

М. Б. Медведєва

Патогенетичне обґрунтування місцевої імунокорекції в комплексній терапії грибкових уражень ротової порожнини

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Мета: за допомогою клінічних і лабораторних досліджень обґрунтувати застосування препарату лізоциму в комплексній терапії кандидозу слизової оболонки порожнини рота.

Методи. У роботі використані клінічні (обстеження та лікування 37-и пацієнтів з діагнозом кандидозу порожнини рота), лабораторні (мікроскопія мазків-відбитків, визначення питомої активності лізоциму у змішаній слині та реакції міграції лейкоцитів у порожнину рота), методи досліджень.

Результати. Клінічне одужання (підтверджене лабораторно) більшості хворих основної групи досягнуто на 5-й день лікування. У контрольній групі тривалість курсу становила вдвічі більше. Показник активності лізоциму в основній групі після лікування наблизився до нормального рівня й у середньому склав 13,7 мг/л, а в контролі – 12,2 мг/л (норма – 15–16 мг/л). Зміни показників міграції лейкоцитів у порожнину рота в пацієнтів основної групи також характеризувались більш позитивною динамікою в порівнянні з контролем: відсоток живих нейтрофільних лейкоцитів після лікування в осіб основної групи був вище (69 % до лікування та 85 % – після лікування), ніж показник контрольної (67 % до лікування та 76 % після лікування).

Висновки. На основі проведених клініко-лабораторних досліджень патогенетично обґрунтовано застосування вітчизняного препарату лізоциму в комплексній терапії кандидозу слизової оболонки порожнини рота та встановлено його високу ефективність.

Ключові слова: лізоцим, слизова оболонка порожнини рота, місцевий імунітет, лікування кандидозу порожнини рота.

Уперше теорія місцевого імунітету була сформульована й теоретично обґрунтована видатним українським мікробіологом та імунологом О.М. Безредкою в 1925 р. У своїх роботах О.М. Безредка підкреслював незалежність місцевого імунітету від системного та значення місцевих імунних механізмів у резистентності організму до інфекції, що потрапляє на слизову оболонку. Однак тривалий час продовжували вважати, що антитіла слизової оболонки з'являються внаслідок трансудації сироваткових антитіл. І тільки в 70-ті роки минулого століття з'явилися роботи, в яких було показано, що так званий імунітет слизових оболонок не є простим віддзеркаленням загального імунітету, а обумовлений функцією самостійної системи, яка має важливий вплив на формування загального імунітету й перебіг захворювання слизової оболонки порожнини рота.

У даний час встановлено, що на поверхні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та дихальних шляхів є структури, які перешкоджають проникненню збудників в організм людини. Захисні механізми порожнини рота діляться на дві групи: неспецифічну резистентність до дії всіх мікроорганізмів (чужорідних агентів) і специфічну (імунну), вироблену у відповідь на впровадження певних видів мікроорганізмів. До неспецифічних факторів захисту відносять механічний, хімічний і фізіологічний механізми дії чинників неспецифічного захисту макроорганізму. Механічний захист здійснює бар'єрну функцію неушкодженої слизової оболонки шляхом змивання мікроорганізмів слиною, очищення слизової оболонки у процесі прийому їжі, адгезії мікро-

організмів на поверхневих клітинах епітелію, які потім злущуються. Крім того, слина, що змиває мікроорганізми, діє й бактерицидно завдяки наявності в ній біологічно активних речовин [4]. Останні механізми відносять до хімічних і фізіологічних механізмів захисту, оскільки вони можуть діяти на мікроорганізми або безпосередньо, або опосередковано через імунні реакції.

Захист слизової оболонки порожнини рота забезпечується багатьма ензимами, серед яких важливу роль виконує лізоцим. Лізоцим – це мукополісахарид, що ефективно руйнує елементи мембрани грампозитивних мікроорганізмів (унаслідок перетворення нерозчинних полісахаридів клітинної стінки на розчинні мукопептиди), грамотрикативних бактерій (руйнування муреїну клітинної стінки), вірусів і грибів. Лізоцим має місцеву протизапальну та імуномодуючу дію: пригнічує хемотаксис нейтрофілів і продукцію ними токсичних кисневих радикалів; підвищує швидкість поглинання бактерій; прискорює проліферацію лімфоцитів; потенціює літичну активність комплексу sIgA із С3 фракцією компонента по відношенню до грамотрикативних бактерій; стимулює синтез sIgA – потужного фактора неспецифічного імунітету [4, 11].

Лізоцим є частиною вродженого імунітету, природною формою захисту слизових оболонок від різних патогенів, у тому числі і грибів роду *Candida*. При певних імунодефіцитних станах захисні властивості слизової оболонки порожнини рота знижуються, що є підставою для розвитку захворювань, викликаних умовно-патогенною флорою. Особливо це має місце при кандидозі, оскільки слизова оболонка порожнини рота завдяки

вологості, температури, наявності глікогену в епітеліоцитах є ідеальним поживним середовищем для грибів роду *Candida* [5, 11, 12]. Причому зниження активності лізоциму в ротовій рідині може мати як первинний характер (унаслідок імунодефіцитного стану), так і вторинний – як результат антилізоцимної активності грибів роду *Candida*. Остання є ознакою підвищеної вірулентності збудника, що особливо виражено проявляється за умов пригнічення функціональної активності імунної системи. Активізація антилізоцимної ознаки у грибів роду *Candida*, з одного боку, та зниження рівня «лізоциму хазяїна» – з іншого сприяє ослабленню антиінфекційної резистентності слизової оболонки порожнини рота й у результаті призводить до хронічного перебігу захворювання [2, 3, 7]. Тому застосування препаратів лізоциму в комплексному лікуванні кандидозу порожнини рота є невід'ємною частиною патогенетичної терапії.

Найпростішим і найдешевшим способом застосування лізоциму є використання водного розчину яєчно-білка із сіллю, але незручність використання, нетривалий строк зберігання, неприємні органолептичні властивості та сумніви у свіжості яєць обмежують використання цього методу. На сучасному етапі існує багато офіційних препаратів лізоциму у вигляді таблеток для розсмоктування, що, безумовно, спрощує можливість їх використання. До того ж ці препарати крім діючої речовини – лізоциму ще містять додаткові речовини різної спрямованості дії (антисептики, вітаміни тощо).

Нашу увагу привернув препарат вітчизняного виробництва, який крім гідрохлориду лізоциму (10 мг) містить хлорид деквалінію (0,25 мг) – місцевий поверхнево-активний катіонний антисептик групи квінолінів. Останній проявляє антисептичну, антибактеріальну та протигрибкову дію (активний у стосунку до грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, грибів *Candida albicans*). Слід підкреслити, що комплексний вплив на дріжджоподібні гриби та іншу патогенну флору є дуже важливим, урахуовуючи здатність грибів роду *Candida* утворювати асоціації з іншими мікроорганізмами, що ускладнює лікування [6, 9]. Антибактеріальна дія хлориду деквалінію обумовлена денатурацією білків і ферментів збудника шляхом розчинення та деполімеризації, а також гліколізом та інактивациєю дегідрогеназ, порушенням синтезу білків на рівні рибосом, цитолізом клітинної мембрани. Дуже важливою ознакою є відсутність звикання мікроорганізмів і грибів до дії хлориду деквалінію, оскільки гриби роду *Candida* мають високу здатність до формування лікарської стійкості до багатьох протигрибкових препаратів, унаслідок чого захворювання набуває хронічний рецидивуючий характер перебігу [1, 8, 10].

Завдяки поверхневій активності хлориду деквалінію дія лізоциму відбувається не тільки на поверхні слизової оболонки, а і в її глибоких шарах. Тобто хлорид деквалінію для лізоциму виконує функції «провідника» у глибокі шари слизової оболонки, що збільшує площу дії препарату, дозволяє знищити збудника та зменшити запальну реакцію глибоко у вогнищі запалення. Усе вищезгадане дає змогу підвищити ефективність лікування шляхом комплексного впливу на всі ланки етіопатогенезу.

Мета роботи – за допомогою клінічних і лабораторних досліджень обґрунтувати застосування препарату лізоциму в комплексній терапії кандидозу слизової оболонки порожнини рота.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети було проведено обстеження та лікування 37-и хворих віком від 23 до 45-ти років з діагнозом кандидоз порожнини рота (12 осіб з діагнозом

гострий атрофічний кандидоз, 5 – з гострим псевдомембранозним кандидозом, 3 особи – з кандидомікотичним заїдом, 9 осіб – із хронічним гіпертрофічним кандидозом і 8 осіб – із хронічним атрофічним кандидозом). У 28 пацієнтів в анамнезі були виявлені хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, у 26 осіб – був прийом антибіотиків широкого спектру дії, вісім осіб приймали гормональні препарати. Діагноз кандидоз слизової оболонки порожнини рота був установлений на підставі комплексу клінічних і лабораторних досліджень (мікроскопія мазків-відбитків). Крім того, визначали питому активність лізоциму у змішаній слині та оцінювали реакцію міграції лейкоцитів у порожнину рота в динаміці.

Усі пацієнти були розділені на дві групи: основну – 19 осіб і контрольну – 18 осіб. В обох групах було проведено санацію порожнини рота та призначено комплексну терапію – місцеве застосування протигрибкової мазі (аплікації чотири рази на день), лужні полоскання розчином соди після кожного прийому їжі, прийом пробіотиків, прийом полівітамінів, білково-рослинна дієта з обмеженням уживанням вуглеводів. В основній групі був призначений препарат лізоциму – по 1 таб. для розсмоктування кожні 2–3 години (6–8 таблеток на добу), у контрольній було призначено полоскання штучним розчином лізоциму 4–5 разів на день (один білок свіжого курячого яйця, 1 л води та одна чайна ложка солі).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати лікування оцінювали на підставі динаміки суб'єктивних даних (зменшення кількості скарг на печію, болючість слизової порожнини рота), регресу об'єктивних ознак – зниження кількості нальоту, гіперемії та зменшення набряку слизової оболонки. Клінічне одужання підтверджували даними лабораторного дослідження – мікроскопія мазків-відбитків. Про захисні властивості слизової оболонки порожнини рота судили на підставі динаміки реакції міграції лейкоцитів у порожнину рота за М.Я. Ясиновським та активності лізоциму (середній показник активності лізоциму в ротовій рідині до лікування становив 11,5 мг/л та 11,3 мг/л в основній і контрольній групах відповідно).

У пацієнтів основної групи вже на другу добу лікування відмічена позитивна динаміка лікування: зменшення кількості скарг на печію, болючість у порожнині рота; у коротші строки відбувалось очищення від нальоту, зменшення гіперемії, сухості слизової оболонки. Лабораторне дослідження, проведене на 5-й день в якості контролю, підтвердило клінічне одужання більшості хворих основної групи. У цілому курс лікування скоротився до 5–7-и днів. У контрольній групі тривалість курсу становила десять днів.

Показник активності лізоциму в основній групі після лікування наблизився до нормального рівня й у середньому склав 13,7 мг/л, а в контрольній – 12,2 мг/л (норма – 15–16 мг/л). Зміни показників міграції лейкоцитів у порожнину рота в пацієнтів основної групи також характеризувались більш позитивною динамікою в порівнянні з контролем: відсоток живих нейтрофільних лейкоцитів після лікування в осіб основної групи був вище (69 % до лікування й 85 % – після лікування), ніж показник контрольної (67 % до лікування та 76 % після лікування); також в основній групі зафіксовано більш виражене збільшення кількості лімфоцитів і незмінених нейтрофільних гранулоцитів, зменшення кількості зруйнованих нейтрофільних гранулоцитів, що в цілому свідчить про підвищення захисних властивостей слизової оболонки порожнини рота.

Висновки

Таким чином, на основі проведених клініко-лабораторних досліджень патогенетично обґрунтовано застосування вітчизняного препарату лізоциму в комплексній

терапії кандидозу слизової оболонки порожнини рота та встановлено його високу ефективність: порівняно з контрольною групою хворих отримано кращі результати та скорочення строку лікування.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Г.И. Комплексная химиотерапия кандидоза слизистой оболочки полости рта // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск. – 1987. – 20 с.
2. Волосевич Л.И., Шеремет З.А. Значение дрожжеподобных грибов рода *Candida* в клинике кандидоза слизистой оболочки полости рта // Врачебное дело. – 1989. – № 10. – С. 114–115.
3. Волосевич Л.И., Заболотный Д.И., Шеремет З.А. Взаимосвязь между антилизоцимной активностью дрожжеподобных грибов рода *Candida* и содержанием лизоцима в слюне больных кандидозом слизистой оболочки полости рта // Реактивность и резистентность: фундамент. и приклад. вопросы: тез. докл. всесоюз. конф. – Киев. – 1987. – С. 325–326.
4. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко та ін. – К.: Медицина, 2010. – 640 с.
5. Кандидоз ротової порожнини / О.А. Стародубова // Медицина трансп. України. – 2006. – № 2. – С. 78–80.
6. Ковальов Є.В., Марченко І.Я. Мікробіологічне обстеження хворих на кандидоз слизової оболонки порожнини рота. // Вісник стоматології. – 1996. – № 4. – С. 279–280.
7. Косенко К.Н. Секреторная активность слюнных желез у пациентов со съёмными зубными протезами, страдающих грибковым стоматитом / К.Н. Косенко, И.А. Паненко, Т.П. Терешина // Вісн. стоматології. – 2006. – № 1.
8. Палий Г.К., Иванова С.А. Исследование чувствительности грибов р. *Candida* к антимикробным препаратам // Тез. архив. – 1996. – Т. 68. – № 2. – С. 23–24.
9. Почтарь В.Н. Кандидоз слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь, В.Я. Скиба // Вісн. стоматології. – 2002. – № 4. – С. 101–105.
10. Сафина М.Р. Поверхностные и системные кандидозы у взрослых и новорожденных: дифференцированная терапия: Учеб.-метод. рекомендации / М.Р. Сафина; Белорус. гос. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2004. – 34 с.
11. Сергеев А.Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лаборатор. диагностика, клиника и лечение / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – М.: Трида-Х, 2001. – 472 с.
12. Ширококов В.П. Микробна екологія людини людини за кольоровим атласом: Навчальний посібник / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. – К.: Червона Рута-Турс, 2009. – 312 с.

Патогенетическое обоснование местной иммунокоррекции в комплексной терапии грибковых поражений ротовой полости

М.Б. Медведова

Цель: с помощью клинических и лабораторных исследований обосновать применение препарата лизоцима в комплексной терапии кандидоза слизистой оболочки полости рта.

Методы. В работе использованы клинические (обследование и лечение 37-и пациентов с диагнозом кандидоз полости рта), лабораторные (микроскопия мазков-отпечатков, определение удельной активности лизоцима в смешанной слюне и реакции миграции лейкоцитов в полость рта), методы исследований.

Результаты. Клиническое выздоровление (подтвержденное лабораторно) большинства больных основной группы достигнуто на 5-й день лечения. В контрольной группе продолжительность курса составила вдвое больше. Показатель активности лизоцима в основной группе после лечения приблизился к нормальному уровню и в среднем составил 13,7 мг/л, а в контроле – 12,2 мг/л (норма – 15–16 мг/л). Изменения показателей миграции лейкоцитов в полость рта у пациентов основной группы также характеризовались более позитивной динамикой по сравнению с контролем: процент живых нейтрофильных лейкоцитов после лечения у лиц основной группы был выше (69 % до лечения и 85 % – после лечения) показателя контрольной (67 % до лечения и 76 % после лечения).

Выводы. На основе проведенных клинико-лабораторных исследований патогенетически обосновано применение отечественного препарата лизоцима в комплексной терапии кандидоза слизистой оболочки полости рта и установлена его высокая эффективность.

Ключевые слова: лизоцим, слизистая оболочка полости рта, местный иммунитет, лечение кандидоза полости рта.

Pathogenetic substantiation of local immune correction in complex treatment of fungal lesions of oral cavity

M. Miedviedieva

Purpose: using clinical and laboratory studies to justify the application of lysozyme preparation in complex therapy of candidiasis of the oral mucosa.

Methods. In work clinical (examination and treatment of 37 patients with a diagnosis of oral candidiasis), laboratory (smear microscopy - prints, determination of the specific activity of lysozyme in mixed saliva and migration reactions of leukocytes into the oral cavity) research methods are used.

Results. Clinical cure (laboratory confirmed) of the most patients of the main group was reached on the 5th day of treatment. In the control group, duration of the course was twice as much. Index of lysozyme activity in the main group after treatment closer to normal levels and averaged 13.7 mg/l and in control – 12.2 mg/l (normal – 15–16 mg/l). Changes in leukocyte migration into the oral cavity in patients of the main group are also characterized by a positive dynamic in comparison to the control: percentage of living neutrophil leukocytes after treatment main group individuals was higher (69 % before treatment and 85 % – after treatment) then control index (67 % before treatment and 76 % after treatment).

Conclusions. On the basis of clinical and laboratory studies the application of domestic preparation of lysozyme in the complex therapy of oral mucosa candidiasis was pathogenesis justified and installed its high efficiency.

Key words: lysozyme, oral mucosa, local immunity, treatment of oral candidiasis.

Медведова Марина Борисівна – канд. мед. наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна. Адреса робоча: вул. Зоологічна, 1, м. Київ, Україна, 03057. Тел.: +38 050-352-91-17. E-mail: maryna.medvedeva@gmail.com.

ДО УВАГИ АВТОРІВ ЖУРНАЛУ «СУЧАСНА СТОМАТОЛОГІЯ»

1. Вимоги до оформлення статей:

редакція приймає до друку статті українською та російською мовами, які не друкувались раніше й не перебувають на розгляді до друку в редакціях інших періодичних фахових видань України, лише за умови їх відповідності вимогам ДСТУ 7152:2010 до структури наукової статті. Обсяг наукової статті – до 15000 знаків із пробілами.

2. Вимоги до оформлення тексту:

- статті подаються в електронному та друкованому вигляді у 2-х примірниках (CD, e-mail) у форматі Microsoft Word. Один примірник мусять підписати всі автори та керівник установи/завідувач кафедри;
- рисунки й таблиці оформляються згідно з ДСТУ ГОСТ 2.105-95;
- ілюстрації подаються окремими файлами у форматах EPS, TIFF, JPG з роздільною здатністю 300 dpi;
- підписи до ілюстрацій подаються окремо в кінці статті.

3. У комплект матеріалів, що подаються на розгляд, входять:

- УДК.
- Українською та англійською мовами:
 - назва публікації (без використання абревіатур);
 - прізвище, ім'я, по батькові авторів у називному відмінку, їх посади та наукові звання, місце роботи, адреса, назва установи, з якої надходить стаття (без використання абревіатур);
 - резюме, структуроване відповідно до розділів статті, повинно містити слова «Мета», «Методи», «Результати», «Висновки» та у стислій формі передавати зміст відповідних розділів тексту. Обсяг резюме – не менше 500 знаків;
 - ключові слова – 8–10 слів або словосполучень, що відображають зміст статті.
- Основний текст статті (українською або російською мовами) повинен складатися з таких розділів: вступ, матеріали та методи дослідження, результати дослідження та їх обговорення, висновки.
- Список використаної літератури, оформлений відповідно до вимог ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, повинен складатися з 10–20-ти позицій.

4. Супровідні матеріали:

- авторська довідка із зазначенням прізвища, ім'я, по батькові, наукового ступеня, звання, посади, місця роботи; поштового індексу, домашньої адреси й телефонів, e-mail.

5. Інформація про надходження статей і термін їх публікацій:

- Інформацію про надходження статей і строк їх публікацій уточнюйте безпосередньо в редакції по тел.: **(063)563-47-74; (044) 230-27-19, 463-70-18 (19)** або e-mail: **stom@med-expert.com.ua** (Сидорчук Ігор Олександрович)

Статті просимо надсилати за адресою:

Україна, 04210, м. Київ-210, а/с 32, ТОВ «Експерт ЛТД»,
тел./факс: (044) 230-27-19, 463-70-18 (19);
e-mail: stom@med-expert.com.ua