

БРЕЗГИНА

Анна Александровна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
РЕЦИДИВИРУЮЩИХ СИАЛОДЕНИТОВ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ**

14.00.21 – стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург, 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Ронь Галина Ивановна

Научный консультант

доктор медицинских наук, профессор

Козлова Светлана Николаевна

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор

Харитоновна Марина Павловна

доктор медицинских наук, профессор

Леонова Людмила Евгеньевна

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2007 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.102.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и с авторефератом – на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2007 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор

Руднов Владимир Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Проблемы здоровья населения в Российской Федерации приобретают особую социальную значимость в аспекте реализации национальных проектов «Здоровье». В соответствии с этим поиск путей здоровьесбережения в стоматологии является актуальным и значимым.

В ранее проведенных исследованиях (И.Ф. Ромачева, 1973; В.И. Васильев, 2006; А.Х. Асиятилов, 2007) установлена связь структуры и функции слюнных желез с функцией желез внутренней секреции (Г.И. Ронь, 1992). Отмечено, что ткань слюнных желез содержит биологически активные вещества, которые оказывают влияние на нормальное развитие человека и формирование отдельных систем регуляции.

Доказано, что слюнные железы тесно связаны с различными системами организма и реагируют на все изменения, происходящие в них. При этом в слюнных железах развиваются сиалозы и сиалоадениты.

Развитие воспалительного процесса в слюнных железах определяется состоянием иммунной системы. Снижение уровня факторов неспецифической защиты организма является фоном развития хронического воспаления в слюнных железах, а так же влияет на активность процессов (А.И. Варшавский, 1992; П.И. Ивасенко, 1992; И.С. Пиленес, 1997).

В литературе опубликованы данные о развитии патологического процесса в слюнных железах и состоянии иммунной системы, ассоциированных с вирусными инфекциями, в частности с вирусом эпидемического паротита (Н.М. Оглазова, 1982; В.Н.Дроздов, В.В.Фомин, 1987; Л.А.Дюков, 2001).

В последние годы инфекционные заболевания занимают доминирующую роль в патологии человека и особый научный, и практический интерес вызывают оппортунистические инфекции, среди которых лидирующее положение отводится цитомегаловирусной инфекции.

В настоящее время проводятся исследования в разных областях медицины, которые выявляют влияние вирусов, в частности ЦМВ, на процессы, происходящие в различных органах организма человека (Л.Н. Хахалин, 1997; K.N.Fish,

1998; В.А. Ватутин, 2000; D.Tortorella, 2000; А.М. Ожегов 2001; Т.Г. Клочкова 2005). В Уральском регионе так же ведется изучение эпидемиологических, клинических, иммунологических аспектов цитомегаловирусной инфекции, и ее роль в развитии патологии человека (С.Н. Козлова с соавторами, 1994, 1995, 1998, 2001, 2004, 2006).

Особенно высокой чувствительностью к ЦМВ обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желез (П.А. Самокина, 1987, А.В. Цинзерлина, 1993; В.В. Сковорцов, 2004).

В научной литературе отсутствуют комплексные исследования об особенностях течения заболевания при различных формах цитомегаловирусной инфекции, не раскрыты данные о стоматологическом статусе. Имеются лишь единичные публикации, освещающие проблему вирусной этиологии хронических рецидивирующих сиалоаденитов, в частности вызванных цитомегаловирусом (Л.А.Ходак, 1997), а предложенные схемы профилактики, диагностики и лечения воспалительных процессов слюнных желез, не снижают уровня хронизации процесса. До сих пор не предложено единой, общепринятой схемы диагностики и терапии воспалительных заболеваний слюнных желёз, вызванных цитомегаловирусной инфекцией.

Цель работы - повысить эффективность диагностики и лечения хронических сиалоаденитов, ассоциированных с ЦМВ-инфекцией на основе изучения особенностей клиническо-иммунологического течения, а так же создания алгоритма лечебно-диагностических мероприятий.

Задачи исследования:

1. Изучить клиническое течение хронических рецидивирующих сиалоаденитов, выявить их дифференциально-диагностические различия.
2. Оценить частоту встречаемости хронических рецидивирующих сиалоаденитов, ассоциированных с ЦМВ-инфекцией в манифестной и субклинической формах заболевания, на основании изучения молекулярно-генетического ДНК-ЦМВ и иммунологического исследования, клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета.

3. Изучить рентгенологические особенности хронических рецидивирующих сиалоаденитов, ассоциированных с ЦМВ-инфекцией.

4. Разработать клиничко-рентгенологические критерии для вирусологического и иммунологического обследования пациентов с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом.

5. Разработать алгоритм диагностических мероприятий при хронических сиалоаденитах и лечебных мер, направленных на восстановление здоровья у пациентов хроническими цитомегаловирусными сиалоаденитами.

Положения, выносимые на защиту:

1. Двустороннее увеличение слюнных желез, снижение их функции, интерстициальные изменения на рентгенограмме являются показаниями к молекулярно-генетическим ДНК-ЦМВ и иммунологическим методам обследования пациентов с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом.

2. Среди больных с хроническими рецидивирующими сиалоаденитами в 12,8% встречаются сиалоадениты, ассоциированные с ЦМВ-инфекцией. У пациентов, с клиническими проявлениями поражения других органов, ассоциированных с цитомегаловирусом, во всех случаях выявляется интерстициальное поражение слюнных желез.

3. Включение в комплексное лечение больных с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом, ассоциированным с ЦМВ-инфекцией, иммунокорректирующей и противовирусной терапии, позволяет восстановить показатели иммунитета и достигнуть стойкой ремиссии у 80% пациентов в течение пяти лет.

Научная новизна. Впервые выполнено комплексное клиничко-иммунологическое изучение цитомегаловирусных сиалоаденитов при манифестной и субклинической формах заболевания, и уточнена частота сиалоаденитов, ассоциированных с ЦМВ-инфекцией, в структуре неопухолевых заболеваний слюнных желез у взрослых (12,8%).

Выделены клинические особенности стоматологического статуса у пациентов с поражением слюнных желез и активной репликацией цитомегаловируса (ДНК-ЦМВ) в крови, в виде двустороннего увеличения слюнных желез (100%),

гиперкератоза слизистой оболочки полости рта (75%), интерстициальных изменений в слюнных железах на рентгенограмме.

Установлены варианты поражения слизистой оболочки полости рта при индикации ДНК-ЦМВ в слюне при манифестной и субклинической формах сиалоаденитов, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией.

Установлено, что для манифестной формы поражения слюнных желез, ассоциированных с ЦМВ-инфекцией, характерно: иммуносупрессия в CD₄ хелперном звене иммунитета, с активацией CD₈, CD_{16/56} цитотоксических лимфоцитов, нарушения в фагоцитарном звене в виде гранулоцитопении, снижения активности фагоцитоза, фагоцитарного числа, интегрального показателя эффективности фагоцитоза ($p < 0,001$).

Доказана эффективность назначения комплекса противовирусной (ацикловир, фамвир) и иммуноориентированной терапии, проявляющееся купированием клинических симптомов иммунологической недостаточности, сокращение частоты респираторных заболеваний с 6 раз в год до одного раза в два года у 85,5% обследованных пациентов, купирование рецидивов сиалоаденита у 80% пациентов, восстановление функции слюнных желез и увеличение количества слюны ($p < 0,01$) и параметров иммунного профиля. Назначение циклоферона нормализует показатели CD₃, CD₄, CD₈, CD_{16/56} лимфоцитов, эффективности фагоцитоза. Тогда как назначение лейкинферона нормализует показатели гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета.

Практическая значимость. Внедрены информативные современные молекулярно-генетические методы исследования биологических жидкостей (слюны и крови) для обнаружения ДНК-ЦМВ позитивных и ДНК-ЦМВ негативных форм цитомегаловирусных сиалоаденитов, положенные в основу дифференциального подхода к назначению терапии больных с поражением слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией. Предложены показатели стоматологического здоровья (гигиенический индекс, индекс КПУ, сиалометрия), применяемые в качестве скрининга и мониторинга за эффективностью терапии.

Выделены клинически, рентгенологические признаки для углубленного обследования показателей иммунной системы и совместного консультирования врача-стоматолога и врача-иммунолога.

Разработанный комплекс клинических, диагностических мероприятий, положенных в основу алгоритма диагностики и комплексного лечения, позволил добиться результативности по показателям стоматологического и иммунологического здоровья у пациентов, страдающих рецидивирующими сиалоаденитами, ассоциированными с цитомегаловирусной инфекцией.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции «Новые технологии диагностики и лечения инфекционной и аллергической патологии у матери и ребенка» (2003 г.), на IV всероссийском конгрессе «Дентальная имплантология. Новые технологии в стоматологии» (2004 г.), на конференции «Иммунологические аспекты в стоматологии» (2006 г.), на заседании кафедры терапевтической стоматологии УГМА (2006 г.), на проблемной комиссии УГМА (2006 г.).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры терапевтической стоматологии УГМА, кафедры профилактической педиатрии инфекционной патологии и клинической иммунологии, лечебный процесс отделений терапевтической и хирургической стоматологии клиники УГМА, Академического медицинского центра «Семья и здоровое поколение» УГМА, стоматологической клиники «Мегадента».

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 печатные работы.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, анализа обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, изложена на 128 страницах. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 24 рисунками. Указатель литературы включает 214 источников - 116 отечественных и 98 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. Для решения поставленных задач в период с 1998 по 2006 годы нами было проведено обследование, лечение и диспансерное наблюдение 249 больных в возрасте от 20 до 60 лет с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом, из них 214 женщин и 35 мужчин. Так же была набрана группа соматически сохранных добровольцев (25 человек), проживающих в тех же климатических условиях, ранжированы по возрастному показателю.

Кроме того, нами проведено обследование пациентов с ранее выявленным инфицированием ЦМВ (30 человек). Средний возраст пациентов, вошедших в эту группу, составил $30,2 \pm 4,4$ лет.

Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение проводилось на базе центра неопухолевых заболеваний слюнных желез УГМА и Академического медицинского центра «Семья и здоровое поколение» ГОУ ВПО УГМА Росздрава (директор, д.м.н. профессор С.Н. Козлова).

Все пациенты были обследованы по единой схеме, которая включала: опрос, осмотр, обследование стоматологического статуса с использованием пародонтального индекса (ПИ) – по методике Russel A. L., комплексного пародонтального индекса (КПИ) – по методике Никитиной Т. В., индекса кровоточивости (ИК_p) – по методике Лос Н., гигиенического индекса Green Vermillion (ГИ). Интенсивность кариозного процесса зубов оценивалась при помощи индекса КПУ. Во всех случаях проводили сиалометрию и сиалографию с водорастворимым контрастным веществом (60% раствор урографина). Всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (идентификацию ДНК - цитомегаловируса в крови и слюне определяли с помощью диагностических тест-систем «АмплиСенс-ЦМВ» (г. Москва) на ДНК-амплификатора «Терцик МС2»). Для обнаружения иммуноглобулинов класса IgG и IgM к цитомегаловирусу человека применяли иммуноферментный метод (ИФА), с помощью тест – систем «Вектор Бест» на аппарате «Stat Fax 300+».

При иммунологическом исследовании учитывали как относительные, так и абсолютные значения показателей, которые высчитывали через лейкоцитарную формулу общего анализа крови, взятого в день исследования иммунограммы. Изучение клеточного звена иммунитета с оценкой поверхностных структур лимфоцитов проводили с применением моноклональных антител к фенотипическим маркерам лимфоцитов CD-антигенам методом проточной цитометрии на цитометре Facs Can. Использованы диагностические наборы «Becton Dickinson». Идентифицировали CD₃ – Т клеточный маркер, CD₁₉ антиген обнаруживается на В-клетках, CD₄ – экспрессирован на Т-лимфоцитах с хелперной функцией, CD₈ – с цитотоксической функцией, CD_{16/56} - натуральные киллеры.

Уровень иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA изучали методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini.

Изучение окислительно-восстановительных процессов нейтрофилов выполняли с помощью реакции восстановления нитросинего тетразолия (А.Н. Маянский, 1981 г.). Для оценки поглотительной и переваривающей функции сегментоядерных нейтрофилов использовали метод изучения фагоцитоза по Берману В.М. - Славской Е.М. в модификации Олейниковой Е.А. с оценкой активности фагоцитоза (АФ), фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ), завершенности фагоцитоза (ЗФ) и эффективности фагоцитоза (ЭФ).

После проведенного обследования была сформирована диспансерная группа из 32 больных интерстициальными сиалоаденитами, у которых идентифицирована ДНК-цитомегаловируса. Средний возраст пациентов, включенных в эту группу, составил $49,2 \pm 2,6$ лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты с манифестной формой поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, предъявляли жалобы на сухость в полости рта, изменение конфигурации лица за счет двустороннего увеличения одной или нескольких групп слюнных желез. В анамнезе регистрировалось 2 - 3 обострения в год.

Проводя опрос, мы выяснили, что 90,65% пациентов отмечают склонность к частым простудным заболеваниям (до 6-ти раз в год), ухудшение общего самочувствия, быструю утомляемость, сонливость, периодические головные боли. Среди обследованных 18,75% пациентов указали на наличие в анамнезе перенесенных пневмоний, 12,5% пациентов – хронический панкреатит, 9,35% – бронхиальную астму, 21,85% – ишемическую болезнь сердца, 3,1% – хронический гепатит.

При внешнем осмотре была выявлена сухость кожного покрова, красная кайма губ сухая, на ней трещины, заеды в углах рта (81,2% пациентов)

Асимметрия лица за счет двухстороннего увеличения слюнных желез.

Сравнивая результаты обследования пациентов хроническим паренхиматозным сиалоаденитом, хроническим интерстициальным сиалоаденитом и хроническим сиалоаденитом, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией, выявлено, что среди пациентов с хроническим сиалоаденитом, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией, двустороннее поражение слюнных желез встречаются достоверно чаще ($p < 0,001$).

На слизистой щек у 12,5% больных имеются участки гиперкератоза. Признаки плоской лейкоплакии наблюдаются у 75% пациентов. Часто обращал на себя внимание складчатый язык с повышенным ороговением сосочков (71,9% пациентов).

Распространенность кариеса зубов среди обследованных пациентов составила 100%, при интенсивности поражения зубов кариесом КПУ – $14,62 \pm 0,79$. Отмечаются высокие показатели «К» ($6,62 \pm 0,40$) и «У» ($5,92 \pm 0,69$), на фоне невысоких цифр показателя «П» ($2,08 \pm 0,25$), в отличие от показателей здоровых добровольцев, где «К» и «У» имеют минимальные значения ($p < 0,05$). КПИ - $3,20 \pm 0,14$, ПИ - $4,11 \pm 0,25$, ИК_p - $1,50 \pm 0,02$. Гигиена полости рта неудовлетворительная. GI - $2,33 \pm 0,06$.

Функциональное состояние слюнных желез достоверно снижено по сравнению с показателями здоровых добровольцев ($p < 0,001$). Выделяется $2,48 \pm 0,52$ мл смешанной слюны за 10 мин.

На ортопантомосиалограммах отмечается неравномерное ослабление тени железы, дольки определяются слабо, выводные протоки желез с четкими и ровными контурами, значительно сужены, главный выводной проток сужен в два раза у всех пациентов, сужение протоков определяется и на снимках других желез.

Пациенты с субклинической формой поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, жалоб со стороны слюнных желез и полости рта не предъявляли. Пациенты отмечали головные боли, быструю утомляемость, вялость, сонливость в 70% случаев, 86,6% - частые простудные заболевания (до 5 раз в год).

В анамнезе у 16,6% пациентов – ранее перенесенная пневмония, у 10% пациентов был поставлен диагноз хронический панкреатит, у 3,3% – хронический гепатит. Все пациенты жаловались на склонность к частым простудным заболеваниям, беспричинным повышением температуры тела.

Обращают на себя внимание сухость кожного покрова и заеды в углах рта (у 70% пациентов). Слизистая оболочка полости рта бледно-розового цвета, тонкая, легко ранимая. На слизистой щек у 56,7% больных, губ у 13,3% пациентов имеются участки гиперкератоза. Повышенное ороговение сосочков языка выявлено в 26,6% случаев.

Распространенность кариеса зубов среди обследованных пациентов составила 100%, при интенсивности поражения зубов кариесом КПУ – $12,11 \pm 1,10$. Можно отметить, что показатели «К» ($3,33 \pm 0,78$) и «У» ($2,34 \pm 0,45$) в два раза ниже аналогичных показателей у пациентов манифестной формой заболевания. Цифры показателя «П» ($6,44 \pm 1,04$) наоборот, в три раза выше аналогичных показателей у пациентов манифестной формой заболевания ($p < 0,001$). Однако, показатель «К» у пациентов с субклинической формой заболевания значительно выше этого показателя в группе здоровых добровольцев ($p < 0,05$). КПИ - $2,62 \pm 0,10$, ПИ - $2,98 \pm 0,14$, ИК_p - $1,38 \pm 0,03$. Гигиена полости рта неудовлетворительная, GI - $2,02 \pm 0,04$.

Функциональное состояние слюнных желез достоверно снижено по сравнению с показателями здоровых добровольцев ($p < 0,05$). Выделяется $3,81 \pm 0,15$ мл смешанной слюны за 10 мин.

На ортопантомограммах – паренхима желез хорошо выражена. Протоки четкие и ровные, незначительно сужены у 76,7% пациентов, главный выводной проток сужен у 43,3% пациентов. Протоки сужены как в околоушных, так и в поднижнечелюстных слюнных железах.

Проведено изучение иммунного профиля между группами пациентов, которые сформированы на основании качественного показателя индикации ДНК-ЦМВ методом ПЦР слюны. Внутри групп были сформированы подгруппы: 1А - пациенты с манифестной формой заболевания и положительным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны (25 человек); 1В - пациенты с манифестной формой заболевания и отрицательным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны (7 человек); 2А - пациенты с субклинической формой заболевания и положительным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны (16 человек); 2В - пациенты с субклинической формой заболевания отрицательным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны (14 человек).

Сравнительный анализ результатов клинического обследования между подгруппами, показал, что поражение СОПР чаще встречается у пациентов с положительным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления случаев поражения СОПР у больных с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез, ассоциированных с индикацией ДНК-цитомегаловируса в слюне, %

формы	Подгруппы	Трещины и заеды на красной кайме	Гиперкератоз	Плоская лейкоплакия	Повышенное ороговение сосочков языка
Манифестная	1А n =25	65,6*	-	62,5*	50
	1В n =7	15,6	12,5	12,5	21,9
Субклиническая	2А n =16	40	46,6**	-	13,3
	2В n =14	30	23,3	-	13,3

Примечание: * - достоверность отличий между пациентами подгруппы 1А и 1В при $p < 0,05$

** - достоверность отличий между пациентами подгруппы 2А и 2В при $p < 0,05$

Можно отметить, что у пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез и позитивным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны чаще наблюдаются более высокие титры IgG к ЦМВ, чем среди пациентов с манифестной формой заболевания и неготивным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны. Аналогичная картина просматривается в подгруппах субклинической формы заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Частота выявления различного уровня титров IgG к CMV у больных с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, %

Формы	Подгруппы	Группа № 1 (титр Ig G 400-800)	Группа № 2 (титр Ig G 2500-3600)	Группа № 3 (титр Ig G >25600)
Манифестная	1А , n =25	0*	28,13	34,37*
	1В , n =7	3,12	18,75	15,63
Субклиническая	2А , n =16	20	23,33	13,33
	2В , n =14	26,67	16,67	0**

Примечание: * - достоверность отличий между пациентами подгруппы 1А и 1В при $p < 0,05$

** - достоверность отличий между пациентами подгруппы 2А и 2В при $p < 0,05$

Выявленные нами и отличия в клиническом течении между подгруппами сопровождаются некоторыми отличиями в иммунном ответе между пациентами этих подгрупп. Установлены более низкие показатели В-лимфоцитов, CD₄-хелперных лимфоцитов, CD₈-цитотоксических лимфоцитов, CD_{16/56} лимфоцитов с киллерной активностью у пациентов с положительным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны по сравнению с подгруппой 1В и 2В ($p < 0,05$). Одновременно с изменениями в клеточном звене иммунитета выявлены более высокие значения показателей Ig A, Ig M, Ig G у пациентов с положительным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны по сравнению с подгруппой 1В и 2В ($p < 0,05$).

Проведено сравнение показателей иммунного профиля пациентов с манифестной форме поражения слюнных желез и слизистой оболочки полости рта с индикацией ДНК-цитомегаловируса методом ПЦР крови и пациентов с субклинической формой заболевания. Можно отметить достоверное угнетение клеточного иммунитета по уровню Т-хелперных лимфоцитов с активацией цитотоксических CD₈ лимфоцитов, с нарушением индекса иммунной регуляции и повышением уровня натуральных киллеров CD_{16/56} лимфоцитов (табл. 3).

Таблица 3

Иммунный профиль больных с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, (M±m)

Показатели иммунитета, единицы x 10 ⁹ /л	Показатели здоровых добровольцев, n=25	Манифестная форма, n=32	Субклиническая форма, n=30	P
CD4, абс.	0,88±0,01	0,77±0,1	0,90±0,11	>0,05
CD4, %	52,9±0,5	30,0±0,6*	46,0±0,4*	<0,001
CD8, абс.	0,40±0,006	0,68±0,1*	0,32±0,05*	<0,01
CD8, %	25,2±0,4	27,6±0,6	16,6±2,3*	<0,01
CD16/56, абс.	0,22±0,04	0,345±0,1*	0,11±0,05*	<0,05
CD16/56, %	8,4±1,3	18,0±1,1*	10,5±1,4	<0,05

Примечание: P – достоверность отличий между пациентами с манифестной и субклинической форм, *- достоверность отличий от здоровых добровольцев при p<0,05.

Оценивая состояние фагоцитарного звена иммунитета, у пациентов с субклинической формой ЦМВ-инфекции выявлены (табл. 4) более высокие показатели уровня гранулоцитов в относительных значениях, активности фагоцитоза, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, эффективности фагоцитоза, что свидетельствует в пользу защитных адаптивных фагоцитарных реакций контингента пациентов с субклинической формой ЦМВ-инфекции.

Таблица 4

Иммунный профиль больных с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, (M±m)

Показатели иммунитета, единицы x 10 ⁹ /л	Показатели здоровых добровольцев, n=25	Манифестная форма, n=32	Субклиническая форма, n=30	P
Гранулоциты, %	68,2±0,18	48,0±1,6*	59,0±2,2*	<0,001
Активность фагоцитоза	80,1±0,6	62,3±4,9*	83,3±4,5	<0,01
Фагоцитарное число	4,0±0,01	5,9±0,01	8,1±0,6*	<0,001
Фагоцитарный индекс	6,3±0,5	5,5±0,4	19,9±0,9*	<0,01
Эффективность фагоцитоза	152,3±1,9	141,0±1,9	171,0±2,0*	<0,001

Примечание P – достоверность отличий между пациентами с манифестной и субклинической форм, *- достоверность отличий от здоровых добровольцев при p<0,05.

По-видимому, отсутствие своевременной диагностики способствует истощению защитных реакций в клеточном и фагоцитарном звеньях иммунитета,

определяет прогрессирующее течение ЦМВ-инфекции с трансформацией в манифестные формы заболевания. Нарушение адаптивных реакций в клеточном и фагоцитарном звеньях иммунитета сопровождается увеличением частоты обращений за медицинской помощью. Изменение субпопуляционный дисбаланса CD_4/CD_8 проявляется более высокими значениями IgA и IgG у пациентов с манифестной формой ЦМВ-инфекции (рис. 1).

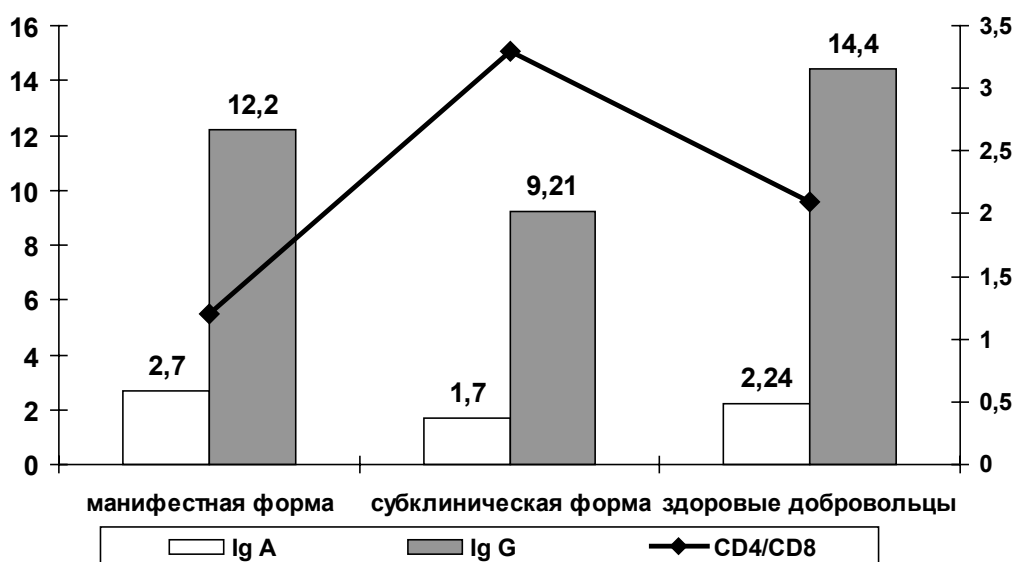


Рис. 1. Иммунный профиль больных с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

Нами проанализировано состояние иммунного профиля в зависимости от напряженности продукции антител классов IgG к ЦМВ в крови. Всего было обследовано 62 пациента и изучение показателей проводилось в следующих группах: в первую группу включены пациенты с уровнем продукции антител IgG, идентифицированные методом ИФА от 400 до 800 ($n=5$). Во вторую группу включены пациенты с уровнем продукции титров антител IgG к ЦМВ от 2 500 до 3 600 ($n=27$). 3 группу составили пациенты с высокими значениями противоцитомегаловирусных антител IgG - свыше 25 600.

Проведенное сравнение показателей иммунного профиля пациентов группы №1, группы №2, группы №3, показало, что с увеличением титра антител IgG к ЦМВ выявлено достоверное снижение содержания лимфоцитов в абсолютных и относительных значениях, а также содержание абсолютных чисел моноцитов (табл. 5).

Иммунный профиль и уровень IgG к ЦМВ у больных с поражением слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, (M±m)

Показатели иммунитета, единицы $\times 10^9/\text{л}$	Показатели группы здоровых добровольцев, n=25	Группа № 1 (титр Ig G 400-800) n=15	Группа № 2 (титр Ig G 2500-3600) n=27	Группа № 3 (титр Ig G >25600) n=20	P ₁	P ₂	P ₃
CD ₃ , абс	1,65±0,005	3,38±0,1	2,05±0,3	1,92±0,3	<0,05	>0,05	<0,05
CD ₃ , %	26,3±0,11	44,0±1,2	33,2±1,3	30,3±1,1	<0,001	>0,05	<0,001
CD ₂₀ , абс.	1,35±0,006	2,4±0,05	1,34±0,25	0,96±0,1	<0,005	<0,05	<0,005
CD ₂₀ , %	81,7±0,1	70,0±1,3	69,5±1,4	63,0±2,6	>0,05	>0,05	>0,05
Гранулоциты, абс.	4,31±0,01	8,5±0,9	3,57±1,13	2,4±0,5*	<0,05	>0,05	<0,001
Гранулоциты, абс.	4,31±0,01	8,5±0,9	3,57±1,13	2,4±0,5*	<0,05	>0,05	<0,001

Примечание: P₁ – достоверность отличий между 1 и 2 группами,

P₂ – достоверность отличий между 2 и 3 группами,

P₃ – достоверность отличий между 1 и 3 группами.

При изучении CD₄-хелперных лимфоцитов, CD₈ цитотоксических лимфоцитов и CD_{16/56} лимфоцитов с киллерной активностью наиболее высокие показатели установлены среди пациентов с поражением слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, имеющих низкие параметры содержания антител Ig G (400 – 800) в крови. Показатели CD₄, CD₈, CD_{16/56} лимфоцитов снижаются по мере повышения продукции противцитомегаловирусных антител в группах (рис. 2).

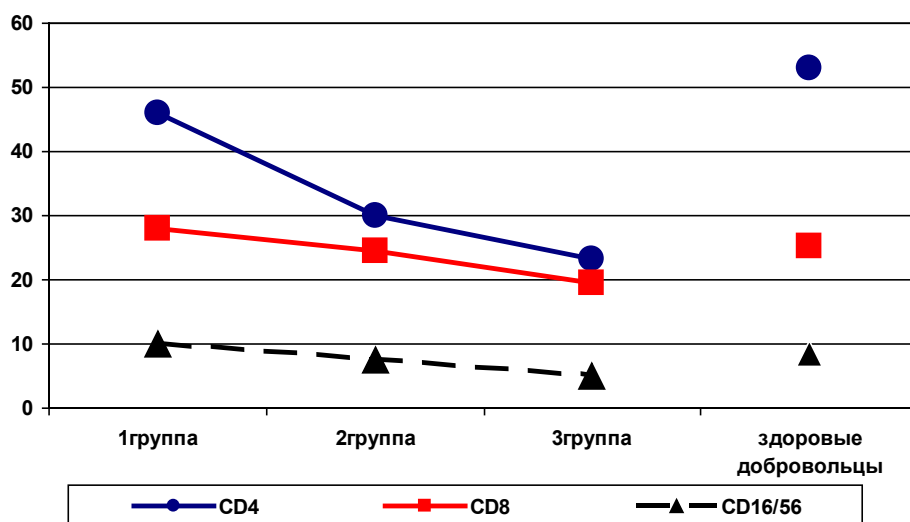


Рис. 2. Иммунный профиль и уровень IgG к ЦМВ у больных с поражением слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

Следовательно, наличие ЦМВ-инфекции и антигенная стимуляция способствует продукции специфических противцитомегаловирусных антител, которое становится возможным при угнетении показателей клеточного звена иммунитета, следовательно, поддерживает патологический процесс в организме.

Нами выявлено одновременное увеличение содержания IgA, IgM, IgG в крови параллельно с нарастанием уровня антител IgG к ЦМВ (табл. 6). Полученные результаты отражают дисбаланс в формировании гуморального типа иммунной реакции и ослабление противовирусного иммунного ответа с Th₁ хелперным ответом первого типа.

Таблица 6

Иммунный профиль и уровень IgG к ЦМВ у больных с поражением слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, (M±m)

Показатели иммунитета	Показатели группы здоровых добровольцев, n=25	Группа № 1 (титр Ig G 400-800), n=15	Группа № 2 (титр Ig G 2500-3600), n=27	Группа № 3 (титр Ig G >25600), n=20	P ₁	P ₂	P ₃
Ig A, г/л	2,24±0,16	1,8±0,1	2,2±0,2	4,2±0,3	<0,01	<0,001	<0,001
Ig M, г/л	2,02±0,1	1,35±0,2	1,8±0,1	2,29±0,2	<0,01	<0,05	<0,001
Ig G, г/л	14,4±0,7	8,43±0,7	12,05±0,2	13,1±0,6	<0,01	>0,05	<0,01

Примечание: P₁ – достоверность отличий между 1 и 2 группами, P₂ – достоверность отличий между 2 и 3 группами, P₃ – достоверность отличий между 1 и 3 группами.

В фагоцитарном звене иммунитета по мере нарастания уровня специфической продукции антител к цитомегаловирусу прослежено угнетение показателя эффективности фагоцитоза (табл. 7).

Таблица 7

Эффективность фагоцитоза и уровень IgG к ЦМВ у больных с поражением слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией (M±m)

Показатели иммунитета	Группа № 1 (титр Ig G 400-800) n=15	Группа № 2 (титр Ig G 2500-3600) n=27	Группа № 3 (титр Ig G >25600) n=20	P ₁	P ₂	P ₃
Эффективность фагоцитоза	171,0±1,6	141,4±2,2	121,0±2,6	<0,001	<0,05	<0,001

Примечание: P₁ – достоверность отличий между 1 и 2 группами, P₂ – достоверность отличий между 2 и 3 группами, P₃ – достоверность отличий между 1 и 3 группами.

Алгоритм медицинской помощи пациентам с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией, включает в себя совместную работу врача-стоматолога и врача-иммунолога, и состоит из следующих мероприятий:

1. Местное лечение:

- профессиональная гигиена полости рта, обучение гигиене полости рта и контроль индивидуальных навыков гигиены;
- санации полости рта, включающая удаление всех очагов хронической инфекции. Антисептическая обработка полости рта с использованием раствора «Малавит», проводилась после каждого приема пищи. Обработка элементов поражения слизистой оболочки полости рта мазью «Зовиракс» 5 раз в день с интервалом 4 часа, продолжительность курса составляла 5 дней. Коррекция местной защиты полости рта препаратом «Имудон» по 1 таблетке 6 раз в день на 10 дней;
- аппликация препаратом «Тизоль с йодом» на кожу в области увеличенных слюнных желез 2 раза в день в течение двух недель.

2. Общепарацетивческие мероприятия:

- противовирусная терапия проводилась препаратами: «Ацикловир» (по 0,2г 5 раз в сутки в течение 10 дней) (42 пациента) и «Фамвир» (по 0,25г 3 раз в сутки в течение 10 дней) (9 пациентов);
- иммунокорректирующая терапии: «Лейкинферон» (34 пациента) (по 10000 М.Е. внутримышечно по схеме 1, 3, 5, 7, 9, 11, 15 день); «Циклоферон» (17 пациентов) (по 0,25г внутримышечно по схеме 1, 3, 5, 7, 9, 11, 15 день);
- диспансерное наблюдение два раза в год.

Контроль результатов лечения проводили по показателям индекса КПУ, гигиенического индекса, сиалометрии, ИФА крови, ПЦР крови, ПЦР слюны, показателей иммунограммы. Оценивали частоту рецидивов заболевания.

Изменение значений индекса КПУ в ходе санации произошло за счет увеличения значения «П» с $2,08 \pm 0,25$ до $7,41 \pm 0,14$ ($p < 0,001$) у пациентов с манифестной формой заболевания, с $6,44 \pm 1,04$ до $7,89 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) у пациентов субклинической формой заболевания. Значения показателя «У» достоверно выросли у пациен-

тов с субклинической формой заболевания с $2,33 \pm 0,45$ до $4,14 \pm 0,02$ ($p < 0,001$). После санации не было выявлено пломб, нуждающихся в замене. Кариозные полости встречались достоверно реже как у пациентов с манифестной формой заболевания ($p < 0,001$), так и у пациентов с субклинической формой ($p < 0,001$).

Показатели гигиенического индекса пациентов с манифестной формой заболевания до ($2,33 \pm 0,06$) и после ($2,06 \pm 0,02$) лечения достоверно отличаются ($p < 0,01$), хотя уровень гигиены полости рта остается неудовлетворительным. Показатели гигиенического индекса пациентов с субклинической формой заболевания также достоверно улучшились с $2,02 \pm 0,04$ до $1,81 \pm 0,06$ ($p < 0,01$).

Показатели сиалометрии до и после проведенного комплексного лечения достоверно отличаются. У пациентов с манифестной формой заболевания показатели сиалометрии выросли с $2,48 \pm 0,12$ до $3,06 \pm 0,02$ ($p < 0,01$). Количество выделяемой слюны после лечения увеличилось, что свидетельствует об улучшении функциональной активности слюнных желез. У пациентов с субклинической формой заболевания показатели сиалометрии увеличились с $3,81 \pm 0,14$ до $4,12 \pm 0,04$ ($p < 0,01$).

На фоне назначения противовирусных препаратов боли, слабость, повышение температуры тела полностью купировались при назначении «Фамвира» в 77,8% на вторые сутки, при назначении «Ацикловира» в 75,5% на трети сутки.

После проведения комплекса терапевтических мероприятий отрицательный результат при определении качественного показателя индикации ЦМВ методом ПЦР слюны получен у 67,7% пациентов ($p < 0,05$). Отрицательный результат при определении качественного показателя индикации ЦМВ методом ПЦР крови получен у 77,4% пациентов ($p < 0,05$). Уровень продукции антител IgG к ЦМВ, идентифицированные методом ИФА крови снизился, и находится в диапазоне от 400 до 800 у 75,8% пациентов ($p < 0,05$). Уровень продукции антител IgG к ЦМВ у 24,2% пациентов оставался достаточно высоким, но не превышал 2500.

Сравнивая данные иммунного профиля пациентов с поражением поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, до и после лечения с применением препарата «Лейкинферон» выявлено достоверное снижение уровня гранулоцитов в абсолютных с $4,89 \pm 0,5$ до $3,39 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) и

относительных значениях с $56,7 \pm 1,9$ до $48,5 \pm 0,2$ ($p < 0,01$), рост количества моноцитов в абсолютных с $0,38 \pm 0,06$ до $0,77 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) и относительных значениях с $4,9 \pm 0,14$ до $11,4 \pm 0,9$ ($p < 0,05$). Зарегистрировано достоверное повышение активность фагоцитоза с $76,5 \pm 4,6$ до $81,8 \pm 0,4$ ($p < 0,01$), фагоцитарного индекса с $12,6 \pm 0,6$ до $16,3 \pm 0,6$ ($p < 0,01$), эффективности фагоцитоза с $159,9 \pm 1,9$ до $178,6 \pm 2,2$ ($p < 0,001$). Достоверно снизились показатели Ig M с $1,88 \pm 0,2$ до $1,2 \pm 0,21$ ($p < 0,05$) и увеличились значения Ig G с $10,4 \pm 0,7$ до $14,6 \pm 0,7$ ($p < 0,05$).

После проведенного комплексного лечения с применением препарата «Циклоферон» нами отмечены достоверные позитивные сдвиги в иммунологическом профиле пациентов. Так, в клеточном звене иммунитета нами зарегистрировано увеличение популяции CD3 с $1,18 \pm 0,09$ до $1,75 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), CD4 с $0,73 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), CD8 с $0,49 \pm 0,08$ до $0,89 \pm 0,02$ ($p < 0,01$), CD19 с $0,14 \pm 0,03$ до $0,21 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), CD16/56 лимфоцитов с $0,24 \pm 0,09$ до $0,35 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), как абсолютного числа, так и в относительных значениях при снижении абсолютного количества гранулоцитов с $4,49 \pm 0,5$ до $2,39 \pm 0,5$ ($p < 0,01$).

Со стороны фагоцитарного звена иммунитета отчетливо прослеживается возрастание интегрального показателя эффективности фагоцитоза с $158,9 \pm 0,9$ до $171,6 \pm 1,2$ ($p < 0,001$). В гуморальном звене иммунитета отсутствовали достоверные различия по окончании лечения, однако у пациентов достоверно снизился уровень ЦИК с $59,3 \pm 1,6$ до $42,1 \pm 0,12$ ($p < 0,001$).

Диспансерное наблюдение за пациентами с поражением слюнных желез, ассоциированные с ЦМВ-инфекцией, проводилось 2 раза в год на протяжении 5 лет.

Проанализированы отдаленные результаты лечения. По данным опроса пациентов, находящихся на диспансерном учете, 53,3% ($p < 0,05$) отмечают уменьшение объема слюнных желез. При внешнем осмотре лицо симметрично, слюнные железы не увеличены у 13,3% обследуемых. Незначительная асимметрия лица за счет двустороннего увеличения слюнных желез через 5 лет после проведенного комплексного лечения наблюдается у 42,2% пациентов ($p < 0,05$). В 22,2% случаев при осмотре железы остались без изменений.

Анализ результатов диспансерное наблюдение показал, что гигиена полости рта, у обследуемых пациентов, улучшилась. Показатели гигиенического индекса пациентов с манифестной формой заболевания изменились с $2,33 \pm 0,06$ до $1,58 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), что соответствует удовлетворительной гигиене полости рта. Показатели гигиенического индекса пациентов с субклинической формой заболевания также достоверно улучшились с $2,02 \pm 0,04$ до $1,52 \pm 0,02$ ($p < 0,001$).

Пациенты с поражением слюнных желез, ассоциированных с ЦМВ-инфекцией, до начала лечения отмечали 2 – 3 обострения сиалоаденита в год. После проведенного комплексного лечения у 80% пациентов ремиссия отмечается в течение 5 лет ($p < 0,001$), у 15,3% - в течение 3 лет, у 6,7% - в течение одного года.

При первичном обращении, пациенты указывали на частоту простудных заболеваний 4 – 6 раз в год. После проведенного комплексного лечения 85,5% пациентов отмечают снижение частоты простудных заболеваний (не чаще одного раза за 2 года) ($p < 0,001$), 11,3% пациентов, находящихся на диспансерном учете, отмечают отсутствие простудных заболеваний в течение 4 лет, 3,2% пациентов продолжают болеть простудными заболеваниями с частотой один раз в год.

ВЫВОДЫ

1. Дифференциально-диагностическими признаками хронических рецидивирующих сиалоаденитов, ассоциированных с ЦМВ – инфекцией являются: двустороннее увеличение размеров слюнных желез, наличие нескольких обострений в анамнезе, снижение функции слюнных желез, интерстициальные изменения в слюнных железах на рентгенограмме. Активная репликация ЦМВ проявлялась индикацией ДНК- ЦМВ в слюне и крови и развитием иммуносупрессии в CD4 звене с активацией активности цитотоксических CD8 и CD16/56 лимфоцитов с угнетением эффективности фагоцитоза.

2. В структуре неопухолевых заболеваний слюнных желез хронические рецидивирующие сиалоадениты, ассоциированные с ЦМВ – инфекцией встречаются в 12,8% случаях. У всех пациентов, с клиническими проявлениями пора-

жения других органов, ассоциированные с цитомегаловирусом, имеются интерстициальные изменения в слюнных железах.

3. В слюнных железах при цитомегаловирусной инфекции развиваются интерстициальные изменения, которые характеризуются сужением протоков всех порядков.

4. Определены показания к проведению молекулярно-генетического ДНК-ЦМВ и иммунологического обследования пациентов с хроническими рецидивирующими сиалоаденитами: увеличение слюнных желез, интерстициальные изменения в слюнных железах, наличие сопутствующей патологии (частые простудные заболевания, перенесенные пневмонии, панкреатит), наличие участков гиперкератоза на слизистой оболочке полости рта и языке, возраст пациентов 30 – 40 лет, неэффективность консервативной терапии.

5. Разработанная тактика обследования и лечения больных с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом, ассоциированным с ЦМВ – инфекцией, включающая консилиум врача-стоматолога и врача-иммунолога, назначение иммунокорректирующей, противовирусной терапии и симптоматическое воздействие на слюнные железы и слизистую оболочку полости рта позволила увеличить периоды ремиссии до 5 лет в 80% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении признаков ЦМВ-инфекции у пациентов с хроническими рецидивирующими сиалоаденитами необходима консультация врача-иммунолога с целью углубленного обследования и назначения противовирусной и иммунокорректирующей терапии.

2. Пациентам с клиническими проявлениями поражения других органов, ассоциированные с ЦМВ инфекцией необходимо проводить, наряду с противовирусной и иммунокорректирующей терапией, следующие мероприятия: профессиональная гигиена полости рта, обучение гигиене полости рта и контроль индивидуальных навыков гигиены; санации полости рта, включающая удаление всех очагов хронической инфекции. Антисептическая обработка полости рта с использованием раствора «Малавит», проводилась после каждого

приема пищи. Обработка элементов поражения слизистой оболочки полости рта мазью «Зовиракс» 5 раз в день с интервалом 4 часа, продолжительность курса составляла 5 дней. Коррекция местной защиты полости рта препаратом «Имудон» по 1 таблетке 6 раз в день на 10 дней; аппликация препаратом «Тизоль с йодом» на кожу на область слюнных желез 2 раза в день в течение двух недель.

3. Показанием к проведению молекулярно-генетического ДНК-ЦМВ и иммунологического обследования пациентов с хроническими рецидивирующими сиалоаденитами служат: увеличение слюнных желез, интерстициальные изменения в слюнных железах, наличие сопутствующей патологии (частые простудные заболевания, перенесенные пневмонии, панкреатит), наличие участков гиперкератоза на слизистой оболочке полости рта и языке, возраст пациентов 30 – 40 лет, неэффективность консервативной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. *Брезгина А.А.* Структура поражения слюнных желез у детей [Текст] / А.А. Брезгина, Г.И. Ронь, В.И. Вольхина // Уральский стоматологический журнал. –2002. - № 1. – С. 37.
2. *Брезгина А.А.* Состояние слизистой оболочки полости рта при цитомегаловирусной инфекции [Текст] / А.А. Брезгина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: матер. 61 межвуз. науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 2006. – С. 245 - 246.
3. *Брезгина А.А.* Клиника, диагностика и лечение хронических рецидивирующих сиалоаденитов [Текст] / А.А. Брезгина // Проблемы стоматологии. –2006. - № 2. – С. 7 - 10.
4. *Ронь Г.И.* Клинико-иммунологические особенности рецидивирующих сиалоаденитов, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / Г.И. Ронь, С.Н. Козлова, А.А. Брезгина // Уральский медицинский журнал. - 2007. - № 4. - С. 39 – 41.