровень лизоцима смешанной слюны до и после применения схемы лечения. Активность лизоцима в смешанной слюне оценивали фотонейфелометрическим методом [Дорофейчук В. Г., 1965].

Микробиоциноз полости рта оценивали путем проведения микроскопического исследования окрашенного препарата – соскоба со слизистой оболочки полости рта. При микроскопии окрашенных мазков обнаруживали скопление овальных и округлых дрожжевых клеток гриба *Candida*, почкующиеся клетки, нити псевдомицелия и нити истинного мицелия [Р. А. Аравийский, Г. А. Горшкова, 1995].

Наиболее безопасным и эффективным средством лечения кандидоза полости рта является препарат «Кандид».

«Кандид» – регистрационный номер П №014637/02 от 30 декабря 2005, лицензия № НКД/803, производитель «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия. Активное вещество, входящее в состав препарата – клотримазол 10 мг.

Раствор для полости рта 1 %, противогрибковый препарат широкого спектра действия для местного применения. Производное имидазола. Нарушает синтез эргостерина, входящего в состав клеточной мембраны грибов, что вызывает изменение ее свойств и приводит к лизису клетки.

Пациентам, у которых диагностирован кандидоз, назначался препарат «Кандид» (раствор для местного применения 1 %) для нанесения на пораженные участки полости рта 2–3 раза в день.

Из всех представленных на современном рынке иммуномодуляторов выбран препарат «Ликопид», повышающий местный иммунитет не только в полости рта, но на всем протяжении дыхательных путей.

«Ликопид» – регистрационный номер ЛС-001438 от 24.03.2006 свидетельства на товарный знак № 154238, 154239, производитель ЗАО «Пептек», Россия. Активное вещество – ГМДП (глюкозаминилмурамилдипептид) – 0,001 г и 0,01 г. Иммуностимулирующее средство. Усиливает функциональную (бактерицидную, цитотоксическую) активность фагоцитов (нейтрофилов, макрофагов), повышает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и активность естественных киллерных клеток.

Данный препарат выпускается в двух дозировках – 1 и 10 мг. Критерием выбора дозы в нашем исследовании являлось наличие или отсутствие осложнения при применении ИГКС, а именно кандидоза полости рта.

Пациентам, у которых диагностирован кандидоз, назначался препарат «Ликопид» в дозировке 10 мг 1 раз в сутки за 30 минут до еды, курс лечения 10 дней. Пациентам с

неподтвержденным лабораторно кандидозом с профилактической целью назначался препарат «Ликопид» в дозировке 1 мг также 1 раз в сутки за 30 минут до еды – 10 дней.

Для получения более точных и достоверных результатов всем пациентам помимо проведенной нами профессиональной гигиены полости рта и обучения индивидуальной гигиене, рекомендовано использование зубной пасты и ополаскивателя для полости рта Elmex на протяжении всего курса лечения.

Зубная паста и ополаскиватель для полости рта Elmex выпускаются компанией GABA International AG. Данная зубная паста содержит органический аминофторид (AmF) olaflur, который является активным ингредиентом для защиты от кариеса. Ополаскиватель Elmex – не требующий разведения лечебно-профилактический ополаскиватель для реминерализации и защиты зубов.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы «StatSoft» и пакета прикладных программ «STATISTICA W. 6.0». Для оценки достоверности полученных результатов использовался коэффициент Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования, у 34 человек, что составило 52,31 %, в соскобе со слизистой оболочки полости рта обнаружены нити мицелия, почкующиеся клетки гриба рода *Candida* и их активный рост. У 31 человека, что составило 47,69 %, при изучении микробиоценоза найдены единичные клетки гриба рода *Candida*.

После проведенного нами комплекса лечебных мероприятий у всех пациентов трех групп, гриб *Candida* не обнаруживался.

В процессе лечения иммунологический статус полости рта оценивали по динамике показателей исследуемых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4) и изменению уровня лизоцима в смешанной слюне. Все показатели сведены в таблицы номер 1, 2 и 3.

Таблица 1

Динамика показателя ИЛ-1 у пациентов с бронхиальной астмой, получающих ингаляционные гормональные препараты до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа N=16	Первая группа N=15	Вторая группа N=23	Третья группа N=27
ИЛ-1, пг/мл (до лечения)	27,16 \pm 1,35*	78,09 \pm 3,53**	137,39 \pm 4,51*	151,18 \pm 4,44**
ИЛ-1, пг/мл (после лечения)	-	45,89 \pm 2,51**	105,83 \pm 3,60**	138,58 \pm 4,26**

Таблица 2

Динамика показателя ИЛ-4 у пациентов с бронхиальной астмой, получающих ингаляционные гормональные препараты до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа N=16	Первая группа N=15	Вторая группа N=23	Третья группа N=27
ИЛ-4, пг/мл (до лечения)	26,34 \pm 0,73*	20,37 \pm 0,90*	20,70 \pm 1,24*	19,57 \pm 2,01**
ИЛ-4 пг/мл (после лечения)	-	39,14 \pm 2,42**	43,36 \pm 3,69**	27,69 \pm 2,08**

Таблица 3

Динамика концентрации лизоцима у пациентов с бронхиальной астмой, получающих ингаляционные гормональные препараты до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа N=16	Первая группа N=15	Вторая группа N=23	Третья группа N=27
Лизоцим,% (до лечения)	48,93 \pm 1,18*	40,25 \pm 1,71**	41,39 \pm 1,54*	39,01 \pm 2,55**
Лизоцим,% (после лечения)		48,66 \pm 0,98*	48,34 \pm 1,12*	47,77 \pm 0,78*

Примечания:

* – статистически достоверно со значениями ($p < 0,01$);

** – статистически достоверно со значениями ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, наше исследование демонстрирует, что наличие такого хронического воспалительно-аллергического заболевания как бронхиальная астма способствует резкому угнетению местного иммунитета полости рта, а длительное применение ИГКС этими пациентами приводит, в свою очередь, к развитию ряда осложнений, таких как кандидоз.

Включение в комплекс общей терапии препаратов «Кандид» и «Ликопид» способствует нормализации микробиоциноза, улучшению иммунологического статуса полости рта, а именно: росту лизоцимной активности смешанной слюны, снижению уровня провоспалительного саливарного цитокина ИЛ-1 и повышению концентрации противовоспалительного ИЛ-4.

Список литературы

1. Баранов А. А. Дорофейчук В. Г. Лизоцим: теория и практика. М.; Н.Н.: ЗАО «Информатик», 1999. – 114 с.

2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2011. – 160 с.
3. Гущин И. С. О физиологическом смысле аллергических реакций // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 16-18.
4. Зеленова Е. Г., Заславская М. И., Салина Е. В., Рассанов С. П. Микрофлора полости рта: норма и патология. – Н.Н.: Издательство НГМА, 2004. – 111 с.
5. Княжеская Н. П., Потапова М. О. Глюкокортикостероидная терапия бронхиальной астмы // Consilium-Medicum. – 2003. – Т. 5. – № 4. – С. 76-78.
6. Осадчук М. А., Усик С. Ф., Исламова М. А., Зарубина Е. Г. Пульмонология: Учебное пособие. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – С. 45-56.
7. Смоленов И. В. Лекарственные средства, подавляющие аллергическое воспаление у детей (фармакодинамика, влияние на качество жизни, прогнозирование эффективности лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 1998. – 19 с.
8. Robinson D. S., Inhaled corticosteroids: benefits and risks / D. S Robinson., D. M. J. Geddes // Asthma. – 1996. – № 33. – P. 5-16.
9. Yokoyama H. Influence of mouth washing procedures on the removal of drug residues following inhalation of corticosteroids / H. Yokoyama, Y. Yamamura, T. Ozeki, T. Iga, Y. Yamada // Biol Pharm Bull. – 2006. – № 29 (9). – P. 5.

Рецензенты:

Дурново Е. А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава РФ, г. Нижний Новгород.

Косюга С. Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава РФ, г. Нижний Новгород.