

4 (49) 2008



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ СТОМАТОЛОГОВ

ПАРОДОНТОЛОГИЯ

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL FOR DENTISTS

В НОМЕРЕ:

- Патология пародонта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (обзор литературы)
- Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании воспалительно-дегенеративных заболеваний пародонта
- Современные ультразвуковые технологии в лечении заболеваний пародонта
- Лечение заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта с применением лазерного и магнито-лазерного излучений
- Клинический опыт применения кортикальных большеберцовых трансплантатов для реконструкции альвеолярных дефектов и зон выраженной атрофии перед проведением дентальной имплантации
- Современные ортодонтические мероприятия в комплексном лечении рецессии десны у пациентов с зубочелюстными аномалиями

ISSN 1683-3759



9 771683 375006 >

Особенности иммунологических и биохимических показателей слюны при ВИЧ-инфекции

А.И. ШАТОХИН, к.м.н.

Городской центр профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения Москвы

Immunological and biochemical parameters of saliva at AIDS features

A.I. SHATOKHIN

Резюме

Данные, приведенные автором статьи, показывают многообразие иммунных и обменных процессов в тканях рта ВИЧ-инфицированных пациентов. Общее изменение иммунного статуса пациента одновременно отягощает ситуацию в полости рта. Использование ротовой жидкости в качестве объекта иммунологических и биохимических исследований является важным вспомогательным диагностическим и прогностическим методом профилактики и лечения заболеваний челюстно-лицевой области при ВИЧ и вирусных гепатитах.

Ключевые слова: диагностика ВИЧ-инфекции, показатели слюны, иммунитет ротовой полости.

Abstract

The facts given the author of article, show immune and metabolism variety processes in AIDS patients oral cavity. The general change of the immune status of the patient simultaneously burdens a situation in oral cavity. Use of a oral liquid as immunological and biochemical researches object is important auxiliary diagnostic and prognosis method of preventive and treatment of maxillo-facial diseases at AIDS and viral hepatitis.

Key words: AIDS diagnostics, saliva parameters, oral immunity.

Внимание стоматологической науки к проблеме иммунодефицитов объясняется рядом причин. На фоне снижения иммунитета отмечается как рост заболеваемости, т.е. распространенность стоматологической патологии (прежде всего, кариес зубов, поражения слизистой оболочки рта – далее СОР, воспалительные заболевания пародонта, неопластические изменения), так и увеличение интенсивности клинического течения этих заболеваний, склонность к рецидивированию, трудность лечения и профилактики заболеваний полости рта. Все перечисленное относится и к стоматологической патологии, возникающей на фоне иммунодефицита при ВИЧ-инфекции, число случаев которой постоянно (в геометрической прогрессии) растет. ВОЗ признала поражения челюстно-лицевой области при ВИЧ/ СПИДе «одной из важнейших проблем здравоохранения в мировом масштабе» (Petersen P. et al., 2007).

При ВИЧ-инфекции наблюдается прямое и косвенное включение местного иммунитета СОР, при этом задействованы и клеточный, и гуморальный компоненты спе-

цифического и неспецифического иммунитета больного (Challacombe S. J. с соавт.). Многие процессы – иммунные, биохимические – происходят в слюне больного человека.

Кроме того, непосредственно ротовая жидкость может служить для диагностики ВИЧ-инфекции. В американской стоматологической практике уже несколько лет используется быстрое тестирование на ВИЧ-инфекцию по слюне пациента, что является гораздо более безопасным в эпидемиологическом плане и более дешевым методом диагностики (Glick M., 2005).

Moutsopoulos N. M. с соавт. (2006) указывают на следующие содержащиеся в слюне факторы антивирусной активности:

- нейтрализующие антитела;
- ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы (ИСЛП);
- антивирусные пептиды – т. н. дефенсины, цистатины;
- гликопротеины – тромбоспондин, лактоферрин;

– компоненты комплемента.

Механизм противовирусного действия ИСЛП объясняется его связыванием с белковым рецептором, играющим ключевую роль в поражении макрофагов и могущим стать новой мишенью терапии. Автор считает, что последующее изучение уникальных механизмов местного иммунитета СОР важно для понимания патогенеза ВИЧ и разработки эффективных методов лечения и вакцин.

По данным Lin A. L. с соавт. (2004), концентрация ИСЛП в околоушной и поднижнечелюстной/подъязычной слюне выше при применении высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

Boackle R. J. (1991) считает, что определенное значение в связывании и дезактивации ВИЧ имеют основные гликопротеины слюны. Habte H. H., Mall A. S. с соавт. указывают на вероятную антивирусную активность муцинов (MUC5B, MUC7) слюны и их способность связывать ВИЧ.

Robinovitch M. R., Ashley R. L. с соавт. (2001) отмечают высокую противовирусную активность специфических пролиновых пептидов в паротидной слюне больных ВИЧ-инфекцией.

Потенциальная роль важной антимикробной защитной системы комплемента (СК) белковой природы в нейтрализации вирусов на поверхности СОР активируется при контактах тканевых трансудатов с СК слюны, во время взаимодействия десневой жидкости со слюной. Факторы, способствующие переходу СК из сыворотки в слюну: низкий ионный потенциал слюны, фактор Н, С1, неиммуноглобулиновый агглютинин. Белки, богатые пролином, нарушают макромолекулярный комплекс и таким образом вместе с другими факторами СК ограничивают действие СК, когда соотношение слюны к сыворотке крови > 250:1 (Boackle R. J.).

Наиболее многочисленными научными публикациями в отношении содержащихся в слюне иммуноглобулинов на фоне ВИЧ-инфекции связаны с иммуноглобулинами подкласса А (как общим, так и секреторным). Silva-Boghossian C. с соавт. отметили отрицательную корреляцию между уровнем общего слюнного Ig А и оральным стрептококком. Müller F., Holberg-Petersen M. с соавт. считают важным в развитии заболеваний полости рта при ВИЧ/СПИДе состояние дефицита секреторного иммуноглобулина А и лактоферрина в секрете околоушной слюнной железы. Однако рост уровня Ig А является кратковременным компенсаторным и, кроме того, неспецифическим процессом (Bard E. с соавт., 2002).

Роль иммуноглобулинов других подклассов (М, G) в защитных реакциях СОР при ВИЧ-инфекции не столь заметна. Связь между секрецией специфических иммуноглобулинов подкласса G и наличием пародонтопатогенов в полости рта у ВИЧ-инфицированных не отличается от таковой у ВИЧ-негативных пациентов (Stephen C. H. et al., 2002).

Возможно, состояние пародонта ВИЧ-инфицированного не зависит от количества иммуноглобулинов А, G, М, лизоцима, лактоферрина, активности пероксидазы в слюне больного, хотя отмечена прямая корреляционная связь со стадией ВИЧ-инфекции (состоянием общего иммунитета) (Klimiuk A., Waszkiel D. с соавт., 2006).

По данным Laibe S. с соавт., кандидоз полости рта на фоне ВИЧ сопровождается увеличением концентрации лактоферрина и лизоцима в слюне. В то же время снижение концентрации лактоферрина сопровождалось снижением уровня секреторного Ig А в ротовой жидкости больного СПИДом (Müller F., Holberg-Petersen M. с соавт., 1992).

Большое внимание исследователей уделялось роли фактора некроза опухоли (ФНО) при различных поражениях СОР и пародонта на фоне ВИЧ и ко-инфекции. Так, Ino T., Tada A. с соавт. (2007) отметили повышенную концентрацию ФНО при таких поражениях. Alpagot T. с соавт. указывают на прямую корреляцию величины ФНО с глубиной пародонтального кармана, утратой зубодесневого прикрепления, стажем курения, количеством CD4 и вирусной нагрузкой (титром ВИЧ) в крови больного ВИЧ-инфекцией. Средние значения ФНО выше у ВИЧ-позитивных больных с воспалительными заболеваниями пародонта по сравнению с ВИЧ-инфицированными без пародонтальных изменений. Ученые считают, что, таким образом, высокий уровень ФНО в слюне больного ВИЧ/СПИДом может служить достоверным прогностическим критерием прогрессирования пародонтальной деструкции (Alpagot T., Kopopka K., Bhattacharyya M., Gebremedhin S., Düzgünes N., 2008).

Такое тяжелое системное заболевание как ВИЧ-инфекция вызывает также нарушения обмена веществ в организме человека, вызванные токсическим влиянием инфектантов, гормональными сдвигами, сосудистой патологией, что отражается и на течении биохимических процессов полости рта.

Klimiuk A. считает, что ВИЧ стимулирует выработку ферментов слюны: так, при снижении иммунитета компенсаторно растет концентрация лизоцима и активность пероксидазы в нестимулированной слюне. Вообще, повышенный уровень пероксидазы и желатиназы слюны при ВИЧ отражает повышенный ответ хозяина и свидетельствует об активации местной антимикробной защиты (Vucicevic-Boras V., Brozovic S. с соавт., 2003; Mellanen L., Salo T. с соавт., 1998).

На фоне ВИЧ-инфекции отмечен повышенный катаболизм гликоконъюгатов в слюне, вызванный нарушением активности изоферментов А и В N-ацетил-бета-гексозаминидазы, галактозидазы, маннозидазы и фукозидазы. Рост активности этих изоферментов может стать важным диагностическим и прогностическим критерием начальных стадий неопластических процессов в полости рта ВИЧ-инфицированных (Knas M. et al., 2007).

С точки зрения врача-стоматолога интересны нарушения минерального обмена у больных ВИЧ/СПИДом, в первую очередь связанного с остеointегративными процессами в организме. Считается, что развитие остеопороза у ВИЧ-позитивных вызывается применением ВААРТ (препараты ингибиторов протеазы), высокой вирусной нагрузкой (титр ВИЧ в крови).

В течение развития остеопороза в сыворотке больных отмечаются изменения уровней остеокальцина, телопептида, кальция, магния, фосфора, метаболитов витамина D, лактатов и такого фермента, как щелочная фосфатаза.

Дополнительным методом диагностики остеопороза у больных СПИДом является тест плотности минерализации кости (ТМК) (Annapoorna N., Rao G. V. et al., 2004).

По данным Serrano S., Maricoso M.L. с соавт. (1995), исследования сыворотки крови 22 больных ВИЧ-инфекций (из них 13 мужчин, 9 женщин) в возрасте от 18 до 40 лет показали низкую концентрацию остеокальцина, которая коррелировала с уровнем CD4 (степенью иммуносупрессии).

У 40% больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции отмечены низкие показатели ТМК, а более половины (56%) имели повышенную активность остеокластов и, соответственно, остеорезорбцию. Положительный терапевтический эффект наблюдается в случае высоких концентраций остеопротегерина (Seminari E., Castagna A. соавт., 2005).

Как отмечают Teichmann J. с соавт. (2000), уровень костной резорбции при СПИДе коррелировал со степенью иммуносупрессии и не был связан с содержанием в сыворотке крови витамина D и белковым обменом.

Высказывается предположение о том, что маловероятно поражение остеобластов ВИЧ, хотя и выявляется усиленный синтез остеокальцина на фоне ВИЧ-инфекции (Nacher M., Serrano S. et al., 2001).

Одной из важнейших проблем стоматологии является психоземональное напряжение, дентофобия пациентов – страх перед стоматологическим лечением. Наиболее показательным в этом отношении является содержание в крови (слюне) метаболита катехоламинов кортизола (гидрокортизона), который оказывает многофакторное влияние на течение многих физиологических и биохимических процессов в полости рта – саливацию, сосудистый тонус, выброс кининов (гистамина и т.д.) и др.

Высокие концентрации кортизола в слюне ВИЧ-позитивных лиц коррелировали с выраженной усталостью, депрессией, общественным положением и тревогой, а также высокой вирусной нагрузкой ВИЧ (Vargoso J. et al., 2006). Кроме того, кортизол играет определенную роль в патогенезе вторичных заболеваний челюстно-лицевой области на фоне ВИЧ/СПИДа. Так, исследования Eпwopwu C. O. с соавт. (1996) позволяют предположить связь избыточного кортизола в слюне и сыворотке крови больных ВИЧ-инфекцией с возникновением таких характерных при иммунодефицитах поражений полости рта, как кандидоз, саркома Капоши, волосатая лейкоплакия языка, язвенно-некротический гингивостоматит.

Обобщая вышеизложенное, необходимо подчеркнуть полифакторное воздействие на организм человека такого хронического системного, прежде всего иммуотропного заболевания, как ВИЧ-инфекция, в том числе на течение иммунных, биохимических процессов в полости рта. Большинство ученых сходятся во мнении, что именно иммунитет слизистых оболочек и, в частности, СОР будет играть важнейшую роль в будущем создании вакцины от ВИЧ-инфекции. Полость рта больного является удобным объектом для исследований в этой области, тем более что иммунные механизмы слизистой оболочки и/или толерантности человека все еще неизвестны (Bourinbaiara A. S. с соавт.).

Данные обзора литературы по саливологии при ВИЧ/СПИДе показывают многообразие иммунных и обменных процессов в тканях и секретах полости рта больного организма. Использование ротовой жидкости в качестве предмета иммунологических и биохимических исследований является важным вспомогательным диагностическим и прогностическим методом профилактики и лечения заболеваний челюстно-лицевой области при ВИЧ- и ко-инфекциях (ВИЧ и вирусные гепатиты). Это особенно актуально в современных условиях эпидемии ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов. ♣

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alpagot T., Konopka K., Bhattacharyya M., Gebremedhin S. The Association Between Gingival Crevicular Fluid TGF- β 1 Levels and Periodontal Status in HIV-1 Patients // *J Periodontol.* 2008. Vol. 79. №1. P. 123-130.
2. Annapoorna N., Rao G. V., Reddy N. S., Rambabu P. An Increased Risk of Osteoporosis during Acquired Immunodeficiency Syndrome. // *Int J Med Sci.* 2004. 1 (3). P. 152-164.
3. Bard E., Laibe S., Clair S., Biichle S. et al. Nonspecific secretory immunity in HIV-infected patients with oral candidiasis // *JAIDS.* 2002. Vol. 31. №3. P. 276-284.
4. Barroso J., Burrage J., Carlson J., Carlson B.W. Salivary cortisol values in HIV-positive people // *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2006. May-Jun. №17 (3). P. 29-36.
5. Boackle R. J. The interaction of salivary secretions with the human complement system – a model for the study of host defense systems on inflamed mucosal surfaces // *Crit Rev Oral Biol Med.* 1991. №2 (3). P. 355-367.
6. Bourinbaiara A. S., Metadilogkul O., Jirathitikal V. Mucosal AIDS Vaccines. – http://www.aidscongress.net/article.php?id_comunicacao=143
7. Castelletti E., Lo Caputo S., Kuhn L., Borelli M. et al. The Mucosae-Associated Epithelial Chemokine (MUC/CCL28) Modulates Immunity in HIV Infection // *PLoS ONE.* 2007. Oct 3. №2 (10). P. 969.
8. Challacombe S. J., Naglik J. R. The effects of HIV infection on oral mucosal immunity // *Adv Dent Res.* 2006. Apr 1. №19 (1). P.29-35.
9. Enwonwu C. O., Meeks V. I., Sawiris P. G. Elevated cortisol levels in whole saliva in HIV infected individuals // *Eur J Oral Sci.* 1996. Jun. №104 (3). P. 322-324.
10. Glick M. Rapid HIV testing in the dental setting // *JADA.* 2005. Sep. №136 (9). P. 1206-1208.
11. Habte H. H., Mall A. S., de Beer C., Lotz Z. E. The role of crude human saliva and purified salivary MUC5B and MUC7 mucins in the inhibition of Human Immunodeficiency Virus type 1 in an inhibition assay // *Virology.* 2006 Nov 24. - 3.-P.99.
12. Ino T., Tada A., Tominaga A., Komori Y. Role of salivary tumour necrosis factor alpha in HIV-positive patients with oral manifestations. // *Int J STD AIDS.* 2007. Aug. №18 (8). P. 565-569.
13. Klimiuk A., Waszkiel D., Choromaenska M., Jankowska A., Zelazowska-Rutkowska B. The saliva immunology mechanisms and periodontal status in HIV infected subjects // *Adv Med Sci.* 2006. №51. Suppl. 1. P. 46-48.
14. Klimiuk A., Waszkiel D., Jankowska A., Zelazowska-Rutkowska B., Choromaenska M. The evaluation of lysozyme

concentration and peroxidase activity in non-stimulated saliva of patients infected with HIV // *Adv Med Sci.* 2006. №51. Suppl. 1. P.49-51.

15. Knas M., Choromanska M., Karaszewska K., Dudzik D., Waszkiel D. et al. Activity of lysosomal exoglycosidases in saliva of patients with HIV infection // *Adv Med Sci.* 2007. №52. P. 186-190.

16. Laibe S., Bard E. et al. New sensitive method for the measurement of lysozyme and lactoferrin to explore mucosal innate immunity. Part II: time-resolved immunofluorometric assay used in HIV patients with oral candidiasis // *Clin Chem Lab Med.* 2003. Feb. №41 (2). P. 134-138.

17. Lin A. L., Johnson D. A., Stephan K. T., Yeh C. K. Salivary secretory leukocyte protease inhibitor increases in HIV infection // *J Oral Pathol Med.* №2004. Aug. №33 (7). P. 410-416.

18. Mellanen L., Salo T., Ingman T., Kontinen Y.T. 72-kDa and 92-kDa gelatinases in saliva of patients with human immunodeficiency virus infection // *Acta Odontol Scand.* 1998. Jun. №56 (3). P. 135-142.

19. Мьллер F., Holberg-Petersen M., Rollag H., Degrii M. Nonspecific oral immunity in individuals with HIV infection // *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992. №5 (1). P. 46-51.

20. Moutsopoulos N. M., Greenwell-Wild T., Wahl S. M. Differential mucosal susceptibility in HIV-1 transmission and infection // *Adv Dent Res.* 2006. Apr. №19 (1). P. 52-56.

21. Nacher M., Serrano S., Gonzalez A. et al. Osteoblasts in HIV-infected patients: HIV-1 infection and cell function // *AIDS.* 2001. Nov. №15 (17). P. 2239-2243.

22. Raux M., Finkielstejn L., Salmon-Ceron D. et al. // *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2000. V. 16. №6. P. 583-594.

23. Robinovitch M. R., Ashley R. L., Iversen J. M., Vigoren E. M. Parotid salivary basic proline-rich proteins inhibit HIV-1 infectivity // *Oral Dis.* 2001. Mar. №7 (2). P. 86-93.

24. Seminari E., Castagna A., Soldarini A., Galli L. et al. Osteoprotegerin and bone turnover markers in heavily pre-treated HIV-infected patients // *HIV Med.* 2005. May. №6 (3). P. 145-150.

25. Serrano S., Maricoso M. L., Soriano J. C., Rubiis-Prat J. Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1-infected patients. A histomorphometric study // *Bone.* 1995. Feb. №16 (2). P. 185-191.

26. Teichmann J., Stephan E., Discher T., Lange U., Federlin K. et al. Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone metabolism in patients with human immunodeficiency virus infection // *Metabolism.* 2000. Sep. №49 (9). P. 1134-1139.

27. Vućicevic-Boras V., Brozovic S., Cekic-Arambasin A., Zadro R., Devcic T. et al. Salivary peroxidase levels in patients with AIDS // *Eur J Med Res.* 2003. Feb. №8 (2). P. 81-84.

Поступила 21. 11.2008