

СЕРАЗЕТДИНОВА АНАСТАСИЯ РАВИЛЬЕВНА

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИАГНОСТИКИ И
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЛОССИТА,
ОБУСЛОВЛЕННОГО ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР**

14.01.14– Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Трунин Дмитрий Александрович

Официальные оппоненты:

Гажва Светлана Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой стоматологии факультета дополнительного профессионального образования.

Булгакова Альбина Ирековна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург).

Защита диссертации состоится «3» июня 2021 г. в __.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор

Малов Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Вирусные заболевания занимают весомую долю в структуре заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) [Филатова Т.Г., 2014; Agelidis A.M. et al., 2017; Литусов Н.В., 2018]. Ряд авторов отмечает за последние годы рост числа больных, страдающих хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями [Викулов Г. Х., 2014; Гаранжа Т.А., 2015; Кусельман А.И. и др., 2017]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от них занимает второе место после острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [Любошенко Т.М., 2016]. По статистике, 90% взрослого населения в разные периоды жизни инфицируются хотя бы одним, а зачастую несколькими типами вирусов герпеса, при этом у 50% из них отмечаются рецидивы заболевания [Петри А., 2015; Ahmed El-Sharkawy et al., 2018; Марданлы С.Г., 2019].

Одним из наиболее часто встречаемых представителей семейства герпесвирусов (Herpesviridae) является вирус IV типа (Эпштейна-Барр, ВЭБ) [Тимченко В.Н. и др., 2017; Михнева С.А. и др., 2017; Якушина С.А., 2018]. По данным ряда авторов, к 40 годам им инфицировано до 100% населения земного шара [Пизова Н.В., 2015; Gelidis A.M. et al., 2017; Barton J.C. et al., 2017; Мальцев Д.В., 2019]. Будучи лимфотропным, он локализуется во всех органах, имеющих лимфоидную ткань, преимущественно в В-лимфоцитах лимфоэпителиального глоточного кольца Пирогова-Вальдейера, эпителиальных клетках слюнных желез, кровеносных сосудов, находясь тем самым в хронической фазе активности [Пермякова А.В. и др., 2017; Нестерова И.В., 2018; Михнева С.А., 2019; Савенкова М.С. и др., 2015] и реактивируясь в случае недостаточности иммунного ответа организма.

Однако несмотря на доказанный факт персистенции и активации ВЭБ-инфекции в клетках СОПР [Okamoto A. et al., 2017; Razia Abdool Gafaar Khammissa, 2016; Roliński J., 2018; Sonia Jangra, 2019], диагностике и лечению стоматологических проявлений ВЭБ-инфекции не уделяется должного внимания, отсутствует описание его достоверных клинико-лабораторных признаков.

Вопросы терапии ВЭБ-инфекции рассматриваются в литературе преимущественно с позиции лечения инфекционного мононуклеоза (ИМ) [Myung-Soo Kang, 2015; Ершов Ф.И., 2015; Касымова Е.Б. 2016; Мальцев Д. В., 2019] без учета стоматологических проявлений вируса.

Таким образом, приведенные данные позволили обосновать актуальность темы научного исследования по повышению эффективности

диагностики и лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, путем внедрения современных алгоритмов.

Степень разработанности темы исследования

Проводимые в разные годы исследования посвящены в своем большинстве изучению молекулярно-генетических механизмов проникновения ВЭБ в организм и его персистенции [Myung-Soo Kang, 2015; Goscé L. et al., 2019]; генотипированию белков ВЭБ и изучению их этиологической роли в развитии ВЭБ обусловленных заболеваний [Hem Chandra Jha, 2016; Maria K. Smatti, 2018]; развитию теории латентной и литической форм активности ВЭБ [Johnson KH et al., 2016; Gelidis A.M. et al., 2017]; разработке новых способов лечения ВЭБ-инфекции [Kourieh A. et al., 2019; Ben Z Katz, 2019].

Акцент в отечественной и мировой литературе на лабораторную диагностику разнообразных форм ИМ с позиции вопросов хронизации и озлокачествления ВЭБ-инфекции [Womack J. et al., 2015; Young L.S., Yap L.F. et al., 2016; Trottier H. et al., 2015; Takamasa Ishii, 2019] ослабил внимание к росту числа больных с ВЭБ ассоциированным глосситом, особенности лабораторного течения которого также не имеют освещения в источниках. Описанные случаи участия ВЭБ в патогенезе оральной волосатой лейкоплакии [Walling D.M. et al., 2004; Vieira Rda R. et al., 2016; Razia Abdool Gafaar Khammissa, 2016] имеют мало общего с клинико-лабораторными признаками ВЭБ ассоциированного глоссита. Кроме того, отсутствуют абсолютно эффективные анти-EBV препараты [Gershburg E. et al., 2015].

Таким образом, недостаточная степень научной разработанности и несомненная практическая значимость для отечественной медицины обусловили выбор темы исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики и лечения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр.

Задачи исследования:

1. Выявить достоверные клинико-лабораторные признаки глоссита, обусловленного ВЭБ, разработать алгоритм диагностики глоссита.
2. Изучить местные изменения при глоссите, обусловленном ВЭБ.
3. Разработать персонифицированный алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, исследовать его эффективность.
4. Изучить в сравнении эффективность персонифицированного и стандартного алгоритмов лечения глоссита, обусловленного ВЭБ.

Научная новизна

Впервые предложен способ диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ (Патент РФ на изобретение №2612120 от 02.03.2017). Разработана диагностическая шкала, на основании которой установлена минимальная совокупность достоверных клинико-лабораторных признаков ВЭБ ассоциированного глоссита.

Проведено иммуноферментное (ИФА) и молекулярно-генетическое (ПЦР) изучение степени активности ВЭБ в крови и слюне при исследуемом глоссите, на основании которого установлена повышенная вирусная нагрузка в изучаемых средах.

Выявлены случаи дисбиоза СОПР и хронического подчелюстного сиалоденита при глоссите, обусловленном ВЭБ, по результатам соответствующих лабораторных исследований.

Разработан персонифицированный алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, реализуемый совместно с врачами-инфекционистами. Выполнен клинико-лабораторный контроль качества проведенного лечения.

Изучена в сравнении эффективность персонифицированного и стандартного алгоритмов лечения глоссита, обусловленного ВЭБ.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость диссертации заключается в том, что полученные результаты дополняют имеющиеся теоретические представления об этиологической роли ВЭБ в развитии ВЭБ ассоциированного глоссита, об анализе результатов ПЦР диагностики, УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов, микробиологического исследования микрофлоры СОПР при исследуемом глоссите. Результаты проведенных исследований позволили сформировать и научно обосновать способ диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ (Патент РФ на изобретение №2612120 от 02.03.2017). Данный алгоритм может быть использован врачами-стоматологами с целью достоверной дифференциальной диагностики имеющегося заболевания, выбора его дальнейшей адекватной терапии и профилактики осложнений.

Предложенный персонифицированный алгоритм терапии глоссита, обусловленного ВЭБ, может быть использован врачами-стоматологами с целью полноценной и щадящей коррекции выявленных клинико-лабораторных изменений в каждом конкретном случае.

Выполненный клинико-лабораторный контроль качества персонифицированного алгоритма позволяет врачам минимизировать экономические затраты пациентов на диагностику и лечение глоссита,

обусловленного ВЭБ, и в конечном итоге предотвратить генерализацию инфекции.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы построена на изучении и обобщении литературных данных по теме исследования, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с целью и задачами был составлен план выполнения всех этапов работы; выбраны объекты и подобран комплекс современных методов исследования.

Объектами исследования стали пациенты с заболеваниями языка, имеющими сходные признаки. В процессе работы использованы клинические, лабораторные, статистические, аналитические методы.

Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий. Статистический анализ данных выполняли в среде пакета IBM SPSS Statistics 25 (лицензия №5725-A54). Проверка гипотез о виде распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных признаков использовали критерии Манна-Уитни-Вилкоксона, однофакторный дисперсионный анализ, парный критерий Вилкоксона. Данные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее и стандартное отклонение) либо в виде медианы и квартилей. Для сопоставления номинальных признаков выполняли анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) либо точный метод Фишера. Диагностические возможности разработанной шкалы исследовали с помощью ROC-анализа и логистической регрессии. Количественную оценку эффекта вмешательства проводили по показателям повышения относительной и абсолютной пользы (ПОП и ПАП), ЧБНЛ и ОШ. Во всех видах статистической обработки результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту:

1. Новый способ диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ, который основан на разработанной диагностической шкале, позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать заболевание.
2. Применение персонализированного алгоритма лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, обеспечивает повышение эффективности комплексной терапии пациентов с проявлениями хронической ВЭБ-инфекции в полости рта на основании выраженной положительной динамики клинико-лабораторных показателей.

Степень достоверности

Комплексный подход решения поставленных задач, выбор актуальной концепции и схем исследования с использованием современных технических средств и методов, достаточный объем набранного клинического материала,

корректная статистическая обработка подтверждают достоверность полученных результатов диссертационной работы.

Апробация результатов

Основные положения диссертации были обсуждены на научно-практической конференции Аспирантские чтения (Самара, 2016-2019 г.г.), Всероссийских форумах «Стоматология XXI века» (Самара, 2015-2016 г.г.). Выполнение работы контролировалось и обсуждалось на заседаниях кафедры стоматологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Апробация диссертации проведена 21 октября 2020 года на совместном заседании кафедр терапевтической, ортопедической стоматологии, стоматологии детского возраста и ортодонтии, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, стоматологии ИПО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора и внедрение результатов исследования

Диссертант лично собрал материал, выполнил обработку полученных данных, провел анализ результатов исследования, подготовку статей к публикации (как монографии, так и в соавторстве), патента РФ на изобретение (в соавторстве), написание глав диссертационной работы.

Лично осуществлены комплексное обследование 152 пациентов, обратившихся за стоматологической помощью; аутофлуоресцентная стоматоскопия СОПР в норме и при патологических изменениях; забор мазка СОПР; ретроспективный анализ медицинских карт стоматологических больных; самостоятельно проведено лечение заболеваний СОПР; диспансерное наблюдение пациентов. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной специализированной литературы, статистическая обработка полученных данных. Личное участие автора в получении научных результатов составляет 90%. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ СО «ССП №3», г. о. Самара, ГБУЗ СО «ССП №2», г. о. Самара, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» на ст. Самара. Теоретические положения проведенного исследования широко используются в учебном процессе кафедры стоматологии ИПО, кафедры и клиники терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, в учебном процессе кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 в журналах, включенных ВАК Минобрнауки РФ в перечень рецензируемых научных изданий, и 1 в журнале, рецензируемом Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 24 рисунка, 19 таблиц. Список литературы включает 138 источников (69 – российских, 69 – иностранных).

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры стоматологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.14-Стоматология в плане разработки и совершенствования методов организации и оказания стоматологической помощи населению и развития специальности в новых условиях хозяйствования. Номер государственной регистрации темы АААА-А16-116042010061-8, дата регистрации 20.04.2016.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и метод исследования

За период с 2016 по 2019 годы было обследовано 152 пациента в возрасте от 20 до 72 лет, из них 89 женщин и 63 мужчины, обратившихся за лечебно-консультативной помощью в центр оказания стоматологической помощи больным сахарным диабетом ГБУЗ СО ССП № 3 и на кафедру стоматологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Критерии включения - пациенты с заболеваниями языка, имеющие сходную клиническую картину. Критерии исключения - злостные курильщики; сахарный диабет (I и II типа); острые инфекционные заболевания; онкологические заболевания в анамнезе; пациенты с тяжелой общесоматической патологией и психическими заболеваниями; ВИЧ, гепатит в анамнезе; пародонтит тяжелой степени тяжести; сопутствующие заболевания СОПР, такие как лейкоплакия, красный плоский лишай, пузырчатка.

Всем пациентам проводили микробиологическое исследование мазка, взятого со СОПР (КОЕ/мл) на базе микробиологической лаборатории «Клиник СамГМУ»; ПЦР диагностику на ДНК ВЭБ в слюне и крови, количественно (Ig 10⁵ копий/мл) на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области». Для онкоскрининга использовали метод аутофлуоресцентной стоматоскопии с помощью аппарата АФС (ООО «Полироник»).

В группу по изучению местных изменений при глоссите, обусловленном ВЭБ, вошли 90 человек, из них 28 мужчин и 62 женщины. Дополнительные лабораторные исследования включали УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов; ПЦР диагностику на ДНК ВЭБ в крови (Ig копий на 10^5 копий/мл); серологическое исследование на антитела класса М и G к антигенам ВЭБ и общий анализ крови в соответствующих сертифицированных медицинских центрах.

Вирусную нагрузку в слюне количественно (копий/мл) определяли на момент первичного обследования, через 3 и 6 месяцев с момента начала терапии. ПЦР диагностику на ДНК ВЭБ в крови, УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов, серологическое исследование на антитела класса М, G к антигенам ВЭБ и общий анализ крови проводили однократно за весь период исследования. В случае выявления дисбиоза СОПР назначали контрольное микробиологическое исследование по окончании курса терапии.

Полученные результаты были использованы для персонификации стандартного протокола лечения хронической ВЭБ-инфекции и заболеваний СОПР, который заключается в следующем:

- Щадящая диета с исключением острого, соленого, кислого и горького.
- Профессиональная гигиена полости рта, включающая в себя мотивационную работу с пациентами, индивидуальный подбор средств домашней гигиены полости рта, полоскание полости рта раствором антисептика широкого спектра действия, удаление зубных отложений щеточкой с чистящей пастой в комбинации с ультразвуковым, ручным способом, полирование поверхностей зубов и корней щеточкой с полирующей пастой в комбинации с полирующими машинными, ручными инструментами, реминерализующая терапия по показаниям. С целью предупреждения микроповреждений СОПР в процессе процедуры аппарат Air flow не использовали. В случае обнаружения острых краев зубов проводили их шлифовывание. С целью устранения несостоятельных ортопедических конструкций пациентов направляли к соответствующим специалистам. Плановую санацию полости рта назначали через 7 дней с момента начала терапии ВЭБ ассоциированного глоссита.
- В качестве общепринятой противовирусной терапии, согласно клиническим рекомендациям по лечению ИМ у взрослых (от 30 октября 2014 года), совместно с врачами-инфекционистами назначали препараты из группы аналогов нуклеозидов, индукторов интерферона и группы других иммуномодуляторов (инозин пранобекс).

- При обнаружении клинико-лабораторных признаков вирусного подчелюстного сиагоденита назначали системные препараты с противовоспалительным действием (за исключением антибактериальных препаратов), муколитические препараты и средства из гомеопатической группы.

- В случае выявления дисбиоза СОПР в соответствии с Отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (от 9 июня 2003 года №231) использовали местно антисептики широкого спектра действия в виде полосканий курсом не более 10 дней, назначали антибактериальные препараты, согласно результатам антибиотикорезистентности, курсом 5-7 дней, препараты энтеросорбирующего и пробиотического действия.

Персонафицированный алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, заключался в следующем:

- Помимо совместного с врачами-инфекционистами назначения системных препаратов, применяли местную противовирусную терапию в виде аппликаций на язык противовирусных гелей/линиментов, активных в отношении ВЭБ. Данный подход начинали применять с момента постановки диагноза, сопровождая назначением на дом курсом 10-14 дней.

- При обнаружении дисбиоза СОПР его коррекцию осуществляли назначением бактериофагов системно и местно (в виде ротовых ванночек) курсом 7-10 дней в качестве этиотропного лечения. Антибактериальные препараты нами не применялись.

Эффективность персонафицированного алгоритма лечения глоссита оценивали на основании анализа жалоб и данных клинических и лабораторных (ПЦР диагностика на ДНК ВЭБ в слюне количественно (копий/мл)) исследований, повторное микробиологическое исследование мазка, взятого со СОПР (в случае выявления дисбиоза) через 3 и 6 месяцев с момента начала терапии.

Сравнительную оценку эффективности схемы лечения проводили между 50 пациентами (18 мужчин и 32 женщины) с предложенным персонафицированным алгоритмом лечения (1 группа) и 40 пациентами (10 мужчин и 30 женщин) со стандартным алгоритмом лечения (2 группа). Анализировали жалобы и результаты ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне в исследуемых группах через 3 и 6 месяцев с момента начала выбранной терапии; результаты контрольного микробиологического исследования мазка, взятого со СОПР; частоту рецидивов через 6 месяцев с момента окончания курса выбранной терапии.

Результаты исследования

Сравнительный анализ диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ

Анализ анамнеза заболевания показал, что 90 (59,2%) пациентов имели длительные поиски соответствующих специалистов в сфере медицины. На протяжении от 3 месяцев до 3 лет неоднократно обращались за помощью в медицинские учреждения с соответствующими жалобами на язык. При этом назначаемое лечение было неэффективно, или приносило кратковременное улучшение, или вызвало усиление жалоб. У 62 пациентов (40,8%) положительный эффект лечения был кратковременным - в течение месяца с момента первичного обращения.

Связь между перенесенным ИМ и текущей формой активности ВЭБ была обнаружена у 15 (9,8%) обследованных.

Анализ общесоматической патологии позволил выявить у 104 (68,4%) пациентов такие заболевания, как гипертоническая болезнь и хронические заболевания ЖКТ в стадии декомпенсации. На момент обследования пациенты не употребляли препаратов с прямым ксерогенным эффектом.

У всех обследованных при внешнем осмотре, осмотре слизистой оболочки губ, преддверия полости рта отсутствовали патологические изменения. Слизистая оболочка полости рта была бледно-розового цвета, без видимых патологических признаков. У 95 (62,5%) пациентов СОПР увлажнена, консистенция слюны пенистая. У 10 из них (6,5%) тургор СОПР был снижен, протоки околоушных слюнных желез расширены, их консистенция при двусторонней пальпации мягкая, безболезненная, слюна из протоков выделялась прозрачная, в малом количестве.

Глотательный рефлекс положительный у 137 (90,2%) пациентов. Из них у 134 пациентов (88,3%) наступали глотательные и у 3 (1,9%) пациентов кашлевые движения. У 15 (9,8%) лиц рефлекс отсутствовал.

Осмотр языка у 90 (59,2%) пациентов позволил визуализировать на дорзальной поверхности плотный, не снимаемый при поскабливании шпателем бело-желтый налет, гиперплазию всех сосочков языка и гиперплазию лимфоидной ткани у корня языка (Рисунок 1-3). Сочетание плотного, неснимаемого бело-желтого налета на дорзальной поверхности языка с гиперплазией нитевидных сосочков языка обнаружено у 34 (22,4%) пациентов; гиперплазия желобоватых сосочков - у 15 лиц (9,8%), гиперплазия нитевидных и листовидных сосочков языка - у 40 обследованных (26,3%).



Рисунок 1. Пациент Е., 44 года. Гиперплазия нитевидных сосочков языка



Рисунок 2. Пациент К., 63 года. Гиперплазия желобоватых, грибовидных, листовидных сосочков языка



Рисунок 3. Пациентка Г., 64 года. Гиперплазия лимфоидной ткани у корня языка

У 13 (8,6%) пациентов на дорсолатеральной поверхности языка был обнаружен участок гиперкератоза бело-желтого цвета, покрытый плотным налетом, снимаемым при поскабливании шпателем (Рисунок 4).



Рисунок 4. Пациент Ц., 47 лет. Участок гиперкератоза на слизистой оболочке языка

Пальпация слюнных желез у всех обследованных была безболезненна, однако у 90 (59,2%) пациентов подчелюстные слюнные железы по консистенции отличались пастозностью, при этом у 40 (26,3%) обследованных слюна из протоков при массаже выделялась скудно, у 42 (27,6%) лиц вовсе не выделялась, без изменений по объему выделения были у 8 (5,3%) пациентов. У 20 (13,2%) пациентов подчелюстные лимфатические узлы были увеличены до 6 мм с обеих сторон, однако подвижны и не спаяны с подлежащими тканями.

Анализ результатов аутофлуоресцентной стоматоскопии не выявил признаков малигнизации.

Анализ результатов микробиологического исследования позволил выявить дисбиоз СОПР с преобладанием желудочно-кишечной и дыхательной флоры у 60 (59,2%) пациентов. При этом превалировал рост толстокишечной микрофлоры (*Enterobacter cloacae*, бактерии рода *Acinetobacter*, *Enterococcus faecalis*) у 60 (39,4%) пациентов и *Streptococcus pneumoniae* у 40 (26,3%) пациентов. Дисбиоз СОПР с преобладанием *Candida albicans* был выявлен у 38 (25%) обследованных. Нормофлора была представлена типичными для СОПР микроорганизмами со сниженной степенью активности роста (в среднем 10^4 КОЕ/мл) на фоне высокоактивной (10^5 - 10^6 КОЕ/мл) условно-патогенной флоры.

Анализ результатов ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне позволил выявить показатели вирусной нагрузки от 300 до 84 000 000 копий/мл на момент первичного обследования у 83 (54,6%) пациентов. Сочетание дисбиоза СОПР и положительных результатов ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне диагностированы у 12 (7,9%) обследованных, при этом показатели вирусной нагрузки в слюне находились в пределах от 800 до 2300 копий/мл.

ПЦР диагностика на ДНК ВЭБ в крови была положительной у 19 (21,1%) обследованных, при этом количественные показатели варьировались от 0,4 до $2,7 \text{ Ig } 10^5$ копий/мл.

Обзор рассмотренных клинических случаев позволил установить соответствующие заболевания СОПР (Таблица 1). При этом исключение этиологии ВЭБ подразумевало отсутствие характерных для глоссита клинических признаков и отрицательные результаты ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне.

Таблица 1 - Клинико-лабораторно подтвержденные заболевания СОПР

Группа	Кол-во пациентов абс./%	Диагноз
1	90/59,2	Глоссит, обусловленный ВЭБ
2	15/9,8	Глоссалгия (с исключением этиологии ВЭБ)
3	34/22,4	Хронический гиперпластический кандидоз СОПР (с исключением этиологии ВЭБ)
4	13/8,6	Лейкоплакия СОПР, веррукозная форма (с исключением этиологии ВЭБ)
Итого	152/100	

Диагноз глоссит, обусловленный ВЭБ, ставили на основании Патента РФ («Способ диагностики глоссита, обусловленного поражением ВЭБ» №2612120 от 02.03.2017). Так, для глоссита характерны жалобы на постоянные боли и жжение в языке, не связанные с приемом пищи; налет на дорзальной поверхности языка плотный, бело-желтый, не удаляется при поскабливании шпателем; гиперплазия одновременно грибовидных, желобоватых, нитевидных и листовидных сосочков; гиперплазия лимфоидной ткани у корня языка.

Поиск достоверных дифференциальных признаков глоссита, обусловленного ВЭБ, привел к выбору тех из них, которые обладают наибольшей достоверностью и общедоступны в практике врачей-стоматологов. Такими признаками были: жалобы на боли, жжение, покалывание в языке; нарушение вкусовых ощущений; наличие гиперплазии всех сосочков; отсутствие связи парестезий с приемом пищи; жалобы на сухость в полости рта, наличие плотного, неснимаемого налета на дорзальной поверхности языка; наличие гиперплазии лимфоидной ткани у корня языка; положительные результаты ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне.

Была разработана диагностическая шкала (Таблица 2), на основании которой получили, что сумма выбранных клинико-лабораторных признаков при глоссите, обусловленном ВЭБ, оказалась значительно выше. Исключение

составила сумма клинико-лабораторных признаков при глоссалгии ($5,00 \pm 0,71$), которая оказалась статистически незначимой — $p < 0,152$.

Таблица 2 - Суммарное количество клинико-лабораторных признаков при заболеваниях слизистой оболочки полости рта

Количество клинико-лабораторных признаков	Кандидоз n=34	Лейкоплакия n=13	Глоссалгия n=15	Глоссит, обусловленный ВЭБ n=90
Отдельно по каждой нозологии	$3,73 \pm 0,9$ 0	$1,65 \pm 1,59$	$5,00 \pm 0,71$	$5,59 \pm 0,65$
p	<0,001	<0,001	0,152	—
Все вместе нозологии, кроме ВЭБ	$2,69 \pm 1,92$			$5,59 \pm 0,65$
	<0,001			—

Примечание: Описательные статистики $M \pm SD$, p — по сравнению с ВЭБ (однофакторный дисперсионный анализ)

Полученный результат говорит о выраженном сходстве исследуемого глоссита и глоссалгии, поэтому для достоверной дифференциальной диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ, воспользовались ROC-анализом (Рисунок 5).

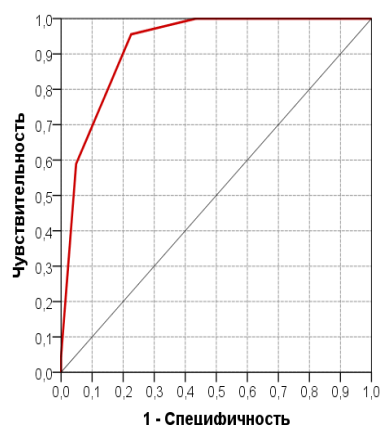


Рисунок 5. Характеристическая кривая (ROC-кривая) прогностической шкалы для диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ

По сумме приведенных выше клинико-лабораторных признаков и вычисленной пороговой точке 5 получили, что диагноз глоссит, обусловленный ВЭБ, достоверно точно можно установить при совокупности не менее пяти клинико-лабораторных признаков.

Чувствительность и специфичность разработанной диагностической шкалы составила 95,6% и 77,4% с отношением шансов (ОШ) 73,7, что свидетельствует о достоверной точности выбранных не менее пяти клинико-лабораторных признаков глоссита, обусловленного ВЭБ.

Анализ результатов изучения местных изменений при глоссите, обусловленном вирусом Эпштейна-Барр

Анализ результатов УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов позволил выявить у 49 (54,5%) обследованных подчелюстной сиалоденит (как односторонний, так и двусторонний) с признаками регионарной лимфаденопатии.

Вирусная нагрузка в крови, по результатам ПЦР диагностики, была повышена у 10 (11,1%) обследованных, при этом количественные показатели варьировались от 0,4 до 2,7 Ig 10⁵ копий/мл.

Анализ результатов ИФА позволил визуализировать у всех пациентов с ВЭБ ассоциированным глосситом Ig класса G к VCA, EBNA антигенам ВЭБ, что интерпретируется как хроническая поздняя паст-инфекция.

Результаты общего анализа крови подтвердили наличие у 31 (56,3%) пациента признаков хронической инфекции в организме (с повышением СОЭ, лимфоцитов и/или эритроцитов, понижением палочкоядерных, сегментоядерных лейкоцитов и эозинофилов).

Дисбиоз СОПР обнаружен у 63 (70%) пациентов, с преобладанием желудочно-кишечной и дыхательной флоры.

Оценка эффективности персонализированного алгоритма лечения глоссита, обусловленного ВЭБ

Через 3 месяца с момента начала курса терапии полное исчезновение жалоб отмечали у 35 (70%) пациентов, уменьшение – у 12 (24%) лиц и сохранение жалоб у 3 (6%) пациентов. Объективно у 47 (94%) обследованных наблюдали уменьшение количества налета на дорзальной поверхности языка, уменьшение гиперплазии листовидных, желобоватых сосочков и лимфоидной ткани у корня языка. Гиперплазия нитевидных, грибовидных сосочков языка отсутствовала у 32 (68,1%) из них и была снижена у 15 (31,9%) пациентов. Сохранение исходной клинической картины выявлено у 3 (6%) пациентов, что сопровождалось и сохранением у них жалоб.

Через 6 месяцев после окончания курса терапии из 15 пациентов с выраженной клинической картиной полное исчезновение жалоб наблюдали у 9 (60%) пациентов и сохранение жалоб у 6 (40%) пациентов. От общего числа обследованных пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, рецидив был выявлен у 10 (20%) лиц. 36 (72%) пациентов отмечали исчезновение плотного неснимаемого налета на дорзальной поверхности языка, при осмотре было обнаружено отсутствие гиперплазии листовидных, грибовидных, нитевидных сосочков языка. У 34 (68%) пациентов исчезла гиперплазия желобоватых сосочков и лимфоидной ткани у корня языка. Рецидив у 10 (20%) пациентов характеризовался появлением сухости в полости рта и покалыванием в кончике языка, усилением гиперплазии желобоватых сосочков языка и повышением вирусной нагрузки в слюне, по результатам ПЦР диагностики. Данное состояние наблюдали у тех пациентов, которым диагностировали уменьшение жалоб 3 месяца назад.

Изучение результатов ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне через 3 и 6 месяцев позволило выявить высокую эффективность выбранного персонафицированного алгоритма лечения ВЭБ ассоциированного глоссита. При этом снижение количества жалоб коррелировало со снижением вирусной нагрузки в слюне (Таблица 3). Однако сохранение исходной клинической картины и количества ВЭБ копий/мл у 4 (8%) обследованных за весь период контрольных исследований информирует о необходимости дальнейшего изучения рассматриваемого заболевания.

Таблица 3 - Динамика количества ВЭБ копий в слюне

Период наблюдения	Количество ВЭБ копий в слюне, копий/мл	p
До лечения (первичный)	390000,0 (8500,0–1300000,0)	-
Через 3 месяца с момента начала лечения	47000,0 (1500,0–660000,0)	<0,001
Через 6 месяцев с момента начала лечения	300,0 (0,0–6300,0)	<0,001

Анализ контрольных микробиологических исследований мазка, взятого со СОПР через 3 месяца с момента начала терапии, показал восстановление нормофлоры у 52 (86,7%) пациентов с исследуемым глосситом. Дисбиоз СОПР сохранялся у 8 (13,3%) пациентов и сопровождался низкой степенью

активности роста выделенной условно-патогенной флоры с низкой степенью активности роста условно-патогенной флоры (до 10^4 КОЕ/мл).

Сравнительная оценка эффективности персонифицированного и стандартного алгоритмов лечения глоссита, обусловленного ВЭБ

Через 3 месяца после окончания курса терапии полное исчезновение жалоб наблюдали у 35 (70%) пациентов 1 группы и у 13 (32,5%) пациентов 2 группы, уменьшение – у 12 (24%) лиц 1 группы и 5 (12,5%) пациентов 2 группы, сохранение жалоб у 3 (6%) пациентов 1 группы и 15 (37,5%) пациентов 2 группы. Объективно динамика местной клинической картины прямо пропорционально соответствовала уменьшению жалоб. Через 6 месяцев после окончания курса терапии полное исчезновение жалоб наблюдали у 36 (72%) пациентов 1 группы и у 13 (32,5%) пациентов 2 группы. По данным клинического осмотра, персонифицированный алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, отличался более выраженным исчезновением плотного неснимаемого налета на дорзальной поверхности языка, исчезновением гиперплазии листовидных, грибовидных, нитевидных сосочков языка. При стандартном алгоритме лечения наблюдали сохранение гиперплазии желобоватых сосочков и лимфоидной ткани у корня языка у 30 (75%) пациентов, в то время как при персонифицированном алгоритме у 32 (80%) лиц.

Исходные данные вирусной нагрузки в слюне в обеих группах статистически не различались ($p=0,543$), что говорит об их однородности (Таблица 4). Однако персонифицированный алгоритм лечения исследуемого глоссита показал в 4 раза более выраженное уменьшение количества ВЭБ копий в слюне через 3 месяца с момента начала терапии, при этом полное исчезновение копий ВЭБ в слюне получили также в 1 группе.

Таблица 4 - Динамика количества ВЭБ копий в слюне в исследуемых группах

	Персонифицированная терапия, n=55 Me (Q1–Q3)	Стандартная терапия n=48 Me (Q1–Q3)	p
Количество копий, ВЭБ/мл (первичное)	390000,0 (8500,0–1300000,0)	495000,0 (46250,0– 1375000,0)	0,543
Количество копий, ВЭБ/мл (через 3 мес.)	47000,0 (1500,0–660000,0)	220000,0 (10700,0–1131000,0)	0,036
Количество копий ВЭБ/мл (через 6 мес.)	300,0 (0,0–6300,0)	2550,0 (1000,0–23700,0)	0,003
p0-1	<0,001	<0,001	
p0-2	<0,001	<0,001	
p1-2	0,004	<0,001	

Анализ результатов контрольного микробиологического исследования мазка через 3 месяца после лечения позволил выявить исчезновение условно-патогенной флоры у 52 (86,7%) пациентов 1 группы и 28 (70%) пациентов 2 группы. Активность роста оставшейся условно-патогенной флоры была 10^2 - 10^3 КОЕ/мл в 1 группе и 10^4 - 10^5 КОЕ/мл присоединившейся условно-патогенной флоры во 2 группе. Клинически 43 (86%) пациента 1 группы отмечали уменьшение чувства сухости в полости рта и количества налета на спинке языка в течение первой недели терапии бактериофагами, в то время как 28 (70%) пациентов 2 группы предъявляли жалобы на усиление приведенных жалоб.

Анализ частоты рецидивов ВЭБ ассоциированного глоссита через 6 месяцев после окончания выбранного курса терапии позволил выявить рецидив у 14 (28%) пациентов в группе с персонифицированным алгоритмом лечения и у 27 (67,5%) лиц в группе со стандартным алгоритмом лечения ВЭБ ассоциированного глоссита. Таким образом, полученные результаты позволяют проводить достоверную диагностику глоссита, обусловленного ВЭБ, открывая новые возможности его лечения с применением персонифицированного алгоритма. В конечном итоге становится возможным сократить сроки постановки диагноза и повысить эффективность лечения исследуемого глоссита, что оказывает благоприятное влияние на качество жизни пациента.

ВЫВОДЫ

1. К достоверным клинико-лабораторным признакам глоссита, обусловленного ВЭБ, относятся: жалобы на боли, жжение, покалывание в языке (97,8%); жалобы на сухость в полости рта (92,3%); отсутствие связи парестезий с приемом пищи (100%); отсутствие нарушения вкусовых ощущений (95,9%); наличие плотного, неснимаемого налета на дорзальной поверхности языка (98%); наличие гиперплазии всех сосочков (94,4%); наличие гиперплазии лимфоидной ткани у корня языка (100%); положительные результаты ПЦР диагностики ВЭБ в слюне (92,3%).

Разработка диагностической шкалы позволяет выявить минимальную совокупность перечисленных клинико-лабораторных признаков ВЭБ обусловленного глоссита в сумме 5 с наивысшей чувствительностью (95,6%), специфичностью (77,4%), высоким AUC (0,92) при $p < 0,001$ и ОШ=8,18 при 95%ДИ.

2. Результаты дополнительных лабораторных исследований при глоссите, обусловленном ВЭБ, позволили выявить ряд отклонений, индуцируемых

вирусной природой заболевания: показатели вирусной нагрузки в слюне от 300 до 84 000 000 копий/мл у всех пациентов; положительные результаты ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в крови у 10 (11,1%) обследованных, что говорит о генерализации хронической ВЭБ-инфекции с показателями от 0,4 до 2,7 Ig 10⁵ копий/мл; о преобладании Ig G VCA, Ig G EBNA к антигенам ВЭБ и отсутствии Ig M у всех пациентов; хронический подчелюстной сиалоденит с признаками регионарной лимфоаденопатии у 49 (54,5%) обследованных; дисбиоз СОПР у 63 (70%) пациентов; у 31 (56,3%) пациента повышение СОЭ, лимфоцитов, снижение палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов, что подтвердило хронический характер течения ВЭБ ассоциированного глоссита.

3. Персонафицированный алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, включает в себя общепринятый алгоритм противовирусной терапии ВЭБ инфекции, а также местные противовирусные препараты группы индукторов интерферона/аналогов нуклеозидов, бактериофаги в случае обнаружения дисбиоза СОПР, направленные на коррекцию выявленных клинико-лабораторных отклонений в комплексе с мероприятиями по совместной работе с инфекционистами, гастроэнтерологами.

4. Применение предложенного персонафицированного алгоритма лечения у 50 пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, позволило доказать его высокую эффективность на основании полного исчезновения жалоб через 3 месяца у 35 (70%) пациентов и у 9 (60%) пациентов через 6 месяцев с момента начала терапии (хи-квадрат 16,1 при ОШ 5,87 (95%ДИ), $p < 0,001$), что сопровождалось динамичным уменьшением вирусной нагрузки в слюне каждые 3 месяца в среднем у 86% обследованных; восстановлением нормофлоры у 52 (86,7%) пациентов через 3 месяца с момента начала терапии.

5. Сравнение эффективности персонафицированного (1 группа) и стандартного (2 группа) алгоритмов лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, позволило выявить выраженную продуктивность персонафицированного алгоритма на основании полного исчезновения жалоб через 3 месяца с момента начала лечения у 35 (70%) пациентов 1 группы и у 13 (32,5%) пациентов 2 группы; полного исчезновения жалоб через 6 месяцев после окончания курса терапии у 36 (72%) пациентов 1 группы и у 13 (32,5%) пациентов 2 группы; выраженного уменьшения количества вирусной нагрузки в слюне каждые 3 месяца у пациентов 1 группы ($p < 0,001$); восстановление нормофлоры через 3 месяца после лечения у 52 (86,7%) пациентов 1 группы и 28 (70%) пациентов 2 группы; рецидив через 6 месяцев

после окончания выбранного курса терапии у 14 (28%) пациентов 1 группы и у 27 (67,5%) лиц 2 группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1.** Диагноз глоссит, обусловленный ВЭБ, необходимо устанавливать при наличии не менее пяти из перечисленных клинико-лабораторных признаков: жалобы на боли, жжение, покалывание в языке; жалобы на сухость в полости рта; отсутствие нарушения вкусовых ощущений; наличие плотного, неснимаемого налета на дорзальной поверхности языка; наличие гиперплазии всех сосочков; наличие гиперплазии лимфоидной ткани у корня языка; положительная ПЦР диагностика на ДНК ВЭБ в слюне.
- 2.** Всем пациентам с глосситом, обусловленным ВЭБ, необходимо назначать ПЦР исследование на ДНК вируса в слюне (количественно), УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов с целью диагностики степени активности вируса в указанных структурах и назначения адекватной терапии.
- 3.** В случае обнаружения хронического подчелюстного сиалоденита рационально назначение системных препаратов с противовоспалительным действием, препаратов, обладающих свойством разжижать секрет слюнных желез, и препаратов из гомеопатической группы.
- 4.** Всем пациентам с глосситом, обусловленным ВЭБ, необходимо проводить регистрацию дисбиоза СОПР. В случае выявления целесообразно отказаться от назначения антибиотиков и отдавать предпочтение бактериофагам (местно в виде ротовых ванночек и внутрь, 2 раза в день курсом 7-10 дней, в зависимости от степени микробной обсемененности). При этом с целью дезинтоксикации использовать энтеросорбирующие препараты. Для последующего восстановления нормофлоры назначать препараты пробиотического профиля.
- 5.** Профессиональную гигиену полости рта рекомендуется проводить без использования в процессе процедуры аппарата Air flow, с обязательным шлифованием острых краев зубов для предупреждения микроповреждений СОПР.
- 6.** В качестве противовирусной терапии глоссита, обусловленного ВЭБ, предпочтение необходимо отдавать одному из препаратов группы аналогов нуклеозидов, индукторов интерферона или группы других иммуномодуляторов (инозина пранобекс), назначение которых проводить при совместной работе с врачами-инфекционистами.
- 7.** Всем пациентам с глосситом назначать местную противовирусную терапию в виде аппликаций на язык противовирусных гелей/линиментов, активных в отношении ВЭБ, начиная с момента окончания

профессиональной гигиены полости рта, и дальнейшим назначением на дом (3 раза в день, курсом 7-10 дней в зависимости от степени выраженности клинико-лабораторных признаков ВЭБ-инфекции).

8. В рамках до- и последипломного образования организовать циклы занятий, цель которых – повышение знаний в области диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ, и применения персонифицированного алгоритма его лечения.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Дальнейшая разработка темы позволит систематизировать дифференциальную диагностику глоссита, обусловленного ВЭБ, поднимет на новый уровень лабораторную диагностику данного заболевания, расширит возможности его терапии с учетом клинико-лабораторных данных каждого конкретного пациента. Предлагаемый алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, позволит повысить эффективность стандартной терапии хронической ВЭБ-инфекции за счет ее индивидуализации, сократить сроки лечения, увеличить безрецидивный период, улучшить качество жизни пациентов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Серазетдинова А.Р. Особенности диагностики глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр / А.Р. Серазетдинова // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые – от технологий XXI века к практическому здравоохранению». Аспирантские чтения — Самара, 2016. - С. 263-264.
2. Кириллова В.П. Особенности микробного пейзажа слизистой оболочки полости рта больных глосситом, обусловленным вирусом Эпштейна-Барр / В.П. Кириллова, Д.А. Трунин, А.Р. Серазетдинова, А. В. Лямин, Н. И. Султанова, И.А. Захарова // Сборник научных трудов, посвященный 50-летию стоматологического образования в СамГМУ. – Самара, 2016. - С. 483-489.
3. Серазетдинова А.Р. Дисбиоз слизистой оболочки полости рта при заболеваниях внутренних органов и пути его коррекции / А.Р. Серазетдинова, В.П. Кириллова, Д.А. Трунин // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны». Аспирантские чтения. – Самара, 2017. - С. 205-206.
4. **Кириллова В.П. Применение противовоспалительных зубных паст в комплексном лечении заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом / В.П. Кириллова, М.А. Постников, Н.И. Султанова,**

А. Р. Серазетдинова, И.А. Костионова - Овод // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т.13., № 3. – С. 18-23.

5. Серазетдинова А.Р. Способы коррекции ксеростомии у больных глосситом, обусловленным вирусом Эпштейна-Барр / А.Р. Серазетдинова // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Аспирантские чтения. – Самара, 2018. - С. 154-155.

6. Серазетдинова А.Р. Персонификация схемы лечения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр / А.Р. Серазетдинова, А. Г. Габриелян // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Аспирантские чтения. – Самара, 2019. – С. 312-315.

7. Серазетдинова А.Р. Анализ клинического случая пациента с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, ассоциированным с вирусом Эпштейна-Барр / А.Р. Серазетдинова, Д.А. Трунин, В. П. Кириллова, Н.И. Султанова, М.А. Постников // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т.16. - №1. – С. 35-41.

8. Серазетдинова А.Р. Особенности течения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр, у пациентов, проходящих ортодонтическое лечение / А.Р. Серазетдинова // Ортодонтия. – 2020. - 1(89). - С. 35-37.

9. Серазетдинова А.Р. Оценка эффективности коррекции дисбиоза слизистой оболочки полости рта у больных вирусным глосситом / А. Р. Серазетдинова, В.П. Кириллова, Д.А. Трунин, Н.И. Султанова, А. В. Лямин, М.А. Постников // Вестник Ташкентской медицинской Академии – 2020. - №1. - С. 150-154.

Патент по теме диссертации

Пат. 2612120 Российской Федерации. Способ диагностики глоссита, обусловленного поражением вирусом Эпштейна-Барр / Кириллова В.П., Султанова Н.И., Трунин Д.А., Серазетдинова А.Р. // 2018113585; заявл. 11.01.2016; опубл. 02.03.2017, Бюл. №4. - 5 с.