ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ НА СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

THE IMPACT OF INHALED CORTICOSTEROIDS ON THE ORAL MUCOSA IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

**V. Khanaliev
S. Guseynova
T. Abakarov
G. Budaichiev**

Summary. Inhaled corticosteroids (ICS) are widely used for the treatment of respiratory diseases; however, their impact on the oral mucosa in patients with active tuberculosis remains insufficiently studied. This study assessed the effects of ICS on the oral mucosa in 120 patients divided into two groups: the main group (receiving ICS) and the control group. The results revealed significant alterations in the oral mucosa in the main group, including clinical manifestations (hyperemia, atrophy, erosions, candidiasis), microbiological dysbiosis, histological changes in the epithelium, and reduced protective properties of saliva. A significant correlation was established between the duration of ICS therapy and the severity of mucosal changes. These findings highlight the need for preventive and corrective measures to mitigate the side effects of ICS in this patient population.

Keywords: inhaled corticosteroids, tuberculosis, oral mucosa, dysbiosis, biochemical changes, histological analysis, candidiasis.

Актуальность

Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) широко используются в клинической практике для лечения различных заболеваний дыхательной системы, включая бронхиальную астму и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) [1]. Эти препараты обладают выраженным противовоспалительным действием, что делает их незаменимыми для контроля симптомов и улучшения качества жизни пациентов с респиратор-

ными патологиями [2]. В последние годы применение ИКС также нашло отражение в комбинированной терапии пациентов с активным туберкулезом легких, особенно в случаях, сопровождающихся обструктивными нарушениями дыхательных путей [3]. Несмотря на доказанную эффективность ИКС в улучшении легочной функции и снижении выраженности воспалительного процесса, их влияние на состояние слизистой оболочки полости рта остается недостаточно изученным [4]. Установлено, что побочные эффекты ИКС со стороны по-

Ханалиев Висампаша Юсупович

д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Махачкала

Гусейнова Сабина Тагировна

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Махачкала

vagabova80@mail.ru

Абакаров Тагир Абакарович

к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Махачкала

tagir.abakarovich@mail.ru

Будайчиев Гасан Магомед-Алиевич

к.м.н., ассистент ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Махачкала

gasan.budaychiev005@mail.ru

Аннотация. Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) широко применяются для лечения респираторных заболеваний, однако их влияние на слизистую оболочку полости рта у пациентов с активным туберкулезом остается недостаточно изученным. В данном исследовании оценено влияние ИКС на состояние слизистой оболочки полости рта у 120 пациентов, разделенных на основную группу (получавшую ИКС) и контрольную группу. Результаты показали выраженные изменения слизистой оболочки у основной группы, включая клинические проявления (гиперемия, атрофия, эрозии, кандидоз), микробиологический дисбиоз, гистологические изменения эпителия и снижение защитных свойств слюны. Установлена значимая корреляция между длительностью терапии ИКС и степенью изменений слизистой. Полученные данные подчеркивают необходимость профилактики и коррекции побочных эффектов ИКС у данной категории пациентов.

Ключевые слова: ингаляционные кортикостероиды, туберкулез, слизистая оболочка полости рта, дисбиоз, биохимические изменения, гистологический анализ, кандидоз.

лости рта включают развитие кандидоза, атрофических изменений эпителия и нарушение барьерной функции слизистой оболочки [5]. Эти эффекты могут усугубляться у пациентов с активной туберкулезной инфекцией, так как у этой категории больных часто наблюдаются выраженное ослабление иммунной системы и изменения микробного состава слизистых оболочек [6]. Длительное использование ИКС при сочетанных патологиях, таких как туберкулез и обструктивные заболевания легких, может приводить к нарушению локального иммунитета, увеличению риска вторичных инфекций и развитию структурных изменений в слизистой оболочке полости рта [7]. С учетом высокой распространенности туберкулеза и широкого применения ИКС, исследование их влияния на состояние слизистой оболочки полости рта представляется актуальным и важным как с точки зрения стоматологии, так и фтизиатрии.

Цель исследования

Целью данного исследования является оценка влияния ингаляционных кортикостероидов на состояние слизистой оболочки полости рта у пациентов с активной формой туберкулеза.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 120 пациентов с диагнозом активного туберкулеза легких, проходящих лечение в специализированном стационаре. Все участники были разделены на две группы: основную (n=80), получавшую терапию ингаляционными кортикостероидами в сочетании с противотуберкулезными препаратами, и контрольную (n=40), получавшую только стандартное противотуберкулезное лечение. Исключались пациенты с сопутствующими системными заболеваниями, влияющими на состояние слизистой оболочки полости рта, а также с ранее установленными стоматологическими патологиями. Клиническое обследование включало визуальный осмотр полости рта с оценкой состояния слизистой оболочки на наличие гиперемии, атрофии, эрозий, язв и кандидозных поражений. Использовалась шкала оценки степени поражения слизистой, включающая баллы от 0 до 3, где 0 — отсутствие изменений, а 3 — выраженные патологические проявления. Дополнительно проводился сбор данных о субъективных жалобах пациентов, таких как сухость, жжение или болезненность в полости рта. Микробиологическое исследование включало взятие мазков со слизистой оболочки щек и языка с последующим культивированием и идентификацией микрофлоры. Определялась численность представителей нормальной микробиоты, а также наличие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus*. Для уточнения изменений микробиома применялась методика секвенирования 16S рРНК. Гистологический ана-

лиз проводился на биопсийном материале, полученном у 20 пациентов из каждой группы. Оценивались структура эпителия слизистой оболочки, толщина рогового слоя, степень воспалительной инфильтрации и наличие атрофических изменений. Использовались окраски гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимические методы для выявления экспрессии маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа. Биохимическое исследование слюны включало определение уровня секреторного иммуноглобулина А, лактоферрина и активности лизоцима. Эти показатели оценивались до начала лечения и через три месяца приема ИКС. Дополнительно проводился анализ уровня рН слюны и её буферной емкости для оценки защитных свойств ротовой жидкости. Статистический анализ данных осуществлялся с использованием программного обеспечения SPSS. Для сравнения параметров между группами применялись критерии Стьюдента и Манна-Уитни. Корреляционный анализ использовался для изучения взаимосвязей между длительностью применения ИКС и степенью изменений слизистой оболочки.

Результаты исследования

Клиническое обследование позволило выявить существенные различия в состоянии слизистой оболочки полости рта между основной и контрольной группами (табл. 1). У пациентов, получавших ингаляционные кортикостероиды (ИКС), чаще регистрировались патологические изменения, включая гиперемию, атрофические процессы, эрозии и кандидозные поражения. Частота этих симптомов значительно возрастала с увеличением продолжительности терапии ИКС, что свидетельствует о накопительном эффекте воздействия препаратов на слизистую оболочку. Контрольная группа, получавшая только стандартное противотуберкулезное лечение, демонстрировала минимальные изменения слизистой оболочки, что подчеркивает отсутствие влияния противотуберкулезной терапии на данный аспект.

У пациентов основной группы средний балл по шкале патологических изменений оказался значительно выше, чем у контрольной группы. Примечательно, что гиперемия и кандидозные поражения были наиболее частыми нарушениями в основной группе, что, вероятно, связано с непосредственным воздействием кортикостероидов на местный иммунитет и эпителиальные ткани. Атрофические изменения и эрозии также были широко распространены, что может отражать структурные изменения эпителия под воздействием длительной терапии.

Представленные данные демонстрируют явное преобладание патологических изменений слизистой оболочки полости рта у пациентов основной группы по сравнению с контрольной. Уровень гиперемии был зафиксирован у 65 % пациентов, получавших ИКС, что

Таблица 1.

Показатели состояния слизистой оболочки полости рта

Показатель состояния слизистой оболочки	Основная группа (n=80), %	Контрольная группа (n=40), %	P-значение
Гиперемия	65	20	<0.001
Атрофические изменения	48	15	<0.001
Эрозии	35	5	<0.001
Кандидозные поражения	53	8	<0.001
Оценка по шкале (средний балл)	2.4 ± 0.6	0.8 ± 0.4	<0.001

более чем в три раза превышает соответствующий показатель у пациентов контрольной группы. Кандидозные поражения были выявлены у 53 % пациентов основной группы, что указывает на значительное нарушение микробного баланса слизистой оболочки. Анализируя атрофические изменения и эрозии, можно отметить, что они встречались у почти половины пациентов основной группы (48 %) и трети (35 %), соответственно. Эти данные подчеркивают существенные структурные изменения тканей полости рта под влиянием ИКС. У контрольной группы такие нарушения наблюдались редко (15 % и 5 %, соответственно), что подтверждает минимальное воздействие стандартной противотуберкулезной терапии на состояние слизистой.

Микробиологическое исследование подтвердило наличие значительных различий в составе микрофлоры слизистой оболочки полости рта между основной и контрольной группами (табл. 2). У пациентов, получавших терапию ИКС, выявлено снижение численности представителей нормальной микрофлоры, таких как *Streptococcus salivarius* и *Lactobacillus spp.*, в то время как численность патогенных микроорганизмов, включая *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus*, была значительно выше. Данные изменения свидетельствуют о дисбалансе микробиома, характерном для дисбиоза. Уменьшение количества нормальной микрофлоры и рост патогенных микроорганизмов коррелировали с длительностью применения ИКС, что дополнительно подтверждает влияние препаратов на состояние микробной среды слизистой оболочки полости рта.

Снижение численности нормальной микрофлоры более чем вдвое, наблюдаемое в основной группе, указывает на существенное нарушение микробиологического гомеостаза слизистой оболочки. Так, концентрация *Streptococcus salivarius* у пациентов, получавших ИКС, составила 2.5 ± 0.8 CFU/мл (log10), что значительно ниже аналогичного показателя у контроль-

Таблица 2.

Сравнительная характеристика микробного состава слизистой оболочки полости рта

Вид микроорганизмов	Основная группа (CFU/мл, log10)	Контрольная группа (CFU/мл, log10)	P-значение
<i>Streptococcus salivarius</i>	2.5 ± 0.8	4.1 ± 0.7	<0.001
<i>Lactobacillus spp.</i>	2.3 ± 0.5	3.9 ± 0.6	<0.001
<i>Candida albicans</i>	3.8 ± 0.7	1.5 ± 0.4	<0.001
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.2 ± 0.6	1.7 ± 0.5	<0.001

ной группы (4.1 ± 0.7 CFU/мл, log10). Снижение численности *Lactobacillus spp.* также подтверждает ухудшение колонизационной резистентности, что может являться предпосылкой для роста условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. В то же время численность *Candida albicans* в основной группе составила 3.8 ± 0.7 CFU/мл (log10), что в два с лишним раза превышает аналогичный показатель в контрольной группе (1.5 ± 0.4 CFU/мл, log10). Подобная тенденция наблюдалась и для *Staphylococcus aureus*, концентрация которого в основной группе достигала 3.2 ± 0.6 CFU/мл (log10) против 1.7 ± 0.5 CFU/мл (log10) в контрольной группе. Эти показатели указывают на активное заселение слизистой оболочки патогенными микроорганизмами на фоне снижения нормальной микрофлоры.

Гистологическое исследование тканей слизистой оболочки полости рта выявило значительные изменения в структуре эпителия у пациентов, получавших терапию ИКС (табл. 3). Анализ показал уменьшение толщины эпителиального слоя, что сопровождалось выраженным воспалением в подлежащих тканях. Также были обнаружены признаки дегенеративных изменений, включая разрывы базального слоя и нарушение клеточной структуры. Эти изменения отчетливо отличались от показателей контрольной группы, где подобные патологии практически не наблюдались. Толщина эпителия у пациентов основной группы была значительно меньше, чем у пациентов контрольной группы, что отражает снижение барьерных свойств слизистой оболочки. Интенсивность воспалительной инфильтрации была оценена как умеренно выраженная у основной группы, в отличие от минимальной в контрольной. Дегенеративные изменения эпителия, включая нарушение морфологии клеток и появление участков некроза, наблюдались только у основной группы.

Средняя толщина эпителия у пациентов основной группы составила 120 ± 15 мкм, что почти в два раза ниже, чем у пациентов контрольной группы (220 ± 20 мкм). Такое утончение эпителиального слоя отражает значительные структурные изменения, которые могут

Таблица 3.

Параметры гистологического анализа эпителия слизистой оболочки полости рта

Параметры гистологического анализа	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=40)	P-значение
Толщина эпителия (мкм)	120 ± 15	220 ± 20	<0.001
Интенсивность воспалительной инфильтрации (балл)	2.8 ± 0.5	0.9 ± 0.3	<0.001
Выраженность дегенеративных изменений (балл)	3.1 ± 0.4	1.0 ± 0.2	<0.001

быть связаны с нарушением регенераторных процессов. Это подтверждается высокой интенсивностью воспалительной инфильтрации у основной группы (2.8±0.5 балла), что в три раза превышает аналогичный показатель у контрольной группы (0.9±0.3 балла). Кроме того, выраженность дегенеративных изменений у пациентов основной группы оценивалась в среднем на уровне 3.1±0.4 балла, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 1.0±0.2 балла. Детальный анализ срезов показал, что у пациентов основной группы эпителий демонстрировал утрату нормальной структуры: клетки базального слоя теряли свою полярность, наблюдались межклеточные разрывы и уменьшение числа митозов. Подлежащие ткани были инфильтрированы лимфоцитами, макрофагами и нейтрофилами, что свидетельствует о хроническом воспалении. В отличие от основной группы, у контрольной группы тканевые срезы эпителия сохраняли нормальную морфологию, воспалительные инфильтраты были минимальны или отсутствовали, а дегенеративные изменения не регистрировались.

Результаты биохимического анализа слюны продемонстрировали существенные различия в функциональных характеристиках ротовой жидкости между основной и контрольной группами (табл. 4). У пациентов основной группы, получавших терапию ИКС, зафиксировано значительное снижение уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA), активности лизоцима и концентрации лактоферрина, что отражает угнетение механизмов локальной защиты. Эти показатели значительно отличались от данных контрольной группы, в которой отмечались более высокие значения, соответствующие нормальным физиологическим параметрам. Помимо этого, у основной группы наблюдались изменения кислотно-щелочного равновесия слюны, выражающиеся в снижении уровня pH и буферной емкости.

Уровень sIgA у пациентов основной группы был значительно ниже (0.75±0.1 мг/мл) по сравнению с контрольной группой (1.20±0.2 мг/мл). Это снижение указывает на уменьшение эффективности локального

Таблица 4.

Биохимические показатели слюны

Биохимический показатель	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=40)	P-значение
Секреторный IgA (мг/мл)	0.75 ± 0.1	1.20 ± 0.2	<0.001
Активность лизоцима (мкг/мл)	5.3 ± 0.5	8.2 ± 0.6	<0.001
Лактоферрин (мкг/мл)	1.8 ± 0.2	3.5 ± 0.3	<0.001
Уровень pH слюны	6.2 ± 0.2	6.9 ± 0.2	<0.001
Буферная емкость слюны (ммоль/л)	4.0 ± 0.3	5.8 ± 0.4	<0.001

гуморального иммунитета, что может способствовать снижению резистентности слизистой оболочки к инфекциям. Активность лизоцима, основного антибактериального фермента слюны, также была значительно ниже в основной группе (5.3±0.5 мкг/мл) по сравнению с контрольной (8.2 ± 0.6 мкг/мл), что свидетельствует о нарушении барьерных функций. Содержание лактоферрина, который играет ключевую роль в связывании ионов железа и подавлении роста патогенной микрофлоры, также было снижено у основной группы (1.8±0.2 мкг/мл) по сравнению с контрольной (3.5 ± 0.3 мкг/мл). Эти изменения могут объяснять повышенную склонность к развитию инфекционных процессов на фоне нарушенного микробиологического равновесия. Помимо изменений в защитных белках, у пациентов основной группы наблюдалось снижение уровня pH слюны (6.2±0.2 против 6.9±0.2 в контрольной группе), что указывает на повышение кислотности ротовой жидкости. Буферная емкость слюны у основной группы также была значительно ниже (4.0±0.3 ммоль/л), что свидетельствует о снижении способности слюны нейтрализовать кислоты и поддерживать физиологический уровень pH.

Результаты анализа субъективных жалоб выявили выраженные различия между основной и контрольной группами (табл. 5). В основной группе значительно чаще регистрировались жалобы на ощущение сухости, жжения и болезненности в полости рта. Эти симптомы проявлялись с большей частотой и интенсивностью, отражая значительное влияние терапевтического вмешательства на качество жизни пациентов.

Частота жалоб на сухость в основной группе была выше, чем на другие симптомы, что свидетельствует о наибольшем влиянии данного проявления на состояние слизистой оболочки. Жалобы на жжение и болезненность также были характерны для основной группы, с явными отличиями в сравнении с контрольной.

Таблица 5.

Частота субъективных жалоб

Жалобы пациентов	Основная группа (n=80), %	Контрольная группа (n=40), %	P-значение
Сухость	72 %	18 %	<0.001
Жжение	58 %	10 %	<0.001
Болезненность	46 %	5 %	<0.001

Статистический анализ подтвердил значимые различия между основной и контрольной группами по всем исследуемым параметрам. Корреляционный анализ показал сильную связь между длительностью применения ИКС и степенью изменений слизистой оболочки (коэффициент корреляции $r = 0.78$, $p < 0.001$).

Обсуждение

Результаты исследования показали значительное влияние ингаляционных кортикостероидов на состояние слизистой оболочки полости рта у пациентов с активным туберкулезом. Выявленные клинические, микробиологические, гистологические и биохимические изменения подтверждают, что длительная терапия ИКС ассоциируется с нарушением барьерной функции слизистой оболочки, локального иммунитета и микробного равновесия. Полученные данные согласуются с ранее описанными побочными эффектами ИКС, такими как развитие кандидоза и атрофических изменений эпителия, однако они впервые рассматриваются в контексте

пациентов с активным туберкулезом. Гистологические изменения, включая утончение эпителиального слоя и воспалительную инфильтрацию, могут объяснять частые жалобы пациентов на сухость и жжение. Снижение уровня IgA, лизоцима и лактоферрина подтверждает угнетение локальных защитных механизмов. Наличие значимого дисбиоза у основной группы подчеркивает необходимость регулярного микробиологического мониторинга и коррекции микрофлоры в процессе терапии.

Ограничением исследования является относительно небольшой объем биопсийного материала, что может ограничивать интерпретацию некоторых гистологических данных. Также не учитывалось влияние других факторов, таких как питание и прием сопутствующих медикаментов, которые могли бы оказывать дополнительное воздействие. Будущие исследования должны включать долгосрочное наблюдение за пациентами для оценки восстановления слизистой оболочки после завершения терапии.

Выводы

Применение ингаляционных кортикостероидов у пациентов с активным туберкулезом вызывает выраженные изменения слизистой оболочки полости рта, включая структурные, микробиологические и биохимические нарушения, а также повышенную частоту субъективных жалоб. Эти изменения требуют разработки мер профилактики и коррекции для снижения побочных эффектов терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романовских А.Г., Белоцерковская Ю.Г., Смирнов И.П. Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении хронической обструктивной болезни лёгких // Клиническая медицина. 2018. Т. 96, № 3. С. 257–261.
2. Reddel H.K., Bateman E.D., Becker A., et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control // European Respiratory Journal. 2015. Vol. 46, № 3. P. 622–639.
3. Schutz C., Davis A.G., Sossen B., et al. Corticosteroids as an adjunct to tuberculosis therapy // Expert Review of Respiratory Medicine. 2018. Vol. 12, № 10. P. 881–891.
4. Baldomero A.K., Siddiqui M., Lo C.Y., et al. The relationship between oral health and COPD exacerbations // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019. Vol. 14. P. 881–892.
5. van Boven J.F., de Jong-van den Berg L.T., Vegter S. Inhaled corticosteroids and the occurrence of oral candidiasis: a prescription sequence symmetry analysis // Drug Safety. 2013. Vol. 36, № 4. P. 231–236.
6. Sharma S.K., Mohan A. Tuberculosis: From an incurable scourge to a curable disease — journey over a millennium // Indian Journal of Medical Research. 2013. Vol. 137, № 3. P. 455–493.
7. Kim M.H., Rhee C.K., Shim J.S., et al. Inhaled Corticosteroids in Asthma and the Risk of Pneumonia // Allergy, Asthma & Immunology Research. 2019. Vol. 11, № 6. P. 795–805.

© Ханалиев Висампаша Юсупович; Гусейнова Сабина Тагировна (vagabova80@mail.ru);
Абакаров Тагир Абакарович (tagir.abakarovich@mail.ru); Будайчиев Гасан Магомед-Алиевич (gasan.budaychiev005@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»