

2 (51) 2009



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ СТОМАТОЛОГОВ

ПАРОДОНТОЛОГИЯ

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL FOR DENTISTS

В НОМЕРЕ:

- Современные особенности одонтогенного сепсиса
- Фармакотерапевтическая активность натрия сукцината, «Энергостима» и «Мексидола». Применение в пародонтологии
- Апоптоз и воспалительные заболевания пародонта
- Влияние частично съемных протезов на состояние тканей пародонта при лечении пациентов с частичной вторичной адентией
- Обоснование использования антисептических препаратов в комплексном лечении пациентов с ХГП и обсемененностью биотопа пародонтального кармана грибами *Candida*
- Адгезивные системы в пародонтологии
- Этиологические и патогенетические факторы развития одонтогенных верхнечелюстных грибковых синуситов. Новые подходы к профилактике, диагностике и лечению

ISSN 1683-2759



9 770168 375006 >

Интенсивность кровоточивости десен у больных ВИЧ-инфекцией с тромбоцитопенией

А.И. ШАТОХИН*, к.м.н.

А.Н. ГЕРАСИМОВ**, к.ф.-м.н., зав. кафедрой

Н.А. ПУЗДРАЧ*, врач-лаборант лабораторно-диагностического отделения

М.А. СТЕПАНОВ***, студент

*Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом

**Кафедра медицинской информатики и статистики ГОУ ВПО ММА им. Сеченова

***Стоматологический факультет МГМСУ

Intensity gingival hemorrhage of HIV-positive with thrombocytopenia

A.I. SHATOKHIN, A.N. GERASIMOV, N.A. PUZDRACH, M.A. STEPANOV

Резюме

ВИЧ-инфекция сопровождается снижением числа тромбоцитов и нейтрофилов под влиянием, прежде всего, вирусной и медикаментозной интоксикации. В статье опубликованы результаты изучения интенсивности кровоточивости десен у больных ВИЧ/СПИДом и вирусными гепатитами на фоне тромбоцитопении. Вероятна связь уровня тромбоцитопении с полом больного и длительностью ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: гингивит, тромбоцитопения, ВИЧ-инфекция.

Abstract

HIV-infection is accompanied by the thrombocytopenia and neutropenia as a result of influence of many factors (above all viral and drug intoxication).

In article are published the result of research of the level of intensity gingival hemorrhage at patients with HIV -infection and the virus hepatitis (18 man) against a background of the thrombocytopenia. Probably there is the possible connection of the thrombocytopenia with the duration of HIV-infection and the gender.

Key words: gingivitis; thrombocytopenia, HIV-infection.

Введение

ВИЧ-инфекция – хроническое иммунное заболевание, оказывающее воздействие на многие системы организма человека. Прогрессирование иммунодефицита приводит к нарушениям гемопоэза, изменению (истощению) клеток периферической крови как количественно, так и функционально [1, 5, 8, 9]. Так, Patton L. L. исследовал распространенность гемоцитопений среди ВИЧ-позитивных с учетом стадий ВИЧ-инфекции, проводимого медикаментозного лечения, демографических, расовых особенностей и пр. Тяжесть ВИЧ-инфекции (степень иммунодефицита) была достоверно связана со всеми случаями гемоцитопений [10].

Снижение количества CD4 Т-лимфоцитов в периферической крови считается одним из главных критери-

ев иммуносупрессии, на фоне которой у больных ВИЧ/СПИДом развиваются многочисленные поражения СОР и пародонта: бактериальные (язвы, гингивит, пародонтит), грибковые (кандидоз), вирусные (волосатая лейкоплакия, герпетические, цитомегаловирусные – ЦМВ) [1, 5, 7].

Нейтропения – снижение числа нейтрофилов также достаточно распространена среди ВИЧ-позитивных, вызывается, наряду с прочим, высоким титром ВИЧ в крови больного (так называемая «вирусная нагрузка»). Нейтропению наблюдали у 80% больных ВИЧ/СПИДом с язвенно-некротическим гингивостоматитом [6].

Однако наибольшую опасность в плане оказания стоматологической помощи представляет снижение числа тромбоцитов – тромбоцитопения (ТП), способная,

например, вызывать постоперационные длительные луночковые кровотечения. Так, Flaitz С. и др. (2001) выявил подобные осложнения у 4,0% ВИЧ-инфицированных детей (в возрасте от 6 до 12 лет). В случае тяжелой ТП возникает опасность даже для жизни больного из-за вероятных кровоизлияний в головной мозг [3, 12].

Считается, что у ВИЧ-положительных ТП вызывается высокой вирусной нагрузкой ВИЧ в крови. Вирусные гепатиты, которые наблюдаются у большинства ВИЧ-инфицированных, также приводят к ТП различной тяжести. Длительное применение препаратов высокоактивной антиретровирусной терапии – ВААРТ («Саквинавир», «Ставудин») может вызывать нейтро- и тромбоцитопении [1, 5].

По данным зарубежных исследователей, распространенность ТП среди больных ВИЧ/СПИДом составляет 18,5-22,5%. Тяжелая тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9/\text{л}$) обнаружена в 10,9% случаев и достоверно коррелировала с тяжестью иммунодефицита ($\text{CD4} < 0,200$). Patton L. L. et al. указывает на 9-13% умеренной ТП среди больных с бессимптомной ВИЧ-инфекцией, а распространенность ТП на стадии СПИД достигает 43% [5]. Самая высокая распространенность ТП выявлена среди ВИЧ-инфицированных мужчин и потребителей инъекционных наркотиков. В то же время среди пациентов с ТП чаще обнаруживалась ранняя быстротекущая форма ВИЧ-инфекции [4, 12]. Ранним проявлением ВИЧ-инфекции может быть тромбоцитопеническая пурпура, причем одним из ее важнейших клинических признаков является гингивальное кровотечение [9]. В России исследования по этой проблеме не проводились, несмотря на актуальность и клиническую значимость.

Количество тромбоцитов в периферической крови в норме составляет $150-350 \times 10^9/\text{л}$. Умеренная ТП (менее 150) сопровождается, по данным авторов, индуцированной кровоточивостью десен (во время приема пищи, чистки зубов). Спонтанная (самопроизвольная) кровоточивость десен обычно возникает при тяжелой ТП (менее $50 \times 10^9/\text{л}$). Относительно безопасное проведение стоматологических манипуляций (включая удаление зуба) может быть выполнено при уровне тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ [5, 6, 10].

В связи с вышеизложенным, исследование кровоточивости десен на фоне ТП у ВИЧ-инфицированных пациентов представляется важным для прогнозирования возможных постоперационных осложнений (кюретаж, удаление зуба и пр.) и их профилактики, результатов лечения стоматологической патологии при ВИЧ/СПИДе.

Цель исследования – оценить интенсивность кровоточивости десен у больных ВИЧ/СПИДом с ТП различной тяжести.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследовано 18 больных ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете в МГЦ СПИД, в возрасте от 20 до 52 лет; из них мужчин – 14 (77,8%), женщин – 4 (22,2%).

Диагноз «ВИЧ-инфекция» установлен на основании клинико-эпидемиологических данных и обнаружения

антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа с последующим подтверждением в реакции иммунного блоттинга.

У всех обследованных больных ВИЧ-инфекций (проточная цитофлюометрия, аппарат *EPICS MCL Beckman-Coulter*) определяли абсолютное число CD4 Т-лимфоцитов (у одного больного – соотношение $\text{CD4}/\text{CD8}$ лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов (гемоанализатор *Sysmex KX-21*) в 1 мкл периферической крови.

По возрастным группам обследованные больные ВИЧ/СПИДом распределились следующим образом. В возрасте 18-25 лет были три человека (20,0%), 26-34 лет – 10 (53,3%), в ключевой возрастной группе 35-44 лет (ВОЗ) находились три человека (13,3%). В возрасте 45-54 лет были двое больных ВИЧ-инфекцией (также 13,3%).

Большинство обследованных больных (78,0%) находились на поздних стадиях ВИЧ-инфекции 4А-В.

На момент наблюдения ВААРТ принимали трое больных ВИЧ-инфекцией (16,7%). В анамнезе вирусные гепатиты В, С, «дельта» (ВГВ, ВГС, ВГД) имели 15 человек (83,3% от общего числа обследованных).

Тяжесть тромбоцитопении (ТП) у больных ВИЧ-инфекцией соответствовала следующим степеням:

- умеренная степень ТП – число тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$;
- тяжелая ТП – количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$;
- очень тяжелая ТП – число тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$.

Наиболее показательным методом оценки степени воспаления десны, в том числе на ранних стадиях, считается метод Мюллемана-Коуэлла, основанный на зондовой пробе кровоточивости десневой борозды или десневого сосочка (Mühlemann, 1971; Cowell, 1975). Поэтому для достижения цели исследования мы оценивали интенсивность кровоточивости десны (ИКД) с помощью метода Мюллемана, осуществляя слабое давление на десневой сосочек пародонтальным зондом [2].

Оценку ИКД проводили по следующей шкале:

0 – КДС после зондирования отсутствует (кровоточивость десневого сосочка, далее – КДС);

1 – КДС появляется через 30 сек и позже (слабая ИКД);

2 – КДС возникает сразу или до 30 сек после зондирования (умеренная ИКД);

3 – кровоточивость десен отмечается больным во время еды и/или чистки зубов (высокая ИКД).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования ИКД у больных ВИЧ/СПИДом с ТП получены следующие результаты.

Умеренная ТП выявлена у 11 обследованных больных ВИЧ-инфекцией, что составило 61,1% от общего числа. Тяжелую и очень тяжелую (мин. значение $6 \times 10^9/\text{л}$) ТП наблюдали у 7 (38,9%) (рис. 2). У двух больных в анамнезе отмечена хроническая длительно текущая (в течение нескольких лет) ТП со спонтанной кровоточивостью из носа, десен и пр.



Значения изучаемых показателей периферической крови у обследованных больных ВИЧ/СПИДом были следующими:

- Min абс. число CD4 Т-лимфоцитов – 3 клетки/мм³;
- Max абс. число CD4 Т-лимфоцитов – 870/мм³;
- Min абс. число тромбоцитов – 6 x 10⁹/л;
- Max абс. число тромбоцитов – 130 x 10⁹/л.

Проведение зондовой пробы по методу Мюллера-Коузлла у больных ВИЧ/СПИДом с ТП позволило выявить слабую и умеренную интенсивность кровоточивости десен («0-1», «1-2», в основном генерализованная форма) у большинства обследованных больных ВИЧ/СПИДом с ТП (суммарно 83,3%). Тяжелая и среднетяжелая КДС («3», «2-3») составили 11,1% и 5,6% соответственно (рис. 3).

Практически у всех обследованных больных ВИЧ/СПИДом выявлен хронический гингивит (катаральный, гипертрофический), у двух пациентов – хронический пародонтит средней тяжести. Хронический кандидоз ротоглотки отмечен у девяти больных (60,0%), преимущественно генерализованный с поражением глотки, герпетический стоматит – у одного ВИЧ-инфицированного (6,7%). Случаи смешанных (микс) форм оппортунистических инфекций полости рта составили 55,5% (10 человек) (рис. 1).

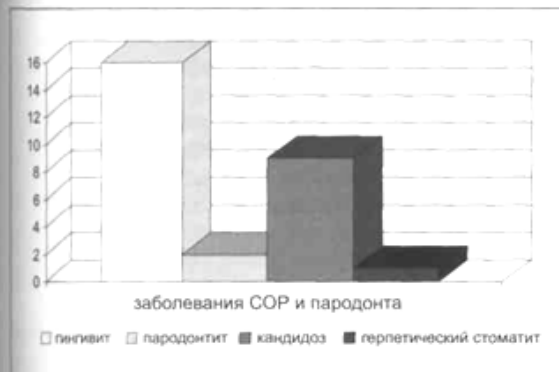


Рис. 1. Структура заболеваний СОР и пародонта у ВИЧ-инфицированных с ТП (абс.)

Отмечается тенденция к увеличению интенсивности кровоточивости десен ВИЧ-инфицированных по мере снижения у них числа тромбоцитов (см. табл. 1). Лишь у одной больной с очень тяжелой ТП ИКД находилась в пределах 1-2 степени, при этом протромбиновый индекс в норме (100%).

Генерализация кровоточивости десен, вероятно, связана с тяжелой формой ТП (менее 50 x 10⁹) среди больных ВИЧ/СПИДом.

Клинический случай

У двоих больных ВИЧ-инфекцией, находящихся в ключевой возрастной группе 35-44 лет (ВОЗ), отмечена очень тяжелая степень ТП (менее 50 x 10⁹/л).

Больной П., 40 лет на стадии ВИЧ-инфекции 3Б проходит ВААРТ в течение нескольких лет. Однако у больного снизилось число CD4 с 460 до 17 клеток/мм³ (в 27 раз) менее чем за полгода, что заставляет предположить наличие быстротекущей формы ВИЧ-инфекции. При этом число тромбоцитов упало в 2,8 раза (с 58 до 21). Протромбиновый индекс на момент обследования составлял 70%. Число нейтрофилов также было снижено (0,4 x 10⁹/л). Вирусная нагрузка (титр ВИЧ в крови) – умеренно высокая (около 42 тыс. копий/мкл).

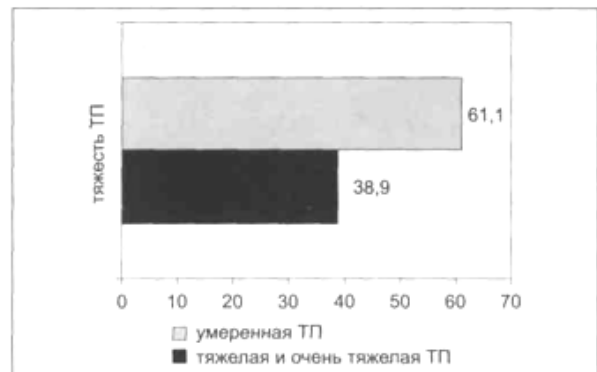


Рис. 2. Распределение больных ВИЧ/СПИД по тяжести ТП (%)

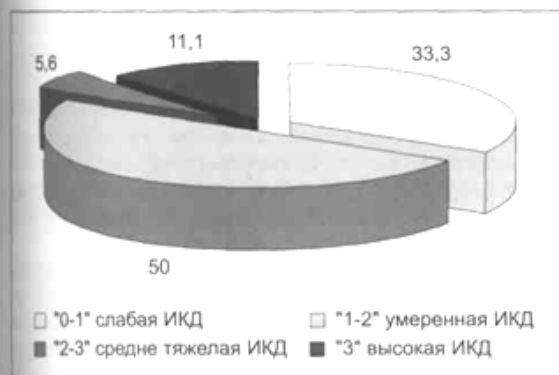


Рис. 3. Структура ИКД у обследованных больных ВИЧ/СПИД (%)

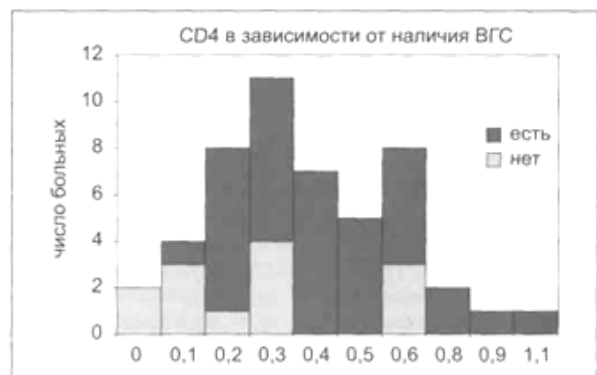


Рис. 4. Зависимость числа CD4 лимфоцитов от наличия ВГС

Таблица 1. Больные ВИЧ/СПИДом по степеням интенсивности кровоточивости десен

Кровоточивость по М.-К.: степень, (число больных; локал. / ген.)	Тромбоцит. ср. абс. x 10 ⁹ /л	Протромбин ср. %	CD4 ср. абс. кл./мм ³	Стадия ВИЧ-инфекции	Стоматологическая патология	Сопутствующие заболевания	Прим. ВААРТ (%)	Вирус. нагруз. (средн.)	Лет (средн.)
0-1 n = 6 из них 5 – локал., 1 – ген.	103,2	97,8	244,2	3В, 4А-В	хр. кандидоз, герп. стоматит, хр. гингивит	ВГ ВСД TBs	0	599,016	33,0
1-2 n = 9; все ген.	47,5	77,5	338,6	3А, Б 4А, Б	хр. кандидоз (в т.ч. ангул. хейлит), хр. гингивит	ВГ ВС, эндокардит, бактер. (септ.) себ. дерматит, ЦМВ	28,6	531,282	31,2
2-3 n = 1, все ген.	22	94	130	4А	хр. кандидоз, хр. гингивит	ВГС, э/кардит бакт., себ. дерматит	0	неизв.	27
3 n = 2, все ген.	36,5 min 14	77,5	126,5 min 3	4А, В	хр. кандидоз, хр. гингивит, хр. пародонтит	TBs ВГ ВСД	1 чел. (50%)	85,687	34,0
Всего больных: 18									

При осмотре врачом-стоматологом наблюдался себорейный дерматит, генерализованный кандидоз ротоглотки, включая двухсторонний ангулярный хейлит, хронический генерализованный катаральный гингивит средней тяжести. Несмотря на тяжесть ТП, кровоточивость десен у больного была умеренно выраженной (по М.-К «0-1», генерализованная) (рис. 6).

Больной М., 36 лет (стадия ВИЧ-инфекции 4В) отмечает в анамнезе длящуюся в течение нескольких лет спонтанную кровоточивость из носа, десен (по М.-К «2-3», генерализованная).

Число тромбоцитов составило 14×10^9 /л, протромбиновый индекс 90%. Иммуносупрессия средней тяжести (0,250), вирусная нагрузка – 75 тыс. копий/мкл. Сопутствующая патология – туберкулез (легочный).

При стоматологическом осмотре выявлен тяжелый хронический катаральный гингивит, множественный кариес.

Целью следующего этапа исследования стало выявление возможных корреляционных связей между клетками периферической крови (абс. число CD4 Т-лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов) у больных ВИЧ-инфекцией. Нами был проведен ретроспективный

анализ амбулаторных карт 55 ВИЧ-инфицированных пациентов (39 мужчин, 16 женщин, средний возраст $27,47 \pm 0,93$ года, средний срок инфицирования $3,23 \pm 0,26$ года), обратившихся в стоматологический кабинет МГЦ СПИД с поражениями СОР на протяжении четырех лет за период с 2003-го по 2006 год.

На первом долевом месте в структуре обращаемости больных ВИЧ-инфекцией находился гингивит (катаральный, гипертрофический) – 29 больных (52,7%), на втором – язвенно-некротический гингивостоматит (ЯНГ) – шесть человек (10,9%), на третьем месте был перикоронарит, с которым обратились пятеро больных ВИЧ-инфекцией (9,1%). С геморрагиями СОР в виде множественных петихиальных кровоизлияний в области неба к стоматологу обратился лишь один больной (1,8%).

В результате статистического анализа данных проведенного исследования (в том числе с использованием основных непараметрических критериев) обнаружены достоверные различия числа CD4 лимфоцитов ($p = 0,025$) и числа тромбоцитов ($p = 0,009$) у больных ВИЧ-инфекцией с вирусным гепатитом С и обследованных ВИЧ-позитивных без ВГС (рис. 4, 5).

Соотношение числа нейтрофилов ($p = 0,027$) и срока инфицирования ($p = 0,021$) у больных ВИЧ-инфекцией с вирусными гепатитами (ВГ В, С) достоверно отличалось от такового у ВИЧ-инфицированных без ВГ В, С. При этом использование непараметрического критерия Манна-Уитни позволило выявить достоверные различия для длительности срока наблюдения ($p = 0,046$).

Выводы

- У всех обследованных больных ВИЧ-инфекцией с ТП выявлена кровоточивость десен различной интенсивности. У половины пациентов отмечена умеренно выраженная интенсивность кровоточивости, длительно текущая спонтанная генерализованная тяжелая кровоточивость десен наблюдалась у двоих обследованных (11,1%).
- Риск развития ТП, вероятно, выше у ВИЧ-инфицированных мужчин и больных с коинфекцией (ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты В, С и пр.).
- У больных ВИЧ/СПИДом отмечена тенденция увеличения интенсивности кровоточивости десен, наряду с ее генерализацией по мере снижения числа тромбоцитов в периферической крови (тяжести ТП).
- Выявлены статистически значимые различия числа нейтрофилов ($p = 0,027$) и срока инфицирования ($p = 0,021$) у ВИЧ-позитивных больных с вирусным гепатитом В и ВИЧ-позитивных больных без вирусного гепатита В. При этом различия в функции распределения достоверны для длительности срока наблюдения ($p = 0,046$).
- Выявлены статистически значимые различия в количестве CD4 лимфоцитов ($p = 0,025$) и числа тромбоцитов ($p = 0,009$) в периферической крови ВИЧ-инфицированных больных с вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфицированных без вирусного гепатита С. **■**

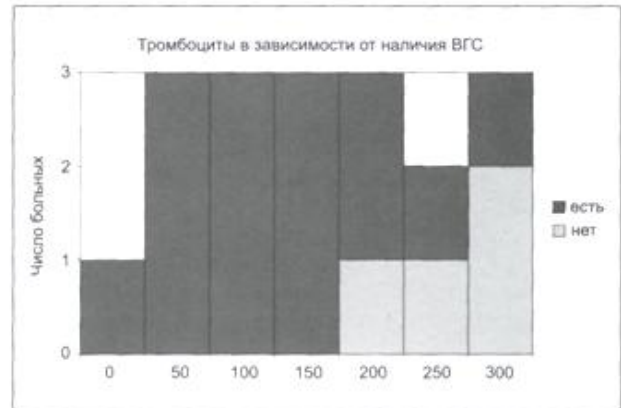


Рис. 5. Зависимость числа тромбоцитов от наличия ВГС



Рис. 6. Клинический случай. Больной П.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение. Под общ. ред. акад. РАМН Покровского В. В. – М., 2003. – 488 с.
2. Григорьян А. С., Грудянов А. И., Рабухина Н. А. и др. Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение. Руководство для врачей. – М.: МИА, 2004. – 320 с.
3. Справочник Харрисона по внутренним болезням. Под ред. Иссельбахер К., Браунвальд Е., Вилсон Д. и др. Пер. с англ. – С.-Пб: Питер, 1999. – 967 с.
4. Alaei K., Alaei A., Mansoori D. Thrombocytopenia in HIV-infected patients, Islamic Republic of Iran // East Mediterr Health J. 2002. Nov. №8 (6). P. 758-764.
5. Clinician's guide to treatment of HIV-infected patients. Ed. Patton L. L., Glick M. – Am Acad Oral Med, 2001.
6. Фаучи Э., Лейн К. ВИЧ-инфекция / Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Т. 2. – McGraw-Hill, 2002. – С. 2190.
7. MacPhail L. A., Greenspan J. S. Oral ulceration in HIV infection: investigation and pathogenesis. Review // Oral Dis. 1997. May. Suppl. 1. P. 190-193.
8. Magalhães M., Greenberg B., Hansen H., Glick M. Comorbidities in older patients with HIV: a retrospective study // JADA. 2007. Nov. №138 (11). P. 1468-1475.
9. Northfelt D. W. Hematologic manifestations of HIV. HIV in site. Knowledge Base Chapter, 1998. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite>.
10. Patton L. L. Hematologic abnormalities among HIV-infected patients: associations of significance for dentistry // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999. Nov. №88 (5). P. 561-567.
11. Prevalence, clinical, and laboratory features of thrombocytopenia among HIV-infected individuals / Rossi G., Gorla R., Stellini R., Franceschini F. и др // AIDS Res Hum Retrovir. 1990. Feb. №6 (2). P. 261-269.
12. Prevalence of orodental findings in HIV-infected Romanian children / Flaitz C., Wullbrandt B., Sexton J., Bourdon T. и др. // Pediatr Dent. 2001. Jan-Feb. №23 (1). P. 44-50.

Поступила 27.02.2009

