

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-28

УДК: 616.31-002.157.2:616.311-08

ДО УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ АФТОЗНИХ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Фоміна Н. С., Сукманська Г. Д., Кордон Ю. В., Трофіменко Ю. Ю.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: Fomina.vnmu@gmail.com

Статтю отримано 18 листопада 2019р.; прийнято до друку 20 грудня 2019р.

Анотація. Контамінація виразкового дефекту слизової порожнини рота умовно-патогенними мікроорганізмами погіршує перебіг хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту (ХРАС). Використання лікарських форм для локального застосування у пацієнтів з ХРАС спрямовано на швидку ліквідацію вогнища запалення та епітелізацію дефекту слизової оболонки. Метою роботи було створення рецептури засобу для апікаційної терапії ХРАС, підвищення ефективності протимікробної терапії та скорочення термінів епітелізації. Обстежено 43 пацієнта з ХРАС. Висіви матеріалу з афт виконували на кров'яний МПА та середовище Сабуро. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за загальноприйнятими методами. Проведено визначення чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків та антимікотиків. Дослідження антимікробної активності запропонованої апікаційної лікарської форми проводили методом дифузії в агар у модифікації "колодязів". Встановлено, що у хворих на ХРАС поверхню афт найчастіше колонізують в асоціаціях стрептококи та нейсерії, стрептококи та гриби *C. albicans*. У кожного 3-го пацієнта ерозивна поверхня інфікована грамнегативними мікроорганізмами з числа неферментуючих бактерій чи ентеробактерій. Більшість виділених бактерій виявляють високу чутливість до антибактеріальних препаратів. Дріжджоподібні гриби виявляють високий рівень стійкості до флуконазолу, ітраконазолу, у 50% - резистентні до кетоконазолу. Резистентність до ністатину становила 81%. Запропонована апікаційна лікарська форма на основі вініліну, декаметоксину, ефірних олій гвоздики та обліпихи виявляє високий протимікробний ефект. Отримані результати вказують на доцільність застосування в стоматологічній практиці запропонованої апікаційної лікарської форми для лікування ерозивно-виразкових змін слизової оболонки порожнини рота мікробної етіології.

Ключові слова: хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, апікаційна лікарська форма, мікроорганізми, антибіотики.

Вступ

Мікробіом порожнини рота кожної людини становить сталу екологічну систему, яка відіграє важливу роль для здоров'я людини, водночас, може приймати участь у розвитку патологічних змін слизової оболонки. Рівновага у бактеріальному симбіозі, наявність вірулентних мікроорганізмів і резистентність макроорганізму забезпечує цілість тканин ротової порожнини [1]. Порушення цієї рівноваги призводить до розвитку дисбіозу та створення умов для розвитку захворювань, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами.

Хронічний афтозний стоматит (ХРАС) - це хронічне запалення слизової оболонки порожнини рота, яке характеризується появою афт, та перебігає з періодичними загостреннями та ремісіями [4]. Запалення слизової оболонки створює умови для інвазії мікроорганізмів і подальшого поглиблення утворених дефектів. Лідерами серед мікроорганізмів, що ускладнюють розвиток ХРАС, є α -гемолітичні стрептококи *Streptococcus sanguis* [3].

Для локального впливу в осередку запалення використовують різні лікарські форми, дія яких спрямована на швидку ліквідацію інфекційного чинника та прискорення епітелізації. Незважаючи на досягнення у лікуванні виразкових захворювань ротової порожнини у стоматології, довготривалих ремісій при ХРАС досягти вкрай важко. Багатство поживних ресурсів для бактерій, постійне зволоження слизової оболонки секретами ускладнюють застосування топічних засобів, знижують

ефективність лікарських препаратів та подовжують період загоєння афт. Тому актуальним залишається пошук ефективної лікарської форми для застосування у пацієнтів з ХРАС.

Мета роботи - створення рецептури лікарського засобу для топічної апікаційної терапії хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту, підвищення ефективності протимікробної терапії та скорочення термінів епітелізації.

Матеріали та методи

Обов'язковим кроком для вирішення поставленої мети було проведення мікробіологічного дослідження вмісту афт у пацієнтів. Було обстежено 43 пацієнта з ерозивно-виразковим ураженням слизової оболонки порожнини рота. Матеріал для дослідження забирали стерильними ватними тампонами з поверхні ерозивних ділянок слизової оболонки порожнини рота, язика, губ залежно від місця ушкодження. Висіви матеріалу виконували на кров'яний м'ясо-пептонний агар (МПА), середовище Сабуро.

Ідентифікацію мікроорганізмів проводили з урахуванням морфологічних, тінкторіальних, культуральних та біохімічних властивостей. Біохімічні властивості ентеробактерій та неферментуючих грамнегативних бактерій визначали за допомогою тест-систем ЕНТЕРОтест-24 та НЕФЕРМтест-24. Чутливість виділених мікроорганізмів до антибіотиків та антимікотиків вивчали дис-

ко-дифузійним методом (ДДМ).

У процесі створення багатокомпонентного лікарського засобу для нанесення на поверхню афт важливо враховувати такі його характеристики як в'язкість та адгезивність до зволоженої слизової оболонки. Адже тільки за умови тривалого утримання засобу на ураженій поверхні може бути забезпечена ефективна експозиція терапевтичної дії. Основою запропонованої нами апікативної форми є вінілін. Вінілін (полівінілбутиловий ефір) - густа, в'язка, гідрофобна рідина, що добре адгезується на поверхні слизової оболонки і тривало не змивається її секретами. Вінілін володіє бактеріостатичною та протизапальною дією, сприяє очищенню ран, стимулює процеси регенерації тканин, сприяючи таким чином швидкому загоєнню пошкоджень. Протимікробну дію апікативної форми забезпечили шляхом введення у її склад антисептичного препарату декаметоксину. Враховуючи гідрофобність вініліну декаметоксин попередньо розчиняли у пропіловому спирті, який добре розчиняється у вініліні [2]. Природні рослинні ефірні олії змішуються з вініліном у будь-яких співвідношеннях, при цьому чинять пластифікуючий ефект. Ефірна олія гвоздики відома протимікробною активністю і разом з обліпиховою олією чинять позитивний вплив на процеси ранозагоювання, захищають молоді грануляційну тканину на рановій поверхні від подразнень.

Отже, склад запропонованої нами лікарської композиції у розрахунку на 100 мл має наступний вигляд:

Олія обліпихи	40 мл
Олія ефірна гвоздична	10 мл
Вінілін	48 мл

Розчин декаметоксину (50 мг) в пропанолі (2 мл) 2 мл

Дослідження з визначення антибактеріальної активності апікативної лікарської форми проводилось методом дифузії в агар у модифікації "колодязів". Для цього у шарі живильного агару готували лунки за допомогою стерильного пробійника діаметром 6 мм. Лікарську форму вносили за допомогою стерильної піпетки в утворені лунки. Після внесення препаратів чашки Петрі поміщали в термостат та інкубували протягом 18-20 годин при температурі 37°C. Облік результатів проводили шляхом вимірювання зони пригнічення росту мікроорганізмів, включаючи діаметр лунок, використовуючи наступні критерії: відсутність зон затримки росту або діаметр зони до 10 мм навколо лунки - мікроорганізм не чутливий; діаметр зони затримки росту 10-15 мм - помірна чутливість мікроорганізмів; 15-25 мм - оцінюється як показник чутливості мікроорганізму до даної композиції; ≥ 25 мм - висока чутливість мікроорганізмів до препарату.

Результати. Обговорення

Слизова оболонка порожнини рота є одним з найрізноманітніших колонізованих бактеріями локусів людського організму. Мікробний пейзаж є найрізноманітніший і представлений чисельними видами бактерій, грибів,

вірусів. Превалювання умовно-патогенної мікрофлори над індигенною є несприятливою прогностичною ознакою щодо розвитку патологічних процесів. Проведені мікробіологічні дослідження вмісту афт дозволили виявити наявність бактеріальних, або бактеріально-грибкових асоціацій в усіх обстежених пацієнтів з ХРАС. Домінуючими мікроорганізмами, що приймали участь у розвитку афт були α - та β -гемолітичні стрептококи. Дані мікроорганізми виділяли у всіх обстежених пацієнтів, у кількості 10^7 - 10^8 КУО/мл. Другими, за частотою виділення мікроорганізмами, були *Neisseria spp.* Ці бактерії контамінували ерозивні поверхні афт у 80% випадків. За даними наукової літератури, саме диплококам нерідко належить провідна роль у розвитку ерозивних уражень слизової оболонки порожнини рота [2].

Грибкові ураження слизової оболонки порожнини рота, як правило, є свідченням недостатньої ефективності місцевих і загальних захисних механізмів. Провідне місце серед грибкових уражень належить дріжджоподібним грибам роду *Candida*. У кожного третього обстеженого нами пацієнта з виразково-ерозивними афтами, поряд із стрептококами, були виділені гриби *C. albicans*, у 1-го хворого - *C. krusei*.

Серед грамнегативних мікроорганізмів, які зустрічались в асоціаціях у бактеріологічно обстежених нами хворих на ХРАС, виділяли *E. coli*, *K. oxytoca*, *S. marcescens*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*. Частота виділення цих мікроорганізмів сягала 25% пацієнтів, що приймали участь у дослідженні.

Слід зазначити, що виділення монокультур мікроорганізмів не спостерігали, в усіх випадках були виділені асоціації 2-х і більше видів мікроорганізмів. Найчастіше виділяли асоціації стрептококів та нейсерій, стрептококів та грибів *C. albicans*. Двокомпонентні товариства мікроорганізмів виділили у 93% обстежених пацієнтів. У 4,6% обстежених спостерігали комбінацію із 3-х мікроорганізмів.

Необхідно зауважити, що виділені штами бактерій характеризувались відносно високим рівнем чутливості до антибіотиків. Так, стафілококи та стрептококи були чутливими до більшості β -лактамних препаратів. Лише 1 виділений штам стафілококів виявився продуцентом β -лактамаз. Грамнегативні мікроорганізми виявили чутливість до цефалоспоринов III покоління, аміноглікозидів, фторхінолонів. Виділений штам паличок синьо-зеленого гною виявився стійкими до всіх β -лактамних препаратів, окрім меропенему, виявляв чутливість до аміноглікозидів.

На відміну від бактерій, виділені штами дріжджоподібних грибів роду *Candida* були стійкими до більшості широко вживаних антимікотиків. Вони володіли абсолютною резистентністю до флуконазолу та ітраконазолу, 50% виділених штамів були стійкими до кетоконазолу. До полієнового антибіотика ністатину резистентність продемонстрували 81% виділених ізолятів. Всі штами *C. albicans* були чутливими до амфотерицину В, *C. krusei*

Таблиця 1. Протимікробна активність апікаційної лікарської форми.

Мікроорганізми (кількість штамів)				
<i>Streptococcus spp.</i> , 20	<i>Staphylococcus spp.</i> , 5	<i>Enterobacter spp.</i> , 2	<i>P. aeruginosa</i> , 1	<i>Candida spp.</i> , 11
Ширина зони затримки росту навколо "лунки" (мм)				
25±2,25	22±1,8	20±1,98	18±1,43	21±1,78

були резистентними і до даного антимікотика.

Зрозумілим є те, що у пацієнтів з ХРАС недоцільним є системне використання антибактеріальних та протигрибкових препаратів, адже створити ефективну концентрацію препаратів у локусі ураження вкрай важко. Тому найефективнішою у лікуванні виразково-ерозивних уражень слизової оболонки порожнини рота є місцева антибактеріальна та репаративна терапія.

Протимікробну активність запропонованої нами лікарської композиції вивчали на клінічних штамів мікроорганізмів, що були виділені від хворих із афт, а саме: стафілококів, кишкових паличок, синьо-гнійних паличок та грибів *C. albicans*.

Результати вивчення чутливості мікроорганізмів до апікаційної лікарської форми подані в таблиці 1.

Як свідчать дані, що наведені в таблиці 1, запропонована апікаційна форма, до складу якої водить вінілін, декаметоксин, розчинений в пропанолі, олія ефірна гвоздична, олія обліпихи, продемонструвала високу протимікробну активність.

Найвищу чутливість до даної апікативної лікарської форми продемонстрували стрептококи та стафілококи. Зона затримки росту цих мікроорганізмів з препаратом становила 25±2,25 мм та 22±1,8 мм відповідно. Кандиди, які були стійкими до більшості антимікотиків, виявили високий рівень чутливості до запропонованого складу, а їх зона затримки росту сягала 21 мм. Навіть грамнегативні бактерії, які характеризуються високою толерантністю до хімічних впливів, виявили задовільний рівень чутливості до запропонованої композиції: діаметр

зони затримки росту у представників родів *Enterobacter* та *Pseudomonas* був близьким до 20 мм.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У пацієнтів хворих на ХРАС поверхню афт найчастіше колонізують в асоціаціях стрептококи та нейсерії, стрептококи та гриби *C. albicans*. У кожного 3-го пацієнта ерозивна поверхня інфікована грамнегативними мікроорганізмами з числа неферментуючих бактерій чи ентеробактерій.

2. Більшість виділених бактерій виявляють високу чутливість до антибактеріальних препаратів. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявляють високий рівень стійкості до флуконазолу, ітраконазолу, кожен другий штам резистентний до кетоконазолу. Резистентність до ністатину становила 81%.

3. Запропонована апікаційна лікарська форма на основі вініліну, декаметоксину, ефірних олій гвоздики та обліпихи виявляє високий протимікробний ефект щодо мікроорганізмів, які найчастіше контамінують ерозивно-виразкову поверхню афт у хворих на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит.

Отримані результати відкривають можливість застосування в стоматологічній практиці запропонованої апікаційної лікарської форми з метою підвищення ефективності лікування ерозивно-виразкових змін слизової оболонки порожнини рота мікробної етіології. Потребують подальших всебічних досліджень загоюючі властивості розробленої лікарської композиції.

Список посилань

1. Лобань, Г. А. (2019). Роль резидентної мікрофлори в розвитку патологічних процесів порожнини рота. *Український стоматологічний альманах*, 3, 3-5.
2. Мельник, А. Л., Довга, І. М., Христян, Г. С., Радченко, О. О., Поволокіна, І. В., & Казмірчук В. В. (2015). Інтегральна характеристика інфекційно-запальних захворювань порожнини рота. *Клінічна та експериментальна патологія*, 1 (51), 56-62. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2015_14_1_51.
3. Хоружая, Р. Е., Татаренко, Л. Л., & Цыганкова, Е. С. (2013). Хронический рецидивирующий афтозный стоматит. Использование аргодерма при местной терапии. *Збірник статей*, 17 (1), 338.
4. Шевченко, Е. А., & Решетина, М. В. (2016). Разработка новой схемы патогенетической терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита. *Современные проблемы науки и образования*, 4, 20-25. ISSN 2070-7428. Взято с <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24804>.

References

1. Loban, H. A. (2019). Rol rezidentnoi mikroflory v rozvytku

- patolohichnykh protsesiv porozhnyny rota. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh - Ukrainian Dental Almanac*, 3, 3-5.
2. Melnyk, A. L., Dovha, I. M., Khrystian, H. Ye., Radchenko, O. O., Povolokina, I. V., & Kazmirchuk V. V. (2015). Integralna kharakterystyka infektsiino-zapalnykh zakhvoriuvan porozhnyny rota [Integral characteristics of infectious and inflammatory diseases of the oral cavity]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia - Clinical and experimental pathology*, 1 (51), 56-62. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2015_14_1_51.
3. Horuzhaya, R. E., Tatarenko, L. L., & Cygankova, E. S. (2013). Hronicheskij recidiviruyushij aftoznyj stomatit. Ispolzovanie argoderma pri mestnoj terapii. *Zbirnyk statei*, 17 (1), 338.
4. Shevchenko E. A. & Reshetina M. V. (2016). Razrabotka novej shemy patogeneticheskoy terapii hronicheskogo recidiviruyushego aftoznogo stomatita [Development of a new scheme of pathogenetic therapy of chronic recurrent aphthous stomatitis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya - Modern problems of science and education*, 4, 20-25. ISSN 2070-7428. Vzyato s <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24804>.

К УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ АФТОЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Фомина Н.С., Сукманская А.Д., Кордон Ю.В., Трофименко Ю.Ю.

Аннотация. Контаминация язвенного дефекта слизистой полости рта условно-патогенными микроорганизмами ухудшает течение хронического рецидивирующего афтозного стоматита (ХРАС). Использование лекарственных форм для местного применения у пациентов с ХРАС направлено на быструю ликвидацию очага воспаления и эпителизацию дефекта слизистой оболочки. Целью работы было создание рецептуры средства для аппликационной терапии ХРАС, повышение эффективности противомикробной терапии и сокращения сроков эпителизации. Обследовано 43 пациента с ХРАС. Посевы материала из афт выполняли на кровяной МПА и среду Сабуро. Идентификацию микроорганизмов проводили по общепринятым методам. Проведено определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам и антимикотикам. Исследование антимикробной активности предложенной аппликационной лекарственной формы проводили методом диффузии в агар в модификации "колодцев". Установлено, что у больных ХРАС поверхность афт чаще всего колонизируют в ассоциациях стрептококки и нейссерии, стрептококки и грибы *C. albicans*. У каждого 3-го пациента эрозивная поверхность инфицирована грамотрицательными микроорганизмами из числа неферментирующих бактерий или энтеробактерий. Большинство выделенных бактерий проявляют высокую чувствительность к антибактериальным препаратам. Дрожжеподобные грибы проявляют высокий уровень устойчивости к флуконазолу, итраконазолу, 50% - резистентны к кетоконазолу. Резистентность к нистатину составила 81%. Предложенная аппликационная лекарственная форма на основе винилина, декаметоксина, эфирных масел гвоздики и облепихи оказывает высокий противомикробный эффект. Полученные результаты указывают на целесообразность применения в стоматологической практике предложенной аппликационной лекарственной формы для лечения эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки полости рта микробной этиологии.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий афтозный стоматит, аппликационная лекарственная форма, микроорганизмы, антибиотики.

IMPROVING THE METHODS OF LOCAL TREATMENT IN CASE OF APHTHOUS LESIONS ON THE ORAL MUCOSA

Fomina N., Sukmanska H., Kordon Yu., Trofimenko J.

Annotation. Contamination of the oral mucosa ulcers with opportunistic microorganisms aggravates the course of chronic recurrent aphthous stomatitis (HRAC). Topical medicines help to eliminate inflammation rapidly and induce fast epithelization of the mucous membrane defect in patients with HRAC. The aim of the work was to create curative composition recipe for the local therapy at HRAC, resulting to higher effectiveness of antimicrobial therapy and acceleration of healing. 43 patients with HRAC were examined. Samples from the lesions were inoculated blood agar and Sabouraud agar. The conventional methods were used for microorganisms' identification. The sensitivity of isolated strains to antibiotics and antifungals was determined. Antimicrobial activity of the proposed applicative composition was determined by the well method into agar media. It was established that the surface of patients' lesions on the oral mucosa was most often colonized with associations of Streptococci and Neisseriae, Streptococci and *C. albicans*. For every third patient, the erosive surface was infected with gram-negative microorganisms, including non-ferments and enterobacteria. Most of the isolated bacteria were highly sensitive to antibacterial compounds. Yeast-like fungi exhibited high resistance to fluconazole, itraconazole, 50% of them were resistant to ketoconazole, and resistance to nystatin were revealed in 81% of isolated strains. The proposed application dosage form containing vinyl, decamethoxin, essential oils of carnation and sea buckthorn had a high antimicrobial activity against isolated strains. Obtained results indicate the feasibility of the applicative composition for treatment of erosive and ulcerative lesions, which are caused by microorganisms, in dental practice.

Keywords: chronic recurrent aphthous stomatitis, applicative dosage form, microorganisms, antibiotics.