

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

*На правах рукописи.*

**Брезгина Анна Александровна**

**Клинико-иммунологические особенности  
рецидивирующих сialoadенитов,  
ассоциированных с цитомегаловирусной  
инфекцией.**

**14.00.21 – стоматология**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук**

**Научный руководитель :**  
**доктор медицинских наук,**  
**профессор Г.И. Ронь**  
**Научный консультант:**  
**доктор медицинских наук,**  
**профессор С.Н.Козлова**

**Екатеринбург - 2007**

## *Оглавление.*

Введение	стр. 5
Глава I: Рецидивирующие сиалоадениты. Этиология, особенности клиники диагностики и лечения.	
1.1 Этиология ХРС	стр. 12
1.2 Цитомегаловирусная инфекция и ее роль в развитии заболеваний внутренних органов.	
стр. 13	
1.3 Особенности клинического течения и диагностика ХРС	стр. 16
1.4 Лечение ХРС	стр. 20
Глава II: Материалы и методы.	
2.1 Общая характеристика больных	стр. 27
2.2 Методы клинического обследования	стр. 28
2.3 Лабораторные методы обследования	стр. 35
2.4 Математическая обработка	стр. 37
Глава III: Результаты клинико-лабораторной диагностики и лечения хронических рецидивирующих сиалоаденитов бактериальной этиологии.	
3.1 Результаты диагностики и лечения хронического рецидивирующего паренхиматозного сиалоаденита	стр.38
3.2 Результаты диагностики и лечения хронического рецидивирующего интерстициального сиалоаденита	стр.47
Глава IV: Результаты клинико-лабораторной диагностики и лечения хронических рецидивирующих сиалоаденитов ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией	
4.1 Клинико-лабораторные особенности больных с манифестной формой цитомегаловирусным сиалоаденитом.	стр. 55
стр. 55	

4.2 Клинико-лабораторные особенности больных с субклинической формой цитомегаловирусным сиалоаденитом  
стр. 63

4.3. формирование иммунного ответа при различных формах поражения слюнных желез, ассоциированных с ЦМВ – инфекцией  
стр. 70

4.4. Результаты иммунологического обследования пациентов с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией  
стр. 82

4.5 Характеристика адаптивного иммунитета и напряженности специфического гуморального иммунитета у больных с поражением слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией  
стр. 87

4.6 Результаты лечения пациентов с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией.  
стр. 93

Заключение  
стр. 103

Выводы  
стр. 109

Практические рекомендации  
стр. 110

Список литературы  
стр. 111

**Список сокращений.**

АФ - активность фагоцитоза

ГИ – гигиенический индекс

ДМСО - диметилсульфоксид

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗФ – завершенность фагоцитоза

ИФА – иммуноферментный анализ

КПУ – кариозные, пломбированные, удаленные зубы

ПЦР – полимеразноцепная реакция

СОПР – слизистая оболочка полости рта

УрГМА – Уральская Государственная Медицинская академия

ФИ – фагоцитарный индекс

ФЧ - фагоцитарное число

ХРС – хронический рецидивирующий сиалоаденит

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦМВ – цитомегаловирус

ЭФ - эффективность фагоцитоза

## Введение.

**Актуальность.** Среди стоматологических заболеваний важное место занимает патология слюнных желез.

В ранее проведенных исследованиях [1, 19, 107] установлена связь структуры и функции слюнных желез с функцией желез внутренней секреции [112]. 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 воспалительных процессов [18, 43, 95].

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 [32, 85, 139].

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 [21, 59, 86, 87, 142, 143, 241]. В Уральском регионе так же ведется изучение эпидемиологических, клинических, иммунологических аспектов цитомегаловирусной инфекции, и ее роли в развитии патологии человека [48, 63, 64, 131].

Особенно высокой чувствительностью к ЦМВ обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желез [130, 148].

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 [146], 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 клинико-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 методом ПЦР ДНК-ЦМВ и иммунологического исследования клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета.

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

4. Разработать клинко-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 с хроническими цитомегаловирусными сиалоаденитами.

**Научная новизна.** Впервые выполнено комплексное клинко-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 CD<sub>4</sub> хелперном звене иммунитета, с активацией CD<sub>8</sub> , CD<sub>16/56</sub> 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, проявляющаяся купированием клинических симптомов иммунологической недостаточности, сокращением частоты респираторных заболеваний с 6 раз в год до одного раза в два года у 85,5% обследованных пациентов, рецидивов сиалоаденита у 80% пациентов, восстановлением функции слюнных желез и увеличением количества слюны ( $p < 0,01$ ) и параметров иммунного профиля. Назначение циклоферона нормализует показатели CD<sub>3</sub> , CD<sub>4</sub> , CD<sub>8</sub> , CD<sub>16/56</sub> 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 эффективности терапии.

Выделены клинические, 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.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Двустороннее увеличение слюнных желез, снижение их функции, интерстициальные изменения на рентгенограмме, являются показаниями к молекулярно-генетическим методам ПЦР 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.

### **Внедрение результатов исследования в практику.**

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры терапевтической стоматологии УГМА, кафедры профилактической педиатрии, лечебный процесс отделений терапевтической и хирургической стоматологии клиники УГМА, Академического медицинского центра «Семья и здоровое поколение», стоматологической клиники «Мегадента».

### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, одна из которых – в рецензируемом журнале.

### **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.).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, анализа обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, изложена на 143 страницах. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 25 рисунками. Указатель литературы включает 247 источников - 157 отечественных и 90 зарубежных.

## **Глава 1. Рецидивирующие сиалоадениты Особенности клиники, диагностики и лечения**

### **1.1 Этиология хронических рецидивирующих сиалоаденитов**

В настоящее время сиалоадениты рассматриваются как полиэтиологическое заболевание [27, 30, 144, 146, 237]. Существует несколько взглядов на причину воспаления слюнных желёз [6, 7, 11, 12, 29]. Одни авторы утверждают, что ведущую роль в воспалении слюнных желёз играет инфекция, попадающая в железу по главному протоку из полости рта [144, 177, 180, 237, 239]. Другие учёные [186, 230] не считают, что микрофлора полости рта имеет главное значение в развитии сиалоаденита, т.к. слюна обладает высокими антимикробными свойствами [22, 105]. Секрет слюнных желёз выполняет функцию регуляции и стабилизации тканей ротовой полости [26, 96, 98].

Некоторые авторы, в частности Дендариани Д.Ш. [29], выявили закономерность в том, что в большом проценте случаев околоушные слюнные железы, ранее поражённые вирусом эпидемического паротита, вовлекаются в хронический процесс. При этом существуют данные о достаточно часто встречающемся эпидемическом паротите даже среди взрослого населения [32]. Но в тоже время, при обследовании большой группы детей, ранее перенесших эпидемический паротит, Москаленко Г.Н. [82] не выявила нарушений в околоушных слюнных железах, на основании чего она утверждает об отсутствии тенденции перехода эпидемического паротита в хронический процесс.

Развитие хронического сиалоаденита может быть связано с изменением иммунной защиты организма при тяжёлых инфекциях [3,

25, 33, 43, 106, 132, 139, 179, 222]. Сопутствующая патология, снижая реактивность организма, создаёт преморбидный фон для развития хронического сиалоаденита [6, 42, 111, 141, 150, 194]. Так, Ромачева И.Ф. с соавторами отдаёт предпочтение теории дисрегуляции органа в ответ на патологические процессы в организме [107]. Варшавский А.И. с соавторами считают, что основным патогенетическим признаком развития хронического сиалоаденита является нарушение микроциркуляции [18]. В свою очередь, Безруков С.Г. показал, что в основе развития хронической формы сиалоаденитов, может лежать стеноз протоковой системы врождённого или приобретённого характера [11, 12]. Кроме того, Оглазова Н.М. в своей работе отметила, что при всех формах и стадиях хронического паротита имеет место стойкое угнетение системы неспецифической защиты организма, что, по её мнению, является фактором патогенетического характера и преморбидным фоном хронического паротита [85]. Доказано, что развитие воспалительного процесса в слюнных железах сопровождается аналогичными изменениями в других железах [1, 50, 56, 88, 89, 90, 91, 123, 137].

Встречаются публикации, в которых описаны единичные случаи развития сиалоаденита вызванного другими вирусами, так, например Ходак Л.А. и Навет Т.И. описали сиалоаденит, вызванный цитомегаловирусом у 5 – месячного ребёнка; диагноз был поставлен при аутопсии [146].

Таким образом, роль цитомегаловируса в развитии хронических рецидивирующих сиалоаденитов у взрослых не изучена, что подчеркивает значимость исследования этого вопроса для науки и практики.

## **1.2. Цитомегаловирусная инфекция и её роль в развитии заболеваний внутренних органов**

Возбудитель цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции под видовым названием *Citomegalovirus hominis* отнесен к семейству *Herpesviridae* и роду *Citomegalovirus*. Впервые вирус был выделен из клеточной культуры в 1951 году М. Смитом. ЦМВ поражает самые различные клетки. Клетками - мишенями являются лейкоциты (лимфоциты, моноциты), эпителиальные клетки дыхательных путей, почек. Особенно высокой чувствительностью к ЦМВ обладают клетки эпителия мелких протоков желез внутренней и наружной секреции [87, 103, 130].

ЦМВ инфекция – вирусное заболевание, протекающее в острой, латентной и хронической формах с разнообразными клиническими проявлениями. Заболевание сопровождается образованием в железах, висцеральных органах и ЦНС гигантских клеток с типичными внутриядерными и цитоплазматическими включениями (цитомегалов) [65, 67]. Источником инфекции является больной человек или носитель ЦМВ. Возбудитель цитомегалии обнаружен в слюне, крови, женском молоке, спинномозговой жидкости, моче и других биологических средах человеческого организма [63, 64, 131, 148].

При попадании в кровь цитомегаловирус репродуцируется в лейкоцитах и в системе мононуклеарных фагоцитов или персистирует в лимфоидной ткани. В области внедрения вируса образуются интерстициальные лимфомоноцитозидные инфильтраты, приводящие к возникновению тканевого некроза сосудистых муфт, состоящих из скопления лимфоцитов и моноцитов. В инфильтратах преобладают мононуклеары и Т-лимфоциты, выделяющие лимфокины, которые, в свою очередь, стимулируют тканевые фибробласты. Это приводит к фибринообразованию и усиленному тромбоцитозу.

Поражение клеток ретикулоэндотелиальной системы и развитие гепатолиенального синдрома сопровождается анемией, лимфопенией и тромбоцитопенией. Образующиеся антитела соединяются с вирусными антигенами, формируют иммунный комплекс, наличие которого приводит к поражению различных тканей [142, 143].

ЦМВ-инфекция сопровождается поражением соединительной ткани. Выявлены существенные нарушения обмена полимеров соединительной ткани в виде повышения свободных и связанных сиаловых кислот, снижение оксипролинсодержащих соединений и гликозаминогликанов в различных биологических средах [86]. Другими авторами описана роль цитомегаловируса в развитии заболеваний почек и мочевыводящих путей [64].

Большое количество вирусов может быть ассоциировано с атерогенезом, но наибольшее число сведений касается вирусов герпеса и особенно цитомегаловируса. Экспериментальные данные показали, что цитомегаловирус может инфицировать эндотелиальные клетки, а специфические вирусные антигены способны повышать продукцию воспалительных цитокинов, что ведет к увеличению количества молекул адгезии и тромбоцитарных факторов. Способствовать патологии может и угнетение апоптоза гладкомышечных клеток. Примером усугубления патологического процесса, связанного с ЦМВ, является развитие рестеноза после эндартер-эктомии и трансплантации сердца [21].

В последнее время появляется всё больше данных о присутствии нетрансформирующих вирусов в опухолевых тканях и о возможной роли таких вирусов в прогрессии онкологических заболеваний. Одним из таких вирусов является цитомегаловирус. Клочкова Т.Г. с соавторами получила результаты, свидетельствующие о высокой степени инфицированности ЦМВ ткани предстательной

железы у больных раком простаты при отсутствии инфицированности другими вирусами [54]. В настоящее время в диагностике применяют анализ вирус - специфических ДНК.

Высокочувствительным методом является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Данный метод позволяет обнаружить вирусную ДНК непосредственно в исследуемом материале. В качестве проб можно использовать цельную кровь, сыворотку крови, мочу, слюну, а также слезную и спинномозговую жидкость, биоптаты, лизат клеток [103, 130, 148].

Для определения антител класса IgG и IgM к ЦМВ чаще всего используют иммуноферментный анализ (ИФА). Специфические антитела отвечают за лизис внутриклеточного вируса, а также ингибируют его внутриклеточную репликацию или распространение от клетки к клетке [31, 51, 67].

### **1.3 Особенности клинического течения и диагностика хронических рецидивирующих сialoadенитов**

Клиническая картина хронических сialoadенитов была неоднократно описана разными авторами. При описании симптомов заболевания они различают три стадии: начальную, клинически выраженную и позднюю [53, 92, 109, 116, 119, 122]. При всех вышеперечисленных стадиях заболевания отмечается волнообразное его течение, т.е. периоды ремиссии сменяются периодами обострения. [153, 154, 155]. Во всех стадиях определяющим признаком является равномерное припухание слюнных желез, чаще околоушных. А так же отмечают снижение саливации, степень которой нарастает от стадии к стадии [26, 96, 164]. Измерение количества выделяемой слюны является основой для понимания механизма производства слюны и выяснения причин сниженной функции слюнных желез [151, 152].

Рентгенологически при этом определяют неравномерность изображения паренхимы и изменение ширины просвета протоков [124, 129].

Патологический процесс в железах довольно продолжительное время может протекать скрыто, проявляясь периодическими обострениями, частота которых зависит от стадии течения заболевания: 1 – 2 обострения в год более характерно для начальной стадии, 3 – 4 раза – для клинически выраженной, 5 – 6 раз – в поздней стадии [140, 169, 191, 200, 207, 246, 247].

Описано много методов обследования, применяющихся для установления диагноза хронического рецидивирующего сиалоаденита. Наиболее распространены и могут считаться традиционными: сбор анамнеза, осмотр, пальпация желез, исследование крови и мочи. Данные методы используются при обследовании подавляющего большинства пациентов [39, 58, 77, 108, 120, 187, 218, 234].

Основой диагностики и дифференциальной диагностики болезней слюнных желез являются специальные методы исследования. Состояние протоковой системы и паренхимы железы при диагностике сиалоаденита оценивают с помощью сиалографии [92, 170, 174, 182, 185, 188, 193, 199, 202, 224, 227, 229, 243]. На обзорных рентгеновских снимках слюнных желез обычно не видно. Для исследования протоков и паренхимы слюнных желез в устье протока с помощью иглы или катетера вводят контрастное вещество. Для получения контрастного изображения одновременно всех больших слюнных желез проводят ортопантомсиалографию [110, 114, 204, 205], электрорентгеносиалографию [157, 206, 210, 212, 213, 215]. На рентгенограмме при хроническом паренхиматозном сиалоадените наблюдаются полости с четкими контурами, имеющие связь с протоками. При интерстициальном сиалоадените

рентгенологически определяют неравномерность изображения паренхимы и сужение протоков железы [102, 151, 152].

Среди применяемых в настоящее время методов диагностики заболеваний слюнных желез используется рентгенокомпьютерная томография (РКТ) [68, 151, 221] и ее модификации: внутривенное или внутрипротоковое введение рентгеноконтрастного вещества [204, 210]. Наряду с достаточно высокой информативностью этот метод обладает рядом недостатков. При рентгенокомпьютерной томографии не всегда в должной степени можно оценить характер структурных изменений. Для околоушных слюнных желез отсутствует визуализация ствола и ветвей лицевого нерва. Достаточно слабо при рентгенокомпьютерной томографии визуализируется и подъязычная слюнная железа вследствие небольших размеров и структурной плотности на сканах. Рентгенокомпьютерная томография позволяет создать изображение в различных плоскостях, однако для выполнения данного исследования проводят достаточно большое количество срезов, что в свою очередь увеличивает суммарную лучевую нагрузку на пациента.

Для дифференциальной диагностики сиалоаденитов с другими заболеваниями слюнных желез может использоваться ядерно-магнитно-резонансная компьютерная томография (ЯМР КТ) [15, 57, 78]. Метод позволяет использовать низкоэнергетическое излучение, что дает возможность визуализировать объект на качественно более высоком уровне. Метод ядерно-магнитно-резонансной компьютерной томографии имеет преимущества в визуализации мягких тканей, что делает его применение особенно необходимым при исследовании слюнных желез [102, 223]. Однако в специальной литературе имеются единичные сообщения о диагностической информативности данного метода в исследовании слюнных желез, которые затрагивают лишь вопрос диагностики их новообразований.

В арсенале средств диагностики заболеваний слюнных желёз особое место занимает сцинтиграфическое исследование, позволяющее визуализировать паренхиму и количественно оценить функцию слюнных желёз, а также возможно неоднократное повторное проведение исследования в ходе лечения [16, 156].

В настоящее время для диагностики хронических сиалоаденитов применяют ультразвуковое исследование слюнных желёз [37, 73, 83, 190], при котором возможно увидеть железу при минимальной нагрузке и временных затратах.

Для оценки морфологического состояния паренхимы слюнных желёз проводят биопсия [166, 167, 172, 173, 175, 178, 181, 184, 192, 217, 220, 231]. При биопсии железы с паренхиматозным воспалением определяется расширение протоков железы с гиперплазией и метаплазией их эпителия, разрастанием лимфоидной ткани с хорошо развитыми центрами размножения. Стенка полости, возникающая в железе при этом процессе, состоит из плотной фиброзной ткани, снаружи располагается слой лимфоидных элементов, полость выстлана эпителием с явлениями гиперплазии и тенденцией к слищиванию. Секреторные клетки атрофируются, между ацинусами отмечается разрастание соединительной ткани [110, 119, 145, 216, 233].

При интерстициальном воспалении обнаруживается различной степени расширение протоков, эпителий разрыхлен, имеет папиллярную складчатость, сдержит слизеобразующие бокаловидные клетки, отмечается очаговая метаплазия эпителия, базальные мембраны утолщены. Эпителий протоков регенерирует, что приводит к образованию островков атипичного эпителия. Вокруг выводных протоков выявляется фиброз и гиалиноз соединительной ткани [112, 124, 225].

Для установки окончательного диагноза необходим метод сиалометрии, определяющий функциональное состояние слюнных желёз [23, 52, 60, 69, 70, 97, 99, 118, 127, 211, 214, 236]. Большинство исследователей было показано, что количество выделяемой слюны изменяется в зависимости от стадии заболевания. С диагностической целью применяются и другие дополнительные методы исследования [107, 118, 126, 134, 158, 161, 183], такие, как цитограммы пунктата и секрета слюнных желез [55], исследование содержания сахара в секрете слюнных желез [75], изучение секреции ферментов слюнных желез [69].

Бабина О.А. с соавторами проводили исследования источников активных форм кислорода в тканях ротовой полости [49]. Было установлено, что изменение количества активных форм кислорода в тканях возникает при длительном изменении трофики ткани. Шерстнев М.П. проводил хемилюминисценцию смешанной слюны у больных сиалозами и хроническими сиалоаденитами [135]. Lejska V. использовал термовизиограф для определения воспалительного процесса слюнных желез [203]. в литературе часто встречаются исследования по определению состояния местного иммунитета полости рта [10, 13, 38, 62, 80, 104, 159, 235, 238] у пациентов с хроническими сиалоаденитами. Серегина Н.В. изучала состояния местного иммунитета полости рта у пациентов с хроническими сиалоаденитами на основе определения адсорбционной способности эпителиальных клеток полости рта [128].

Таким образом, описанные клинические проявления и детальное обследование пациентов с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом не включало вирусологического исследования, что, на наш взгляд, является важным диагностическим методом.

## 1.5 Лечение хронических рецидивирующих сиалоаденитов

Терапия хронических сиалоаденитов проводится комплексно с обязательным учётом клинических симптомов [46], наличия сопутствующих заболеваний и данных лабораторного обследования [2, 17, 20, 74, 76, 162, 198, 242]. Сложности в лечении [54, 125] как правило, связаны с несвоевременной диагностикой заболевания, а также с затруднением выявления его причины. Часто неудачные результаты при оказании помощи бывают, связаны с неправильным отношением пациента к лечебным манипуляциям. Независимо от стадии и тяжести течения заболевания, многие авторы рекомендуют начинать лечение с ликвидации очагов хронической инфекции: санации полости рта, носоглотки, лечения сопутствующей патологии [41, 44, 66, 94, 138].

Наиболее часто встречаемые рекомендации по лечению сиалоаденитов включают в себя назначение антибактериальной, гипосенсибилизирующей, дезинтоксикационной терапии. Наряду с этим лечением назначают введение в протоки желез растворов антибиотиков с учетом чувствительности к ним высеваемой из желез микрофлоры [70, 93, 136, 195, 209]. Во избежание гибели ацинусов проводят инстилляцию гепарина в железу по 0,5 мл в течение 2-3 дней [115]. Отмечается хороший результат после введения в протоки слюнных желез витамина А и масла шиповника [5].

Серёгина Н.В. предлагает в период обострения больным с хроническим паренхиматозным паротитом ежедневные промывания протоков поражённой железы 10% стерильным раствором эраконда с последующим лёгким массажем железы и проведением электрофореза с 3% раствором калия йода на область железы [128]. Пинелис И.С. и Скурлатов А.Г. [95, 101] рекомендуют использовать в комплексном лечении больных сиалоаденитом иммуномодулятор тимоген-2,

который оказывает благоприятное влияние на клеточный и гуморальный иммунитет, что приводит к купированию процесса, уменьшению сроков лечения и увеличению периодов клинической ремиссии. Авторы рекомендуют применять препарат в виде курса из пяти внутримышечных инъекций по 1 мл ежедневно.

Ивасенко П.И., Лобастов А.Ю., Поташов Д.А. и др. [45] для увеличения периода ремиссии, сокращения периода обострения и увеличения секреторной функции слюнных желёз после применения компрессов с диметилсульфоксидом на область поражённой железы и через 10 – 20 мин после приёма пищи, увлажняли слизистую оболочку полости рта 4–5 мл кипяченой воды комнатной температуры с добавлением 1 капли инсулина короткого действия. Через 2–3 мин использовали 4–5 мл 5% раствора пантотената кальция [79]. Процедуру повторяли 3 – 4 раза в сутки в течение 60 дней.

Кац А.Г. [54] рекомендует использование гелий – неоновый лазера в комплексе с общеукрепляющими мероприятиями при лечении хронического неспецифического сиалоаденита. Для уменьшения отека и улучшения функции эпителиальной выстилки протоков при стихании острых воспалительных процессов для разжижения вязкого секрета вводят протеолитические ферменты или 2% раствор гидрокарбоната натрия [44, 60]. Получены неплохие результаты от применения ингибиторов протеолитических ферментов [61, 71] – трасилола и контрикала. Их можно вводить в проток путём электрофореза 10 – 30 ЕД контрикала в течение 2 – 3 дней. Сходным действием обладает 1% раствор амидопирин.

При лечении хронического сиалоаденита возможно использование лазера [14, 34, 40, 81, 100] и флюктуоризации [130], что позволяет хорошо обезболить и способствует выделению густого секрета из протоков. Лечебное воздействие этих процедур основано на усилении обменных процессов в тканях, улучшении кровотока,

отграничении и рассасывании инфильтратов. С целью нормализации трофических процессов в железе описано эффективное использование новокаиновой блокады [36, 133]. Некоторые исследователи [4, 240] предлагают изготавливать аутовакцину из микрофлоры, высеваемой из секрета слюнных желёз, вовлеченных в воспалительный процесс и проводить вакцинацию этих больных.

Вакуленко В.И. с соавторами [84] рекомендуют метод сочетанного действия лекарственных препаратов и физиолечения при обострении хронического паренхиматозного паротита. Байфа А.А. [9] в период обострения хронического паротита использовала магнитотерапию в виде переменного магнитного поля.

Для воздействия на иммунную систему больных паренхиматозным паротитом, по данным ряда авторов, следует применять неспецифический биогенный стимулятор: бактериальный полисахарид – продигиозан, который воздействует на индуктивную фазу образования антител и активно отражается на белковом синтезе [113]. Препарат вводится больным с клинически выраженной стадией паротита в течение первого года лечения: 25 мкг внутримышечно с интервалом 3 – 4 дня, больным с поздней стадией заболевания - 50 мкг внутримышечно двукратно с интервалом 3 – 4 дня дважды в течение 1,5 – 2-х лет диспансерного наблюдения. В поздней стадии хронического паренхиматозного паротита хорошее профилактическое действие оказывает проведение 1 раза в год (март–апрель) неспецифической иммуностимуляции антистафилококковым гамма-глобулином по 2,0 – 5,0 мл внутримышечно 2 раза в неделю (курс 2 – 4 инъекции).

Для реабилитации больных с хроническим паренхиматозным паротитом в период ремиссии рекомендуется использовать эраконд в зависимости от возраста и стадии заболевания в течение 10 дней. Больным в начальной стадии заболевания хроническим

паренхиматозным паротитом проводят два курса лечения эракондом в год (весной и осенью), в стадии клинически выраженных признаков заболевания – 4 курса, с перерывом между ними один месяц в те же временные периоды, а в поздней стадии заболевания – 6 курсов с перерывом между ними в один месяц [128].

Рыбалов О.В. [121] разработал способ профилактики рецидивов хронического паротита: в проток железы вводят 0,4 – 0,8 мл масла семян шиповника 3 – 4 раза в месяц (масло шиповника содержит ненасыщенные жирные кислоты, витамин Е, при местном применении в протоках желёз повышаются защитные свойства эпителия протоков и его регенерационная способность, улучшает состояние периферических капилляров). Назначается внутрь ретинола ацетат, который активизирует защитные функции всех слизистых оболочек, а так же обеспечивает структурную целостность эпителиальных тканей, повышает устойчивость организма к инфекционным и простудным заболеваниям, при этом используются дозы от 5000 МЕ до 10000 МЕ в течение 7 дней. Одновременно с этим проводится электрофорез на поражённую железу с 1% раствором аскорбиновой кислоты, что улучшает микроциркуляцию тканей, положительно влияет на функциональное состояние слюнных желёз. Профилактические мероприятия осуществляются два раза в год: весной и осенью.

Байфа А.А. в период ремиссии получила неплохие результаты после комплексного лечения хронических паротитов и магнитотерапии в течение 1 – 2 месяцев с учётом сопутствующих заболеваний, используя фитопрепараты: настойку календулы, сока подорожника, сиропа шиповника, экстракта чабреца, глицерама для повышения функции слюнных желёз, улучшения общего состояния больных и увеличения срока ремиссии [8, 167].

Ронь Г.И. [112] было показано, что противорецидивным средством при лечении хронического паренхиматозного паротита является импульсное магнитное поле. При его применении в период ремиссии количество обострений снижается в начальной стадии до одного раза в три года, в клинически выраженной стадии – 1 раз в два года, в поздней стадии – до одного раза в год.

В настоящее время предложен ряд лекарственных и физиотерапевтических средств, направленных на уменьшение воспалительных явлений в слюнных железах, нормализацию функционального состояния желёз при хроническом воспалении. Но, несмотря на различные методы консервативного лечения сиалоаденитов, в ряде случаев исследователи не исключают хирургическое лечение [43, 129, 160, 165, 176, 177, 189, 196, 197, 208, 219, 228, 244, 245,].

Некоторые авторы [117, 124, 129, 163, 149, 226] считают, что больные с хроническими заболеваниями слюнных желёз должны находиться на диспансерном учёте, наблюдении и лечении в специальных лечебно – диагностических центрах.

**Резюме:** хронические заболевания слюнных желез – часто встречающаяся патология, с которой сталкиваются врачистоматологи. Паренхиматозный сиалоаденит является наиболее изученным. В литературе подробно описаны его клинические проявления в зависимости от стадии заболевания, возраста, пола. Применяемые методы диагностики носят информативный характер. Основными его клиническими признаками являются: постоянные рецидивы от 1-2 до 6-8 раз в год, прогрессирующая сухость в полости рта. Рентгенологически визуализируются полости в области паренхимы слюнных желез с четкими контурами протоков, морфологически при этом выявляются признаки воспаления. Реже описывается интерстициальный сиалоаденит. Это связано с тем, что

заболевание протекает медленно, обострения бывают редко, специфических изменений в полости рта авторы не отмечают.

Проведя обзор и анализ современной, доступной литературы мы встретили лишь единичные случаи описания сиалоаденитов цитомегаловирусной этиологии, а кроме того, не получили чёткой схемы обследования, постановки диагноза и терапии хронических сиалоаденитов с учетом вирусной этиологии заболевания.

## Глава 2. Материалы и методы исследования

### 2.1 Общая характеристика больных

Для выполнения поставленных задач в период с 1998 по 2006 год было проведено обследование, лечение и диспансерное наблюдение 249 больных, в возрасте от 20 до 64 лет, с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом. Исследование выполнялось на базе центра неопухолевых заболеваний слюнных желез УГМА и Академического медицинского центра «Семья и здоровое поколение». Состав больных по полу и возрасту представлен в таблице 1, из которой видно, что хронический рецидивирующий сиалоаденит чаще встречается у женщин – 214 случаев (85,9%), и реже у мужчин – 35 человек (14,1%).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу.

Пол	Количество больных	Распределение по возрасту (годы)				
		20-29	30-39	40-49	50-59	60 и старше
Муж.	35 (14,1%)	5	9	11	7	3
Жен.	214 (85,9%)	10	36	70	64	34
Всего	249	15	45	81	71	37

После комплексного обследования, включавшего клинические и рентгенологические данные, пациенты с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом были разделены на две группы: пациенты с хроническим паренхиматозным и пациенты с хроническим интерстициальным сиалоаденитом.

По нашим данным хронический паренхиматозный сиалоаденит выявлен у 152 пациентов, из них 89,5% женщин и 10,5% мужчин.

Хронический интерстициальный сиалоаденит встречаются в 97 случаях, среди которых 80,4% женщин и 19,6% мужчин.

Всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а так же использован иммуноферментный метод (ИФА) для индикации цитомегаловируса.

После проведенного обследования была сформирована диспансерная группа из 32 больных с хроническим сиалоаденитом, у которых идентифицирована ДНК-цитомегаловируса. Эту группу составили 65,6% женщина и 34,4% мужчин. Средний возраст пациентов, включенных в эту группу, составил  $49,2 \pm 2,6$  лет.

Помимо этого, была сформирована группа пациентов с ранее выявленным инфицированием ЦМВ. В эту группу вошли 30 человек, среди которых 66,7% женщин и 33,3% мужчин. Средний возраст пациентов, вошедших в эту группу, составил  $30,2 \pm 4,4$  лет.

Также была набрана группа соматически сохранных добровольцев (25 человек), проживающих в тех же климатических условиях, ранжированных по возрастному показателю.

## **2.2. Методы клинического обследования**

Обследование всех больных проводили по традиционной схеме, начиная с опроса, в результате которого выясняли наличие и характер жалоб, уточняли анамнез жизни и заболевания. Установление точного диагноза и правильный ход дальнейшего обследования часто зависит от того, как проведен опрос пациента и достаточно ли полно собран анамнез. Жалобы больного рассматривали в хронологическом порядке. Особое внимание уделяли началу первых проявлений и длительности течения болезни, наличию обострений, характеру секрета, на ощущение сухости в полости рта.

Кроме того, устанавливали, часто ли у пациента бывают простудные заболевания. Одним из наиболее важных моментов являлось наличие в анамнезе сопутствующих и перенесенных заболеваний.

При внешнем осмотре обследуемого пациента обращали внимание на конфигурацию лица, цвет кожного покрова и его увлажненность. Асимметрия лица, обусловленная увеличением одной или нескольких слюнных желез, являлась объектом особого внимания.

Путем пальпацию слюнных желез определяли консистенцию железы, её размеры, наличие или отсутствие болезненности. С помощью легкого массирования над железой и по ходу протока убеждались в характере выделяемого секрета. Также обращали внимание на четкость границ желез и состояние регионарного лимфатического аппарата.

Осмотр органов полости рта начинали с обследования состояния красной каймы губ и углов рта. При осмотре преддверия и полости рта учитывали состояние слизистой оболочки (цвет, влажность, нарушение целостности, наличие отека, элементов поражения).

Отмечали состояние отдельных зубов, зубных рядов, прикуса, пломб и протезов. Полость рта и зубы обследовали общепринятыми методами с использованием зеркала и зонда, детально исследовали все поверхности каждого зуба, при необходимости проводили перкуссию, пальпацию и термодиагностику зубов. Все полученные данные заносились в амбулаторную карту стоматологического больного, сведения о состоянии зубов и зубных рядов отмечали в зубной формуле.

Для оценки состояния зубов использовали показатели распространенности (РК) и интенсивности кариеса (ИК). ИК определяли с помощью индекса КПУ. Показатель наглядно отражает

уровень подверженности кариесу или резистентности к нему человека, группы людей. Используя индекс КПУ, можно также проанализировать уровень оказания стоматологической помощи: чем больше «К» и «У», тем уровень ниже, но чем больше «П» по сравнению с «К» и «У», тем стоматологическая помощь лучше.

Для установления ИК у данного контингента лиц находили сумму индексов КПУ зубов и делили ее на число обследованных. Полученный показатель характеризовал среднюю интенсивность поражения зубов кариесом на одного обследованного.

Далее анализировали уровень ИК:

0 – 1,5 – очень низкий;

1,6 – 6,2 – низкий;

6,3 – 12,7 – умеренный;

12,8 – 16,2 – высокий;

более 16,3 – очень высокий.

РК вычисляли по формуле:

$$\frac{K \times 100\%}{N}$$

где К – число лиц, имеющих пораженные кариесом, а также пломбированные и удаленные зубы; N – общее число обследованных.

Показатели РК трактовали по следующим цифрам:

0 – 30% - РК низкая;

31 – 80% - РК средняя;

81 – 100% - РК высокая.

Состояние тканей пародонта оценивали по трем индексам: пародонтальному индексу (ПИ) – по методике Russel A. L., комплексному периодонтальному индексу (КПИ) – по методике Никитиной Т. В. и индексу кровоточивости (ИК<sub>р</sub>) – по методике Лос Н. Гигиеническое состояние полости рта оценивали по гигиеническому индексу Green - Vermillion (ГИ).

Выбор данных индексов был основан на том, что при их определении исследования проводятся обычным набором стоматологических инструментов, они применены для всех возрастных групп. Данные методы являются репрезентативными для определения зубного налета, болезней пародонта, учитывают степень тяжести заболевания.

Использование ПИ позволяет регистрировать следующие показатели:

0 – нет явных признаков нарушения состояния и функций пародонта;

1 – легкий гингивит, ограниченный в области десневого сосочка;

2 – гингивит, воспаление десны вокруг зуба, но без видимого нарушения зубо-десневого прикрепления;

6 – гингивит с образованием клинического кармана, зуб неподвижен;

8 – зуб подвижен, деструкция всех тканей пародонта, нарушена жевательная функция.

ПИ определяется в области каждого зуба.

ПИ рассчитывали по формуле:

$$\text{ПИ} = \text{K} / \text{П},$$

где К – сумма показателей; П – количество зубов.

По значению ПИ оценивали стадию заболевания пародонта:

0,1 – 1,5 – начальная стадия;

1,6 – 4,0 – средняя;

4,1 – 8,0 – тяжелая.

При определении КПИ обследование зубов проводили по следующей схеме:

1.7 / 1.6	1.1	2.6 / 2.7
4.7 / 4.6		3.1    3.6 / 3.7

У зубов 1.7 / 1.6, 1.1, 2.6 / 2.7, 3.1 осматривали щечные и губные поверхности, у зубов 4.6 / 4.7, 3.6 / 3.7 – язычные.

Показатели:

- 0 – здоровый пародонт;
- 1 – зубной налет;
- 2 – кровоточивость;
- 3 – зубной камень;
- 4 – патологический карман;
- 5 – подвижность зуба.

Расчет индекса проводили по формуле:

$$\text{КПИ} = \text{К} / \text{П},$$

где К – сумма показателей; П – количество обследованных зубов.

Значения индекса КПИ интерпретировали следующим образом:

- 0,1 – 1,0 – риск заболевания;
- 1,1 – 2,0 – легкая степень;
- 2,1 – 3,5 – средняя степень;
- 3,6 – 5,0 – тяжелая степень.

ИКр отражает ранние проявления заболеваний пародонта. Обследуются все зубы.

С помощью ИКр регистрируются следующие показатели:

0 – отсутствие кровоточивости, воспаления нет; 1 – легкое воспаление без кровоточивости при прикосновении (легкое изменение цвета, незначительный отек); 2 – выраженное воспаление (десна гиперемирована, отечна, кровоточивости при прикосновении); 3 – тяжелое воспаление (заметная гиперемия, отек, тенденция к спонтанному кровотечению).

ИКр рассчитывался по формуле:

$$\text{ИКр} = \text{К} / \text{П},$$

где К – сумма показателей; П – количество зубов.

Оценку ИКр давали следующим образом:

0,1 – 1,5 – легкая кровоточивость;

1,6 – 2,5 – средняя кровоточивость;

2,6 – 3,0 – тяжелая кровоточивость.

Состоянию индивидуальной гигиены полости рта давали оценку в соответствии с ГИ.

Обследуемые зубы:

1.6	1.1		2.6
4.6		3.1	3.6

1.6, 1.1, 2.6, 3.1 зубы осматривали с вестибулярной поверхности, а 3.6 и 4.6 - с язычной поверхности.

С помощью ГИ фиксировали показатели:

- зубной налет (ЗН):

0 – отсутствие ЗН; 1 – ЗН покрывает не более 1/3 поверхности коронки зуба; 2 – ЗН покрывает от 1/3 до 2/3 поверхности коронки зуба; 3 – ЗН покрывает более 2/3 поверхности коронки зуба.

- зубной камень (ЗК):

0 – отсутствие ЗК; 1 – наддесневой ЗК покрывает менее 1/3 поверхности коронки зуба; 2 – наддесневой ЗК покрывает от 1/3 до 2/3 поверхности коронки зуба; 3 – наддесневой ЗК покрывает более 2/3 поверхности коронки зуба, наличие поддесневого ЗК.

ГИ вычисляли по формуле:  $ГИ = (ЗН / П + ЗК / П) / 2$ ,

Уровень ГИ оценивали:

0–0,6 – низкий (гигиена полости рта хорошая);

0,7 – 1,6 – средний (гигиена удовлетворительная);

1,7 – 2,5 – высокий (гигиена неудовлетворительная);

2,6 – очень высокий (гигиена очень плохая).

Постановку диагноза заболеваний тканей пародонта осуществляли на основании клинического обследования с учетом полученных данных ПИ, КПИ, ИКр, ГИ, а также результатов рентгенологического обследования.

Ортопантомосиалография. В качестве контраста использовали водорастворимое контрастное вещество – 60% раствор урографина. До введения контраста освобождали протоки от слюны. Для этого проводили легкий массаж железы и исследуемому предлагали делать в течение одной минуты жевательные движения. Такого рода условный рефлекс приводил к полному освобождению протоков железы. Для инстилляции контрастного вещества применяли обычные инъекционные иглы длиной 5 см, диаметром 0,5 – 0,65 мм, с затупленным концом. Через иглу, введенную в устье протока, при помощи шприца емкостью 5 мл железу наполняли раствором урографина. Контрастное вещество вводили до чувства распираания. В околоушную слюнную железу вводили до 5 мл водорастворимого контраста, а в поднижнечелюстную до 2 мл.

По расположению протоков I, II, III, IV, V-го порядков, по деформации их судили о сущности процесса. В норме диаметр стеноза протока составляет 1-1,5 мм, протяженность его от 5,0 до 8,0 см, а отходящие от него протоки I-го порядка разветвляются на более мелкие в виде нерастянутых, нерасширенных линий. Длина выводного протока подчелюстной железы не превышает 5-7 см, ширина просвета 2-4 мм.

Сиалометрию проводили с целью установления состояния секреторной функции слюнных желез. Скорость слюноотделения выражалась отношением полученного объема слюны (в мл) ко времени (в мин), за которое она была собрана. Исследование проводилось утром, натощак, между 9 и 10 часами. В норме за 10 мин выделяется 4 - 5 мл смешанной слюны.

### 2.3. Лабораторные методы обследования

Для идентификации ДНК - цитомегаловируса 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-амплификаторе «Терцик МС2» в лаборатории молекулярной генетики УГМА. Для выявления иммуноглобулинов классов IgG и IgM к цитомегаловирусу человека применяли *иммуноферментный метод (ИФА)*, с помощью тест-систем «Вектор Бест» на аппарате «Stat Fax 300+».

Иммунологические исследования выполняли на базе Городского центра лабораторной диагностики болезней матери и ребёнка (главный врач д.м.н. Бейкин Я.Б.). При оценке иммунологических показателей учитывали как относительные, так и абсолютные значения (Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, их субпопуляции, НСТ-спонтанный), которые высчитывали через лейкоцитарную формулу общего анализа крови, взятого в день исследования иммунограммы. Результаты приведены в Международной системе единиц СИ.

#### *Имунофенотипирование лимфоцитов с применением моноклональных антител.*

Оценка поверхностных структур лимфоцитов методом иммунофенотипирования с применением моноклональных антител и изучения фенотипических маркеров лимфоцитов – CD-антигенов проведена у 78 пациентов.

В работе использованы диагностические наборы фирмы «Becton Dickenson». Окрашенные флуорохромом клетки анализировали на проточном цитомере Facs CAN по величине светорассеяния. CD<sub>3</sub> –антиген является пан-Т-клеточным маркером,

антиген CD<sub>19</sub> обнаруживается практически на всех В-клетках, антиген CD<sub>4</sub> экспрессирован преимущественно на Т-лимфоцитах с хелперно-индукторной, а CD<sub>8</sub> с супрессорно-цитотоксической функцией, CD<sub>16/56</sub> антиген маркер натуральных киллеров.

#### *Методы исследования фагоцитоза.*

Изучение окислительно-восстановительных процессов нейтрофилов выполняли с помощью реакции восстановления нитросинего тетразоля [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. [47] с оценкой активности фагоцитоза (АФ), фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ), завершенности фагоцитоза (ЗФ) и эффективности фагоцитоза (ЭФ).

#### *Иммуноглобулины.*

Уровень иммуноглобулинов изучали методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini et al. (1965). В слое агара после диспергирования моноспецифической антисыворотки вырезались лунки, куда вносилась исследуемая сыворотка, затем измерялась образующееся кольцо преципитации.

Уровень иммуноглобулинов А, М и G определяется по калибровочной кривой, отражающей зависимость между содержанием иммуноглобулинов и диаметром колец преципитации. Для их построения используются сыворотки крови человека с известной концентрацией в них содержания иммуноглобулинов.

Определение уровня комплементарной активности сыворотки крови проводили методом титрования по 50% гемолизу эритроцитов барана. Результаты оценивали в условных единицах гемолитической активности.

## **2.3 Математическая обработка**

Результаты клинических и лабораторных исследований подвергнуты статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера стандартным пакетом прикладных программ «Statistika for Windows, ver 6,0» на персональном компьютере.

### **Глава 3. Результаты клинико – лабораторной диагностики и лечения хронических рецидивирующих сиалоаденитов бактериальной этиологии**

#### **3.1 Результаты диагностики и лечения хронического рецидивирующего паренхиматозного сиалоаденита**

Среди обратившихся к нам пациентов с хроническими рецидивирующими сиалоаденитами у 152 человек был выявлен хронический паренхиматозный сиалоаденит. Женщины составили 89,5%, а мужчины – 10,5% от числа пациентов, вошедших в эту группу.

В зависимости от стадии заболевания пациенты распределились следующим образом: 63 – в начальной стадии, 87 – в стадии выраженных клинических признаков, 2 – в поздней стадии.

#### **3.1.1 Результаты диагностики пациентов с хроническим рецидивирующим паренхиматозным сиалоаденитом в начальной стадии.**

В начальной стадии все пациенты предъявляли жалобы на появление припухлости не чаще 2 раз в год в области слюнной железы (околоушной – 61, поднижнечелюстной – 2). У 6 человек выявлено двустороннее поражение слюнных желез. При пальпации железы были безболезненны, из устьев выводных протоков слюнных желез выделялась прозрачная слюна, вязкость её была не изменена. Слизистая оболочка полости рта бледно – розового цвета, без видимых патологических изменений.

Распространенность кариеса зубов среди обследованных пациентов составила 100%, при интенсивности поражения зубов кариесом КПУ –  $9,81 \pm 0,60$ . Высокие показатели «К» ( $4,36 \pm 0,60$ ) и

«У» ( $3,64 \pm 0,60$ ), на фоне невысоких цифр показателя «П» ( $1,81 \pm 0,15$ ), достоверно отличаются от показателей здоровых добровольцев (рис.1).

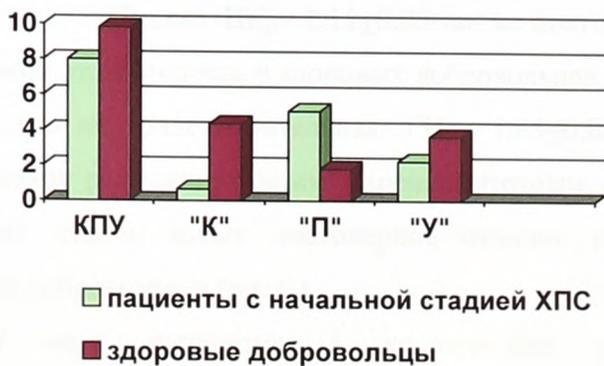


Рис. 1 Интенсивность кариеса у пациентов с хроническим рецидивирующим паренхиматозным сиалоаденитом в начальной стадии.

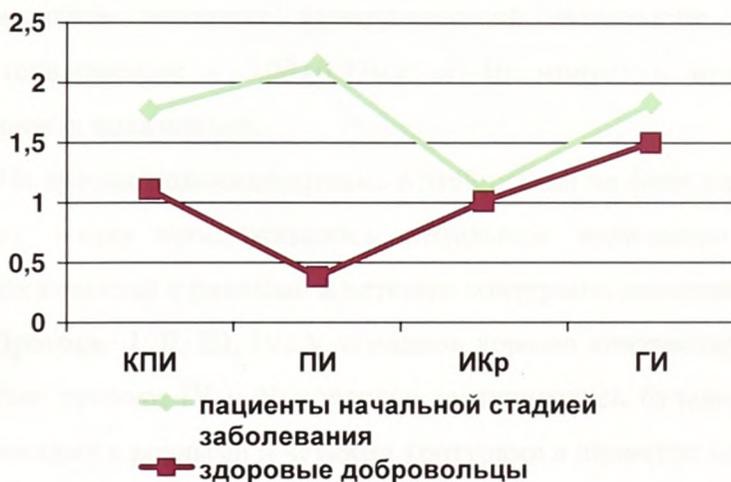


Рис. 2 Показатели индексной оценки заболеваний пародонта у пациентов с хроническим рецидивирующим паренхиматозным сиалоаденитом в начальной стадии.

Состояние тканей пародонта оценивали на основании индексов КПИ, ИКр и ПИ, гигиеническое состояние полости рта – с помощью индекса Green-Vermillion. Индекс КПИ -  $1,77 \pm 0,14$  достоверно выше показателей индекса КПИ группы здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ), ПИ -  $2,15 \pm 0,32$ . Индекс ИК<sub>р</sub> -  $1,11 \pm 0,05$  так же достоверно отличается от значений этого индекса у здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ). Гигиена полости рта неудовлетворительная. GI -  $1,83 \pm 0,08$  у пациентов с хроническим рецидивирующим паренхиматозным сиалоаденитом в начальной стадии имеет достоверное отличие  $p < 0,05$  от GI у здоровых добровольцев (рис.2).

У всех пациентов с хроническим рецидивирующим паренхиматозным сиалоаденитом в начальной стадии определялись признаки поражения пародонта: у 31 пациента выявлен пародонтит лёгкой степени тяжести, у 29 – пародонтит средней степени тяжести, у 3 – пародонтит тяжелой степени.

У пациентов в начальной стадии заболевания отмечено незначительное снижение функциональной активности слюнных желез (сиалометрия -  $3,08 \pm 0,17$  мл за 10 минут) в отличие от нормативных показателей.

На ортопантомосиалограмме в этой стадии на фоне паренхимы слюнных желез прослеживалось небольшое количество мелких округлых полостей с ровными и четкими контурами, диаметром около 1 мм. Протоки I, II, III, IV, V порядков хорошо контрастировались, некоторые протоки IV и V порядков заканчивались булавовидными расширениями с ровными и четкими контурами в диаметре до 1 мм.

У пациентов с хроническим паренхиматозным сиалоаденитом в начальной стадии заболевания при молекулярно-генетическом исследовании методом полимеразной цепной реакции крови и слюны не идентифицирована ДНК – цитомегаловируса, не выявлены

иммуноглобулины классов IgG и IgM к цитомегаловирусу иммуноферментным методом.

3.1.2 Результаты диагностики пациентов с хроническим рецидивирующим паренхиматозным сиалоаденитом в стадии выраженных клинических признаков.

Из всех обратившихся к нам пациентов у 87 человек выявлены паренхиматозные сиалоадениты в стадии выраженных клинических признаков. У 96,6% больных воспалительный процесс протекал в околоушной слюнной железе, у 3,4% – в поднижнечелюстной слюнной железе, у 11 пациентов выявлено двустороннее поражение слюнных желез. Пациенты предъявляли жалобы на частое, практически постоянное, чувство тяжести в области пораженной железы, периодически появляющиеся боли, которые усиливались после пребывания на холоде. Так же пациенты жаловались на появляющуюся сухость в полости рта, наличие вязкой слюны.

При внешнем осмотре выявлялась асимметрия лица за счет незначительной припухлости в области, пораженной слюнной железы. При пальпации железа была увеличена в размерах, эластической консистенции, слегка болезненная. Кожный покров над железой не изменен. Слизистая оболочка полости рта бледно – розового цвета, без видимых патологических признаков, увлажнена слегка пенистой слюной. Из устья выводного протока воспаленной железы истекал вязкий секрет с наличием слизистых комочков или хлопьев гноя.

Распространенность кариеса зубов среди обследованных пациентов составила 100%, при интенсивности поражения зубов кариесом КПУ –  $12,84 \pm 0,58$ . Высокие показатели «К» ( $5,56 \pm 0,45$ ) и «У» ( $5,19 \pm 0,39$ ), на фоне невысоких цифр показателя «П» ( $2,09 \pm 0,19$ ), достоверно отличаются от показателей здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ) (рис.3).



Рис. 3 Интенсивность кариеса у пациентов с хроническим рецидивирующим паренхиматозным сиалоаденитом в стадии выраженных клинических признаков.

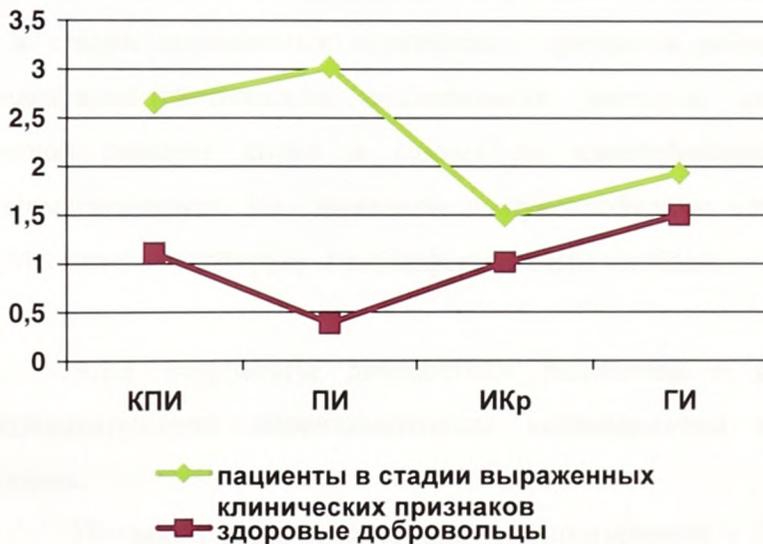


Рис. 4 Показатели индексной оценки заболеваний пародонта у пациентов с хроническим рецидивирующим паренхиматозным сиалоаденитом в стадии выраженных клинических признаков.

КПИ -  $2,65 \pm 0,12$ , ПИ -  $3,02 \pm 0,11$ , ИК<sub>p</sub> -  $1,49 \pm 0,02$ . Гигиена полости рта неудовлетворительная. ГИ -  $1,93 \pm 0,05$  (рис.4). Полученные результаты достоверно отличаются от аналогичных показателей группы здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ).

У всех больных выявлялись признаки поражения пародонта: у 59 пациентов – пародонтит легкой степени тяжести, у 23 – пародонтит средней степени тяжести, у 5 – пародонтит тяжелой степени.

Отмечено снижение функциональной активности слюнных желез ( $2,15 \pm 0,13$  мл за 10 минут). Результаты достоверно отличаются от нормативных ( $p < 0,05$ ).

На ортопантомограмме у этих пациентов паренхима не определялась, в ее области отмечалось большое количество округлых полостей с ровными и четкими контурами от 1 мм до 3 мм в диаметре. Протоки II, III, IV, V порядков не визуализировались.

У пациентов с хроническим паренхиматозным сиалоаденитом в в стадии выраженных клинических признаков заболевания при молекулярно-генетическом исследовании методом полимеразной цепной реакции крови и слюны не идентифицирована ДНК – цитомегаловируса. Не выявлены иммуноглобулины классов IgG и IgM к цитомегаловирусу иммуноферментным методом.

3.1.3 Результаты диагностики пациентов с хроническим рецидивирующим паренхиматозным сиалоаденитом в позднюю стадию.

Поздняя стадия заболевания диагностирована у 2 пациентов. Они предъявляли жалобы на часто возникающую сухость в полости рта, вязкую, с неприятным запахом слюну, периодические боли в области, пораженной околоушной слюнных желез. Пациенты практически постоянно держали область околоушной слюнной

железы прикрытой, кроме того, они отмечали обострения воспалительного процесса до 6 раз в год.

При осмотре обращала на себя внимание асимметрия лица за счет двустороннего увеличения околоушной слюнной железы. Кожа над железой – дряблая, при пальпации определялась увеличенная, тестоватой консистенции, безболезненная околоушная слюнная железа. Слизистая оболочка полости рта бледно – розового цвета, без видимых патологических изменений. Из стенового протока истекал слизисто – гнойный секрет. Лимфатические узлы до 1 см в диаметре, округлой формы, подвижны, слегка болезненны. Гигиеническое состояние полости рта – неудовлетворительное (ГИ- $2,2 \pm 0,03$ ). КПУ- $18,35 \pm 0,33$ . У этих пациентов выявили генерализованный пародонтит средней и тяжелой степени тяжести.

На ортопантомограмме было видно большое количество полостей диаметром до 4 мм округлой формы с четкими контурами. Протоки I, II, III, IV, V порядков не выявлялись. Главный выводной проток был незначительно расширен. Функциональная способность слюнных желез значительно снижена, о чем свидетельствовали данные сиалометрии - 2,8 мл за 10 минут.

У пациентов с хроническим паренхиматозным сиалоаденитом в поздней стадии заболевания при молекулярно-генетическом исследовании методом полимеразной цепной реакции крови и слюны не идентифицирована ДНК – цитомегаловируса, не выявлены иммуноглобулины классов IgG и IgM к цитомегаловирусу иммуноферментным методом.

Таким образом, у пациентов с хроническим паренхиматозным сиалоаденитом, чаще встречается одностороннее поражение слюнных желез, двустороннее поражение отмечено лишь в 12,5%. Чаще процесс протекает в околоушной слюнной железе (96,7%), реже - поднижнечелюстной слюнной железе (3,3%).

У пациентов с хроническим паренхиматозным сиалоаденитом во всех стадиях болезни при молекулярно-генетическом исследовании методом полимеразной цепной реакции крови и слюны не идентифицирована ДНК – цитомегаловируса, не были выявлены иммуноглобулины классов IgG и IgM к цитомегаловирусу иммуноферментным методом.

3.1.4 Результаты лечения пациентов с хроническим рецидивирующим паренхиматозным сиалоаденитом.

Лечение при хронических рецидивирующих паренхиматозных сиалоаденитах в первую очередь направленно на снятие воспаления в области, пораженной слюнной железой, уменьшение её размеров, снижение частоты обострений. Всем пациентам в период обострения назначалась антибактериальная терапия (амоксиклав в дозе 150 мг/кг массы четыре раза в день курсом 7 дней), а также антигистаминные препараты (супрастин, тавегил) по 1 таблетке (0,025 г) 3 – 4 раза в день курсом 10 дней. Обязательно в курс лечения входили поливитамины в качестве общеукрепляющих препаратов.

Для нормализации функционального состояния слюнных желез и стихания острых воспалительных явлений выводной проток пораженной железы промывали раствором протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин), а затем растворами антисептиков (0,02% водным раствором хлоргексидина, 0,005% раствором фурацилина)

На область пораженной железы назначали компрессы с 30% раствором диметилсульфоксида (ДМСО), который улучшает микроциркуляцию в тканях, оказывает анальгезирующее, противовоспалительное, противоотечное действие. После стихания воспалительных явлений всем пациентам рекомендовали проведение

профессиональной гигиены полости рта и санации полости рта с целью устранения очагов хронической инфекции.

Для улучшения трофики и обменных процессов, а также с целью рассасывания воспалительных инфильтратов пациентам назначали электрофорез с 3% раствором калия йода. Пациентам рекомендовали слюнотимулирующую диету: чай с лимоном, клюквенный или брусничный морс, фруктовые соки. Больные находились на диспансерном наблюдении в зависимости от стадии заболевания.

Сравнивая показатели гигиенического индекса пациентов во всех стадиях заболевания до и после лечения можно отметить, что уровень гигиены улучшился, что может быть связано с проведенной профессиональной гигиеной полости рта и улучшением самоочищения полости рта (таб. 2), однако, эти отличия не достоверны.

Таблица 2

Показатели гигиенического индекса и сиалометрии у пациентов с хроническим паренхиматозным сиалоаденитом до и после лечения в зависимости от стадии заболевания

Показатели	Начальная стадия		Стадия клинически выраженных проявлений	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гигиенический индекс	1,83±0,08	1,55±0,27	1,93±0,05	1,67±0,19
Сиалометрия (мл за 10мин.)	3,08±0,17	3,87±0,21*	2,15±0,13	3,1±0,17*

\* - достоверность отличий показателей до и после лечения при  $p < 0,05$ .

Показатели сиалометрии до и после лечения достоверно отличались во всех стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ). Количество выделяемой слюны после лечения увеличивалось, что свидетельствовало о нормализации функционального состояния слюнных желез.

### **3.2. Результаты диагностики и лечения хронического рецидивирующего интерстициального сиалоаденита.**

3.2.1 Результаты диагностики пациентов с хроническим рецидивирующим интерстициальным сиалоаденитом в начальной стадии.

В центре неопухолевых заболеваний слюнных желез под наблюдением находилось 65 человек, страдающих хроническим интерстициальным сиалоаденитом (8 мужчин и 57 женщин). Из них у 19 пациентов были выявлены признаки начальной стадии заболевания. Во всех случаях воспалительный процесс протекал в околоушной слюнной железе. Эти пациенты отмечают одно, реже – два обострения заболевания в год.

При осмотре можно отметить незначительную асимметрию лица за счет припухлости в области пораженной железы (в 52,3% с двух сторон). Кожный покров над железой не изменен, легко собирается в складку. При пальпации определяется слегка увеличенная железа, безболезненная, мягко – эластической консистенции, подвижная, с ровной поверхностью. Слизистая оболочка полости рта бледно – розового цвета, без видимых патологических изменений. Из устья выводного протока выделяется прозрачная слюна, её вязкость не изменена.

Распространенность кариеса зубов среди обследованных пациентов составила 100%, при интенсивности поражения зубов

кариесом КПУ –  $11,33 \pm 2,42$ . Высокие показатели «К» ( $6,64 \pm 1,93$ ) и «У» ( $2,81 \pm 0,60$ ), на фоне невысоких цифр показателя «П» ( $2,33 \pm 0,60$ ), достоверно отличаются от показателей здоровых добровольцев (рис.5).



Рис. 5 Интенсивность кариеса у пациентов с хроническим рецидивирующим интерстициальным сиалоаденитом в начальной стадии.



Рис. 6 Показатели индексной оценки заболеваний пародонта у пациентов с хроническим рецидивирующим интерстициальным сиалоаденитом в начальной стадии.

Состояние тканей пародонта оценивали на основании индексов КПИ, ИКр и ПИ, гигиеническое состояние полости рта – с помощью

индекса Green-Vermillion. КПИ -  $1,94 \pm 0,19$  достоверно выше показателей индекса КПИ группы здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ), ПИ -  $2,97 \pm 0,18$ . Индекс ИК<sub>р</sub> -  $1,21 \pm 0,07$  так же достоверно отличается от значений этого индекса у здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ). Гигиена полости рта неудовлетворительная. GI -  $1,87 \pm 0,02$  у пациентов с хроническим рецидивирующим интерстициальным сиалоаденитом в начальной стадии имеет достоверное отличие  $p < 0,05$  от GI у здоровых добровольцев (рис.6).

У всех больных выявлялись признаки поражения пародонта: у 36,96% – легкой, у 47,83% – средней, у 15,21% – тяжелой степени.

При сиалометрии выявлено незначительное снижение количества смешанной слюны ( $3,61 \pm 0,19$  мл за 10 минут).

На ортопантомосиалограммах паренхима железы хорошо выражена, определяется незначительное сужение протоков I, II, III, IV, V порядков у 58% пациентов, сужение главного выводного протока – у 70 % пациентов.

У пациентов с хроническим интерстициальным сиалоаденитом в начальной стадии заболевания при молекулярно-генетическом исследовании методом полимеразной цепной реакции крови и слюны не идентифицирована ДНК – цитомегаловируса. Не выявлены иммуноглобулины классов IgG и IgM к цитомегаловирусу иммуноферментным методом.

3.2.2 Результаты диагностики пациентов с хроническим рецидивирующим интерстициальным сиалоаденитом в стадии выраженных клинических признаков.

Хронический интерстициальный сиалоаденит в стадии выраженных клинических признаков диагностирован у 46 пациентов. В 43 случаях воспалительный процесс развивался в околоушных железах и в 3 случаях – в поднижнечелюстных слюнных железах. Все

больные жаловались на припухлость в области пораженной железы, и отмечали наличие 3 - 4 обострений в год.

При внешнем осмотре отмечалась асимметрия лица за счет увеличения пораженной железы (в 53% случаев двустороннего). Кожный покров над железой не изменен, легко собирается в складку. При пальпации слюнная железа безболезненная, подвижная, поверхность ровная, гладкая. Слизистая оболочка полости рта бледно – розового цвета, без видимых патологических изменений. Вязкость слюны не изменена. Распространенность кариеса зубов среди обследованных пациентов составила 100%, при интенсивности поражения зубов кариесом КПУ –  $13,59 \pm 0,53$ . Высокие показатели «К» ( $5,41 \pm 0,65$ ) и «У» ( $6,36 \pm 0,53$ ), на фоне невысоких цифр показателя «П» ( $1,82 \pm 0,20$ ), достоверно отличаются от показателей здоровых добровольцев (рис.7).



Рис. 7 Интенсивность кариеса у пациентов с хроническим рецидивирующим интерстициальным сиаденоитом в стадии выраженных клинических признаков.



Рис. 8 Показатели индексной оценки заболеваний пародонта у пациентов с хроническим рецидивирующим интерстициальным сиалоаденитом в стадии выраженных клинических признаков.

КПИ -  $3,09 \pm 0,12$ , ПИ -  $3,62 \pm 0,15$ , ИК<sub>р</sub> -  $1,40 \pm 0,03$ . Гигиена полости рта неудовлетворительная. ГИ -  $1,98 \pm 0,04$  (рис.8). Полученные результаты достоверно отличаются от аналогичных показателей группы здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ).

У всех пациентов выявлены признаки поражения пародонта: у 21 пациента пародонтит легкой степени тяжести, у 17 – пародонтит средней степени тяжести, у 8 – пародонтит тяжелой степени.

При сиалометрии выявлено снижение количества смешанной слюны ( $2,42 \pm 0,17$  мл за 10 минут), что достоверно ниже показателей сиалометрии здоровых добровольцев -  $5,02 \pm 0,09$  мл за 10 минут ( $p < 0,05$ ).

На ортопантомосиалограмме: неравномерное ослабление тени железы. Выводные протоки желез с четкими и ровными контурами, сужены во всех случаях. Главный выводной проток сужен у 78% пациентов.

Таким образом, у пациентов с хроническим интерстициальным сиалоаденитом в 52,3% случаев выявлено двустороннее поражение околоушной или поднижнечелюстной слюнной железы.

У пациентов с хроническим интерстициальным сиалоаденитом в стадии выраженных клинических признаков заболевания при молекулярно-генетическом исследовании методом полимеразной цепной реакции крови и слюны неидентифицирована ДНК – цитомегаловируса, не выявлены иммуноглобулины классов IgG и IgM к цитомегаловирусу иммуноферментным методом.

3.2.3 Результаты лечения пациентов с хроническим рецидивирующим интерстициальным сиалоаденитом.

Основными целями при лечении хронических рецидивирующих сиалоаденитов были: улучшение функции слюнных желез, предупреждение повторного обострения заболевания, улучшение трофики железистой ткани, приостановка склерозирования стромы.

Всем пациентам в первую очередь было рекомендовано проведение профессиональной гигиены полости рта и санации полости рта с целью устранения очагов хронической инфекции. Для воздействия на область пораженных слюнных желез мы назначали всем пациентам нанесение на кожу в области увеличенных слюнных желез мази «Тизоль с йодом» 2 раза в день в течении двух недель. Слизистую оболочку полости рта обрабатывали антисептическим раствором «Малавит», после каждого приема пищи. Пациентам также рекомендовали слюностимулирующую диету. Эти больные также находились на диспансерном наблюдении.

Сравнивая показатели гигиенического индекса пациентов с хроническим рецидивирующим интерстициальным сиалоаденитом до и после лечения (таб. 3) можно отметить, что уровень гигиены во всех

стадиях заболевания улучшился, но достоверных отличий мы не получили.

Таблица 3

Показатели гигиенического индекса и сиалометрии у пациентов с хроническим рецидивирующим интерстициальным сиалоаденитом до и после лечения в зависимости от стадии заболевания

Показатели	Начальная стадия		Стадия клинически выраженных проявлений	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гигиенический индекс	1,87±0,02	1,58±0,23	1,98±0,04	1,71±0,18
Сиалометрия мл за 10 мин.	3,61±0,19	4,06±0,21	2,42±0,17	3,04±0,16*

Примечание: \*-достоверность отличий до и после лечения при  $p < 0,05$

Показатели сиалометрии до и после лечения достоверно отличались у пациентов с хроническим интерстициальным сиалоаденитом в стадии выраженных клинических признаков заболевания. Количество выделяемой слюны после лечения увеличивалось, что свидетельствовало о нормализации функционального состояния слюнных желез.

**Резюме.** По результатам клинического и рентгенологического обследования сформированы две группы пациентов. Пациенты первой группы отмечали в анамнезе 2 – 6 обострений заболевания в год, чаще одностороннее поражение слюнной железы, сухость в полости рта. При обследовании пациентов выявлялось чаще одностороннее увеличение слюнных желез (87,5%), снижение их функции, на

рентгенограммах на фоне паренхимы определялись округлые полости с четкими контурами.

Пациенты второй группы отмечали в анамнезе обострения заболевания 1-4 раза в год, сухость в полости рта. Одностороннее увеличение слюнных желез выявлялось в 47,7% случаях. Также при обследовании пациентов этой группы выявили снижение функциональной активности слюнных желез. На рентгенограммах определялось сужение выводных протоков.

На втором этапе обследования всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови и слюны и метод иммуноферментного анализа. Мы можем отметить, что у пациентов с хроническими паренхиматозными сиалоаденитами цитомегаловирусная инфекция не была выявлена ни в одном случае.

Среди пациентов с хроническими интерстициальными сиалоаденитами в 33% случаях выявлено инфицирование цитомегаловирусом. Эти пациенты были выделены нами в отдельную группу. На следующем этапе обследования пациентам, инфицированным цитомегаловирусом, проводилось иммунологическое исследование.

## Глава 4. Результаты клинико-лабораторной диагностики и лечения хронических рецидивирующих сиалоаденитов, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

### 4.1 Клинико-иммунологические особенности больных с манифестной формой хронических рецидивирующих сиалоаденитов ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

За период с 1998 г. по 2005 г. нами сформирована диспансерная группа из 32 больных интерстициальными сиалоаденитами. Женщины составили 65,6% от числа обследованных, мужчины – 34,4%. Средний возраст пациентов, вошедших в эту группу, составил  $49,2 \pm 2,6$  лет (таб. 4).

Таблица 4

Распределение обследованных пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, по полу и возрасту, %.

Пол	Возрастные интервалы			
	20-29	30-39	40-49	50-59
Женский n =21	9,5	23,8	38	28,5
Мужской n =11	9	18,1	36,3	36,3
Всего n =32	9,4	21,8	37,5	31,2

Наиболее характерным возрастным интервалом для развития заболевания был период от 40 до 49 лет (37,5%). В большей степени это относилось к женщинам, тогда как для мужчин этот интервал был

более широким и захватывал в равной степени период с 40 до 49 лет и с 50 до 59 лет.

Все пациенты 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 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, наличие большого количества морщин (признаки преждевременного старения), красная кайма губ сухая, на ней видны трещины, заеды в углах рта (81,2% пациентов).

Асимметрия лица за счет двустороннего увеличения слюнных желез. У 59,4% пациентов были поражены околоушные слюнные железы, у 25% – поднижнечелюстные, у 15,6% в процесс были вовлечены как околоушные, так и поднижнечелюстные слюнные железы.

Сравнивая результаты обследования пациентов с хроническим паренхиматозным сиалоаденитом, с хроническим интерстициальным сиалоаденитом и с хроническим сиалоаденитом, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией, можно отметить, что среди пациентов с хроническим паренхиматозным сиалоаденитом двустороннее поражение слюнных желез встречается в 12,5% случаях. Среди пациентов с хроническим интерстициальным сиалоаденитом

двустороннее поражение слюнных желез встречается в 52,3% случаев. У пациентов с хроническим сиалоаденитом, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией, достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) встречается двустороннее поражение слюнных желез, которое выявлено в 100% (рис.9).

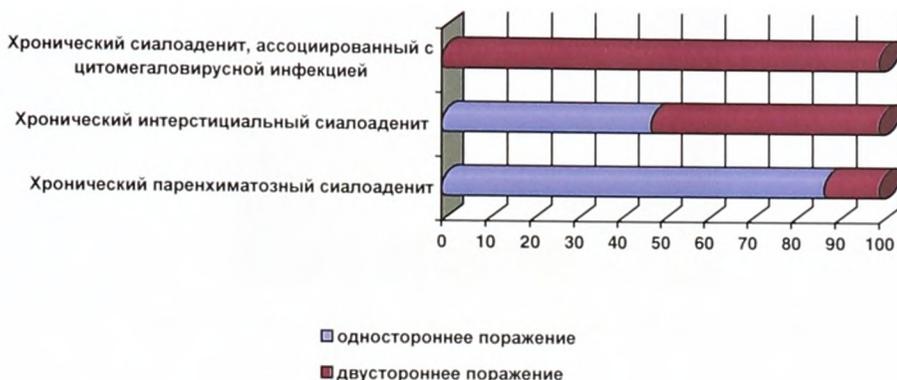


Рис.9 Частота встречаемости одно- или двустороннего поражения слюнных желез при различных формах хронического сиалоаденита

При пальпации слюнная железа, как правило, была безболезненна, увеличена в размерах, плотной консистенции с бугристой поверхностью, подвижна. Из протоков выделялось небольшое количество вязкой слюны.

Слизистая оболочка полости рта бледно – розового цвета, незначительно увлажнена, легко ранима. На слизистой щек у 12,5% больных имеются участки гиперкератоза (белесоватые очаги неравномерного помутнения, не выступающие над уровнем окружающих участков и не поддающиеся соскабливанию). Признаки плоской лейкоплакии наблюдаются у 75% пациентов. Часто обращал

на себя внимание складчатый язык с повышенным ороговением сосочков (71,9% пациентов) (рис.10).

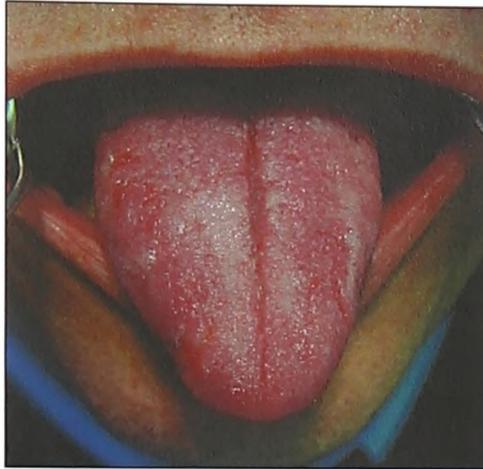


Рис. 10 Язык при цитомегаловирусной инфекции

Распространенность кариеса зубов среди обследованных пациентов составила 100%, при интенсивности поражения зубов кариесом КПУ –  $14,62 \pm 0,79$ . Можно отметить 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» ( $0,67 \pm 0,16$ ) и «У» ( $2,24 \pm 0,16$ ) имеют минимальные значения (рис.11).

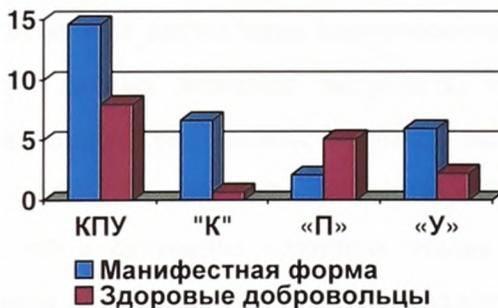


Рис. 11 Интенсивность кариеса у пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией.

Состояние тканей пародонта оценивали на основании индексов КПИ, ИК<sub>р</sub> и ПИ, гигиеническое состояние полости рта – с помощью индекса Green-Vermillion. КПИ -  $3,20 \pm 0,14$  достоверно выше показателей КПИ -  $1,11 \pm 0,14$  группы здоровых добровольцев ( $p < 0,01$ ). ПИ -  $4,11 \pm 0,25$  и ИК<sub>р</sub> -  $1,50 \pm 0,02$  так же достоверно отличается от значений этих индексов у здоровых добровольцев (ПИ -  $0,38 \pm 0,13$ , ИК<sub>р</sub> -  $1,01 \pm 0,05$ ) ( $p < 0,001$ ). Гигиена полости рта неудовлетворительная. ГИ -  $2,33 \pm 0,06$  достоверно отличается от ГИ здоровых пациентов ( $1,5 \pm 0,08$ )  $p < 0,01$  (рис.12).

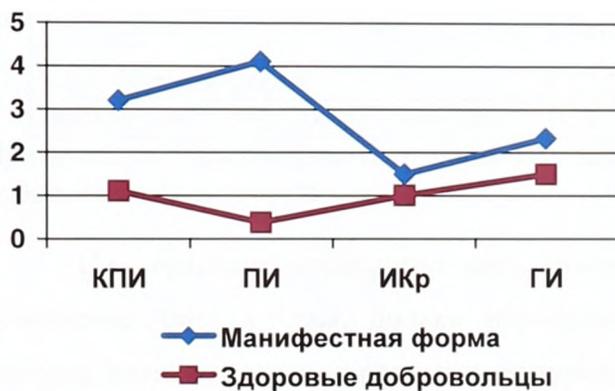


Рис. 12 Показатели индексной оценки заболеваний пародонта у пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией.

Анализ полученных результатов клинического обследования и рентгенологических данных позволил заключить, что хронический генерализованный пародонтит легкой степени выявлен в 12,5% случаев, средней – в 59,37%, тяжелой – в 28,13% (таб.5).

Функциональное состояние слюнных желез у пациентов с манифестной формой цитомегаловирусных сиалоаденитов достоверно снижено по сравнению со здоровыми добровольцами. Показатели сиалометрии у пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией равны

2,48±0,52 мл смешанной слюны за 10 минут, в отличии от группы здоровых добровольцев, у которых показатели сиалометрии равны 5,02±0,09 мл смешанной слюны за 10 минут( $p<0,01$ ).

Таблица 5

Частота встречаемости различных форм хронического генерализованного пародонтита у пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, %

Группы пациентов	Степень тяжести пародонтита, %		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
манифестная форма	12,5*	59,37	28,13*
показатели здоровых добровольцев	88	12	0

Примечание: \*-достоверность отличий от показателей здоровых добровольцев при  $p<0,05$

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.

Клинический пример.

*Пациент П. 50 лет.* Диагноз при обращении: хронический пародит. Диагноз заключительный: двухсторонний интерстициальный сиалоаденит, стадия клинически выраженных признаков; вторичная иммунная недостаточность в клеточном звене иммунитета, ассоциированная с персистирующей цитомегаловирусной инфекцией.

Впервые отметил появление небольшой болезненности и припухлости в области околоушных желез и сухость в полости рта в 1995 году, к врачу не обращался. В период с 2000 по 2002 годы отмечает ухудшение общего состояния, появление слабости, быстрой утомляемости, 4 – 5 раз в год отмечает простудные заболевания. В

1996 и 2000 годах - двустороннее воспаление легких, в 1999 году был поставлен диагноз хронический панкреатит.

При осмотре: кожный покров сухой, большое количество морщин, на красной кайме губ трещины, в углах рта заеды. Асимметрия лица за счет двухстороннего увеличения околоушных слюнных желез (рис. 13). Из протоков выделяется небольшое количество пенистой слюны. Сиалометрия – 2,3 мл за 10 мин.



Рис. 13. Внешний вид пациента с манифестной формой ЦМВ-инфекции.

Зубная формула:

О	О	К	П	П	П	П	К	О	О						
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

---

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	
О	О	П													П	О

КПУ – 16,0                      Г.И. – 2,8

Имеются признаки пародонтита средней степени тяжести.

Пациенту проведена сиалогграфия околоушных слюнных желез, на которой отмечено значительное сужение протоков всех порядков.

При комплексном молекулярно-генетическом исследовании ДНК-ЦМВ методом ПЦР крови и слюны, и специфических IgG к ЦМВ методом ИФА в АМЦ «Семья и здоровое поколение» выявлены:

CMV IgG – 1/25600

CMV IgM – отрицательный

Методом ПЦР крови CMV +

ПЦР слюны CMV +

В иммунограмме: лимфопения за счет  $CD_3$  -  $1,08 \times 10^9$ /л и  $CD_{20}$  -  $0,19 \times 10^9$ /л, снижения активности  $CD_4$  -  $0,68 \times 10^9$ /л, на фоне активации  $CD_8$  -  $0,9 \times 10^9$ /л и снижения активности фагоцитоза (72,9%).

*Лечение:* Зовиракс по 0,2 гр. 5 раз в сутки в течение 10 дней.

Лейкинферон 10000 Ед внутримышечно по схеме 1,3,5,7,9,11,15 день.

Имудон по 6 таблеток в сутки в течение 10 дней.

На область слюнных желез «Тизоль с йодом» 2 раза в день.

Профессиональная гигиена полости рта.

Санация полости рта.

Лабораторные данные от 08.04.2006г.

$CD_3$   $1,46 \times 10^9$ /л ( 71% )

$CD_{20}$   $0,28 \times 10^9$ /л (12,4% )

$CD_4$   $0,91 \times 10^9$ /л ( 41% )

$CD_8$   $0,57 \times 10^9$ /л ( 32,2% )

А.Ф. 88,2%

Пациент находится на диспансерном учете, наблюдается 2 раза в год. Отмечает улучшение самочувствия, повышение работоспособности. За период с 2002 по 2007 обострений не отмечает.

Таким образом, оценив данные клинического осмотра и лабораторные исследования, можно заключить:

- Средний возраст пациентов этой группы составляет  $49,2 \pm 2,6$ ;
- Основные жалобы больные предъявляют на сухость полости рта, двустороннее увеличение слюнных желез;

- В анамнезе отмечают частые простудные заболевания, пневмонии, панкреатиты;
- На СОПР в 75% выявляется плоская лейкоплакия;
- Неудовлетворительная гигиена полости рта на фоне высокой интенсивности и распространенности кариеса;
- При 100%-ой распространенности заболеваний пародонта наиболее часто встречается пародонтит средней степени тяжести.

#### **4.2. Клинико-иммунологические особенности больных с субклинической формой хронических рецидивирующих сиалоаденитов ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией**

В период с 2000 г. по 2005 г. на базе академического медицинского центра «Семья и здоровое поколение» была сформирована диспансерная группа из 30 пациентов с диагнозом ЦМВ - инфекция. Женщины составили 66,7% от числа обследованных, мужчины – 33,3% Средний возраст пациентов этой группы составил  $30,2 \pm 4,4$  лет (таб. 6).

Пациенты обратились в центр с целью обследования, не предъявляли жалоб со стороны слюнных желез и полости рта. Пациенты отмечали головные боли, быструю утомляемость, вялость, сонливость в 70% случаев, 86,6% - частые простудные заболевания (4 – 5 раз в год).

Таблица 6

Распределение обследованных пациентов субклинической формой поражения слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, по полу и возрасту, %

Пол	Возрастные интервалы			
	20-29	30-39	40-49	50-59
Женский n =20	30	45	20	5
Мужской n =10	30	40	20	10
Всего n =30	30	43,3	20	6,7

Наиболее характерным возрастным интервалом для развития заболевания был период от 30 до 39 лет.

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 повышениям температуры тела. Учитывая тропность ЦМВ к слизистой оболочке и тканям слюнных желез, мы провели обследование этих пациентов по той же схеме, что и пациентов с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом.

При внешнем осмотре у всех пациентов увеличения слюнных желез не обнаружено. При пальпации железы мягкоэластической консистенции, безболезненны, из протоков выделяется прозрачный пенистый секрет. У 70% пациентов обращает на себя внимание сухость кожного покрова и заеды в углах рта. 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 (белесоватые очаги неравномерного помутнения, не выступающие над уровнем окружающих участков и не поддающиеся соскабливанию) (рис.14). Повышенное ороговение сосочков языка выявлено в 26,6% случаев.

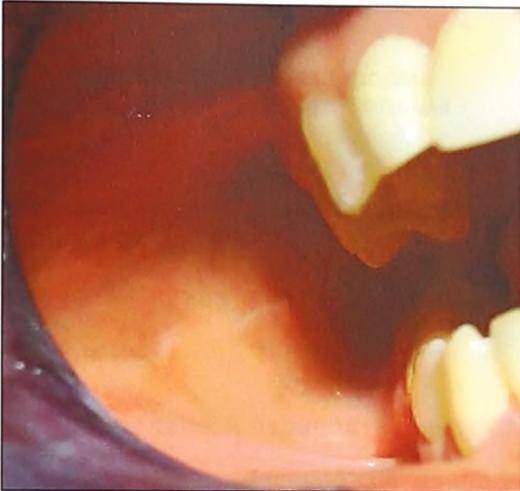


Рис.14. Гиперкератоз на слизистой оболочке щеки.

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 3 раза выше аналогичных показателей у пациентов манифестной формой заболевания. Однако, показатель «К» у пациентов с субклинической формой заболевания значительно выше этого показателя в группе здоровых добровольцев (рис.15).



Рис. 15 Интенсивность кариеса у пациентов с субклинической формой поражения слюнных желез, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией.

Состояние тканей пародонта оценивали на основании индексов КПИ, ИКр и ПИ, гигиеническое состояние полости рта – с помощью индекса Green-Vermillion. КПИ -  $2,62 \pm 0,10$ , ПИ -  $2,98 \pm 0,14$ , ИК<sub>р</sub> -  $1,38 \pm 0,03$ . Гигиена полости рта неудовлетворительная. ГИ -  $2,02 \pm 0,04$  (рис.16).

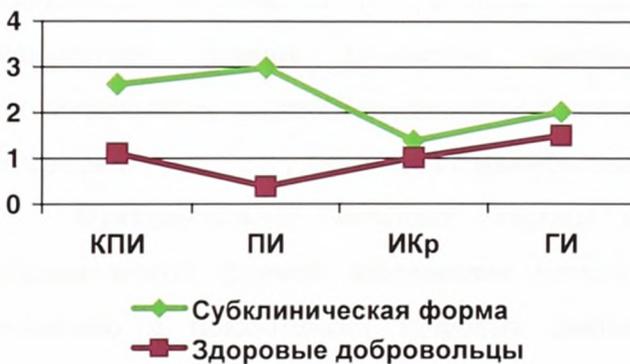


Рис. 16 Показатели индексной оценки заболеваний пародонта у пациентов с субклинической формой поражения слюнных желез, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией.

Анализ полученных результатов клинического обследования и рентгенологических данных позволил заключить, что хронический генерализованный пародонтит легкой степени у пациентов с субклинической формой заболевания выявлен в 36,67% случаев, средней – в 56,67%, тяжелой – в 6,66% (таб.7).

Таблица 7

Частота встречаемости различных форм хронического генерализованного пародонтита у пациентов с субклинической формой поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, %

Группы пациентов	Степень тяжести пародонтита		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
субклиническая форма	36,67	56,67	6,66
показатели здоровых добровольцев	88	12	0

Примечание: \*-достоверность отличий от показателей здоровых добровольцев при  $p < 0,05$

Можно отметить, что хронический генерализованный пародонтит легкой степени у пациентов с субклинической формой заболевания встречается в три раза чаще, чем у пациентов манифестной формой поражения слюнных желез (12,5%), ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, а тяжелой в четыре раза реже, чем у пациентов с манифестной формой (28,13%).

Функциональное состояние слюнных желез у пациентов с субклинической формой заболевания незначительно снижено по сравнению с показателями здоровых добровольцев. 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.

Клинический пример.

*Больная К., 35 лет.* Жалоб со стороны органов полости рта и слюнных желез не предъявляет. В анамнезе: в 1997 году перенесла двустороннюю пневмонию. Простудными заболеваниями болеет 2 – 3 раза в год. В течение последних двух лет отмечает повышенную утомляемость, сонливость, практически постоянный субфебрилитет.

При внешнем осмотре изменения конфигурации лица не определяется, обращает на себя внимание сухость кожного покрова, заеды в углах рта. При пальпации слюнные железы безболезненны, мягкоэластической консистенции. Из выводных протоков выделяется прозрачный секрет. Слизистая оболочка полости рта бледно – розового цвета, на слизистой щек в области нижних первых и вторых моляров имеются мутные, беловатые участки гиперкератоза.

Зубная формула:

П П	П П
8 7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8
8 7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8
О П С	П О

Гигиена полости рта удовлетворительная Г.И. – 1,9; КПУ – 9. Имеются признаки хронического пародонтита легкой степени. Сиалометрия – 3,6 мл за 10 минут. Проводилась сиалография околоушной и поднижнечелюстной слюнных желез. На ортопантомосиалограмме протоки четкие и ровные, определяется незначительное сужение протоков всех порядков, главный выводной проток околоушной слюнной железы сужен до 0,8 мм, поднижнечелюстной до 1,8 мм.

При комплексном молекулярно-генетическом исследовании ДНК-ЦМВ методом ПЦР крови и слюны, и специфических IgG к ЦМВ методом ИФА в АМЦ «Семья и здоровое поколение» выявлены:

CMV IgG - 1/ 3200	CMV IgM –
Методом ПЦР крови	CMV - +
ПЦР слюны	CMV - +

На иммунограмме:

Гранулоциты	2,2 x 10 <sup>9</sup> /л (48%)
АФ	98%
CD <sub>3</sub>	1,1 x 10 <sup>9</sup> /л ( 66% )
CD <sub>20</sub>	0,18 x 10 <sup>9</sup> /л ( 9,8% )
CD <sub>4</sub>	0,71 x 10 <sup>9</sup> /л ( 30% )
CD <sub>8</sub>	0,51 x 10 <sup>9</sup> /л ( 27 % )
CD <sub>16/56</sub>	0,57 x 10 <sup>9</sup> /л ( 25 % )

Диагноз: вторичная иммунологическая недостаточность в фагоцитарном звене иммунитета с угнетением обменно – метаболической функции нейтрофилов, возрастанием активности фагоцитоза, ассоциированная с ЦМВ-инфекцией.

*Лечение:* Зовиракс по 0,2 гр. 5 раз в сутки в течение 10 дней.

Лейкинферон 10000 Ед внутримышечно по схеме

1,3,5,7,9,11,15 день.

Имудон по 6 таблеток в сутки в течение 10 дней.

Профессиональная гигиена полости рта.

Санация полости рта.

Пациентка находится на диспансерном учете, наблюдается 2 раза в год. Отмечает улучшение самочувствия, повышение работоспособности.

Таким образом, по данные клинического осмотра и лабораторным исследованиям, можно отметить, для что больных с

субклинической формой поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией характерно:

- Средний возраст пациентов этой группы составил  $30,2 \pm 4,4$  лет;
- Отсутствие жалоб со стороны полости рта;
- В анамнезе: частые простудные заболевания, пневмонии, панкреатиты;
- На СОПР выявляются участки гиперкератоза;
- Неудовлетворительная гигиена полости рта на фоне высокой интенсивности и распространенности кариеса;
- При 100%-ой распространенности заболеваний пародонта наиболее часто встречается пародонтит средней степени тяжести.

#### **4.3. Формирование иммунного ответа при различных формах поражения слюнных желез, ассоциированных с ЦМВ – инфекцией**

Проведено изучение иммунного профиля между группами пациентов, которые сформированы на основании качественного показателя индикации 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 подгруппы 1А и подгруппы 1В показал, что пациенты с

манифестной формой поражения слюнных желез и положительным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны в анамнезе достоверно чаще указывают на наличие простудных заболеваний (71,9%), чем пациенты с манифестной формой поражения слюнных желез и отрицательным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны (18,75%) ( $p < 0,05$ ). Пациенты с манифестной формой поражения слюнных желез и позитивным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны также чаще отмечают перенесенную пневмонию (12,5%), бронхиальную астму (6,25%), ишемическую болезнь сердца (15,6%), чем пациенты с манифестной формой заболевания и отрицательным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны - пневмония (6,25%), бронхиальная астма (3,1%), ишемическая болезнь сердца (6,25%) (таб. 8)

Таблица 8

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез, ассоциированных с индикацией цитомегаловируса в слюне, %

Формы	Подгруппы	Простудные заболевания	Пневмония	Панкреатит	Бронхиальная астма	Ишемическая болезнь	гепатит
Манифестная n = 32	1А n = 25	71,9*	12,5	6,25	6,25	15,6	3,1*
	1В n = 7	18,75	6,25	6,25	3,1	6,25	0
Субклиническая n = 30	2А n = 16	46,6	10	10**	0	0	3,3**
	2В n = 14	40	6,6	0	0	0	0

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

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

Можно отметить, что поражения слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ достоверно чаще встречаются у пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез и позитивным

результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны в отличие от пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез и отрицательным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны ( $p < 0,05$ ). Так трещины и заеды на красной кайме губ среди пациентов подгруппы 1А отмечены в 65,6% случаях, а среди пациентов подгруппы 1В в 15,6%. Плоская лейкоплакия у пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез и положительным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны встречается в 62,5%, что достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) встречаемости плоской лейкоплакии среди пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез и отрицательным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ. Также чаще наблюдается повышенное ороговение сосочков языка у пациентов подгруппы 1А (50%), чем у пациентов подгруппы 1В (21,9%) (таб. 9).

Таблица 9

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 n = 32	1А n = 25	65,6*	0	62,5*	50
	1В n = 7	15,6	12,5	12,5	21,9
Субклиническая n = 30	2А n = 16	40	46,6**	0	13,3
	2В n = 14	30	23,3	0	13,3

Примечание: \* - достоверность отличий между пациентами подгруппы 1А и 1В при  $p < 0,05$ \*\* - достоверность отличий между пациентами подгруппы 2А и 2В при  $p < 0,05$

Анализ результатов обследования слюнных желез показал, что у пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез и слизистой оболочки полости рта и положительным результатом ПЦР

ДНК-ПЦР слюны вовлечение в процесс одновременно околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез (12,5%) встречается в 4 раза чаще, чем у пациентов с отрицательным результатом ПЦР слюны (3,1%) ( $p < 0,05$ ) (таб. 10).

Таблица 10

Частота выявления случаев увеличения слюнных желез у больных с манифестной формой поражения слюнных, ассоциированных с индикацией ДНК цитомегаловируса методом ПЦР в слюне, %

Подгруппы	Околоушные слюнные железы	Поднижнечелюстные слюнные железы	Все группы слюнных желез
1А n = 25	31,25	15,6	12,5*
1В n = 7	28,13	9,4	3,1

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

В таблице 11 показано распределение пациентов в зависимости от результата ПЦР ДНК-ЦМВ слюны и титра IgG к ЦМВ. Можно отметить, что у пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез и положительным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны достоверно чаще наблюдаются более высокие титры IgG к ЦМВ ( $p < 0,05$ ). Тогда как, среди пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез и отрицательным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны достоверно чаще встречаются низкие титры IgG к ЦМВ ( $p < 0,05$ ).

Таблица 11

Частота выявления уровня титров IgG к ЦМВ 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 отличия в клиническом течении между пациентами с манифестной формой заболевания и положительным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны и пациентами с манифестной формой поражения слюнных желез и отрицательным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны сопровождаются некоторыми особенностями формирования иммунного ответа у пациентов, изучаемых подгрупп. Более низкие показатели  $CD_{20}$ -лимфоцитов,  $CD_4$ -хелперных лимфоцитов,  $CD_8$ -цитотоксических лимфоцитов,  $CD_{16/56}$  лимфоцитов с киллерной активностью зарегистрированы у пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез и положительным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны по сравнению с подгруппой пациентов с отрицательным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны. Одновременно с изменениями в клеточном звене иммунитета выявлены более высокие значения показателей Ig A, Ig M, Ig G у пациентов с манифестной формой заболевания и положительным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны по сравнению с пациентами с

манифестной формой поражения слюнных желез и отрицательным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны (таб. 12, рис. 17).

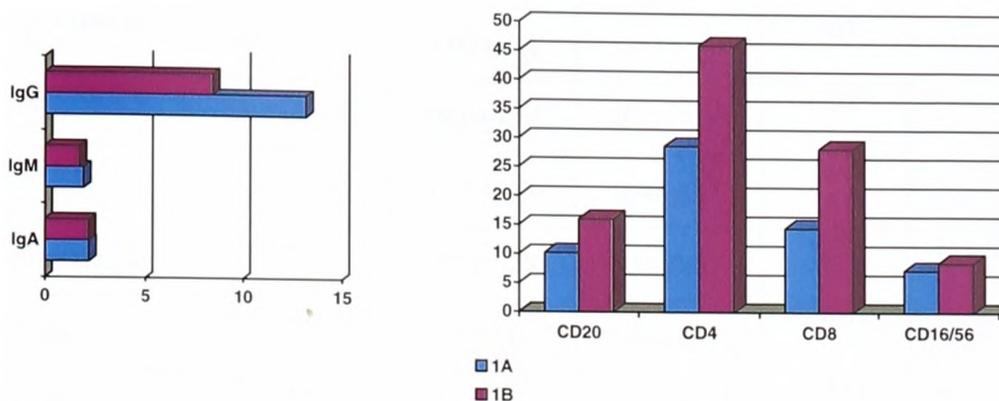


Рис. 17 Иммуный профиль больных с манифестной формой поражения слюнных желез, ассоциированной с индикацией ДНК-ЦМВ в слюне

Таблица 12

Иммуный профиль больных с манифестной формой поражения слюнных желез, ассоциированной с индикацией ДНК-ЦМВ в слюне

Показатели, единицы $\times 10^9$	Показатели группы здоровых добровольцев, n=25	подгруппа 1А n=25	подгруппа 1В n=7	Р
Лейкоциты, абс.	$5,96 \pm 0,11$	$7,6 \pm 1,0$	$5,73 \pm 0,9$	$>0,05$
Лимфоциты, %	$26,3 \pm 0,11$	$32,3 \pm 4,1$	$30,0 \pm 3,2$	$>0,05$
Лимфоциты, абс.	$1,65 \pm 0,005$	$2,15 \pm 0,2^*$	$1,93 \pm 0,34$	$>0,05$
CD3, %	$81,7 \pm 0,1$	$63,5 \pm 1,4^*$	$69,0 \pm 2,6^*$	$>0,05$
CD3, абс.	$1,35 \pm 0,006$	$0,95 \pm 0,2$	$1,33 \pm 0,1$	$>0,05$

CD20, %	11,04±0,18	10,2±1,3	16,0±1,1*	<0,05
CD20, абс	0,18±0,004	0,16±0,01	0,14±0,02	>0,05
Гранулоциты, абс	4,31±0,01	3,02± 1,1	5,45± 1,7	>0,05
Гранулоциты, %	68,2±0,18	59,0±4,0*	48,0±2,3*	<0,05
Моноциты, абс.	0,33±0,01	0,25±0,06	0,44±0,1	>0,05
Моноциты, %	4,98±0,2	4,5±0,28	5,0±0,33	>0,05
CD4, абс	0,88±0,01	0,68±0,04*	0,88±0,02	<0,01
CD4, %	52,9±0,5	28,6±2,2*	46,0±2,57*	<0,05
CD8, абс.	0,40±0,006	0,26±0,02*	0,42±0,1	>0,05
CD8, %	25,2±0,4	14,5±1,4*	28,2±1,6	<0,01
CD4/CD8	2,1±0,02	1,9±0,08*	1,6±0,02*	<0,05
CD16/56, абс	0,22±0,04	0,12±0,05*	0,34±0,12*	<0,05
CD16/56 %	8,4±1,3	7,3±1,2	8,6±1,1	>0,05
НСТ, %	8,2±0,4	14,0±0,3*	10,2±0,1*	<0,05
Активность фагоцитоза	80,1±0,6	73,0±0,1*	74,5±0,6*	<0,05
Фагоцитарное число	4,0±0,01	5,8±0,3*	6,12±0,6*	>0,05
Индекс завершенности фагоцитоза	0,51±0,2	0,49±0,09	0,48±0,06	>0,05
Фагоцитарный индекс	6,3±0,5	7,42±0,5	6,5±0,4	>0,05
Эффективность фагоцитоза	152,3±1,9	138,2±0,7*	141,4±1,6*	>0,05
Ig A, г/л	2,24±0,16	2,17±0,2	2,15±0,8	>0,05
Ig M, г/л	2,02±0,1	1,9±0,2	1,7±0,1*	>0,05
Ig G, г/л	14,4±0,7	13,17±0,6	8,4±0,7*	<0,05

ЦИК, ед.опт.пл.	66,6±1,3	46,6±0,7*	52,8±1,3*	<0,05
СН 50 ед.	52,6±1,7	58,2±1,7*	50,4±1,5	<0,05

Примечание: Р – достоверность отличий между 1 и 2 группами,  
\*- достоверность отличий от здоровых добровольцев при  $p < 0,05$ .

Оценивая состояние иммунного ответа у пациентов с манифестной формой заболевания и положительным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны в сравнение с группой здоровых пациентов, установлено достоверное снижение уровня  $CD_3$  лимфоцитов в относительных значениях,  $CD_4$  лимфоцитов в абсолютных и относительных значениях, цитотоксических  $CD_8$  лимфоцитов в абсолютных и относительных значениях,  $CD_{16/56}$  лимфоцитов в абсолютных значениях (таб. 12, рис. 17).

Оценка состояния фагоцитарного звена иммунитета у пациентов с манифестной формой заболевания и положительным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ относительно группы здоровых добровольцев, показала отметить достоверное снижение относительного числа гранулоцитов, снижением интегрального показателя эффективности фагоцитоза (таб. 12).

Показатели клеточного звена иммунитета у пациентов подгруппы 1В (пациенты с манифестной формой поражения слюнных желез и отрицательным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны) достоверно снижены, по уровню относительного содержания  $CD_3$  лимфоцитов и  $CD_4$  лимфоцитов, на фоне повышения уровня  $CD_{16/56}$  лимфоцитов, в сравнении с группой здоровых добровольцев (таб. 12).

Состояние фагоцитарного звена иммунитета пациентов подгруппы 1В относительно группы здоровых добровольцев, характеризуется достоверным снижением относительного количества

гранулоцитов и интегрального показателя эффективности фагоцитоза (таб. 12).

Сравнительный анализ результатов клинического обследования пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В показал: пациенты с субклинической формой поражения слюнных желез и положительным результатом ПЦР слюны (подгруппа 2А) достоверно чаще указывают на наличие в анамнезе панкреатита и гепатита (табл.8).

Анализ частоты встречаемости изменений на слизистой оболочке полости рта и красной кайме губ у пациентов с субклинической формой поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусом, показал, что участки гиперкератоза на СОПР у пациентов подгруппы 2А встречается достоверно чаще, чем у пациентов подгруппы 2В (таб. 9).

В таблице 11 показано распределение пациентов в зависимости от результата ПЦР слюны и титра IgG к ЦМВ. Можно отметить, что у пациентов с субклинической формой поражения слюнных желез и положительным результатом ПЦР слюны чаще наблюдаются более высокие титры IgG к ЦМВ, чем у пациентов с субклинической формой поражения слюнных желез и отрицательным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны. Титры IgG к ЦМВ более 25600г/л среди пациентов подгруппы 2В не выявлены ( $p < 0,05$ ).

Выявленные нами отличия в клиническом течении между пациентами подгруппы 2А и пациентами подгруппы 2В, сопровождаются некоторыми отличиями в иммунном ответе этих подгрупп. Отмечены более низкие относительные показатели  $CD_{20}$ -лимфоцитов,  $CD_4$ -хелперных лимфоцитов,  $CD_8$ -цитотоксических лимфоцитов,  $CD_{16/56}$  лимфоцитов с киллерной активностью у пациентов подгруппы 2А по сравнению с подгруппой 2В. Одновременно с изменениями в клеточном звене иммунитета

выявлены более высокие значения показателей Ig A, Ig M, Ig G у пациентов с субклинической формой поражения слюнных желез и позитивным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны по сравнению с пациентами субклинической формой поражения слюнных желез и отрицательным результатом ПЦР ДНК-ЦМВ слюны (таб.13, рис. 18).

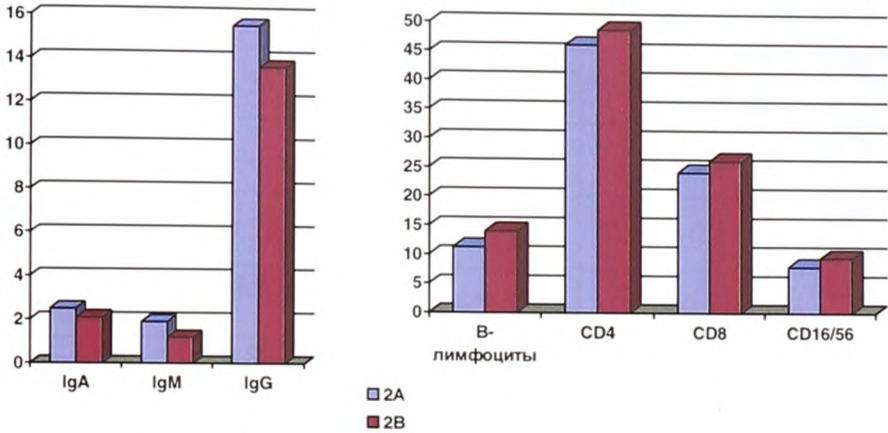


Рис. 18 Иммунный профиль больных с субклинической формой поражения слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с индикацией CMV в слюне

Таблица 13

Иммунный профиль больных с субклинической формой поражения слюнных желез, ассоциированных с индикацией ДНК-ЦМВ методом ПЦР в слюне

Показатели, единицы X 10 <sup>9</sup>	Показатели группы здоровых добровольцев, n=25	подгруппа 2А (ПЦР +) n=14	подгруппа 2В (ПЦР -) n=16	р
Лейкоциты, абс.	5,96±0,11	7,12±0,9	5,97±0,6	>0,05
Лимфоциты, %	26,3±0,11	30,1±0,3*	39,5±0,8*	<0,01

Лимфоциты, абс.	1,65±0,005	1,94±0,3	1,82±0,14	>0,05
CD3, %	81,7±0,1	70,43±0,4*	68,0±0,6*	<0,05
CD3, абс.	1,35±0,006	1,36±0,02	1,53±0,11	>0,05
CD20, %	11,04±0,18	11,3±1,2	14,0±1,1*	>0,05
CD20, абс	0,18±0,004	0,19±0,13	0,17±0,02	>0,05
Гранулоциты, абс	4,31±0,01	3,12± 1,4	4,35± 1,6	>0,05
Гранулоциты, %	68,2±0,18	64,1±2,0*	67,0±2,1	<0,05
Моноциты, абс.	0,33±0,01	0,35±0,6	0,41±0,1	>0,05
Моноциты, %	4,98±0,2	4,67±0,3	5,2±0,2	>0,05
CD4, абс	0,88±0,01	0,79±0,1	0,91±0,16	>0,05
CD4, %	52,9±0,5	46,10±2,4*	48,7±2,2	>0,05
CD8, абс.	0,40±0,006	0,36±0,03	0,44±0,1	>0,05
CD8, %	25,2±0,4	24,2±1,1	26,2±1,3	>0,05
CD4/CD8	2,1±0,02	1,9±0,06*	1,8±0,02*	>0,05
CD16/56, абс	0,22±0,04	0,18±0,08	0,24±0,11	>0,05
CD16/56 %	8,4±1,3	8,0±0,9	8,5±1,2	>0,05
НСТ, %	8,2±0,4	12,9±0,6*	11,0±0,3*	<0,05
Активность фагоцитоза	80,1±0,6	71,3±0,3*	73,2±0,1*	<0,05
Фагоцитарное число	4,0±0,01	4,9±0,5	5,4±0,6*	>0,05
Индекс завершенности фагоцитоза	0,51±0,2	0,50±0,1	0,49±0,19	>0,05
Фагоцитарный индекс	6,3±0,5	6,7±0,2	6,1±0,3	>0,05
Эффективность фагоцитоза	152,3±1,9	140,2±1,1*	144,4±0,6*	<0,05

Ig A, г/л	2,24±0,16	2,2±0,18	2,18±0,2	>0,05
Ig M, г/л	2,02±0,1	1,8±0,3	1,7±0,2	>0,05
Ig G, г/л	14,4±0,7	15,1±0,4	14,6±0,6	>0,05
ЦИК, ед.опт.пл.	66,6±1,3	52,8±0,3*	61,6±0,7*	<0,05
СН 50 ед.	52,6±1,7	57,4±1,5*	53,1±0,9	<0,05

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

\*- достоверность отличий от здоровых добровольцев при  $p < 0,05$ .

Оценивая состояние клеточного звена иммунитета пациентов подгруппы 2А по сравнению с группой здоровых добровольцев, выявило достоверное снижение относительного количества  $CD_3$  лимфоцитов, относительного содержания  $CD_4$  лимфоцитов, цитотоксических  $CD_8$  лимфоцитов и  $CD_{16/56}$  лимфоцитов (таб. 13, рис. 18).

Оценивая состояние фагоцитарного звена иммунитета пациентов подгруппы 2А относительно группы здоровых добровольцев, можно отметить достоверное снижение относительного количества гранулоцитов, снижением уровня активности и эффективности фагоцитоза (таб. 13).

Сравнивая показатели клеточного звена иммунитета пациентов подгруппы 2В с группой здоровых добровольцев, выявило снижение активности  $CD_3$  лимфоцитов (% содержание),  $CD_4$  лимфоцитов (% содержание), на фоне повышения уровня  $CD_8$  и  $CD_{16/56}$  лимфоцитов (таб. 13).

Оценивая состояние фагоцитарного звена иммунитета пациентов подгруппы 2В относительно группы здоровых добровольцев, можно отметить достоверное снижение активности и эффективности фагоцитоза (таб.13).

#### 4.4. Результаты иммунологического обследования пациентов с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

Уточнение типа иммунологических реакций при манифестной форме поражения слюнных желез и слизистой оболочки полости рта у пациентов с индикацией цитомегаловируса методом ПЦР крови по сравнению с группой здоровых добровольцев выявило достоверное снижение относительного количества CD<sub>3</sub> лимфоцитов и относительного количества CD<sub>4</sub> лимфоцитов. Одновременно с этим наблюдается повышение уровня цитотоксических CD<sub>8</sub> лимфоцитов, а так же повышение уровня CD<sub>16/56</sub> лимфоцитов (таб. 14).

Оценивая состояние фагоцитарного звена иммунитета пациентов с манифестной формой заболевания в отличие группы здоровых добровольцев, характеризовалось достоверным снижением относительного количества гранулоцитов, активности фагоцитоза, эффективности фагоцитоза (таб.14).

Таблица 14

Иммунный профиль больных с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

Показатели иммунитета, единицы x 10 <sup>9</sup> /л	Показатели здоровых добровольцев, n=25	Манифестная форма n=32	Субклиническая форма n=30	P
Лейкоциты, абс	5,96±0,11	7,6±1,0	5,75±0,7	>0,05
Лимфоциты, %	26,3±0,11	30,3±5,1	36,0±3,1*	>0,05
Лимфоциты, абс	1,65±0,005	2,0±0,4	2,07±0,1*	>0,05
CD3, %	81,7±0,1	63,3±3,6*	64,6±2,7*	>0,05

CD3, абс.	1,35±0,006	1,33±0,34	1,23±0,08	>0,05
CD20, %	11,04±0,18	10,6±1,8	10,8±1,5	>0,05
CD20, абс	0,18±0,004	0,155±0,05	0,14±0,01	>0,05
Гранулоциты, абс	4,31±0,01	5,45± 0,5	3,57± 0,6	<0,01
Гранулоциты, %	68,2±0,18	48,0±1,6*	59,0±2,2*	<0,001
Моноциты, абс.	0,33±0,01	0,44±0,07	0,25±0,05	<0,05
Моноциты, %	4,98±0,2	5,0±0,11	4,5±0,18	<0,05
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
CD4/CD8	2,1±0,02	1,2±0,05*	3,3±0,28*	<0,001
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
НСТ %	8,2±0,4	13,5±4,9	14,0±6,5	>0,05
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
Индекс завершенности фагоцитоза	0,51±0,2	0,49±0,09	0,56±0,17	>0,05
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
Ig A, г/л	2,24±0,16	2,7±0,5	1,7±0,2*	<0,01
Ig M, г/л	2,02±0,1	1,7±0,2	1,96±0,2	>0,05
Ig G, г/л	14,4±0,7	12,2±0,6	9,21±0,9*	>0,05

ЦИК, ед.опт.пл.	66,6±1,3	51,6±1,4*	66,2±1,9	<0,001
СН 50 ед.	52,6±1,7	54,2±4,1	52,8±1,8	>0,05

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

\*- достоверность отличий от здоровых добровольцев при  $p < 0,05$ .

Состояние иммунного ответа пациентов с субклинической формой заболевания, с индикацией цитомегаловируса методом ПЦР крови по сравнению с группой здоровых добровольцев, отличалось достоверным снижением относительного содержания  $CD_3$  лимфоцитов,  $CD_4$  лимфоцитов,  $CD_8$  лимфоцитов, на фоне повышения уровня относительного содержания  $CD_{16/56}$  лимфоцитов (таб. 14).

Следует отметить, что в фагоцитарном звене иммунитета пациентов с субклинической формой заболевания относительно группы здоровых добровольцев, достоверное снижение относительного количества гранулоцитов сопровождается достоверно более высокими значениями фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, интегральными показателями эффективности фагоцитоза (таб.14).

Проведено сравнение показателей иммунного профиля пациентов с манифестной форме поражения слюнных желез с индикацией цитомегаловируса методом ПЦР крови и пациентов с субклинической формой заболевания. Отмечено достоверное угнетение клеточного иммунитета по уровню Т-хелперных лимфоцитов с активацией цитотоксических  $CD_8$  лимфоцитов, с нарушением индекса иммунной регуляции и повышением уровня натуральных киллеров  $CD_{16/56}$  лимфоцитов (таб. 14, рис. 19).

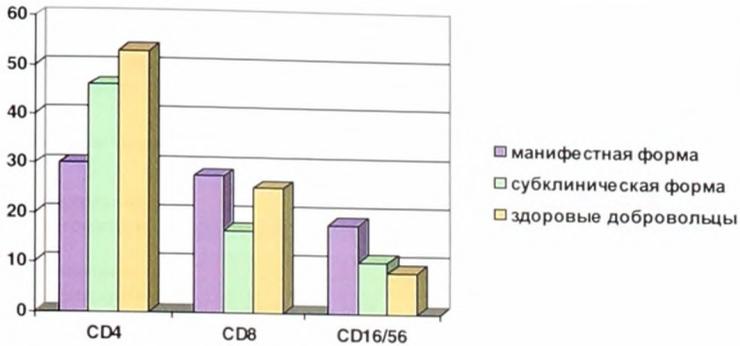


Рис. 19 Иммунный профиль больных с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

При оценке состояния фагоцитарного звена иммунитета у пациентов с субклинической формой ЦМВ-инфекции выявлены (табл.14, рис.20) более высокие показатели относительного уровня гранулоцитов, активности фагоцитоза, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, эффективности фагоцитоза, что свидетельствовало в пользу защитных адаптивных фагоцитарных реакций группы пациентов с субклинической формой ЦМВ-инфекции.

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 обострений заболевания.

Изменение субпопуляционного дисбаланса  $CD_4/CD_8$  проявляется более высокими значениями IgA и IgG у пациентов с манифестной формой ЦМВ-инфекции (таб.14, рис.21).

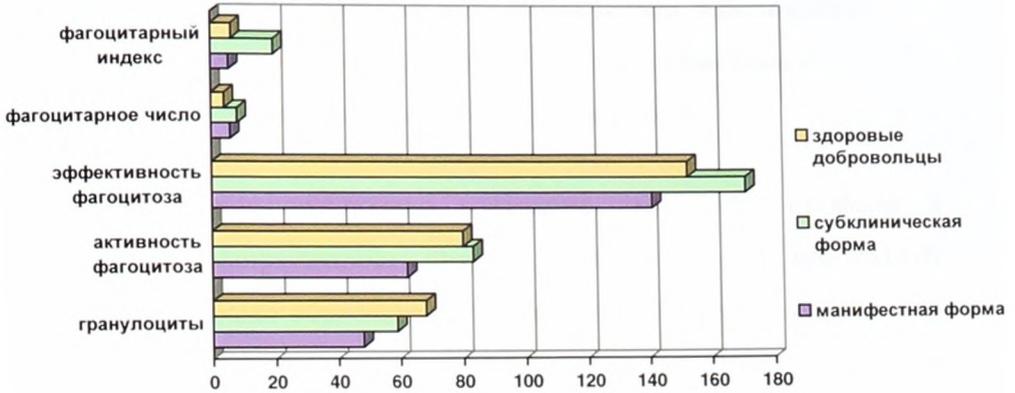


Рис. 20 Иммунный профиль больных с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией.

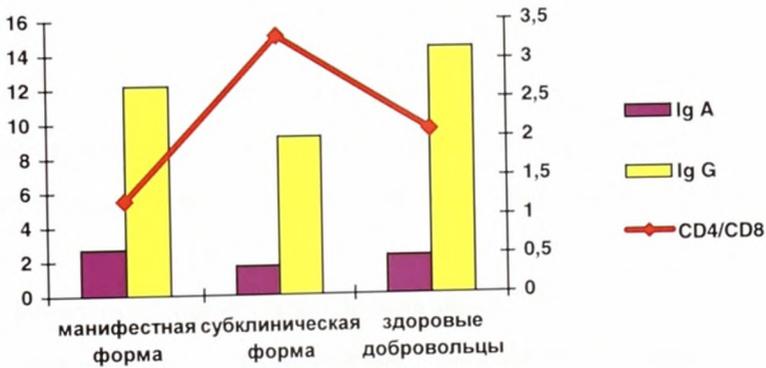


Рис. 21 Иммунный профиль больных с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

#### 4.5 Характеристика адаптивного иммунитета и напряженности специфического гуморального иммунитета у больных с поражением слюнных желез, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией

Нами проанализировано состояние иммунного профиля в зависимости от напряженности продукции антител клеток IgG к ЦМВ в крови. Всего было обследовано 62 пациента, 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 титрами противцитомегаловирусных антител IgG - свыше 25 600. Результаты сравнения данных приведены в таблице 15.

Оценка состояния иммунного ответа пациентов первой группы в сравнении с группой здоровых добровольцев, показало достоверное снижение относительного количества CD<sub>3</sub> и CD<sub>4</sub> лимфоцитов. Одновременно с этим наблюдается повышение уровня цитотоксических CD<sub>8</sub> лимфоцитов, CD<sub>16/56</sub> лимфоцитов (таб.15).

Таблица 15

Иммунный профиль и уровень IgG к ЦМВ у больных с поражением слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
Лейкоциты, абс	5,96 $\pm$ 0,11	9,35 $\pm$ 1,8	5,75 $\pm$ 1,5	7,6 $\pm$ 1,09	>0.05	>0.05	>0.05
Лимфоциты, %	26,3 $\pm$ 0,11	44,0 $\pm$ 1,2*	33,2 $\pm$ 1,3*	30,3 $\pm$ 1,1*	<0,001	>0.05	<0.001
Лимфоциты,	1,65 $\pm$ 0,005	3,38 $\pm$ 0,1*	2,05 $\pm$ 0,3	1,92 $\pm$ 0,3	<0,05	>0.05	<0.05

абс							
CD3, %	81,7±0,1	70,0±1,3*	69,5±1,4*	63,0±2,6*	>0,05	>0,05	>0,05
CD3, абс.	1,35±0,006	2,4±0,05*	1,34±0,25	0,96±0,1*	<0,005	<0,05	<0,005
CD20, %	11,04±0,18	10,1±0,8	14,0±1,1*	10,2±1,3	>0,05	>0,05	>0,05
CD20, абс	0,18±0,004	0,12±0,02*	0,14±0,03	0,16±0,03	>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, %	68,2±0,18	52,5±3,2*	54,0±4,0*	54,3±3,9*	>0,05	>0,05	>0,05
Моноциты, абс.	0,33±0,01	0,63±0,03*	0,25±0,05	0,23±0,02	<0,01	>0,05	<0,01
Моноциты, %	4,98±0,2	5,0±0,4	4,5±0,28	5,0±0,5	>0,05	>0,05	>0,05
CD4, абс	0,88±0,01	1,01±0,12	0,88±0,14	0,52±0,16*	<0,05	<0,05	<0,05
CD4, %	52,9±0,5	46,0±1,1*	30,0±2,5*	28,0±1,4*	<0,001	<0,001	>0,05
CD8, абс.	0,40±0,006	0,9±0,07	0,46±0,02	0,47±0,08	<0,001	>0,05	<0,001
CD8, %	25,2±0,4	28,0±1,1*	24,5±1,4	19,5±0,86*	<0,01	<0,01	>0,05
CD4/CD8	2,1±0,02	1,64±0,4	1,22±0,28	1,18±0,3	<0,001	<0,001	>0,05
CD16/56 абс	0,22±0,04	0,57±0,03*	0,12±0,03*	0,11±0,03*	<0,01	>0,05	<0,01
CD16/56 %	8,4±1,3	10,0±1,2	7,5±1,4	5,0±1,1*	<0,01	<0,01	>0,05
НСТ %	8,2±0,4	15,0±2,2*	14,0±2,3*	22,0±2,6*	>0,05	<0,05	<0,05
Активность фагоцитоза	80,1±0,6	80,2±10,4	74,5±3,1	73,5±11,0	>0,05	>0,05	>0,05
Фагоцитарное число	4,0±0,01	5,9±0,3*	6,11±0,6*	5,9±0,4*	>0,05	>0,05	>0,05
Индекс завершенности фагоцитоза	0,51±0,2	0,32±0,02	0,39±0,01	0,49±0,02	<0,005	<0,005	<0,001
Фагоцитарный индекс	6,3±0,5	4,72±0,5*	5,42±0,5	5,5±0,4	>0,05	>0,05	>0,05
Эффективность фагоцитоза	152,3±1,9	141,0±2,2*	171,0±1,6*	121,0±2,6*	<0,001	<0,05	<0,001
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*	17,1±0,6	<0,01	>0,05	<0,01
ЦИК, ед	66,6±1,3	59,05±2,4*	55,6±2,7*	51,8±6,3*	>0,05	>0,05	>0,05
СН 50	52,6±1,7	54,1±4,2	59,4±2,6*	60,4±4,5	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: P<sub>1</sub> – достоверность отличий между 1 и 2 группами, P<sub>2</sub> – достоверность отличий между 2 и 3 группами, P<sub>3</sub> – достоверность отличий между 1 и 3 группами.

Оценка состояния фагоцитарного звена иммунитета пациентов первой группы относительно группы здоровых добровольцев, выявила достоверное снижение относительного количества гранулоцитов и фагоцитарного индекса на фоне роста эффективности фагоцитоза (таб.15).

Показатели клеточного звена иммунитета пациентов второй группы в сравнении с группой здоровых добровольцев, отличались достоверным снижением содержания CD<sub>3</sub> лимфоцитов, CD<sub>4</sub> лимфоцитов, на фоне повышения уровня CD<sub>20</sub>-лимфоцитов (таб.15).

Состояние фагоцитарного звена иммунитета пациентов второй группы с нормативными показателями, отличалось достоверным снижением относительного количества гранулоцитов и интегрального показателя эффективности фагоцитоза (таблица 15).

Исследования показали, что у пациентов третьей группы относительно группы здоровых добровольцев, достоверно снижены показатели относительного числа CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> и CD<sub>16/56</sub> лимфоцитов.

По состоянию фагоцитарного звена иммунитета пациентов третьей группы относительно группы здоровых добровольцев, можно отметить достоверное снижение количества гранулоцитов и эффективности фагоцитоза (таб.15).

Сравнительное изучение показателей иммунного профиля пациентов и напряженности продукции гуморального ответа к цитомегаловирусу позволяет констатировать, что с увеличением уровня титров антител IgG к ЦМВ выявляется достоверное снижение содержания лимфоцитов в абсолютных и относительных значениях,  $CD_3$ , а также содержание абсолютного количества моноцитов (таб.15, рис. 21).

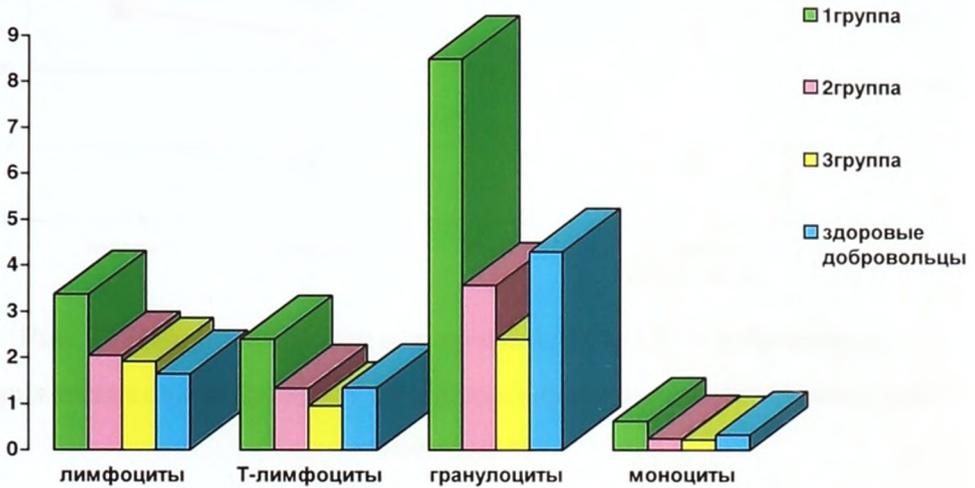


Рис. 22 Иммунный профиль и уровень IgG к CMV у больных с поражением слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

При изучении  $CD_4$ -хелперных лимфоцитов,  $CD_8$  цитотоксических лимфоцитов и  $CD_{16/56}$  лимфоцитов с киллерной активностью наиболее высокие показатели установлены среди пациентов с поражением слюнных желез, имеющих низкие параметры содержания антител Ig G (400 – 800) в крови. Показатели  $CD_4$ ,  $CD_8$ ,  $CD_{16/56}$  снижаются по мере повышения продукции противцитомегаловирусных антител в группах (таб.15, рис.23). Следовательно, наличие ЦМВ-инфекции и антигенная стимуляция

вирусом способствует продукции специфических противоцитомегаловирусных антител, что становится возможным при угнетении показателей клеточного звена иммунитета.

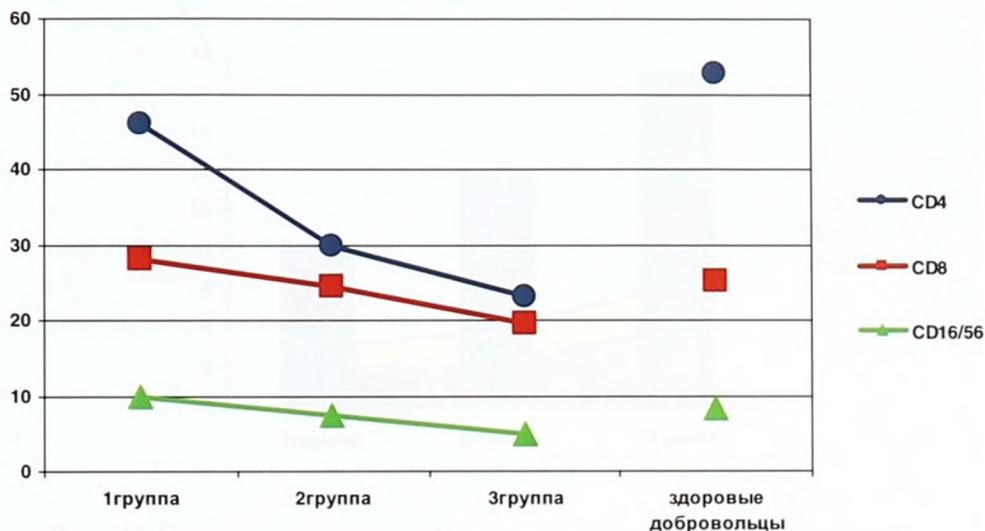


Рис. 23 Иммунный профиль и уровень IgG к CMV у больных с поражением слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

Нами выявлено одновременное увеличение содержания IgA, IgM, IgG в крови параллельно с нарастанием уровня антител IgG к ЦВМ (таб.15, рис.24). Полученные результаты отражают дисбаланс в формировании гуморального типа иммунной реакции и ослабление противовирусного иммунного ответа с Th<sub>1</sub> хелперным ответом первого типа и сдвиге гуморального иммунного ответа в сторону Th<sub>2</sub> хелперного ответа второго типа.

В фагоцитарном звене иммунитета по мере нарастания уровня специфической продукции антител к цитомегаловирусу прослеживается угнетение показателя эффективности фагоцитоза (таб. 15).

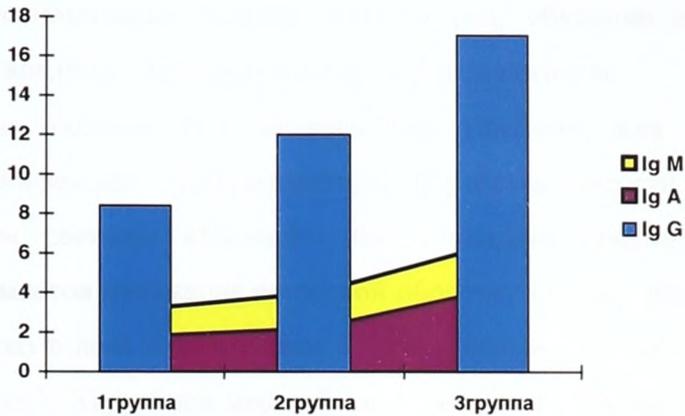


Рис. 24 Уровень иммуноглобулинов у больных с поражением слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

#### **4.6 Результаты лечения пациентов с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией**

Лечение при хронических рецидивирующих сиалоаденитах, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, направлено на улучшение функционального состояния слюнных желез, уменьшение их размеров, а также на очаги поражения слизистой оболочки полости рта. Обязательным условием проведения терапии данных заболеваний является непосредственное воздействие на вирус.

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 (рис. 25):

### **1. Местное лечение:**

- профессиональная гигиена полости рта, обучение гигиене полости рта и контроль индивидуальных навыков гигиены;
- санация полости рта, включающая удаление всех очагов хронической инфекции. Антисептическая обработка полости рта с использованием раствора «Малавит» 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 препарата «Тизоль с йодом» на кожу в области увеличенных слюнных желез 2 раза в день в течение двух недель.

### **2. Общепарентеральные 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 терапия: «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: осмотр 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.

### Сиалоадениты, ассоциированные с ЦМВ-инфекцией

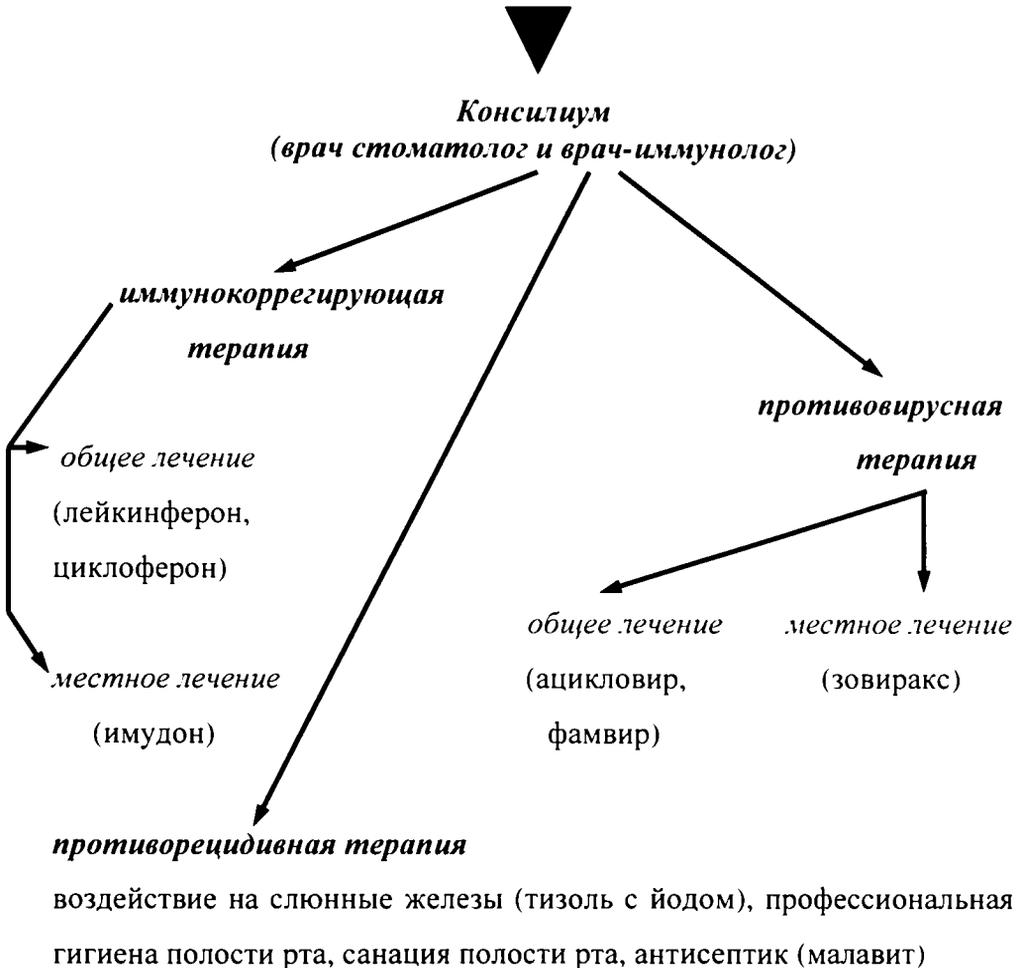


Рис.25 Алгоритм лечебных мероприятий при хронических рецидивирующих сиалоаденитах, ассоциированных с ЦМВ

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 (таб. 16), с  $6,44 \pm 1,04$  до  $7,89 \pm 0,2$  ( $p < 0,001$ ) у пациентов субклинической формой

заболевания (таб. 17). Значения показателя «У» достоверно выросли у пациентов 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 ( $p < 0,001$ ).

Таблица 16

Индекс КПУ у пациентов с манифестной формой поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, до и после лечения

Группы пациентов	Индекс КПУ в том числе		
	К	П	У
До лечения	$6,62 \pm 0,40$	$2,08 \pm 0,25$	$5,92 \pm 0,69$
После лечения	$0,32 \pm 0,18$	$7,41 \pm 0,14$	$6,89 \pm 0,06$
p	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$

Примечание: p – достоверность отличий

Таблица 17

Индекс КПУ у пациентов субклинической формой поражения слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, до и после лечения

Группы пациентов	Индекс КПУ в том числе		
	К	П	У
До лечения	$3,33 \pm 0,78$	$6,44 \pm 1,04$	$2,33 \pm 0,45$
После лечения	$0,08 \pm 0,06$	$7,89 \pm 0,2$	$4,14 \pm 0,02$
p	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание: p – достоверность отличий

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 (рис 26). У пациентов с манифестной формой заболевания показатели сиалометрии увеличились с  $2,48 \pm 0,12$  до  $3,06 \pm 0,02$  ( $p < 0,01$ ). Количество выделяемой слюны после лечения возросло, что свидетельствует об улучшении функциональной активности слюнных желез. У пациентов с субклинической формой заболевания показатели сиалометрии повысились с  $3,81 \pm 0,14$ мл до  $4,12 \pm 0,04$ мл ( $p < 0,01$ ).

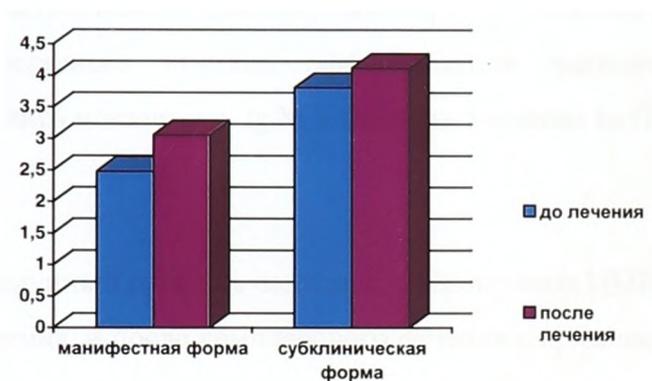


Рис.26 Показатели сиалометрии до и после лечения

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. Результаты достоверно не отличались.

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.

Исследование иммунного профиля пациентов с поражением слюнных желез, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, до и после лечения с применением препарата «Лейкинферон» выявило достоверное снижение уровня гранулоцитов и рост количества моноцитов в абсолютных и относительных значениях. Зарегистрирован достоверный рост активности фагоцитоза, фагоцитарного индекса, эффективности фагоцитоза. Достоверно снизились показатели Ig M и выросли значения Ig G (таб.18).

Таблица 18

Иммунный профиль пациентов, перенесших ЦМВ-инфекцию, до лечения и после комплексного лечения с применением препарата «Лейкинферон»

Показатели	До лечения, n = 34	После лечения, n = 34	P
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	6,7 $\pm$ 1,0	5,45 $\pm$ 0,15	> 0,05
Лимфоциты, %	32,3 $\pm$ 4,3	35,05 $\pm$ 1,6	> 0,05
Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	2,02 $\pm$ 0,2	2,34 $\pm$ 0,3	> 0,05
CD3, %	65,9 $\pm$ 3,0	71,0 $\pm$ 3,7	> 0,05
CD3, абс.	1,28 $\pm$ 0,19	1,45 $\pm$ 0,2	> 0,05
CD19, %	10,7 $\pm$ 1,6	11,18 $\pm$ 0,4	> 0,05

CD19, абс	0,15±0,03	0,19±0,01	> 0,05
Гранулоциты, абс	4,89± 0,5	3,39± 0,5	< 0,05
Гранулоциты, %	56,7±1,9	48,5±0,2	< 0,01
Моноциты, абс	0,38±0,06	0,77±0,04	< 0,05
Моноциты, %	4,9±0,14	11,4±0,9	< 0,05
CD4, абс	0,86±0,1	1,16±0,19	> 0,05
CD4, %	39,6±0,5	45,1±1,9	> 0,05
CD8, абс	0,51±0,08	0,69±0,12	> 0,05
CD8, %	23,9±1,1	26,3±0,9	> 0,05
CD4/CD8	1,65±0,05	1,71±0,19	> 0,05
CD16/56, абс	0,31±0,09	0,29±0,08	> 0,05
CD16/56, %	13,6±1,2	10,5±1,1	> 0,05
НСТ %	13,9±5,5	15,5±6,1	> 0,05
Активность фагоцитоза	76,5±4,6	81,8±0,4	< 0,01
Фагоцитарное число	7,7±0,6	8,5±0,7	> 0,05
Индекс завершенности фагоцитоза	0,53±0,14	0,59±0,19	> 0,05
Фагоцитарный индекс	12,6±0,6	16,3±0,6	< 0,01
Эффективность фагоцитоза	159,9±1,9	178,6±2,2	< 0,001
Ig A, г/л	1,9±0,4	2,1±0,4	> 0,05
Ig M, г/л	1,88±0,2	1,2±0,21	< 0,05
Ig G, г/л	10,4±0,7	14,6±0,7	< 0,05

ЦИК, ед.опт.пл.	57,6±1,6	42,6±1,2	< 0,001
СН 50 ед.	53,1±2,1	52,9±1,9	> 0,05

Примечание: Р – достоверность отличий.

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, CD4, CD8, CD19, CD16/56 лимфоцитов, как абсолютного числа, так и в относительных значениях при снижении абсолютного количества гранулоцитов (таб. 19).

Таблица 19

Иммунный профиль пациентов, перенесших ЦМВ-инфекцию, до лечения и после комплексного лечения с применением препарата «Циклоферон»

Показатели	До лечения, n = 17	После лечения, n = 17	Р
Лейкоциты (x 10 <sup>9</sup> /л)	6,71±0,9	5,35±0,2	> 0,05
Лимфоциты, %	34,3±2,3	45,05±1,6	< 0,01
Лимфоциты (x 10 <sup>9</sup> /л)	1,72±0,3	2,44±0,3	> 0,05
CD3, %	63,9±3,0	80,0±3,4	< 0,05
CD3, абс.	1,18±0,09	1,75±0,2	< 0,05
CD19, %	10,4±0,9	14,1±0,4	< 0,05
CD19, абс	0,14±0,03	0,21±0,01	< 0,05
Гранулоциты, абс	4,49± 0,5	2,39± 0,5	< 0,01
Гранулоциты, %	52,7±1,9	43,5±4,9	> 0,05

Моноциты, абс	0,33±0,06	0,61±0,14	> 0,05
Моноциты, %	5,7±2,24	9,1±1,9	> 0,05
CD4, абс	0,73±0,1	1,1±0,09	< 0,05
CD4, %	37,0±0,5	47,7±0,9	< 0,001
CD8, абс	0,49±0,08	0,89±0,02	< 0,01
CD8, %	21,9±1,1	28,3±1,5	< 0,001
CD4/CD8	1,69±0,4	1,68±0,9	> 0,05
CD16/56, абс	0,24±0,9	0,35±0,8	> 0,05
CD16/56, %	9,6±1,2	12,6±0,4	< 0,05
НСТ %	14,1±3,5	15,8±2,1	> 0,05
Активность фагоцитоза	75,7±2,4	71,8±4,9	> 0,05
Фагоцитарное число	7,4±1,6	8,1±0,7	> 0,05
Индекс завершенности фагоцитоза	0,56±0,34	0,61±0,2	> 0,05
Фагоцитарный индекс	10,6±0,4	11,3±1,6	> 0,05
Эффективность фагоцитоза	158,9±0,9	171,6±1,2	< 0,001
Ig A, г/л	1,8±0,4	2,3±0,6	> 0,05
Ig M, г/л	1,78±0,2	1,4±0,4	> 0,05
Ig G, г/л	11,3±0,5	12,8±0,7	> 0,05
ЦИК, ед.опт.пл.	59,3±1,6	42,1±0,12	< 0,001
СН 50 ед.	54,1±1,1	53,6±2,9	> 0,05

Примечание: P – достоверность отличий.

Со стороны фагоцитарного звена иммунитета отчетливо прослеживается рост эффективности фагоцитоза. В гуморальном звене иммунитета отсутствовали достоверные различия по окончании лечения (таб. 19).

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

По данным опроса пациентов, находящихся на диспансерном учете, 53,3% 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. В 22,2% случаев при осмотре железы остались без изменений.

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, ассоциированным 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, у 15,3% - в течение 3 лет, у 6,7% - в течение одного года.

При первичном обращении пациенты указывали на частоту простудных заболеваний до 4 – 6 раз в год. После проведенного комплексного лечения 85,5% пациентов отмечают снижение частоты

простудных заболеваний (не чаще одного раза за 2 года), 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.

### ***Заключение***

Этиология неопухолевых заболеваний слюнных желез до конца не изучена, несмотря на достаточно большое количество публикаций на эту тему [7, 177, 230, 237, 239]. Известно, что слюнные железы выполняют ряд физиологических функций, участвуя в пищеварении, в антимикробной защите полости рта и желудочно-кишечного тракта, в нейро-эндокринно-метаболической регуляции функции пищеварительной системы, а также осуществляют ряд эндокринных функций, обусловленных выработкой некоторых гормональных веществ [92, 179]. Поэтому очевидно, что изменения в слюнных железах могут приводить к изменениям, как во всем организме, так и в полости рта. Однако в современной доступной литературе роль цитомегаловирусной инфекции в развитии ХРС у взрослых пациентов не изучена.

Возбудитель цитомегалии обнаружен в биологических средах организма человека, в том числе крови [148], женском молоке, слюне, моче, спинно-мозговой жидкости [130]. Доказано, что клетками мишенями для ЦМВ являются лейкоциты, эпителиальные клетки дыхательных путей, почечных канальцев и других органов. Эти данные заставили нас предположить, что ЦМВ способен поражать и эпителиальные клетки, выстилающие протоки слюнных желез, а также эпителий слизистой оболочки полости рта.

За период с 1998 по 2005 год нами было проведено обследование, комплексное лечение и диспансерное наблюдение 249 пациентов, в том числе, 214 женщин и 35 мужчин в возрасте от 20 до 60 лет. У 228 пациентов заболевание было локализовано в околоушных железах, у 16 пациентов – в поднижнечелюстных железах. У 5 пациентов наблюдалось сочетанное поражение околоушных и поднижнечелюстных желез. Случаев изолированного или преимущественного поражения подъязычных желез воспалительным процессом нами не выявлено.

Клинико-лабораторное исследование включало: опрос, осмотр, обследование стоматологического статуса с использованием пародонтального индекса (ПИ) – по методике Russel A. L., комплексного периодонтального индекса (КПИ) – по методике Никитиной Т. В., индекса кровоточивости (ИК<sub>р</sub>) – 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-генетические исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выявления иммуноглобулинов класса IgG и IgM к цитомегаловирусу человека применяли иммуноферментный метод (ИФА), иммунологическое исследование (оценивали клеточное, фагоцитарное, гуморальное звено иммунитета).

На основании клинико-лабораторного обследования были выделены группы пациентов:

Группа №1 - пациенты с хроническими паренхиматозными сиалоаденитами (n=152),

Группа №2 - пациенты с хроническими интерстициальными сиалоаденитами (n=97),

Среди обследуемых лиц хронический паренхиматозный сиалоаденит был выявлен у 61% пациентов, хронический интерстициальный сиалоаденит – у 39% пациентов.

Учитывая тропность ЦМВ к клеткам эпителиальной выстилки выводных протоков и висцеральных органов, нами было проведено молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и выявление иммуноглобулинов класса IgG и IgM к цитомегаловирусу человека иммуноферментным методом (ИФА) у всех пациентов. Можно отметить, что у всех пациентов с ХПС не был идентифицирован ЦМВ. Однако среди пациентов с ХИС в 33% случаев был идентифицирован ЦМВ.

У пациентов с ХРС, ассоциированных с ЦМВ инфекцией, наиболее часто встречаемые сопутствующие заболевания – простудные (90,65%). На втором месте находятся пневмонии – 18,75% и панкреатит – 12,5%. Обращаются пациенты к врачу, как правило, в период обострения заболевания, но у них обострение носит вялый характер. Появляется тяжесть в слюнных железах, сухость в полости рта. Больные часто сами справляются с обострением и не обращаются к врачу, что способствует усугублению заболевания, так как в период ремиссии, на фоне сниженного иммунитета, в слюнных железах происходят процессы, характерные для хронического воспаления.

При обследовании полости рта и слюнных желез у пациентов с ХРС ассоциированных с ЦМВ инфекцией было выявлено наличие заед (81,2%), лейкоплакии (75%), повышенное ороговение сосочков языка (71,9%), снижение секреторной функции слюнных желез (100%). При рентгенологическом исследовании отмечалось сужение протоков, то есть признаки интерстициального сиалоаденита в 100% случаев. Средний возраст пациентов, вошедших в эту группу, составил  $49,2 \pm 2,6$  лет.

Анализируя иммунный профиль пациентов вошедших в эту группу, нами установлено угнетение клеточного звена иммунитета по уровню Т-хелперных лимфоцитов с активацией цитотоксических CD<sub>8</sub> лимфоцитов и повышение уровня натуральных киллеров.

Нами была набрана группа пациентов с ранее выявленным инфицированием ЦМВ (субклиническая форма заболевания). В эту группу вошли 30 человек. Эти пациенты были обследованы по той же схеме, что и пациенты с хроническим рецидивирующим сиалоаденитом. У пациентов, вошедших в эту группу, среди сопутствующих заболеваний на первое место вышли простудные заболевания (86,6%). На втором месте были пневмонии – 16,6% и панкреатит – 10%.

При обследовании полости рта и слюнных желез в этой группе было выявлено наличие заед (67%), участки гиперкератоза на слизистой губ и щек (83%), повышенное ороговение сосочков языка (46%), снижение секреторной функции слюнных желез (43%), методом сиалографии установлено сужение протоков слюнных желез в 76,6% случаев. Средний возраст пациентов этой группы составил 30,2±4,4 лет.

Анализируя иммунный профиль пациентов, вошедших в эту группу, нами выявлены высокие показатели уровня гранулоцитов, активности фагоцитоза, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, индекса завершенности фагоцитоза, эффективности фагоцитоза, что позволяет говорить о защитной адаптивной фагоцитарной реакции.

Можно отметить, что снижение уровня функциональной активности слюнных желез обнаружено у всех обследованных нами пациентов, а это означает, что самоочищение полости рта затруднено. Образованию зубной бляшки способствует и неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта пациентов. Роль гигиены полости рта в развитии заболеваний пародонта чрезвычайно высока

[41, 44, 94, 138]. Уровень гигиены наших пациентов низкий, вероятно это утяжеляет течение пародонтита.

При изучении распространенности кариозного процесса мы не выявили существенных различий между группами пациентов. Индекс КПУ во всех группах свидетельствует о наличии множественного кариеса. По нашему мнению это можно объяснить снижением уровня саливации и неудовлетворительной гигиеной полости рта.

Анализ состояния пациентов с поражением слюнных желез, ассоциированным с ЦМВ-инфекцией, показал высокую распространенность кариозного процесса, неудовлетворительную гигиену полости рта, снижение функциональной активности слюнных желез, развитие гиперкератотических процессов на слизистой оболочке полости рта и губ и тенденцию к ухудшению состояния здоровья пациентов с увеличением их возраста и длительности течения заболевания.

Активная репликация цитомегаловируса проявлялась индикацией ДНК-ЦМВ в слюне и крови и развитием иммуносупрессии в CD<sub>4</sub> звене с активацией цитотоксических CD<sub>8</sub> и CD<sub>16/56</sub> лимфоцитов и угнетением эффективности фагоцитоза. С увеличением уровня титров антител IgG к ЦМВ выявлено достоверное снижение содержания лимфоцитов, моноцитов, CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>16/56</sub>.

Проводимое нами лечение в первую очередь было направлено на снятие воспаления в области слюнных желез, уменьшение их размеров, восстановление секреции, снижение частоты обострений. Особое внимание было уделено санации полости рта, которая включала лечение кариеса и его осложнений, проведение профессиональной гигиены полости рта с последующими контрольными чистками. Давались рекомендации по питанию (слюностимулирующая диета).

Пациентам с сиалоаденитами бактериальной этиологии проводилась антибактериальная и гипосенсибилизирующая терапия. Местно применяли промывание протоков желез растворами ферментов и антисептиков, на область пораженной слюнной железы назначался компресс с 30% раствором ДМСО. В стадию ремиссии заболевания назначали электрофорез с 3% раствором калий йода.

Пациентам с сиалоаденитами, ассоциированными с цитомегаловирусной инфекцией, совместно с врачом-иммунологом назначалась противовирусная («Ацикловир» или «Фамвир») и иммунокорректирующая («Лейкинферон» или «Циклоферон») терапия. Местно (на область слюнных желез) применяли «Тизоль с йодом», для антисептической обработки участков поражения СОПР использовался раствор «Малавит», выполнялась противовирусная обработка мазью «Зовиракс», для коррекции иммунитета полости рта назначали «Имудон». Все пациенты направлялись для консультации и лечения сопутствующих заболеваний к врачам других специальностей.

После проведенных нами диагностических и лечебных мероприятий, у пациентов, находящихся на диспансерном учете, удлинились периоды ремиссии: у 80% пациентов до 5 лет ( $p < 0,001$ ), 53,3% ( $p < 0,05$ ) отмечают уменьшение объема слюнных желез, 85,5% пациентов отмечают снижение частоты простудных заболеваний (не чаще одного раза за 2 года) ( $p < 0,001$ ). Проведенная работа позволила нам определить группу риска развития хронических рецидивирующих сиалоаденитов, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией, выявить частоту их встречаемости, установить дифференциально-диагностические признаки хронического рецидивирующего сиалоаденита, подобрать лечение с использованием противовирусной и иммунокорректирующей терапии, а также оценить клинический эффект.

## ВЫВОДЫ

1. Дифференциально-диагностическими признаками хронических рецидивирующих сиалоаденитов, ассоциированных с ЦМВ – инфекцией являются: двустороннее увеличение размеров слюнных желез, наличие нескольких обострений в анамнезе, снижение секреторной активности слюнных желез, интерстициальные изменения в слюнных железах, гиперкератоз слизистой оболочки полости рта. Активная репликация ЦМВ проявлялась индикацией ДНК-ЦМВ в слюне и крови и развитием иммуносупрессии в CD<sub>4</sub> звене с активацией активности цитотоксических CD<sub>8</sub> и CD<sub>16/56</sub> лимфоцитов и угнетением эффективности фагоцитоза.

2. В структуре неопухолевых заболеваний слюнных желез хронические рецидивирующие сиалоадениты, ассоциированные с ЦМВ – инфекцией встречаются в 12,8% случаях. У 100% пациентов, с клиническими проявлениями поражения других органов, ассоциированных 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. Двустороннее увеличение слюнных желез, интерстициальные изменения в слюнных железах, частые простудные заболевания, наличие участков гиперкератоза на слизистой оболочке полости рта и языке, возраст пациентов 30 – 40 лет являются показанием к проведению молекулярно-генетического метода ПЦР ДНК-ЦМВ и иммунологического обследования пациентов с хроническими рецидивирующими сиалоаденитами.

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 позволяет 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 цитомегаловирусной инфекцией необходимо проводить профессиональную гигиену полости рта, обучение гигиене полости рта и контроль индивидуальных навыков гигиены; санацию полости рта, которая включает удаление всех очагов хронической инфекции.

3. В лечение гиперкератоза СОПР у пациентов с цитомегаловирусной инфекцией необходимо включать обработку элементов поражения мазью «Зовиракс» 5 раз в день с интервалом 4 часа (продолжительность курса - 5 дней) и коррекцию местной защиты полости рта препаратом «Имудон» по 1 таблетке 6 раз в день на 10 дней.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Асиятилов А.Х.* Иммунологический статус больных сахарным диабетом, осложненным сиалоаденитом [Электронный ресурс] / А.Х. Асиятилов, Х.А. Ордашев // Заболевания и повреждения слюнных желез: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
2. *Афанасьев В.В.* Исходы хронического паренхиматозного паротита у детей [Текст] / В.В. Афанасьев, Г.Н. Москаленко // Стоматология. – 1989. – № 1. – С. 48 - 49.
3. *Афанасьев В.В.* Состояние слюнных желёз и полости рта у больных с хроническим активным гепатитом [Электронный ресурс] / В.В. Афанасьев, А.В. Муромцев, Н.В. Деркач // Заболевания и повреждения слюнных желез: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. Доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г. Москва. – Режим доступа : <http://sialocenter.ru/lit.html>
4. *Афанасьев В.В.* Сиалоаденит (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение) [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Афанасьев В.В. – М., 1993. – 30 с.
5. *Афанасьев В.В.* Сиалоаденит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение [Текст] / В.В. Афанасьев. – М.: Медицина. – 1995. – 90 с.
6. *Афанасьев В.В.* Роль сопутствующих заболеваний в этиологии хронического сиалоаденита [Текст] / В.В. Афанасьев, И.Ф. Ромачёва // Стоматология. – 1989. – № 1. – С. 46 - 48.
7. *Афанасьев В.В.* Этапы развития отечественной сиалоалогии [Электронный ресурс] / В.В. Афанасьев // Заболевания и

повреждения слюнных желез: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. – Режим доступа : <http://sialocenter.ru/lit.html>

8. *Байфа А.А.* Лечение хронического паротита с применением переменного магнитного поля и лекарственных препаратов растительного происхождения [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / Байфа А.А. – М., 1988. – С. 101 - 108.
9. *Байфа А.А.* Некоторые показатели неспецифической резистентности организма у больных хроническим паренхиматозным паротитом до и после лечения переменным магнитным полем [Текст] / А.А. Байфа, Р.Г. Скворцова // Функциональная морфология человека и животных: Методологические основы изучения и преподавания морфогенеза тканей и органов в адаптивных процессах: тез. докл. науч.-практ. конф. – Иркутск. – 1987. – Ч.1. – С. 12 - 16.
10. *Батюков Н.М.* Реабилитация больных с верхушечными периодонтитами [Текст] : дис... канд. мед. наук / Батюков Н.М. – Екатеринбург. – 1997. – С. 42 - 46.
11. *Безруков С.Г.* Лечение больных хроническим сиалоаденитом, возникающим в результате нарушения оттока слюны [Текст] / С.Г. Безруков // Стоматология. – 1991. – № 4. – С. 41 - 43.
12. *Безруков С.Г.* Патогенез и лечение хронических сиалоаденитов [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Безруков С.Г. – М., 1991. – С.93 - 98.
13. *Беленчук Т.А.* Определение неспецифической резистентности организма по степени активности реакции адсорбции микроорганизмов клетками эпителия слизистой оболочки полости рта [Текст] / Т.А. Беленчук: Методики диагностики, лечения и

профилактики основных стоматологических заболеваний. – Киев: Здоровья, 1990. – С. 51 - 52.

14. *Богатов В.В.* Применение лазера CO<sub>2</sub> в лечении заболеваний слюнных желёз / В.В. Богатов // Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. – Режим доступа <http://sialocenter.ru/lit.html>
15. *Бруслик С.В.* Дигитальная субтракционная сиалогграфия и магнитно-резонансная томография в диагностике объёмных и воспалительных поражений слюнных желез [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.19 / Бруслик С.В. – М., 1999. – 23 с.
16. *Валиулина Н.М.* Радиоизотопная диагностика заболеваний слюнных желёз [Текст] / Н.М. Валиулина, Р.Л. Валеев // Современные методы диагностики и лечения в клинике: тез. докл. науч.-практ. конф. – Казань, 1996. – С. 71 - 73.
17. *Варшавский А.И.* Диагностическое значение биопсии губных слюнных желёз при болезни Шёгрена, хроническом паренхиматозном паротите и интерстициальном сиалоадените [Текст] / А.И. Варшавский, Т.А. Губернская, К.И. Панченко // Стоматология. – 1993. – № 4. – С. 36 - 39.
18. *Варшавский А.И.* Клинико-морфологическая характеристика регионарного кровообращения околушных слюнных желёз у больных хроническим паренхиматозным паротитом [Текст] / А.И. Варшавский, Т.А. Губернская, К.И. Панченко // Стоматология. – 1992. – № 2. – С. 49 - 52.
19. *Васильев В.И.* Спектр лимфопролиферативных нарушений при болезни Шёгрена [Текст] / В.И. Васильев, М.В. Симонова, Т.Н.

- Сафронова // Образование, наука и практика в стоматологии: сб. тр. Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2004. – С. 63 - 65.
20. *Васильев В.И.* Болезнь Шёгрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.39 / Васильев Владимир Иванович. – М., 2007. – 43 с.
21. *Ватутин В.А.* Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений [Текст] / В. А. Ватутин, Н.Т. Чупина // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 67 - 71.
22. *Воложин А.И.* Секреторный иммуноглобулин в ротовой жидкости как показатель адаптации организма при патологии [Электронный ресурс] / А.И. Воложин // Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
23. *Гаубеншток Л.М.* Малые слюнные железы губ в условиях физиологии и патологии полости рта ( клинические, функциональные исследования ) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гаубеншток Л.М. – М., 1992. – С. 8 - 10.
24. *Герудотерапия* хронического сиаладенита и сиаладеноза [Электронный ресурс] / Д.В. Абальмасов, В.В. Афанасьев, М.М. Пожарицкая, Т.Г. Симакова // Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. - Режим доступа <http://sialocenter.ru/lit.html>
25. *Гистопатологическая* характеристика сиалобиоптатов и местный иммунитет больных хроническими неопухолевыми заболеваниями околоушных слюнных желёз [Электронный ресурс] / А.В.

- Кононов, П.И. Ивасенко, О.П. Степанова, Д.А. Долотин // Заболевания и повреждения слюнных желез: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г. Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
26. *Григорьев С.С.* Связь ксеростомии с приемом лекарственных препаратов [Текст] / С.С. Григорьев // Уральский стоматологический журнал. – 2004. – № 3. – С. 18 - 20.
27. *Дадамов А.А.* Болезни слюнных желез в стоматологической клинике [Электронный ресурс] / А.А. Дадамов, М.И. Азимов, А.Д. Дадамов // Заболевания и повреждения слюнных желез: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г. Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
28. *Данилевский Н.* Заболевания слизистой оболочки полости рта [Текст] / Н. Данилевский, В.К. Леонтьев, А.Ф. Несина. – М.: ОАО Стоматология, 2001. – 271 с.
29. *Дендариани Д.Ш.* Некоторые аспекты патогенеза хронического паротита и его лечения [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дендариани Д.Ш. – Л., 1988. – С. 17 - 20.
30. *Денисов А.Б.* Типовые формы патологии слюнных желез [Текст] / А.Б. Денисов, В.К. Леонтьев, Ю.А. Петрович. – М.: РУССО, 1996. – 150 с.
31. *Долгих Т.И.* Клинико-лабораторные аспекты цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста [Текст] / Т.И. Долгих, В.А. Черешнев, Д.В. Долгих, Е.А. Гашина // Педиатрия. – 2001. – №5. – С. 26-27.
32. *Дюков Л.А.* Эпидемический паротит у военнослужащих [Текст] / Л.А. Дюков // Актуальные вопросы военной и практической

- медицины: сб. науч. тр. науч. – практ. конф. врачей Приволжского военного округа. – Оренбург, 2000. – С. 21-22.
33. *Ершов Ф.И.* Система интерферона в норме и при патологии [Текст] / Ф.И. Ершов. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
34. *Ефанов О.И.* Физические факторы в лечении заболеваний слюнных желез [Электронный ресурс] / О.И. Ефанов, Г.И. Тюпенко // Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
35. *Заболевания* слизистой оболочки полости рта и губ [Текст] / Под ред. проф. Е.В. Боровского, проф. А.Л. Машкилейсона. – М.: МЕДпресс, 2001. – 320 с.
36. *Заболевания* и повреждения слюнных желёз [Текст] / И.Ф. Ромачёва, Л.А. Юдин, В.В. Афанасьев, А.Н. Морозов. – М.: Медицина. – 1987. – С. 238.
37. *Заболотская Н.В.* Эхография слюнных желез [Текст] / Н.В. Заболотская // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под. ред. В.В. Митькова. – М., 1997. – С. 102 - 118.
38. *Загнат В.Ф.* Способы оценки местных защитных факторов в полости рта // Новые методы диагностики и результаты их внедрения в стоматологическую практику [Текст] / В.Ф. Загнат, Н.А. Дмитриева, Т.А. Беленчук: сб. науч. тр. ЦНИИС. – М., 1991. – С. 43 - 46.
39. *Зайчик В.Е.* Содержание химических элементов в смешанной нестимулированной слюне здорового человека [Текст] / В.Е. Зайчик, Ш.Т. Багиров // Стоматология. – М., 1991. – № 1. – С. 14 - 17.
40. *Иванов А.С.* Морфологические изменения в тканях околоушной слюнной железы при действии лазерного излучения [Электронный

ресурс] / А.С. Иванов, В.В. Некачалов, А.А. Сакович // Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>

41. *Иванов В.С.* Заболевания пародонта [Текст] / В.С. Иванов. – М.: МИА, 2001. – 300 с.
42. *Иванова А.В.* Хронический паренхиматозный паротит как фактор риска развития болезни и синдрома Шёгрена [Текст] / А.В. Иванова, Л.П. Мальчикова, М.Ф. Безуглов // Актуальные вопросы стоматологии: сб. науч. тр. – М., 1985. – № 11. – С. 167 - 169.
43. *Ивасенко П.И.* Иммунологическая реактивность организма у больных хроническими неопухолевыми заболеваниями околоушных слюнных желёз [Текст] / П.И. Ивасенко, Т.Ф. Соколова, А.Ю. Лобастов // Стоматология. – 1992. – № 1. – С. 44 - 47.
44. *Ивасенко П.И.* Применение иммозимазы при лечении хронического паротита и болезни Шёгрена [Текст] / П.И. Ивасенко, П.Г. Сысолятин, А.М. Гончар: матер. II съезда Общероссийской Стоматологической Ассоциации, Волгоград, 23–25 мая 1994. – Екатеринбург, 1995. – С. 100 - 103.
45. *Ивасенко П.И.* Способ лечения хронического паренхиматозного паротита [Текст] / П.И. Ивасенко, А.Ю. Лобастов, Д.А. Поташов // Стоматология. – М., 1993. – № 3. – С. 32 - 34.
46. *Ивасенко П.И.* Значение комплексного обследования в дифференциальной диагностике и улучшении качества лечения больных с хроническим паренхиматозным паротитом [Текст] / П.И. Ивасенко, А.Ю. Лобастов, Д.А. Поташов // Новые методы диагностики и результаты их внедрения в стоматологическую практику: сб. науч. тр. – М., 1991. – С. 68 - 70.

47. *Иммунологические* методы исследования: Методические рекомендации [Текст] / Сост.: Е.А. Олейникова, Л.Я. Эберт. – Саранск, 1981. – 54 с.
48. *Интегральная* модель здоровьесберегающих технологий [Текст] / С.Н. Козлова, А.В. Меренков, Л.А. Семенов: А.С. на полезную модель № 27341 от 20.01.03., приоритет от 1.07.02.
49. *Источники* активных форм кислорода в тканях ротовой полости в норме и при патологии [Текст] / О.А. Бабина, В.В. Бондаренко, М.А. Гранько, Л.М. Саяпина, О.В. Шевченко, О.И. Цебржинский // *Стоматология*. – 1999. – № 5. – С. 9 - 11.
50. *Капельян В.Д.* Влияние патологии семенников на морфо-функциональное состояние больших слюнных желёз [Электронный ресурс] /В.Д. Капельян // *Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва.* – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
51. *Каражас Н.В.* Цитомегаловирусная инфекция – современная диагностика [Текст] / Н.В. Каражас // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 1998. – №2. – С. 43-45.
52. *Кац А.Г.* Влияние функциональных проб и низкоэнергетического гелий-неонового лазера на местное кровообращение в области околоушных слюнных желёз [Текст] / А.Г. Кац // *Стоматология*. – 1994. – № 2. – С. 42 - 44.
53. *Кац А.Г.* Некоторые особенности клиники и диагностики синдрома болезни Шёгрена и неспецифического хронического сиалоаденита [Текст] / А.Г. Кац // *Стоматология*. – 1990. – № 6. – С. 36 - 39.

54. *Кац А.Г.* Низкоэнергетическое лазерное излучение в комплексном лечении воспаления слюнных желёз [Текст] / А.Г. Кац // *Стоматология.* – 1993. – № 4. – С. 32 - 36.
55. *Кац А.Г.* Цитограмма пунктата и секрета слюнных желёз при хроническом паренхиматозном паротите [Текст] / А.Г. Кац // *Стоматология.* – 1982. – № 1. – С. 59 - 61.
56. *Кислых Ф.И.* Клинико-функциональные изменения слюнных желез на ранней стадии сахарного диабета [Электронный ресурс] / Ф.И. Кислых, Т.В. Лоскутова // *Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва.* – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
57. *Клинико-рентгенологическая* диагностика поражений легких при болезни Шёгрена [Текст] / Л.А. Гуревич, В.И. Васильев, О.Н. Свободина, Е.Б. Величковская, Е.Г. Мелентьева, И.М. Гончарова, А.М. Горб: Методические рекомендации. – М.,1991. – С. 1 - 10.
58. *Клиническая* и цитологическая характеристика слизистой оболочки полости рта при болезни Шёгрена и хроническом паротите [Текст] / М.М. Пожарицкая, О.В. Макарова, З.П. Маломуд, А.Г. Кац // *Стоматология.* – М., –1991. – № 5. – С. 36 - 38.
59. *Клочкова Т.Г.* Анализ инфицированности ткани предстательной железы цитомегаловирусом и другими вирусами герпесной группы у больных раком простаты [Текст] / Т. Г. Клочкова, В. И. Евтушенко // *СПИД, рак и общественное здоровье.* – 2005. – Т.9, №2 – С.61.
60. *Коваленко А.Ф.* Энзимотерапия больных сиалозом [Текст] / А.Ф. Коваленко, Л.Д. Чулак, Л.П. Зубакова // *Стоматология.* – 1988. – № 3. – С. 46 - 48.

61. *Коваленко А.Ф.* Влияние различных энзимопрепаратов на ферментовыделительную функцию слюнных желёз при паротитах [Текст] / А.Ф. Коваленко // *Здравоохранение Белоруссии.* – 1981. – № 8. – С. 19 - 22.
62. *Козицина С.И.* Адсорбционная способность эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта при некоторых стоматологических заболеваниях [Текст] / С.И. Козицина, Л.Н. Терновская // *Организация и профилактика в стоматологии: матер. науч.-практ. конф. стоматологов.* – Екатеринбург: Изд. УГМА, 1993. – С. 131 - 133.
63. *Козлова С.Н.* Иммунология TORCH-ассоциированных и иммунопролиферативных заболеваний [Текст] / С.Н. Козлова, С.А. Царькова, А.Б. Шлыкова / Под ред. В.В. Фомина. – Екатеринбург, 1997. – С. 174 - 190.
64. *Козлова С.Н.* Проблемы диагностики toгch-ассоциированного поражения почек у матери и ребенка и перспективы терапии цитотеком и гипериммунными иммуноглобулинами [Текст] / С.Н. Козлова, Н.А. Хрущева, О.Б. Плеханов // *Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей: матер. Всеросс. конгресса.* М., 1998. – С. 35.
65. *Комплекс стандартных и унифицированных тестов первого уровня: Методические рекомендации* [Текст] / Сост.: Р.В. Петров. – М., 1989 – С. 18 - 40.
66. *Комплексная психотерапия нервно-психических расстройств в клинике системных аутоиммунных заболеваний (болезнь Шёгрена)* [Текст] / Сост.: В.Б. Гурвич, В.И. Васильев, Н.Н. Евменова: *Пособие для врачей.* – М., 2003. – С. 1 - 30.
67. *Коровина Н.А.* Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии) [Текст] / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, А.В.

- Чебуркин, И.Н. Захарова: тез. докл. науч.-практ. конф. – М., 2001. – С. 98 - 99.
68. *Коротких Н.Г.* Клиника, диагностика и лечение воспалительных заболеваний больших слюнных желёз: Метод. пособие по хирург. стомат. [Текст] / Н.Г. Коротких, Г.М. Корж, А.Н. Морозов. – Воронеж, 2001. – 15с.
69. *Коротько Г.Ф.* О билатеральной автономности секреции ферментов слюнными железами человека [Текст] / Г.Ф. Коротько, Ш. Кадилов // Стоматология. – 1994. – № 1. – С. 26 - 28.
70. *Крылов Ю.Ф.* Антибиотики и их использование в стоматологии [Текст] / Ю.Ф. Крылов, Е.В. Зорян // Стоматология. – 1997. – Т.76, № 6. – С. 70 - 74.
71. *Крылов Ю.Ф.* Особенности противовоспалительного действия препаратов, используемых в стоматологии [Текст] / Ю.Ф. Крылов, Е.В. Зорян, Н.В. Новикова // Стоматология. – 1995. – Т.74, № 6. – С. 55 - 56.
72. *Лебедев К.А.* Иммунограмма в клинической практике [Текст] / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Наука, 1990. – 224 с.
73. *Лобенко А.А.* Ультразвук в диагностике заболеваний слюнных желёз [Текст] / А.А. Лобенко, Ю.И. Гульченко, А.И. Гоженко // Стоматология. – 1996. – № 4. – С. 286 - 290.
74. *Логвиненко О.А.* Ассоциация между болезнью Шёгрена и лимфомами [Текст] / О.А. Логвиненко, В.И. Васильев // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 3. – С. 67 - 77.
75. *Максумов Х.М.* Содержание сахара в секрете околоушных слюнных желёз при хроническом паренхиматозном паротите у детей [Текст] / Х.М. Максумов, Н.И. Ибрагимов, Л.К. Авазматова // Медицинский журнал Узбекистана. – 1986. – № 1. – С. 66.
76. *Мальчикова Л.П.* Пути профилактики воспалительных заболеваний слюнных желёз [Текст] / Л.П. Мальчикова, Г.И. Ронь

- // Профилактика стоматологических заболеваний. – М., 1988. – С. 136 - 137.
77. *Мальчикова Л.П.* Состояние и перспективы развития хирургической стоматологии [Текст] / Л.П. Мальчикова, Е.А. Вайнштейн, А.А. Дацко: тез. докл. годич. науч. – практ. конф. врачей ОКБ № 1. – Свердловск: Изд-во «Свердполиграфиздат», 1988. – С.86 - 88.
78. *Манвелян А.С.* Диагностика заболеваний слюнных желез с применением магнитно-резонансной томографии [Текст] автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Манвелян А.С. – М., 2002. – 24с.
79. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства [Текст] / М.Д. Машковский. – М.: Медицина. – 1988. – Т.1 – С. 202 - 203.
80. *Метод* определения неспецифической резистентности организма по степени активности реакции адсорбции микроорганизмов клетками эпителия слизистой оболочки полости рта [Текст] / Т.А. Беленчук, Ю.А. Самойлов, С.М. Захарова, И.О. Мартынюк // Бюлл. Изобр. – 1987. – № 34. -А.с. № 1337717.
81. *Морозов А.Н.* Внутрипротоковое лазерное облучение в комплексном лечении воспалительных заболеваний больших слюнных желёз [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Морозов А.Н. – Воронеж, 2003. – 22 с.
82. *Москаленко Г.Н.* Отдалённые наблюдения больных, перенесших эпидемический паротит [Текст] / Г.Н. Москаленко //Основные стоматологические заболевания. – М.: Медицина, 1981. – С. 153 - 156.
83. *Надточий А.Г.* Ультразвуковая диагностика заболеваний слюнных желёз: матер. 1 съезда врачей ультразвуковой диагностики Центрального федерального округа / А.Г. Надточий. – М., 2005. – С. 123 - 126.

84. *Обоснование* применения ультразвука и магнитного поля для лечения хронических паренхиматозных паротитов [Текст] / В.И. Вакуленко, Г.Б. Голуб, Е.В. Карук, Т.А. Кутикова // Комплексное лечение и профилактика стоматологических заболеваний: матер. VII съезда стоматологов. – Киев: Здоровья, 1989. – С. 187.
85. *Оглазова Н.М.* Хронический паротит (клиника, лечение, состояние факторов неспецифической защиты) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Оглазова Н.М. – Хабаровск, 1982. – С. 84 - 88.
86. *Ожегов А.М.* Метаболизм полимеров соединительной ткани у детей с цитомегаловирусной и смешанной с ней хламидийной инфекцией [Текст] / А.М. Ожегов, Е.Г. Мансурова, П.Н. Шараев, Л.С. Мякишева // Педиатрия. – 2001. – № 6. – С. 45-46.
87. *Ожегов А.М.* Рабочий вариант классификации цитомегаловирусной инфекции у детей [Текст] / А.М. Ожегов, С.В. Мальцев, Э.М. Шакирова // Росс. Вест. перинатол. и педиатр. – 2000. – Т.25, №4. – С. 21 - 23.
88. *Ордашев Х.А.* Заболевание слюнных желез при сахарном диабете [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21;14.00.03 / Ордашев Х.А. – М., 1997. – 18 с.
89. *Ордашев Х.А.* Изменение содержания микроэлементов в слюне и сыворотке крови у больных сиадозами при заболеваниях щитовидной железы [Электронный ресурс] / Х.А. Ордашев, Г.А. Асиятилов// Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г. Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
90. *Ордашев Х.А.* Основные аспекты диагностики и лечения поражений слюнных желез у больных сахарным диабетом [Электронный ресурс] / Х.А. Ордашев // Заболевания и

повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>

91. *Ордашев Х.А.* Поражение слюнных желез при сахарном диабете [Электронный ресурс] // Заболевания и повреждения слюнных желез: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
92. *Павлов Г.В.* Введение в эндокринологию [Текст] / Г.В. Павлов, Г.И. Ронь. – Екатеринбург: Изд.-во УРГМА. – 1996. – С. 39 – 118.
93. *Перспективы* применения антисептика нового поколения биопага для лечения воспалительных заболеваний слюнных желез [Электронный ресурс] / А.В. Щипский, В.В. Афанасьев, К.М. Ефимов, Н.А. Поликарпов, И.Б. Дмитрук // Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
94. *Пилат Т.Л.* Профилактика образования зубного камня: Методические рекомендации [Текст] / Т.Л. Пилат. – Алма-Ата, 1989. – 21с.
95. *Пиленес И.С.* Иммунокоррекция в комплексном лечении больных сиалоаденитом [Текст] / И.С. Пиленес, А.Г. Скурлатов // Стоматология. – 1997. – Т.76, № 1. – С. 32 - 33.
96. *Пожарицкая М.М.* Роль слюны в физиологии и патологии полости рта. Ксеростомия [Электронный ресурс] / М.М. Пожарицкая, Т.Г. Симакова, Д.В. Абальмасов// Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф.,

посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>

97. *Пожарицкая М.М.* Возрастные изменения секреторной функции слюнных желёз [Текст] / М.М. Пожарицкая, Ю.М. Максимовский, О.В. Макарова // *Стоматология.* – 1992. – № 3 - 6. – С. 53 - 55.
98. *Показатели* индекса бактерицидной активности слюны у больных с острым бактериальным паротитом после проводимого лечения [Электронный ресурс] / С.К. Дайронас, А.В. Шумский, Т.Ю. Феклина, Т.В. Васильева// *Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г. Москва.* – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
99. *Попов С.С.* Функция слюнных желёз и состав слюны при дефектах зубных рядов, болезнях слюнных желёз и ортопедическом лечении [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / Попов С.С. – Омск, 1984. – С. 12 – 14.
100. *Применение* лазерного аппарата «Узор» для лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [Текст] / А.К. Киреев, А.Р. Евстигнеев, П.А. Ворошин, М.Т. Александров // *Стоматология.* – 1989. – № 5. – С. 42 - 45.
101. *Применение* тимогена-2 в комплексе лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [Текст] / И.С. Пиленис, В.Л. Кукушкин, А.Г. Скурлатов, М.А. Лутцева: матер. II съезда Общероссийской Стоматологической Ассоциации, Волгоград, 23–25 мая 1994. – Екатеринбург: Изд. « Уральский рабочий», 1995. – С. 171 - 173.
102. *Пробатова Н.А.* Морфологические критерии диагностики злокачественных лимфом [Текст] / Н.А. Пробатова // *Клиническая*

онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. – М., Медицина, 2001. – С. 301 - 313.

103. *Протоколы* диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей [Текст] / Н.Н. Володин, А.Г. Антонов, М.В. Базарова. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 96 с.
104. *Реакция* поглощения микроорганизмов слизистой оболочкой полости рта у больных сиалозами при хроническом панкреатите [Текст] / Е.С. Васильева, Л.П. Мальчикова, Т.С. Лисицина, О.И. Ивченко // Организация и профилактика в стоматологии: матер. конф. стоматологов. – Екатеринбург: Изд. УГМА, 1993. – С. 185 - 188.
105. *Результаты* изучения микрофлоры при обострении хронического сиаладенита [Электронный ресурс] / А.М. Панин, Л.Р. Фахрисламова, В.И. Чувилкин, Д.К. Фасхутдинов // Заболевания и повреждения слюнных желез: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
106. *Родионова Е.Б.* Изучение уровня экспрессии HLA-DR молекул на поверхности эпителиальных клеток малых слюнных желез при болезни Шёгрена [Текст] / Е.Б.Родионова, Н.Н. Тупицин, В.И. Васильев // Иммунология. – 2005. – № 6. – С. 357 - 359.
107. *Ромачева И.Ф.* Воспалительные заболевания слюнных желез [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / Ромачева И.Ф. – М., 1973. – 533 с.
108. *Ронь Г.И.* Доклиническая диагностика заболеваний слюнных желез [Текст] / Г.И. Ронь, В.К. Леонтьев, Л.П. Мальчикова: матер. II съезда Общероссийской Стоматологической Ассоциации,

Волгоград, 23 – 25 мая 1994. – Екатеринбург: Изд. « Уральский рабочий». – 1995. – С. 176 - 178.

109. *Ронь Г.И.* Дифференциально - диагностические признаки хронического паренхиматозного паротита и болезни (синдрома) Шёгрена с поражением околоушных слюнных желёз [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ронь Г.И. – Пермь, 1986. – С. 7 - 12.
110. *Ронь Г.И.* Дифференциально – диагностические признаки хронического паренхиматозного паротита и болезни (синдрома) Шёгрена с поражением околоушных слюнных желёз [Текст] / Г.И. Ронь, М.Ф. Безуглов, Е.С. Беликов // Фундаментальные и прикладные научные исследования практическому здравоохранению: тез. докл. годичн. науч. сессии мед. института, 16 – 17 апреля, 1987 г. – Свердловск: Красный боец. – 1987. – С. 51 - 63 .
111. *Ронь Г.И.* Сравнительная характеристика факторов неспецифической резистентности при хроническом паренхиматозном паротите и синдроме Шёгрена [Текст] / Г.И. Ронь, М.Ф. Безуглов, Т.Е. Кукушкина // Стоматология. – 1985. – №1. – С. 37 - 39.
112. *Ронь Г.И.* Хронические заболевания слюнных желёз (эпидемиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение сиалозов и сиалоаденитов) [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / Ронь Г.И. – Екатеринбург, 1992. – С. 213 - 219. 1
113. *Ронь Г.И.* Хронический паренхиматозный паротит и болезнь (синдром) Шёгрена [Текст] / Г.И. Ронь, М.Ф. Безуглов, Е.С. Беликов. – Екатеринбург: Изд. УрГУ. – 1993. – С. 51 - 63.
114. *Ронь Г.И.* Новое в патогенетическом лечении неопухолевых заболеваний слюнных желёз [Текст] // Доктор Лэндинг. – Екатеринбург: Баско, 1996. – № 3 (12). – С. 34 - 37.

115. *Ронь Г.И.* Хронический паренхиматозный паротит и болезнь (синдром) Шёгрена [Текст] / Г.И. Ронь, М.Ф. Безуглов, Е.С. Беликов. – Екатеринбург: Изд. УрГУ, 1993. – С. 51 - 58.
116. *Ронь Г.И.* Клинико-иммунологическая характеристика хронического паренхиматозного паротита на госпитальном этапе реабилитации [Текст] / Г.И. Ронь // Медицинская реабилитация при заболевании и повреждении челюстно-лицевой области. – Свердловск: Изд-во Свердловского мединститута. – 1985. – 145 с.
117. *Ронь Г.И.* Принципы оказания помощи больным с заболеваниями слюнных желёз [Текст] / Г.И. Ронь, Н.В. Серёгина // Вопросы организации и экономики в стоматологии. – Екатеринбург: Изд. «Уральский рабочий», 1994. – С. 52 - 53.
118. *Ронь Г.И.* Формирование групп повышенного риска развития хронических заболеваний слюнных желёз [Текст] / Г.И. Ронь, Л.П. Мальчикова, Е.С. Васильева // Кариес зубов и его осложнения: тез. VI респуб. науч.-практ. конф. врачей-стоматологов. – Ижевск, 1988. – С. 101 - 102.
119. *Ронь Г.И.* Дифференциальная диагностика хронического паренхиматозного паротита и болезни (синдрома) Шёгрена с поражением околоушных слюнных желёз [Текст] / Г.И. Ронь, М.Ф. Безуглов – Свердловск: Изд-во Свердловского мединститута, 1988. – 31 с.
120. *Рыбалов О.В.* Клиника, диагностика и лечение первичных хронических паротитов [Текст]: дис. ...канд. мед. наук / Рыбалов О.В. – М., 1970. – С. 72 - 78.
121. *Рыбалов О.В.* Лечебно-профилактический комплекс терапии у детей [Текст] / О.В. Рыбалов // Стоматология. – 1989. – № 3. – С. 59 - 60.

122. *Рыбалов О.В.* Особенности клинического течения и лечения неспецифических паротитов у детей [Текст] / О.В. Рыбалов // Педиатрия. – 1980. – № 9. – С. 45 - 47.
123. *Саидкаримов И.С.* Состояние больших слюнных желез у больных с заболеваниями щитовидной железы [Электронный ресурс] / И.С. Саидкаримов, С.О. Очилова // Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
124. *Саидкаримова У.А.* Клиника, диагностика и лечение хронического интерстициального сиалоаденита [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Саидкаримова У.А. – М., 1973. – 15 с.
125. *Самар Э.Н.* Особенности клиники, диагностики и лечения хронического неспецифического паротита у детей [Текст] / Э.Н. Самар, Х.М. Максумов // Стоматология: сб. Респ. межвед. науч. тр. – Киев: Здоровья, 1990. – № 25. – С. 72 - 74.
126. *Семерьянов Ю.Г.* Новые методы лечения и профилактики в стоматологии [Текст] / Ю.Г. Семерьянов. – Омск: Изд. ОмСХИ, 1984. – С. 87 - 89.
127. *Семерьянов Ю.Г.* Состояние органов полости рта при заболеваниях слюнных желёз [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Семерьянов Ю.Г. – Омск, 1985. – С. 19 - 22.
128. *Серёгина Н.В.* Реабилитация детей с хроническим паренхиматозным паротитом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Серёгина Н.В. – Екатеринбург, 1998. – 21 с.
129. *Сиваченко Т.П.* Рентгенорадиологические и морфологические исследования околоушной железы при ее заболеваниях [Текст] / Т.П. Сиваченко, А.М. Солнцев, В.С. Колесов // Врачебное дело. – 1983. – № 11. – С. 70 - 73.

130. *Сковорцов В.В.* Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней [Текст] / В.В. Сковорцов, Р.Г. Мязин, Д.Н. Емельянов // Лечащий врач. – 2004. – № 9. – С. 8 - 11.
131. *Способ* интегральной оценки здоровья семьи [Текст] / С.Н. Козлова, Г.И. Колпащикова: Патент на изобретение № 2122832 от 10.12.98., приоритет от 4.09.96.
132. *Способ* лечения воспалительных заболеваний слюнных желёз [Текст]: А.С. № 1072312 СССР : КЛА 61 /Байфа А.А (СССР). - № 1/41- 1983.
133. *Сравнительная* оценка микроциркуляции в зоне проведения блокад 0,5 растворами новокаина и лидокаина при лечении заболеваний слюнных желез с помощью метода ультразвуковой доплерографии [Электронный ресурс] / А.М. Панин, А.Г. Надточий, Л.Р. Фахрисламова, Б.В. Митриков // Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г. Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
134. *Сравнительная* клинико-морфологическая характеристика хронических паротитов при саркоидозе и первичном синдроме Шёгрена [Текст] / А.И. Варшавский, К.И. Панченко, Т.А. Губернская, А.А. Варшавская // Терапевтический архив. – 1996. – Т.68, № 5. – С. 56-58.
135. *Стимулированная* сульфатом бария хемилюминисценция цельной крови и смешанной слюны у больных сиалозами и хроническими сиалоаденитами [Текст] /М.П. Шерстнев, А.П. Пирязев, У.А. Саидкаримова, Ю.А. Владимиров // Иммунология. – 1996. – № 6. – С. 68 - 69.
136. *Тимофеев А.А.* Применение раствора кверцетина для лечения воспалительных заболеваний околоушных желёз [Текст] / А.А.

- Тимофеев, Н.П. Максютин, Д.В. Топчий // Клиническая хирургия. – 1990. – № 12. – С. 20 - 21.
137. *Тиреоидные* гормоны слюны в оценке функционального состояния слюнных желез [Электронный ресурс] / А.Х. Асиятилов, Х.А. Ордашев, Г.А. Асиятилов // Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г. Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
138. *Улитовский С.Б.* Роль гигиены полости рта в развитии заболеваний пародонта [Текст] / С.Б. Улитовский // Пародонтология. – 2000. – № 3. – С. 21 - 23.
139. *Фомин В.В.* Вторичные иммунодефицитные состояния [Текст] / В.В. Фомин, Э.А. Кашуба, С.Н. Козлова. – Екатеринбург: Изд-во «Полиграфист», 1997. – 355 с.
140. *Фомичев Е.В.* Роль хронического сиалоаденита в патологии кишечного пищеварения [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Фомичев Е.В. – М., 1987. – С. 8 - 13.
141. *Функциональное* состояние слюнных желез у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих программный гемодиализ [Электронный ресурс] / В.В. Афанасьев, Т.П. Вавилова, М.В. Осокин, А.В. Пушкина // Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г.Москва. – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
142. *Хахалин Л.Н.* ВВЗ- и ЦМВ-инфекции у беременных и новорожденных [Текст] / Л.Н. Хахалин // Неизвестная инфекция: Герпес. – Смоленск: Фармаграфикс, 1997.– С. 93 - 99.

143. *Хахалин Л.Н.* Патогенетические обоснования и принципы профилактики и лечения герпесвирусных инфекций [Текст] / Л.Н. Хахалин // Неизвестная инфекция: Герпес. – Смоленск: Фармаграфикс, 1997. – С. 32 - 57.
144. *Хилько В.К.* Врождённые факторы в патогенезе хронического рецидивирующего паротита у детей [Текст] / В.К. Хилько, О.В. Рыбалов // Стоматология. – 1987. – № 2. – С. 46 - 48.
145. *Хмелева Н.В.* Клинико-иммуноморфологическая характеристика хронического калькулезного сиалоаденита (биопсийное исследование) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Хмелева Н.В. – Новосибирск, 2001. – 16 с.
146. *Ходак Л.А.* Врождённая цитомегаловирусная инфекция с поражением головного мозга у ребёнка 5-ти месяцев [Текст] / Л.А. Ходак, Т.И. Навет // Педиатрия. – 1997. – № 3. – С. 101 - 102.
147. *Хохринова Т.Г.* Профессиональная гигиена полости рта – неотъемлемая часть профилактики стоматологических заболеваний [Текст] / Т.Г. Хохрина // Клиническая стоматология. – 2000. – № 3. – С. 14 - 17.
148. *Цитомегаловирусная инфекция у детей: Учебное пособие* [Текст] / Сост.: С.Н. Козлова, Е.В. Савельева, Т.В. Шалина, Е.Г. Куцай. – Екатеринбург, 2004. – 47 с.
149. *Шевченко О.В.* Изменение содержания минорных оснований ДНК при воспалении слюнной железы и его коррекция антиоксидантами [Текст] / О.В. Шевченко, О.И. Цебржинский // Стоматология. – 1999. – № 6. – С. 31 - 33.
150. *Шорникова Н.С.* Поражение суставов при болезни Шёгрена [Текст] / Н.С. Шорникова, В.И. Васильев, А.В. Смирнова // Научно-практическая ревматология. – 2002. – №1. – С. 13 - 16.
151. *Щипский А.А.* Диагностика хронических заболеваний слюнных желез с помощью дифференциально-диагностического

алгоритма: Практическое руководство [Текст] / А.А. Щипский, В.В. Афанасьев. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 160 с.

152. *Щипский А.А.* Автоматизированная система дифференциальной диагностики хронических заболеваний слюнных желёз «Сиалодиагностика-2000» [Текст] / А.А. Щипский // *Стоматология.* – 2002. – №3. – С. 17 - 19.
153. *Щипский А.В.* К вопросу о классификации сиаладеноза (сиалоза) [Электронный ресурс] / А.В. Щипский, В.В. Афанасьев // *Заболевания и повреждения слюнных желёз: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г. Москва.* – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
154. *Щипский А.В.* К вопросу о патологической сущности сиаладеноза [Электронный ресурс] / А.В. Щипский // *Заболевания и повреждения слюнных желез: Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рожд. доктора медицинских наук, проф. В.А. Афанасьева, 25 октября, 2006, г. Москва.* – Режим доступа: <http://sialocenter.ru/lit.html>
155. *Щипский А.В.* Дифференциальная диагностика различных форм хронических заболеваний слюнных желез - сиалозов, сиалоаденитов [Текст] : дис.... канд. мед. наук / Щипский А.В. – М., 1997. – Т.1. – 189 с.
156. *Юдин Л.А.* Функция околоушных и поднижнечелюстных слюнных желёз при хроническом паренхиматозном паротите по данным сиалосцинтиграфии [Текст] / Л.А. Юдин, А.Н. Доценко // *Стоматология.* – 1991. – № 4. – С. 37 - 41.
157. *Язуковичус Л.А.* Электрорентгеносиалография в диагностике заболеваний больших слюнных желёз [Текст] / Л.А. Язуковичус // *Стоматология.* – 1987. – № 3. – С. 39 - 41.

158. *Analysis* of T-cell receptor V $\beta$  usage in the autoimmune sialoadenitis of non-obese diabetic (NOD) mice [Text] / K. Yanagi, N. Haneji, I. Saito, Y. Hayashi // Clin. and Exp. Immunol. – 1997. – № 3. – P. 440 - 446.
159. *Antibiotic* concentrations in saliva of purulent parotitis [Text] / C.M. Eneroth, C. Lundberg, L. Malmstrom, G. Ramstrom // Scand. J. Infect. Dis. – 1978. – Vol. 10, № 3. – P. 219 - 222.
160. *Arriaga M.A.* The surgical management of chronic parotitis [Text] / M.A. Arriaga, E.N. Myers // Laryngoscope. – 1990. – Vol. 100, № 12. – P. 1270 - 1275.
161. *Augmented* levels of macrophage and Th-1 cell-related cytokine mRNA in submandibular glands of MRL/lpr mice with autoimmune sialoadenitis [Text] / W. Mustafa, J. Zhu, G. Deng, A. Diab, H. Link, L. Frithiof, B. Klinge // Clin. and Exp. Immunol. – 1988. – № 3. – P. 389 - 396.
162. *Bahler D.W.* Clonal salivary gland infiltrates associated with myoepithelial sialadenitis (Sjogren's syndrome) begin as nonmalignant antigen-selected expansions [Text] / D.W. Bahler, S.H. Swerdlow // Blood. – 1998. – Vol. 91, № 6. – P. 1864 - 1872.
163. *Becker M.* Technique, anatomy and non-neoplastic lesions [Text] / M. Becker // Eur. Radiol. – 1999. – S. 174.
164. *Benedek-Spat E.* Sialochemical examinations in non-tumorous parotid enlargements [Text] / E. Benedek-Spat // Acta Otolaryngol. – 1978. – Vol. 86, № 3 - 4. – P. 276 - 283.
165. *Bhatia A.* Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of mass lesions of the salivary gland [Text] / A. Bhatia // Indian J. Cancer. – 1993. – Vol. 30, № 1. – P. 26 - 30.
166. *Biopsy* of the accessory salivary glands. 5 years' experience [Text] / H. Szpirglas, S. Giozza, S. Agdo-Godeau, Y. Le Charpentier // Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. – 1994. – Vol. 95, № 3. – P. 204 - 206.

167. *Boland R.P.* Terminal autonomic nervous system in cystic fibrosis. An ultrastructural and histo-chemical study of labial salivary gland biopsy specimens [Text] / R.P. Boland, W.F. Towler // Arch. Path. – 1973. – Vol. 95; №3. – P. 172 - 177.
168. *Boudousquie A.C.* Fine-needle aspiration Cytology and histopathology of crystalloids in a cystic Lesion of parotid salivary gland [Text] / A.C. Boudousquie, Z. Balloch // Acta Cytol. – 1998. – № 6. – P. 1485 - 1487.
169. *Brasnu D.* Parotid swelling. Diagnostic orientation [Text] / D. Brasnu // Rev Prat. – 1991. – Vol. 41, № 8. – P. 732 - 734.
170. *Brezina K.* The significance of sialography in tumors of the parotid gland [Text] / K. Brezina, A. Czadilek // Radiologe. – 1978. – Vol. 18, № 12. – P. 475 - 481.
171. *Brook T.* Diagnosis and management of parotitis [Text] / T. Brook // Arch otolaryngol Head Neck Surg. – 1992. – Vol. 118, № 5. – P. 469 - 475.
172. *Candel A.* Is fine needle aspiration biopsy of salivary gland masses really necessary? [Text] / A. Candel, P. Gattuso, V. Reddy // Ear. Nose. Throat J. – 1993. – Vol. 72, № 7. – P. 485 - 489.
173. *Cannel H.* Stomatitis glandular is two confirmed cases of a rare condition [Text] / H. Cannel, C. Kerawala, P. Farthing // Br. Dent. J. – 1997. – Vol. 182, № 6. – P. 222 - 225.
174. *Cesnec M.* Chronic recurrent parotitis in children – diagnostics and therapy [Text] / M. Cesnec // Cesk-Pediatr. – 1993. – Vol. 48, № 6. – P. 233 - 238.
175. *Chieng D.C.* Fine-needle aspiration of spindle cell and mesenchymal lesions of the salivary glands [Text] / D.C. Chieng, J.M. Cohen, J.F. Cangiarella // Diagn. Cytopathol. – 2000. – № 4. – P. 253 - 259.

176. *Chilla R.* Revision of the parotid assessing the risk and indications status for parotidectomy [Text] / R. Chilla // HNO. – 1990. – Vol. 38, № 1. – P. 33 - 37.
177. *Cilla R.* Surgical treatment of chronic parotitis [Text] / R. Cilla, H.O. Meyfarth, C. Arglebe // Arch Otorhinolaryngol. – 1982. – Vol. 234, № 1. – P. 53 - 63.
178. *Deeg M.* Clinical picture and possible causes of functional disorders of the parotid gland in radiodine therapy of differentiated thyroid cancer [Text] / M. Deeg, H. Maier, H. Bihl, D. Adler // Laryngol. Rhinol. Otol. – P. 56 - 63.
179. *Diagnostic* value of sialochemistry: Results of an albumin study [Text] / H. Lutz, W. Heppt, J.P. Hittel, D. Adler // Laryngorhinootologie. – 1991. – Vol. 70, № 4. – P. 187 - 190.
180. *Donath K.* Contribution to the etiology and pathogenesis of chronic recurring parotitis [Text] / K. Donath, K.K. Gundlach // Dtsch Zahnarztl. – 1979. – Vol. 34, № 1. – P. 45 - 49.
181. *Eichner H.* Biochemical findings in protein composition of secretions of human malignant parotid tumors, chronic parotitis and sialadenoses [Text] / H. Eichner, G. Bretzel, K. Hochstrasser // Laryngol. Rhinol Otol. – 1977. – Vol. 56, № 1. – P. 32 - 40.
182. *Encina S.* Ultrasonography: a complement to sialography in recurrent chronic childhood parotitis [Text] / S. Encina, P. Ernst, J. Villanueva, E. Pizarro // Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. – 1996. – Vol. 97, № 5. – P. 258 - 263.
183. *Expression* of M3-muscarinic receptors on glandular and infiltrating lymphocytes in Sjogren's syndrome [Text] / D. Beroukas, R. Byard, D. Cavill, M. Rischmueller, T.P. Cordon // Austral. and N.Z.J. Med. – 2000. – № 4. – P. 531.

184. *Fain-needle* aspiration cytology of salivary gland: A review of 341 cases [Text] / C.J.R. Stewart, K. Mackenzie, G.W. McGany, A. Mowat // *Diagn. Cytopathol.* – 2000. – № 3. – P. 139 - 146.
185. *Flatischler W.* Sialographic findings in inflammations of the salivary glands [Text] / W. Flatischler, H. Schmoller // *Laryngol Rhinol. Otol.* – 1978. – Vol. 57, № 7. – P. 616 - 620.
186. *Giglio M.S.* Microbiology of recurrent parotitis [Text] / M.S. Giglio, M. Landaeta, M.E. Pinto // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – Vol. 16, № 4. – P. 386 - 390.
187. *Glass L.A.* Eosinophilic panniculitis associated with chronic recurrent parotitis [Text] / Glass L.A., Zaghloul A.B, Solomon A.R. // *Am. J. Dermatopatol.* – 1989. – Vol. 11, № 6. – P. 555 - 559.
188. *Grevers G.* Current status of sialography in salivary gland diseases [Text] / G. Grevers, T. Vogl // *Laringorhinootologie.* – 1992. – Vol. 71, № 12. – P. 649 - 652.
189. *Gudziol H.* Salivary gland diseases [Text] / H. Gudziol // *Ther. Umsch.* – 1995. – Vol. 52, № 11. – P. 774 - 779.
190. *Hausegger K.W.* Sonography of the salivary glands [Text] / K.W. Hausegger, H. Krasa, W. Pelzmann // *Ultraschall. Med.* – 1993. – Vol. 14, № 2. – P. 68 - 74.
191. *Himmelreich G.* Morbus reiter bei einem Patienten mit Chronisch rezidiverender Parotitis [Text] / G. Himmelreich, U. Hopf // *Immun. Infect.* – 1991. – Vol. 19, № 3. – P. 78 - 87.
192. *Identification* of amylase crystalloids in cystic lesions of the parotid gland [Text] / J. Boutonnat, V. Ducros, C. Pinel, S. Kiffer, A. Favier, J. Ganin, D. Seigneunn // *Acta cytol.* – 2000. - № 1. – P. 51 - 56.
193. *Imaging* protocol in salivary pathology [Text] / P. Laudenbach, J.L. Poncet, R. Carlier, D. Doyon // *J. Radiol.* – 1994. – Vol. 75, № 11. – P. 585 - 596.

194. *Immunological* studies in two children with recurrent parotitis [Text] / B. Friis, E. Karup, F. Pedersen, M. Schiodt // *Acta Paediatr. Scand.* – 1983. – Vol. 72, № 2 – P. 265 - 268.
195. *Intraductal* tetracycline therapy for the treatment of chronic recurrent parotitis [Text] / D.M. Bowling, G. Ferry, S.D. Rauch, M.L. Goodman // *Ear Nose Throat J.* – 1994. – Vol. 73, № 4. – P. 262 - 274.
196. *Intraoperative* facial nerve monitoring in parotid surgery / S.R. Wolf, W. Schneider, B. Suchy, B. Eichhorn // *HNO.* – 1995. – Vol. 43, № 5. – P. 294 – 298.
197. *Jecker P.* Facial paralysis in benign parotid tumor: case report and review of the literature [Text] / P. Jecker, J. Hartwein // *Laryngorhinootologie.* – 1993. – Vol. 72, № 4. – P. 204 - 206.
198. *Jordan R.C.* Lymphoma in Sjogren's syndrome. From histopathology to molecular pathology [Text] / R.C. Jordan, P.M. Speight // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 1996. – Vol. 81, № 3. – P. 308 - 320.
199. *Jovic N.* The importance of determining circulating immune complexis in the differential diagnosis of chronic parotitis and Sjogren's syndrome [Text] / N. Jovic, M. Cvetinovic, C. Radojicic, M. Knezevic // *Chir. Maxilofac. Plast.* – 1988. – Vol. 18, № 1 - 3. – P. 61 - 65.
200. *Kaban L.B.* Sialoadenitis in childhood [Text] / L.B. Kaban, J.B. Mulliken, J.E. Murray // *Am. J. Surg.* – 1978. – Vol. 135, № 4. – P. 570 - 576.
201. *Kress E.* Die diagnostik der Erkrankungen der grossen Kopfspeicheldrusen durch Sonographie, Sialography and CT-sialography: Ein Methodenvergleich [Text] / E. Kress, H.G. Schulz, T. Neumann // *HNO.* – 1993. – Vol. 41, № 7. – P. 45 - 51.
202. *La sottomandibulectomia* nel trattamento delle patologie della ghiandola sottomandibolare: nostra esperienza 1970 – 1995 [Text] / M.

- Biffoni, M. Marchesi, P. Picchi, G. Nuccio, C. Faloci, F. Tartaglia, T. Mastropietro, M. Millarelli // *G. Chir.* – 1997. – № 10. – P. 477 - 480.
203. *Lejska V.* Infrared thermovision in the diagnosis of chronic recurrent parotitis in children [Text] / V. Lejska, M. Stavratjev // *Ctsk. Otolaryngol.* – 1984. – Vol. 33, № 1. – P. 8 - 12.
204. *Li T.J.* Kimura's disease: a clinicopathologic study of 54 Chinese patients [Text] / T.J. Li, X.M. Chen, S.Z. Wang // *Oral. Surg., Oral Med., Oral. Pathol., Oral Radiol. and Endod.* – 1996. – Vol. 82, № 5. – P. 549 - 555.
205. *Lim W.E.* Radiological features in a patient with Kimura's disease [Text] / W.E. Lim, N.G. Tan, K.P. Tan // *Singapore Med. J.* – 1997. – Vol. 38, № 3. – P. 125 - 126.
206. *Loesche W.J.* Dental findings in geriatric populations with diverse medical backgrounds [Text] / W.J. Loesche, J. Abrams, M.S. Terpenning // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Endod.* – 1995. – Vol. 80, №1. – P. 43 - 54.
207. *Madelena L.* Clinical and immunological features of the HIV infection associated with chronic hypertrophic parotitis in children [Text] / L. Madelena, I. Dragan, M. Mihordea // *Rom. J. Virol.* – 1995. – Vol. 46, № 3 - 4. – P. 135 - 143.
208. *Magnetic* resonance imaging of the parotid glands using inversion-recovery sequences at 0.08 T [Text] / F.W. Smith, H.E. Deans, K.A. McLay, C.W. Rayner // *Br. J. Radiol.* – 1988. – Vol. 61, № 726. – P. 480 - 491.
209. *Maier H.* Facial paralysis in chronic nonspecific inflammation of the parotid [Text] / H. Maier, M. Attallah, K.H. Junemann // *HNO.* – 1990. – Vol. 38, - № 1. – P. 38 - 40.
210. *Maier H.* Effect of radioactive iodine therapy on parotid gland function [Text] / H. Maier, H. Bihl // *Acta Otolaryngol.* – 1987. – Vol. 103, № 3 - 4. – 318 - 324.

211. *Mandel I.D.* Sialochemistry in chronic recurrent parotitis: electrolytes and glucose [Text] / I.D. Mandel, H. Baurmash // *J. Oral. Pathol.* – 1980. – Vol. 9, № 2. – P. 92 - 98.
212. *Mariette X.* Absence of cytomegalovirus and Epstein-barr virus expression in labial salivary glands of patients with chronic graft-versus-host disease [Text] / X. Mariette, D. Gazals-Hatem, F. Agbalika // *Bone Marrow Transplant.* – 1996. – Vol. 17, № 4. – P. 607 - 610.
213. *Masciocchi C.* Role of magnetic resonance in the radiologic diagnosis of parotid pathology [Text] / C. Masciocchi, E. Fascetti, T. Cutilli // *Radio. Med.* – P. 202 - 206.
214. *Mason D.K.* Salivary gland in health and disease [Text] / D.K. Mason, D.M. Chisholm. – Philadelphia, 1975. – P. 92 - 105.
215. *Meyer P.* Sialochemical studies of isolated secretions of the major salivary glands of the head [Text] / P. Meyer, E. Werner // *Laryngorhinootologie.* – 1994. – Vol. 73, № 9. – P. 472 - 477.
216. *Mooney E.E.* Squamous cells in fine-needle aspiration biopsies of salivary gland lesions: potential pitfalls in cytologic diagnosis [Text] / E.E. Mooney, L.G. Dodd, L.J. Layfield // *Diagn. Cytopathol.* – 1996. – Vol. 15, №5. – P. 447 - 452.
217. *Nagamachi S.* Tl-201 SPECT in Kiamura's disease involving the parotid glands and cervical nodes [Text] / S. Nagamachi, H. Hoshi, T. Ohnishi // *Clin. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 21, № 2. – P. 125 - 128.
218. *Nakamura S.* Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation [Text] / S. Nakamura, A. Hiroki, M. Shinohara // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod.* – 1996. – Vol. 82, № 5. – P. 556 - 563.
219. *O'Brien C.J.* Surgical management of chronic parotitis [Text] / C.J.O'Brien, N.J. Murant // *Head Neck.* – 1993. – Vol. 15, № 5. – P. 445 - 449.

220. *Palombini L.* Challenges in the interpretation of FNAs from the salivary glands [Text] / L. Palombini // *Diagn. Cytopathol.* – 1997. – № 6. – P. 417 - 421.
221. *Parotid CT-sialography* [Text] / D.N. Stone, A.A. Mancuso, D. Rice, W.N. Hanafee // *Radiology.* – 1981. – Vol. 138, № 2. – P. 393 - 397.
222. *Parotiditis cronica recidivane en ninos (PCR): a proposito de 25 cases* [Text] / C.M. Taberero, G.M. Gonzales, C.M. Bueno, P.J. Torreblanca // *An. Esp. Pediatr.* – 1991. – Vol. 34, № 2. – P. 133 - 139.
223. *Pictonal review: M.R. imaging of parotid tumours* [Text] / R. Soler, A. Bargiela, I. Requejo, Z. Radrigue, J.L. Rey, F. Sancristan // *Clin. Radiol.* – 1997. – № 4. – P. 269 - 275.
224. *Piziewicz A.* Apparatus for sialography [Text] / A. Piziewicz, Z. Boron // *Otolaringol Pol.* – 1982. – Vol. 36, № 4. – P. 265 - 268.
225. *Pou A.M.* Management decisions in parotitis [Text] / A.M. Pou, J.T. Jonson, J. Weissman // *Compr Ther.* – 1995. – Vol. 21, № 2. – P. 85 - 92.
226. *Rankow P.M.* Diseases of the salisary hands [Text] / P.M. Rankow, L.M. Polayes Philadelphia. – 1979. – P. 112 - 114.
227. *Recurrent swelling of parotid glands and Sjogren's syndrome* [Text] / S.L. Wang, Z.J. Zou, S.F. Yu, J.R. Zhu // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 1993. – Vol. 22, № 6. – P. 363 - 365.
228. *Rettinger G.* Therapy of benign diseases of the parotid gland by instillation of aresorbable protein solution in to the duct system [Text] / G. Rettinger // *Fortschr. Med.* – 1984. – Vol. 102, № 6. – P. 125 - 128.
229. *Rinast E.* Bildgebende Diagnostic bei Parotiserkrankungen – ein Methodenvergleich [Text] / E. Rinast, E. Gmelin, T.B. Hollands // *Laryngorhinootologie.* – 1990. – Vol. 69, № 9. – P. 460 - 463.

230. *Roncevic R.* The importance and role of biochemical and immunological components of the parotid sputum in the pathogenesis of chronic, recurrent parotitis [Text] / R. Roncevic, P. Todorovic // *Lijec Vjesn.* – 1978. – Vol. 100, № 6. – P. 339 - 344.
231. *Roncevic R.* The importance of biopsy and histochemical analysis in the diagnosis of chronic recurrent parotitis and Sjogren's syndrome [Text] / R. Roncevic, V. Tatic, G. Tasic // *Med. Pregl.* – 1979. – Vol. 32, № 5 - 6. – P. 219 - 221.
232. *Sa'do B.* Multimodality imaging of cervicofacial actinomycosis [Text] / B. Sa'do, K. Yoshiura, K. Yuasa // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* – 1993. – Vol. 76, № 6. – P. 772 - 782.
233. *Salivary* gland lesions with a prominent component: Cytologic findings and differential diagnosis by fine-needle aspiration biopsy [Text] / Chia Chiling, G. Dodd Leslie, B.J. Glasgow, L.J. Layfield // *Diagn. Cytopathol.* – 1997. – №3. – P. 183 - 190.
234. *Schratter M.* Conventional roentgen diagnosis of the salivary glands. Still of clinical value or "traditional care" [Text] / M. Schratter, E. Steiner, H. Imhof // *Radiologe.* – 1994. – Vol. 34, № 5. – P. 248 - 253.
235. *Seifert G.* Swelling of the cheek induced by salivary gland inflammations. Pathologic – anatomic causes of sialadenitis [Text] / G. Seifert // *HNO.* – 1979. – Vol. 27, № 4. – P. 119 - 128.
236. *Seifert V.* Speichel drusen krank-heiten: Pathologie: Klinik: Therapie: Focialis-chirurgie [Text] / V. Seifert, F. Miehle, L. Haubrick. – New York, 1984. – P. 88 - 90.
237. *Self – induced* pneumoparotitis [Text] / L.A. Goguen, M.M. April, C.S. Karmody, B.L. Carter // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1995. – Vol. 121, № 12 – P. 1426 - 1429.
238. *Skurk A.* Flow rate, protein, amylase, lysozyme and kallikrein of human parotid saliva in health and disease [Text] / A. Skurk, S. Krebs,

- J. Rehberg // Arch. Oral. Boil. – 1979. – Vol. 24, № 10 - 11. – P. 739 - 743.
239. *Suppurative* parotitis as a sequela of infectio with Salmonella enteritidis [Text] / G. Moser, W. Prammer, M. Wallner, A. Eckmayr // Laryngorhinootologie. –1995. – Vol. 74, № 9. – P. 581 - 582. 5
240. *Treatment* of chronic recurrent parotitis using bacterial vaccine [Text] / V. Petru, J. Sebkova, H. Zizkova, P. Kasal, H. Vosnova // Ceck. Pediatr. – 1984. –Vol. 39, № 7. – P. 383 - 386.
241. *Tortorella D.* Viral subversion oft he immune system / D. Tortorella, B.E. Gewurz, M.H. Furnian // Annu. Rev. Immunol. – 2000. – Vol.18, №1. – P. 861 - 926.
242. *Wang S.* Chronic suppurative parotitis: proposed classification [Text] / S. Wang, Z. Zou, Q. Wu // Chung Hua Kou Chiang Hsueh Tsa Chih. – 1995. –Vol. 30, № 3. – P. 158 - 160.
243. *Wang S.L.* Sialographic changes in chronic obstructive parotitis related to clinical and pathologic findings [Text] / S.L. Wang // Chung Hua Kou Chiang Hsueh Tsa Chih. – 1993. –Vol. 28, № 4. – P. 228 - 230.
244. *What* is your diagnosis ? Infiltrative lipoma with chronic salivary ductobstructions [Text] / W.P. Stubbs, A.K. Voges, J.T. Shiroma, J. Wolf // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 1996. –Vol. 209, № 1. – P. 55 - 56.
245. *Work W.P.* Non-neoplastic disorders of the parotid gland [Text] / W.P. Work // J. Otolaryngol. – 1981. –Vol. 10, № 1. – P. 35 - 40.
246. *Zhao Y.* Differential diagnosis of parotid gland masses by gray scale real-time ultrasound [Text] / Y. Zhao, R. Zhang // Hua Hsi I Ko Ta Hsueh Pao. – 1990. – Vol. 21, № 1. – P. 92 - 93.
247. *Zou Z.J.* Chronic obstructive parotitis: a report of 92 cases [Text] / Z.J. Zou // Chung Hua Kou Chiang Hsueh Tsa Chih. – 1992. – Vol. 27, № 4. – P. 200 – 202.