

Л.Н. Казарина, И.М. Чуваркова

## Парестезия слизистой оболочки рта на фоне приема ингаляционных гормональных препаратов у больных бронхиальной астмой

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

**Резюме.** Бронхиальная астма привлекает внимание все большего количества врачей по всему миру. Распространенность данного заболевания составляет от 4 до 10%. В настоящее время базовыми лекарственными средствами для лечения и контроля бронхиальной астмы являются ингаляционные гормональные препараты, которые принимаются ежедневно, длительно, зачастую пожизненно. Согласно многочисленным литературным данным, указанная медикаментозная группа препаратов вследствие пути их введения вызывает ряд осложнений в полости рта. Наиболее частыми из них являются орофарингеальный кандидоз, дисфония и парестезия слизистой оболочки рта. Вышеперечисленные осложнения напрямую связаны с наличием дисбиоза ротовой полости, что способствует развитию иммунной недостаточности и сенсибилизации организма микробными антигенами. Нами установлено, что больные бронхиальной астмой среднетяжелой степени с различным стажем приема ингаляционных гормональных препаратов чаще всего предъявляли жалобы на сухость, жжение не только в полости рта, но и в области гортани и глотки, на извращение вкуса, боль при приеме пищи, на наличие налета белого цвета на различных участках слизистой оболочки полости рта. Выявлены не только наличие характерных симптомов данных заболеваний, но также снижение иммунологического статуса и изменение микробного ландшафта полости рта у больных бронхиальной астмой, принимающих ингаляционные гормональные препараты. Вышеуказанное подтверждает факт обязательного детального изучения проявлений в полости рта у больных, страдающих бронхиальной астмой, принимающих ингаляционные гормональные препараты, и связанных с ними осложнений, их характер и дальнейшую разработку рационального пути этиопатогенетической схемы лечения, а также их профилактику.

**Ключевые слова:** парестезия слизистой оболочки полости рта, орофарингеальный кандидоз, дисфония, бронхиальная астма, ингаляционные гормональные препараты, иммунологический статус, микробный ландшафт.

**Введение.** Аллергические заболевания являются актуальной проблемой практического здравоохранения и в последнее десятилетие привлекают все более пристальное внимание врачей разных специальностей. В мире неуклонно растет число больных бронхиальной астмой (БА). По мнению ряда авторов, это связано с множеством причин, ведущими среди которых являются изменение условий образа жизни и питания и бесконтрольный прием лекарственных препаратов, приводящий к изменению реактивности организма [5].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2016 г.), основным принципом лечения заболевания является ступенчатый подход с применением различных ингаляционных гормональных препаратов (ИГКС) [4].

Местные побочные эффекты ингаляционных противоастматических препаратов достаточно изучены и доступны во всевозможных научных работах и учебных пособиях [7]. Тем не менее, на наш взгляд, недостаточно освещен вопрос возможной взаимосвязи применения ингаляционных гормональных препаратов и их роли в возникновении парестезии слизистой оболочки рта.

В настоящее время среди заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) одно из ведущих мест занимает парестезия. Этиология данного заболевания разнообразна. В 1970–80-е гг. была популярна теория возникновения парестезии как следствие воздействия неблагоприятных местных факторов на слизистую оболочку полости рта (острые края зубов, некачественные зубные протезы, снижение высоты прикуса, явления гальванизма) [2–4]. Однако в последние годы местные причины уже не рассматривают как самостоятельные факторы, обуславливающие развитие заболевания. Парестезия СОПР – полиэтиологическое заболевание, чаще всего развивающееся на фоне различных внутренних заболеваний [1, 6, 8], при этом прием различных лекарственных препаратов по поводу основного заболевания может являться пусковым фактором, вызывающим основной симптом парестезии – жжение в полости рта [9].

**Цель исследования.** Изучить осложнения в полости рта у больных бронхиальной астмой, получающих ингаляционную гормональную терапию и выявить их взаимосвязь с парестезией СОПР.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на базе пульмонологических отделений клинических больниц № 5 и № 10 Нижнего Новгорода, а также на базе кафедры пропедевтической стоматологии Нижегородской государственной медицинской академии. Обследованы 65 пациентов, страдающих БА различной степени тяжести, в возрасте от 19 до 68 лет – 23 (35,38%) мужчины и 42 (65,42%) женщины, которые составили основную группу, а также 16 человек, не страдающих бронхиальной астмой – 3 (18,75%) мужчин и 13 (81,25%) женщин, составивших контрольную группу.

Пациенты основной группы были разделены на три подгруппы в зависимости от стажа приема ИГКС: 1-я подгруппа – длительность приема препаратов от 1 года до 3 лет – 15 (23,08%) человек, 2-я подгруппа – от 3 до 5 лет включительно – 23 (35,38%) человека, 3-я подгруппа – более 5 лет – 27 (41,54%) человек.

Основной диагноз и план лечения устанавливался и назначался врачом-пульмонологом на основании полного клинического обследования. Все пациенты проходили комплексное обследование по единой схеме. На каждого больного заполнялась история болезни, индивидуальная карта, включающая анамнез (паспортные данные, основные и дополнительные жалобы, анамнез жизни и настоящего заболевания), фиксировались результаты объективного обследования (общий осмотр, обследование местных изменений челюстно-лицевой области), предварительный диагноз, результаты дополнительных методов исследования, окончательный диагноз, а также заполнялась специально разработанная нами карта стоматологического больного.

Комбинированный характер патологии требовал использования разнонаправленных лабораторных, функциональных и рентгенологических методик исследования.

Для оценки стоматологического статуса, помимо основных методик обследования и определения различных индексов, у всех пациентов фиксировалось значение pH смешанной слюны. Для определения состояния кислотно-щелочного баланса в полости рта использовали pH-метр «Checker» фирмы «Hanna Instruments». Диапазон измерения данного pH-метра 0,00–14,00, разрешение 0,01 pH, точность  $\pm 0,2$ .

Определение pH смешанной слюны позволяет оценить метаболическую активность микрофлоры. Поскольку гигиенические процедуры снижают обсемененность полости рта микроорганизмами, по состоянию кислотно-основного равновесия в полости рта до и после их проведения можно оценивать противомикробную эффективность этих процедур.

В качестве микробиологического исследования проводилось определение гриба рода *Candida*. Микроскопическое исследование окрашенного препарата – соскоба со слизистой оболочки полости рта – было произведено всем больным БА, принимающим ИГКС.

При микроскопии окрашенных мазков обнаруживали скопление овальных и округлых дрожжевых клеток гриба *Candida*, почкующиеся клетки, нити псевдоми-

целия и нити истинного мицелия. Для культурального исследования брали соскоб со слизистой оболочки полости рта с помощью специальной стеклянной стерильной ложечки объемом 0,2 мл.

В последние годы большое значение в диагностике заболеваний полости рта приобрела оценка иммунного статуса. В качестве материала для исследования служили образцы смешанной слюны человека. Сбор слюны проводили путем сплевывания в пробирку утром натощак, на нечищенные зубы. Обычно получали 1,5–2 мл смешанной слюны. Пробирку подписывали порядковым номером согласно списку. Сразу после забора материал замораживали при  $-18^{\circ}\text{C}$ , хранили вертикально и размораживали непосредственно перед исследованием. Забор слюны проводили двукратно во всех подгруппах у каждого пациента, страдающего БА (до и после лечения) и однократно у пациентов контрольной группы.

В слюне определяли активность лизоцима, а также концентрацию саливарных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-4, до и после лечения. Активность лизоцима в смешанной слюне оценивали фотонейлометрическим способом. Использовали фотоэлектрический колориметр – нефелометр «ФЭК-56», что значительно упрощает методику. Об активности лизоцима судили по изменению степени пропускания света микробной взвеси *micrococcus lysodeikticus* под влиянием введения исследуемой жидкости по сравнению с исходной микробной взвесью. Процент активности лизоцима определялся по числовым показаниям. Для этого процент светопропускания исходной микробной взвеси (20%) вычитали из процента светопропускания испытуемой взвеси.

Исследование уровня цитокинов в биологических жидкостях использовали для диагностических и прогностических целей, а также для определения направления иммунокорректирующей терапии. Саливарные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4) исследовали, используя твердофазную иммуноферментную методику с помощью тест-систем производства общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Протеиновый контур» и ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Результаты иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали с помощью фотометра для микропланшетов при длине волны 450 нм.

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 и их обсуждение.** Установлено, что основными жалобами больных бронхиальной астмой, принимающих ИГКС, являлись чувство сухости (100%), парестезия полости рта (95%) и нарушение вкусовой чувствительности в полости рта (63%). Кроме того 47 (72%) пациентов предъявляли жалобы на боль при приеме пищи и в покое, сухость и жжение в полости рта. Чаще чувство жжения пациенты отмеча-

ли в области языка, но также обращали внимание на периодическое жжение в других отделах полости рта, гортани и глотки.

Значения уровня рН во всех подгруппах до лечения существенно не отличались и были смещены в сторону ацидоза, тогда как в контрольной группе данный показатель соответствует норме (рис. 1).

Известно, что кандидоз полости рта является ос-

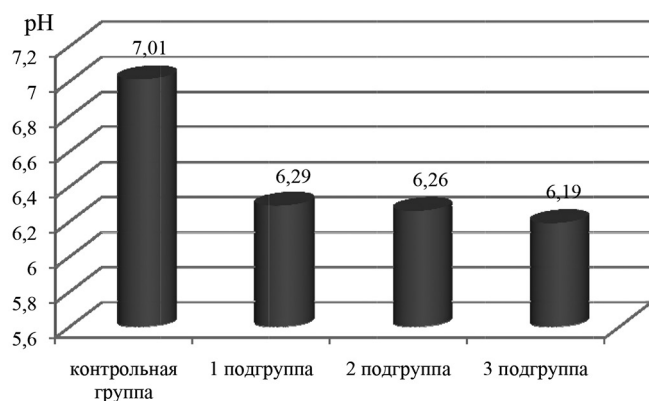


Рис. 1. Уровень рН у пациентов, страдающих БА, принимающих ИГКС, и у лиц контрольной группы

новным осложнением, вызванным приемом ИГКС [5]. В 1-й подгруппе обследуемых у 5 (33,3%) пациентов в соскобе со слизистой оболочки полости рта обнаруживались нити мицелия и активный рост гриба рода *Candida*. Кроме того, данная микробиологическая картина сопровождалась ярко выраженными симптомами, присущими острому псевдомембранозному (у 2 пациентов) и хроническому атрофическому кандидозу (у 3 пациентов), при качественном исследовании обнаруживался *C. albicans*. У остальных пациентов 1-й подгруппы при микроскопии мазков обнаруживались единичные клетки гриба, а при посеве на питательные среды у 6 (40%) пациентов выявлено  $1,7 \times 10^2$  колоний, что можно трактовать как кандидоносительство (табл.).

В ходе осмотра слизистой оболочки полости рта у больных БА 2-й подгруппы также выявлены признаки, характерные для кандидоза. У 19 (82,6%) человек при микроскопии мазков обнаруживалось большое количество почкующихся клеток с псевдомицелием. Кроме того, все пациенты предъявляли жалобы на сухость в полости рта и иногда боль и жжение при приеме пищи.

Клиническая картина 2-й подгруппы больных БА выглядела следующим образом: на СОПР у 6 (31,6%) из 19 обследуемых обнаруживался белый налет, по типу «творожистых масс», особенно большое его количество локализовалось на дорсальной поверхности языка, ближе к его корню. Налет легко соскабливался шпателем, на месте которого оставался гиперемированный участок слизистой. У 13 (68,4%) из 19 пациентов отмечалась резкая сухость в полости рта, у части больных имели место микотические заеды, покрытые тонкими белесыми чешуйками, сосочки языка атрофированы, сглажены, язык отечен, на боковых его поверхностях видны отпечатки зубов. При этом в 100% случаев высевался *C. albicans*. Таким образом, 6 больным БА 2-й подгруппы был поставлен диагноз «острый псевдомембранозный кандидоз», 13 пациентам – «хронический атрофический кандидоз» (см. табл.).

В 3-й подгруппе диагноз «кандидоз полости рта» был поставлен 23 (85,2%) больным (см. табл.). Четверо пациентов (17,4%) предъявляли жалобы на наличие белого творожистого налета на спинке языка и по переходной складке в области нижней челюсти, также они отмечали беспричинную боль в полости рта при разговоре или даже в покое. В соскобах СОПР у них обнаруживалось большое количество клеток гриба и нити мицелия, активный рост, при культуральном исследовании в 100% случаев выявлен *C. albicans*. Совокупность жалоб, данные клинической картины и лабораторного исследования у этой категории больных позволили диагностировать у них острый псевдомембранозный кандидоз. Остальные 19 (82,6%) человек данной подгруппы предъявляли жалобы на постоянную сухость в полости рта, изменение вкуса, иногда боль при приеме пищи. При объективном обследовании полости рта у этих больных обнаруживалось ярко выраженная сухость, сглаженность сосочков языка, на боковых его поверхностях видны отпечатки зубов, белый налет обнаруживался в основном по линии смыкания зубов и по переходным складкам в области верхней и нижней челюстей. При микроскопии мазков обнаруживались истинные нити мицелия и скопление дрожжеподобных клеток в большом количестве, при посеве на питательные среды – активный рост *C. albicans*. Грибы рода *Candida* у этих больных высевались еще и при исследовании мокроты. Все эти факты позволили нам поставить диагноз «хронический атрофический кандидоз».

У одного больного БА 3-й подгруппы в соскобе СОПР обнаруживались единичные клетки гриба в

Таблица

**Результаты микробиологического исследования полости рта у больных БА, принимающих ИГКС до лечения, абс. (%)**

Показатель	Контрольная группа	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа
<i>Candida</i> не обнаружена	15 (93,8)	4 (26,7)	4 (17,4)	3 (11,1)
Кандидоносительство	1 (6,2)	6 (40)	–	1 (3,7)
Хронический атрофический кандидоз	–	3 (20)	13 (56,5)	19 (70,4)
Острый псевдомембранозный кандидоз	–	2 (13,3)	6 (26,1)	4 (14,8)

полях зрения, при количественном исследовании –  $1,3 \times 10^1$  колоний, что трактовалось нами как кандидоносительство. У трех больных БА кандиды не высеивались совсем. У данных больных отсутствовали какие-либо жалобы стоматологического характера и при объективном обследовании, СОПР была бледно-розового цвета, умеренно увлажнена, без видимых патологических элементов поражения.

При обследовании пациентов контрольной группы у одного были обнаружены единичные скопления клеток гриба рода *Candida*, у остальных грибок не высеивался (см. табл.).

В целом частота встречаемости кандидоза полости рта у больных БА, получающих ингаляционную гормональную терапию, находится в прямой зависимости от длительности приема этих препаратов.

Что касается уровня лизоцима, у всех больных БА он был достоверно уменьшен по сравнению с контрольной группой, самым низким его содержание оказалось в 3-й подгруппе (рис. 2).

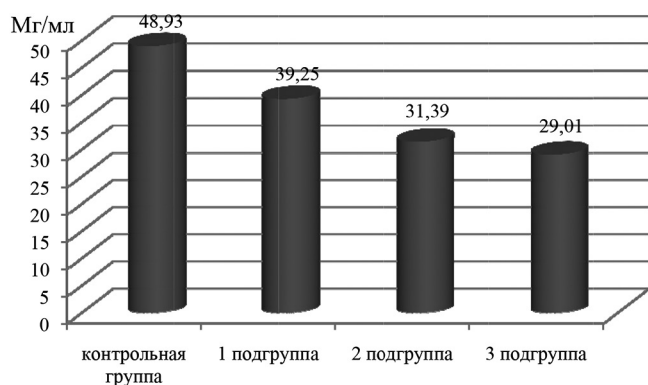


Рис. 2. Содержание лизоцима в ротовой жидкости у больных БА, принимающих ИГКС и в контрольной группе

Выявлено, что снижение основного фактора физиологической неспецифической защиты, такого как лизоцим, происходит за счет более длительного приема ИГКС, следовательно, более давнего наличия общесоматической патологии, а именно – БА.

У больных БА, принимающих ИГКС не более трех лет, зафиксировано повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 в ротовой жидкости в 2,9 раза по сравнению с пациентами контрольной группы ( $p < 0,01$ ). У пациентов 2-й и 3-й подгрупп значения ИЛ-1 находились примерно на одинаковом уровне. У больных же 3-й подгруппы отмечен самый высокий уровень данного цитокина, превышает значения контрольной группы в 5,6 раза ( $p < 0,01$ ), рисунок 3.

Следовательно, увеличение сроков приема ИГКС сопровождается повышением уровня ИЛ-1, что может способствовать более тяжелому течению осложнений в полости рта, вызванных использованием ингаляционной гормональной терапии.

У больных БА 1-й подгруппы содержание ИЛ-4 было незначительно снижено по сравнению с паци-

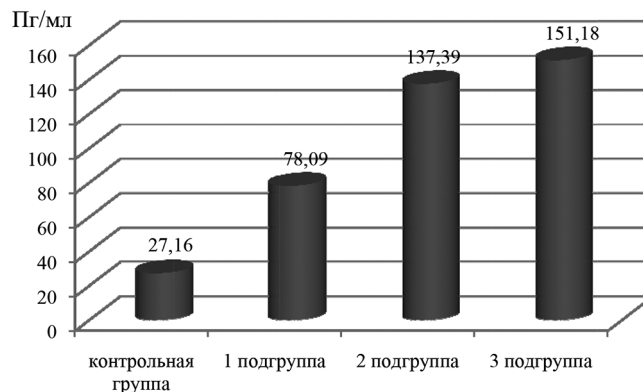


Рис. 3. Содержание интерлейкина 1 в ротовой жидкости у больных БА, принимающих ИГКС и у пациентов контрольной группы

ентами контрольной группы, в то время как у больных 3-й подгруппы отмечена самая низкая концентрация исследуемого цитокина (в 1,3 раза меньше, чем у пациентов контрольной группы ( $p < 0,01$ )). Во 2-й подгруппе значения ИЛ-4 заняли промежуточное положение между уровнем данного цитокина в 1-й и 3-й подгруппах (рис. 4).

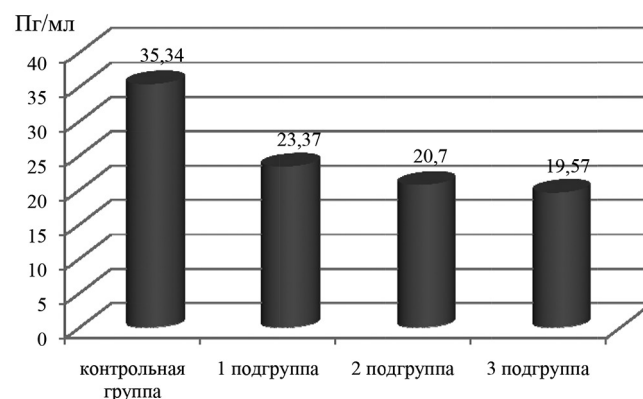


Рис. 4. Содержание интерлейкина 4 в ротовой жидкости у больных БА, принимающих ИГКС и у пациентов контрольной группы

Таким образом, у пациентов, страдающих БА, получающих ингаляционную гормональную терапию, зафиксировано нарушение цитокинового спектра с высоким уровнем провоспалительного цитокина ИЛ-1 и достаточно низким уровнем протективного цитокина ИЛ-4. Наиболее выраженные нарушения характерны для пациентов, стаж приема ИГКС которых самый большой. Эти факты определяют необходимость включения в комплексную терапию осложнений в полости рта иммуномодулирующих препаратов.

**Заключение.** Установлено, что клинические проявления и симптоматика парестезии слизистой оболочки полости рта носят вторичный характер, как отражение основного общего заболевания (БА), а также являются следствием снижения иммунологиче-

ского статуса полости рта и изменением микробного ландшафта в результате негативного воздействия ингаляционных гормональных препаратов.

Обследование пациентов, страдающих БА, должно быть комплексным и включать консультацию врача-стоматолога. Обоснованием этого является наличие осложнений в полости рта, вызванных приемом ИГКС. Этиотропную, патогенетическую, систематическую терапию больных БА целесообразно проводить с учетом рекомендаций терапевта, пульмонолога, стоматолога и врачей других специальностей.

#### Литература

1. Борисова, Э.Г. Принципы диспансеризации пациентов с глоссодинией / Э.Г. Борисова [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 4 (18). – С. 26–28.
2. Гордеева, В.А. Обоснование применения гирудотерапии в лечении парестезий слизистой оболочки полости рта: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / В.А. Гордеева. – СПб., 2005. – 145 с.
3. Казарина, Л.Н. Влияние комплексного лечения на показатели обмена электролитов в ротовой жидкости при глоссалгии / Л.Н. Казарина [и др.] // Cathedra. – 2016. – № 52. – С. 18–20.
4. Казарина, Л.Н. Патогенетическое обоснование и клиническое применение озono- и гирудотерапии в комплексном лечении глоссалгии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.Н. Казарина. – НН.: НижГМА, 2002. – 27 с.
5. Мельников, В.Л., Аллергические заболевания / В.Л. Мельников, Л.В. Мельников, Н.Н. Митрофанова. – Пенза, 2015. – 80 с.
6. Резникова, Т.Н. Психоневрологические аспекты в комплексном лечении больных парестезиями слизистой оболочки полости рта / Т.Н. Резникова [и др.] // Пародонтология. – 2002. – № 1 (2). – С. 67–70.
7. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин [и др.]. – М., 2016. – 12 с.
8. Netto, F.O. Risk factors in burning mouth syndrome. A case-control study based on patient records / F.O. Netto [et al.] // Clin. Oral Investig. – 2011. – № 15 (4). – P. 571–575.
9. Triantos, D. Stomatodynia (burning mouth) as a complication of analapril therapy / D. Triantos, P. Kanakis // Oral Dis. – 2004. – № 10 (4). – P. 244–245.

L.N. Kazarina, I.M. Chuvarkova

#### **Paresthesia of mucosae membranes of an oral cavity against the background of taking inhaled hormonal drugs**

**Abstract.** *Bronchial asthma draws the attention of increasing number of doctors worldwide. The prevalence of this disease is from 4 to 10%. Nowadays basic medicines for treatment and control of bronchial asthma are inhalation hormonal drugs which are taken daily and for a long time, often the whole life of a patient. According to numerous literary data, this drug group owing to a way of their introduction causes a series of complications in an oral cavity. The most frequent of them are the oropharyngeal candidiasis, a dysphonia and paresthesia of a mucosa of a mouth. Above-mentioned complications are directly bound to the existence of a dysbiosis of a mouth that contributes to the development of an immune failure and sensitivity to organism microbial antigens. It was established, that patients with bronchial asthma of medium-weight severity with various experience of intake of inhalation hormonal drugs were examined highly often complaint to dryness, a burning sensation not only in an oral cavity, but also in the field of a larynx and a pharynx, on a food faddism, pain at meal, on availability of scurf of white color on various sites of a mucosa of an oral cavity. There were not only existence of characteristic symptoms of these diseases, but also depression of the immunologic status and change of a microbial landscape of an oral cavity at the patients with bronchial asthma taking the inhalation hormonal drugs. The above confirms the fact of obligatory detailed studying of implications in an oral cavity at the patients with bronchial asthma taking the inhalation hormonal drugs and the related complications, their nature, and further development of a rational way of the etiopathogenetic scheme of treatment and also their prevention.*

**Key words:** *paresthesia of an oral cavity mucosa, oropharyngeal candidiasis, dysphonia, bronchial asthma, inhalation hormonal drugs, immunological status, microbial landscape.*

Контактный телефон: 8-920-011-10-04; e-mail: chuvarkova86@mail.ru