

БРЕЗГИНА

Анна Александровна

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

14.00.21 – стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург, 2007

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

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Ронь Галина Ивановна**Научный консультант**

доктор медицинских наук, профессор

Козлова Светлана Николаевна**Официальные оппоненты**

доктор медицинских наук, профессор

Харитоновна Марина Павловна

доктор медицинских наук, профессор

Леонова Людмила Евгеньевна**Ведущая организация**

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

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

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

Автореферат разослан «_____» _____ 2007 г.

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

Руднов Владимир Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Задачи исследования:

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

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

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

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

Положения, выносимые на защиту:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 печатные работы.

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

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

Асимметрия лица за счет двухстороннего увеличения слюнных желез.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1

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

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

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

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

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

Таблица 2

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

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

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

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

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

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

Таблица 3

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

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

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

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

Таблица 4

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

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

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

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

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

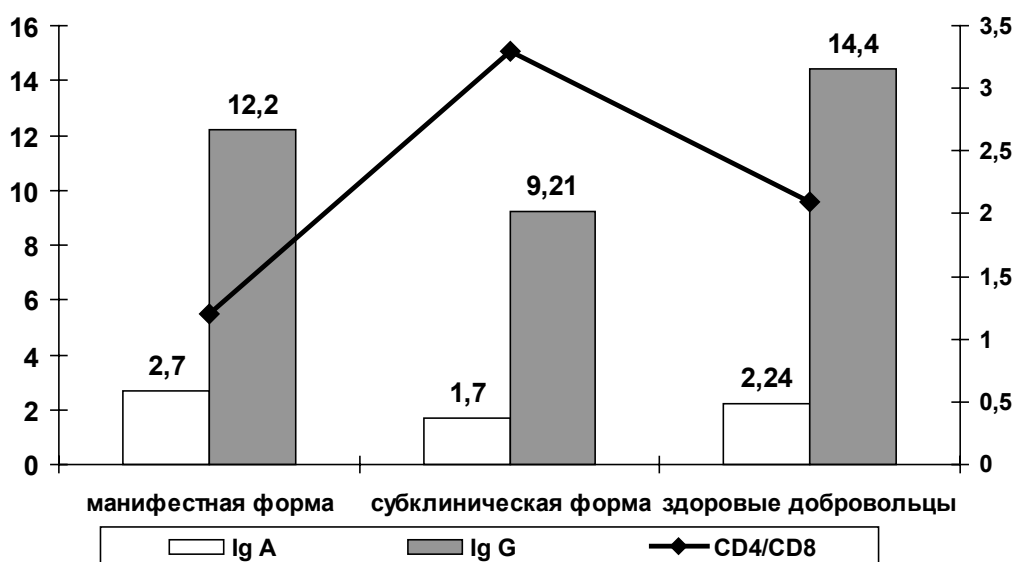


Рис. 1. Иммунный профиль больных с манифестной и субклинической формами поражения слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

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

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

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

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

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

P₂ – достоверность отличий между 2 и 3 группами,

P₃ – достоверность отличий между 1 и 3 группами.

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

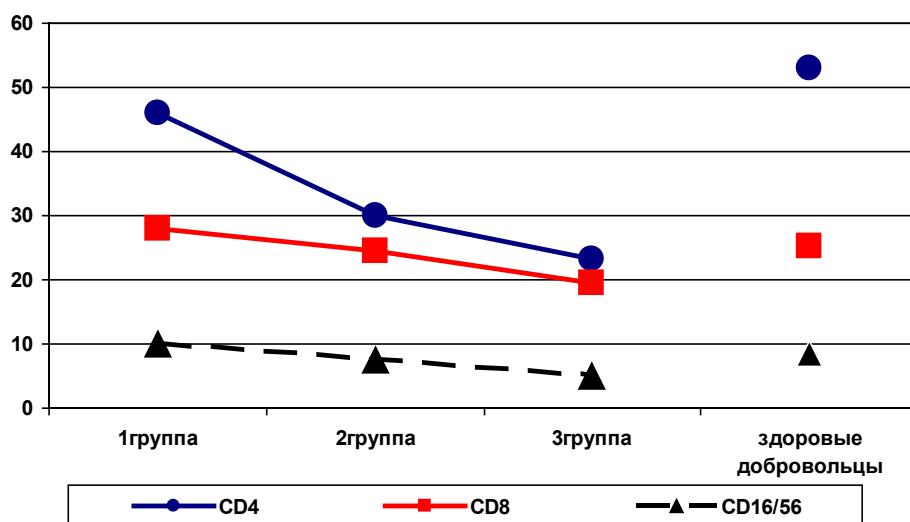


Рис. 2. Иммунный профиль и уровень IgG к ЦМВ у больных с поражением слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией

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

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

Таблица 6

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

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

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

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

Таблица 7

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

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

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

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

1. Местное лечение:

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

2. Общепараметрические мероприятия:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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