

Клинико–иммунологические особенности рецидивирующих сиалоаденитов, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

Г. И. Ронь, С. Н. Козлова, А. А. Брезгина

Кафедра терапевтической стоматологии УГМА, Академический медицинский центр «Семья и здоровое поколение» УГМА

Резюме

В работе изложены основные результаты исследования пациентов с сиалоаденитами, ассоциированными с ЦМВ-инфекцией. Выявлены дифференциально-диагностические признаки хронических рецидивирующих сиалоаденитов, ассоциированных с цитомегаловирусом. Выделены клинические особенности стоматологического статуса у пациентов с поражением слюнных желез и активной репликацией цитомегаловируса (ДНК-ЦМВ) в крови и слюне. Разработана тактика обследования и лечения, больных с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом, ассоциированным с ЦМВ-инфекцией.

Ключевые слова: сиалоаденит, цитомегаловирусная инфекция, иммунологический статус.

В настоящее время исследователи [Варшавский А. И., Дюков Л. А., Ивасенко П. И., Пиленес И. С., Фомин В. В.] развитие воспалительного процесса в слюнных железах все чаще определяют в связи с состоянием иммунной системы.

Проводимые исследования в разных областях медицины, выявляют влияние вирусов, в частности ЦМВ, на процессы, происходящие во многих органах организма человека. Особенно высокой чувствительностью к ЦМВ обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желез [Сковорцов В. В.].

В настоящее время предложены схемы профилактики, диагностики и лечения воспалительных процессов слюнных желез, но, не смотря на это, наблюдается хронизация процесса. Вероятно, это связано с тем, что в лечении не всегда учитывается этиологический фактор. Имеются лишь единичные публикации, освещающие проблему вирусной этиологии хронических рецидивирующих сиалоаденитов, в частности вызванных цитомегаловирусом [Ходак Л. А.]. До сих пор не предложено единой, общепринятой схемы диагностики и терапии воспалительных заболе-

ваний слюнных желез, вызванных цитомегаловирусной инфекцией.

Целью нашей работы было: повысить эффективность диагностики и лечения хронических сиалоаденитов, ассоциированных с ЦМВ-инфекцией на основе изучения особенностей клинического течения.

В клиническое исследование вошли 249 пациентов в возрасте от 20 до 60 лет с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом, из них 214 женщин и 35 мужчин, а так же группа соматически сохраненных добровольцев (25 человек), проживающих в тех же климатических условиях, ранжированы по возрастному показателю.

Все пациенты были обследованы по единой схеме: опрос, осмотр, обследование стоматологического статуса с использованием пародонтального индекса (ПИ), комплексного периодонтального индекса (КПИ), индекса кровоточивости (ИКр), гигиенического индекса (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-генетические исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови и слюны. Для обнаружения иммуноглобулинов класса IgG к цитомегаловирусу человека применяли иммуноферментный метод (ИФА). При иммунологическом исследовании оценивали показатели клеточного, фагоцитарного и гуморального звеньев иммунитета.

Ронь Галина Ивановна — д. м. н., проф., декан стоматологического факультета УГМА, зав. кафедрой терапевтической стоматологии УГМА;

Козлова Светлана Николаевна — д. м. н., проф., директор Академического медицинского центра «Семья и здоровое поколение» УГМА;

Брезгина Анна Александровна — врач-стоматолог стоматологической клиники «Мегадента».

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

Эти пациенты предъявляли жалобы на постоянную сухость в полости рта, изменение конфигурации лица за счет двустороннего увеличения слюнных желез. В анамнезе 2-3 обострения в год. После ранее проведенного лечения с применением антибиотиков, улучшения самочувствия не отмечают.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто — в 90,2% случаев пациенты отмечают простудные заболевания, а также пневмонии — 18,75% и панкреатиты — 12,5%.

При внешнем осмотре отмечается асимметрия лица за счет двустороннего увеличения слюнных желез у всех пациентов. Сравнивая результаты обследования пациентов с хронически сиалоаденитами, у которых не идентифицирована ДНК-цитомегаловируса и пациентов с хроническими сиалоаденитами, ассоциированными с цитомегаловирусной инфекцией, выявлено, что среди пациентов с хроническим сиалоаденитом, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией, двустороннее поражение слюнных желез встречается достоверно чаще ($p < 0,001$). При пальпации железа безболезненная, увеличенная в размерах, плотной консистенции с бугристой поверхностью, подвижная. Из протоков выделяется небольшое количество вязкой слюны.

Слизистая оболочка полости рта бледно — розового цвета, незначительно увлажнена, легко ранима. На слизистой щек имеются участки округлой формы, белого цвета, не снимаются шпателем, располагающиеся по линии смыкания зубов, склонные к слиянию (участки плоской лейкоплакии) (в 87,5% случаев). Часто обращал на себя внимание складчатый язык с повышенным ороговением сосочков (в 71,8% случаев).

Распространенность кариеса зубов составила 100%, при интенсивности поражения зубов кариесом среди пациентов этой группы КПУ — $14,62 \pm 0,79$.

Распространенность заболеваний пародонта в этой группе составила 100%. КПИ- $3,20 \pm 0,14$, ПИ- $4,11 \pm 0,25$, ИКр- $1,50 \pm 0,02$. Гигиена полости рта неудовлетворительная. ГИ- $2,33 \pm 0,06$.

Функциональное состояние слюнных желез снижено. Выделяется $2,48 \pm 0,52$ мл смешанной слюны за 10 мин.

На ортопантомосиалограммах отмечается неравномерное ослабление тени железы, доля-

ки 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.

Кроме того, нами проведено обследование пациентов с ранее выявленным инфицированием ЦМВ (субклиническая форма заболевания). В эту группу вошли 30 человек. Средний возраст пациентов, вошедших в эту группу, составил $35,2 \pm 4,4$ лет.

Жалоб на боли, изменения размеров слюнных желез, сухость в полости рта пациенты не предъявляли. Все пациенты были обследованы по той же схеме, что и пациенты с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто — в 86,6% случаев пациенты отмечают простудные заболевания (до 5 раз в год), а также пневмонии — 16,6% и панкреатиты — 10%.

При внешнем осмотре у всех пациентов увеличения слюнных желез не обнаружено. При пальпации железы мягкоэластической консистенции, безболезненны, из протоков выделяется прозрачный пенистый секрет. При обследовании полости рта было выявлено наличие заед в углах рта у 70% пациентов, мутные беловатые участки (участки гиперкератоза), которые располагаются на слизистой щек у 83% пациентов, повышенное ороговение сосочков языка — у 26,6% пациентов.

Распространенность кариеса зубов составила 100%, при интенсивности поражения зубов кариесом среди пациентов этой группы КПУ — $12,11 \pm 1,10$.

Распространенность заболеваний пародонта в этой группе составила 100%. КПИ- $2,62 \pm 0,10$, ПИ- $2,98 \pm 0,14$, ИКр- $1,38 \pm 0,03$. Гигиена полости рта неудовлетворительная. ГИ- $2,02 \pm 0,04$.

Показатели сиалометрии незначительно снижены, составили — $3,81 \pm 0,26$ мл смешанной слюны за 10 мин.

На ортопантомосиалограммах — паренхима желез хорошо выражена. Протоки четкие и ровные, незначительно сужены у 76,6% пациентов, главный выводной проток сужен у 23,4% пациентов. Сужение протоков выявляется как в околоушных, так и в поднижнечелюстных слюнных железах.

Уточнение типа иммунологических реакций при манифестной форме поражения слюнных желез у пациентов с индикацией цитомегаловируса методом ПЦР крови, выявило: достоверное угнетение клеточного иммунитета по уровню Т-хелперных лимфоцитов, с активацией цитотоксических CD8 лимфоцитов с нарушением индекса иммунной регуляции и

повышением натуральных киллеров CD16/56 лимфоцитов (рис. 1).

Оценивая состояние фагоцитарного звена иммунитета, выявлены более высокие показатели уровня гранулоцитов, активности фагоцитоза, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, эффективности фагоцитоза, что свидетельствует в пользу защитных адаптивных фагоцитарных реакций контингента пациентов с субклинической формой ЦМВ-инфекции (рис. 2).

По-видимому, отсутствие своевременной диагностики способствует истощению защитных реакций в клеточном и фагоцитарном звеньях иммунитета, и предполагает возможность трансформации субклинической формы в манифестную форму заболевания.

Изменение субпопуляционного дисбаланса CD4/CD8 проявляется более высокими значениями IgA и IgG у пациентов с манифестной формой ЦМВ-инфекции (рис. 3).

Нами проанализировано состояние иммунного профиля в зависимости от напряженности продукции антител клеток 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 ($n=15$). Во вторую группу включены пациенты с уровнем продукции титров антител IgG к ЦМВ от 2500 до 3600 ($n=27$). 3 группу составили пациенты с высокими противцитомегаловирусными антителами IgG свыше 25600 ($n=20$).

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 и моноцитов.

При изучении CD4-хелперных лимфоцитов, CD8-цитотоксических лимфоцитов, а также CD16/56 лимфоцитов с киллерной активностью наиболее высокие показатели установлены среди пациентов, имеющих низкие параметры содержания антител Ig G в крови. По мере повышения продукции противцитомегаловирусных антител эти показатели снижаются.

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.

В фагоцитарном звене иммунитета по мере нарастания уровня специфической продукции

антител к цитомегаловирусу прослежено угнетение показателя эффективности фагоцитоза (табл. 1).

Одновременно с увеличением титра антител клеток IgG к ЦМВ в крови отмечается увеличение содержания Ig A, Ig M, Ig G.

Полученные результаты отражают дисбаланс в формировании гуморального типа иммунной реакции и ослабление противовирусного иммунного ответа с Th1 хелперным ответом первого типа.

Проведено изучение иммунного профиля между группами пациентов, которые сформированы на основании качественного показателя индикации ДНК-ЦМВ методом ПЦР слюны.

На основании полученных результатов, внутри групп были сформированы подгруппы: 1А — пациенты с манифестной формой заболевания и положительным результатом ПЦР слюны (25 человек); 1В — пациенты с манифестной формой заболевания и отрицательным результатом ПЦР слюны (7 человек); 2А — пациенты с субклинической формой заболевания и положительным результатом ПЦР слюны (16 человек); 2В — пациенты с субклинической формой заболевания и отрицательным результатом ПЦР слюны (14 человек).

Анализируя результаты клинического обследования можно отметить, что поражения слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ чаще встречается у пациентов подгруппы 1А и 2А (табл. 2).

Оценивая состояние иммунного ответа, выявлены более низкие показатели В-лимфоцитов, CD4-хелперных лимфоцитов, CD8-цитотоксических лимфоцитов, CD16/56 лимфоцитов с киллерной активностью у пациентов подгруппы 1А по сравнению с подгруппой 1В. Одновременно с этим выявлены более высокие значения показателей Ig A, Ig M, Ig G у пациентов подгруппы 1А по сравнению с подгруппой 1В. Аналогичная картина просматривается в подгруппах субклинической формы заболевания.

Тактика 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», проводи-

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

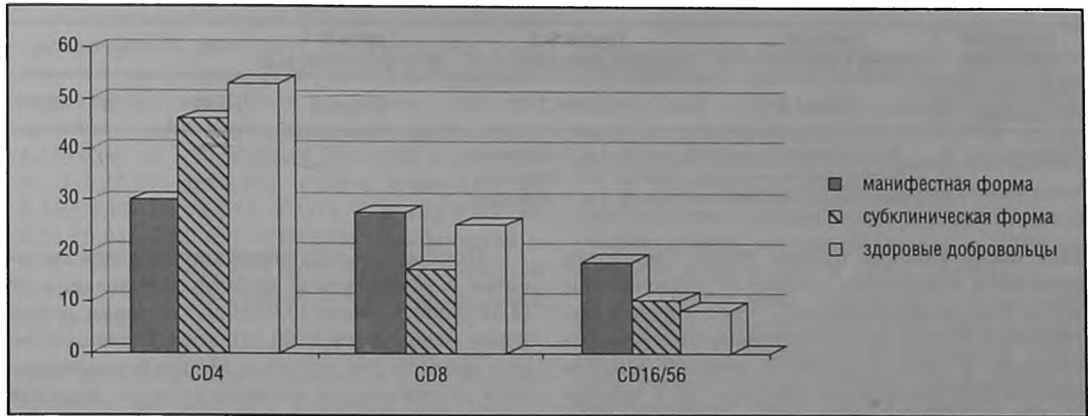


Рисунок 2. Иммуный профиль больных с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией.

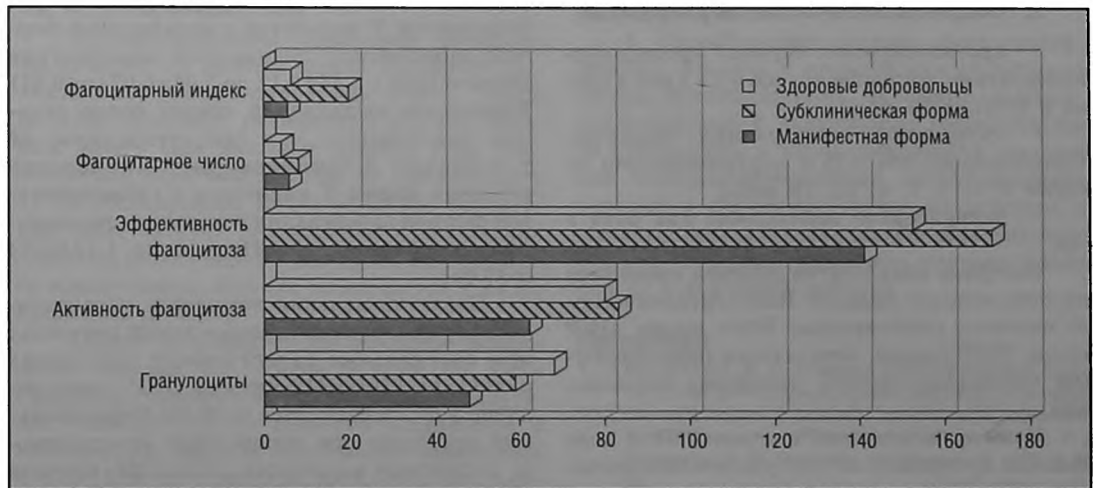


Рисунок 3. Иммуный профиль больных с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

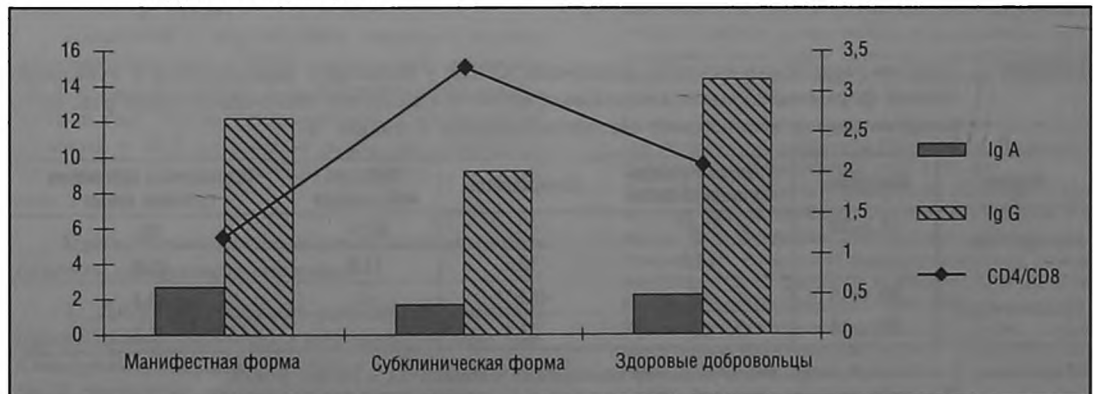


Таблица 1. Эффективность фагоцитоза и уровень IgG к CMV у больных с поражением слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

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.

лась 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 0,2 г 5 раз в сутки в течение 10 дней);

– иммунокорректирующая терапия: «Циклоферон» (по 0,25 г 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». После санации 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±0,06) и после (2,06±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±0,04 до 1,81±0,06 (p < 0,01).

Показатели сиалометрии до и после проведенного комплексного лечения достоверно отличаются. У пациентов с манифестной формой заболевания показатели сиалометрии увеличились с 2,48±0,12 до 3,06±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±0,14 до 4,12±0,04 (p < 0,01).

После проведения комплекса терапевтических мероприятий отрицательный результат при определении качественного показателя индикации ДНК-ЦМВ методом ПЦР слюны получен у 67,7% пациентов (p < 0,05). Отрицательный результат при определении качественного показателя индикации ДНК-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

Таблица 2. Частота выявления случаев поражения СОПР у больных с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с индикацией 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.

антител IgG к ЦМВ у 24,2% пациентов оставался достаточно высоким, но не превышал 2500.

После проведенного комплексного лечения с применением препарата «Циклоферон» нами отмечен ряд достоверных сдвигов в иммунологической картине. Так, в клеточном звене иммунитета нами зарегистрирован рост 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 $0,35 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), при снижении количества гранулоцитов с $4,49 \pm 0,5$ до $2,39 \pm 0,5$ ($p < 0,01$).

Со стороны фагоцитарного звена иммунитета отчетливо прослеживается рост эффективности фагоцитоза с $158,9 \pm 0,9$ до $171,6 \pm 1,2$ ($p < 0,001$).

Диспансерное наблюдение за пациентами с поражением слюнных желез, ассоциированных 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 ($p < 0,05$).

Анализ результатов диспансерного наблюдения 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.

Проведенное исследование позволило нам сделать следующие выводы:

1. Дифференциально-диагностическими признаками хронических рецидивирующих сиалоаденитов, ассоциированных с ЦМВ-инфекцией являются: двустороннее увеличение раз-

меров 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.

3. Определены показания к проведению молекулярно-генетического ДНК-ЦМВ и иммунологического обследования пациентов с хроническими рецидивирующими сиалоаденитами: двустороннее увеличение слюнных желез, интерстициальные изменения в слюнных железах, наличие участков гиперкератоза на слизистой оболочки полости рта и языке, возраст пациентов 30-40 лет, неэффективность консервативной терапии.

4. 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 симптоматической воздействие на слюнные железы, и слизистую оболочку полости рта позволила увеличить периоды ремиссии до 5 лет в 80% случаев.

Литература

1. Варшавский А. И. Клинико-морфологическая характеристика регионарного кровообращения околушных слюнных желез у больных хроническим паренхиматозным паротитом [Текст] / А. И. Варшавский, Т. А. Губерская, К. И. Панченко. Стоматология. 1992: 2: 49-52.
2. Дюков Л. А. Эпидемический паротит у военнослужащих. [Текст] Л. А. Дюков. Актуальные вопросы военной и практической медицины. Сборник трудов научно — практической конференции врачей Приволжского военного округа. Оренбург, 2001: 42-43.
3. Ивасенко П. И. Иммунологическая реактивность организма у больных хроническими не опухолевыми заболеваниями околушных слюнных желез [Текст]. П. И. Ивасенко, Т. Ф. Соколова, А. Ю. Лобастов. Стоматология. 1992: 1: 44-46.
4. Пиленес И. С. Иммунокоррекция в комплексном лечении больных сиалоаденитом [Текст]. И. С. Пиленес, А. Г. Скурлатов. Стоматология 1997: 1: 32-33.
5. Сковорцов В. В. Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней [Текст]. В. В. Сковорцов, Р. Г. Мязин, Д. Н. Емельянов. Лечащий врач. 2004: 9: 8-11.
6. Фомин В. В. Вторичные иммунодефицитные состояния [Текст]. В. В. Фомин, Э. А. Кашуба, С. Н. Козлова. Екатеринбург: Полиграфист. 1997: 355.
7. Ходак Л. А. Врожденная цитомегаловирусная инфекция с поражением головного мозга у ребенка 5-ти месяцев [Текст]. Л. А. Ходак, Т. И. Навет. Педиатрия. 1997: 3: 101-102.