

ДИНАМИКА ЛОКАЛЬНОГО ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С СИАЛАДЕНОЗОМ ОКОЛОУШНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛГОРИТМА ЛЕЧЕНИЯ

**Сультимова Т.Б.¹, Козлова М.В.¹, Гапонов А.М.², Савлевич Е.Л.¹,
Козлов И.Г.^{3,4}**

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБУН «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Сиаладенозом считают дистрофическое заболевание паренхимы слюнных желез (СЖ), которое приводит к секреторным нарушениям и гипертрофии СЖ. При присоединении вторичных воспалительных явлений развивается сиаладенит. Стандартные методы и препараты для лечения сиаладенозов приводят к регрессу клинических проявлений и полугодовой ремиссии. Использование растительных экстрактов с механизмом пролонгированного действия оказывает длительный местный противовоспалительный эффект с минимальными побочными явлениями, в том числе и со стороны слизистой оболочки рта. Однако их применение в комплексном лечении сиаладенозов изучено недостаточно. Целью исследования являлась оценка динамики цитокинового статуса в паротидном секрете больных сиаладенозом с гипотиреозом на фоне комплексного лечения с применением препарата растительного происхождения пролонгированного действия.

52 пациента с сиаладенозом околоушной слюнной железы (ОУСЖ) при гипотиреозе разделили на 2 группы: в I группе 26 человек получали базовую терапию, во II группе 26 больным применялась базовая терапия и дополнительно вводился фитопрепарат в виде рассасывающихся таблеток пролонгированного действия. Группа контроля состояла из 20 условно здоровых людей без патологии со стороны ОУСЖ и щитовидной железы. Сравнительный анализ проводился через 1 и 6 месяцев от начала лечения по клинической картине, сиалометрии и цитокиновому статусу. Содержание интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-10 и фактора некроза опухоли- α (TNF) определяли в секрете ОУСЖ с помощью иммуноферментного анализа.

Адрес для переписки:

Козлова Марина Владленовна
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко,
19, стр. 1а.
Тел.: 8 (499) 241-08-57.
E-mail: profkoz@mail.ru

Address for correspondence:

Kozlova Marina V.
Central State Medical Academy, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation
121359, Russian Federation, Moscow,
Marshal Timoshenko str., 19, bldg 1a.
Phone: 7 (499) 241-08-57.
E-mail: profkoz@mail.ru

Образец цитирования:

Т.Б. Сультимова, М.В. Козлова, А.М. Гапонов, Е.Л. Савлевич, И.Г. Козлов «Динамика локального цитокинового статуса у пациентов с сиаладенозом околоушных слюнных желез в зависимости от алгоритма лечения» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 3. С. 527-538.
doi: 10.15789/1563-0625-DOL-2473

© Сультимова Т.Б. и соавт., 2022

For citation:

T.B. Sultimova, M.V. Kozlova, A.M. Gaponov, E.L. Savlevich, I.G. Kozlov "Dynamics of local cytokine status in patients with parotid salivary gland sialadenosis depending on the treatment algorithm", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 3, pp. 527-538.
doi: 10.15789/1563-0625-DOL-2473
DOI: 10.15789/1563-0625-DOL-2473

У пациентов I группы наблюдались обострения в течение полугода после базового лечения, также данные сиалометрии свидетельствовали о сохраненной сниженной функции околоушной слюнной железы. Во II группе на фоне базового лечения и дополнительно введенного фитопрепарата через 6 месяцев отсутствовала ярко выраженная клиническая картина сиаладеноза. Показатели сиалометрии нормализовались и интерпретировались, что секреторная функция ОУСЖ увеличилась. Следовательно, это сказывалось на увлажнении слизистой оболочка рта и улучшении качества жизни пациентов. Уровень регресса IL-1 β , IL-6 и TNF и повышения IL-10 в секрете околоушной слюнной железы был достоверно выше при лечении фитопрепаратом по сравнению с I группой, где применялся традиционный протокол, через 1 и 6 месяцев после проведенного лечения.

Дополнение стандартной схемы лечения сиаладеноза фитопрепаратом местного пролонгированного действия является целесообразным и эффективным.

Ключевые слова: слюнные железы, слюна, сиаладеноз, сиаладенит, ксеростомия, гипосаливация, гипотиреоз, провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, TNF, противовоспалительный интерлейкин IL-10, фитопрепарат

DYNAMICS OF LOCAL CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH PAROTID SALIVARY GLAND SIALADENOSIS DEPENDING ON THE TREATMENT ALGORITHM

Sultimova T.B.^a, Kozlova M.V.^a, Gaponov A.M.^b, Savlevich E.L.^a,
Kozlov I.G.^{c, d}

^a Central State Medical Academy, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

^b V. Negovsky Research Institute of General Resuscitation, Moscow, Russian Federation

^c I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^d D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Sialadenosis is a dystrophic disease of the salivary glands parenchyma, which leads to secretory disorders and hypertrophy of salivary glands. Sialadenitis develops in cases of secondary inflammation. Standard methods and medications for the treatment of sialadenosis lead to regression of clinical manifestations and remission. Usage of herbal extracts with prolonged action has a long-term local anti-inflammatory effect with minimal side effects, including those affecting oral mucosa. However, their use in the complex treatment of sialadenosis has been scarcely studied. Objective of our investigation was to estimate cytokine status dynamics in saliva from the parotid glands in the patients with sialadenosis and hypothyroidism during complex treatment which included the prolonged-action herbal remedy.

52 patients with sialadenosis of parotid salivary glands and hypothyroidism were divided into 2 groups: in the I group, 26 patients received basic therapy; in the II group, 26 patients received basic therapy + herbal drugs with prolonged effect as resorbable tablets. Control group consisted of 20 conditionally healthy people without disorders of parotid glands and thyroid gland. Comparative evaluation was performed 1 and 6 months after starting the treatment, with respect to clinical findings, sialometry and cytokine profile. The content of interleukins IL-1 β , IL-6, IL-10 and tumor necrosis factor (TNF) was determined in saliva of parotid glands by ELISA technique.

The 1st group of patients showed exacerbations within six months of basic treatment, and the sialometry data pointed to maintenance of decreased parotid function. In the 2nd group, when using basic treatment + herbal drugs, no clinical features of sialadenosis were evident within 6 months. The sialometry values were normalized, and the secretory function of the parotid glands was found to be increased. Therefore, it exerted an effect upon moisturization of oral mucosal and improvement quality of life in the patients. Regression of IL-1 β , IL-6 and TNF contents, and IL-10 increase in parotid gland secretions was significantly more pronounced at

the terms of 1 and 6 months in cases treated with herbal drugs, compared to Group 1, where a conventional protocol was used.

Addition of herbal drugs of prolonged action to the standard protocol of sialadenosis treatment is reasonable and effective.

Keywords: salivary glands, sialadenosis, sialadenitis, xerostomia, hyposalivation, hypothyroidism, cytokines, proinflammatory cytokines, IL-1 β , IL-6, TNF, anti-inflammatory IL-10 cytokine, herbal formulation

Введение

Сиаладеноз представляет собой дистрофическое заболевание паренхимы слюнных желез (СЖ) и сопровождается секреторными нарушениями и ее гипертрофией [3]. По данным ряда авторов, сиаладеноз встречается в 10-18% случаев среди заболеваний СЖ и поражает в основном околоушные слюнные железы (ОУСЖ) [4]. Профилактика и лечение сиаладеноза являются актуальными проблемами врача-стоматолога в связи с хронизацией процесса и увеличением числа пациентов [10].

Известно, что сиаладеноз возникает вследствие нейрогуморальных дисрегуляций на фоне общих соматических заболеваний организма [3]. Одним из таких патогенетических факторов является дисфункция щитовидной железы (ЩЖ) [2]. По данным Niedzinski E. и соавт., гипотиреоз способствует развитию гипертрофии больших слюнных желез (БСЖ) и снижению их секреции, что приводит к гипосаливации и ксеростомии [19]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что уже при субклиническом гипотиреозе наблюдается кистозная трансформация с лимфоидной инфильтрацией ткани в ОУСЖ, что характерно для сиаладеноза по паринхиматозному типу [16].

Доказано, что при снижении слюнообразования создаются условия для инфицирования протоков и ацинусов СЖ восходящей микрофлорой полости рта, что является причиной обострений воспалительного процесса (хронических сиаладенитов) и дальнейших органических нарушений. При этом отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов интерлейкина IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли- α (TNF) в секрете ОУСЖ [15]. Комплексное лечение больных сиаладенозом при гипотиреозе, направленное на нормализацию тиреоидного статуса, приводит только к временной ремиссии со стороны ОУСЖ. У пациентов часто наблюдается присоединение воспалительных явлений в виде сиаладенита, усиливается гипосаливация и сохраняется гипертрофия БСЖ [14].

На сегодняшний день использование терапевтических свойств активных компонентов растительных препаратов набирает популярность, так как антисептические и антибактериальные средства синтетического происхождения при длительном применении способствуют развитию аллергических реакций, дисбактериозу и отрицательно воздействуют на слизистую оболочку рта и ткани пародонта [1]. Никонов Г.К. и соавт. утверждают, что фитокомпозиции обладают сложным химическим составом и, следовательно, спектр их биологического действия достаточно широк [9]. Varghese J. и соавт. выявили *in vitro* снижение экспрессии IL-1 β , TNF и простагландина E2 (PGE2) в кератиноцитах слизистой оболочки рта под воздействием растительных экстрактов [21]. Min Y.D. и соавт., Saini P. и соавт. в своих работах доказали, что флавоноид кверцетин, входящий в состав календулы, снижает продукцию тучными клетками IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF [18, 20]. По данным Гончаровой Е.И. и соавт., препараты растительного происхождения способны оказывать патогенетическое, иммуномодулирующее действие, а фитотерапию можно использовать в составе аддитивной терапии [5, 8].

Широкое применение в терапевтических целях приобретают фитопрепараты отечественного производства. Они получены по уникальной технологии «противоточной сберегающей экстракции низкомолекулярных фракций водорастворимых биологически активных веществ лекарственных растений», которая позволяет выделять более 95% всех низкомолекулярных лечебных компонентов без балластных и вредных веществ, содержащихся в растениях [6, 7]. В связи с вышеизложенным представляется актуальным подбор оптимальной концентрации фитопрепарата в комплексной терапии и анализ изменений цитокинового профиля в качестве эффективности данного лечения.

Цель исследования – оценка цитокинового статуса в паротидном секрете больных сиаладенозом ОУСЖ с гипотиреозом на фоне комплексного лечения с применением препарата растительного происхождения пролонгированного действия.

Материалы и методы

На кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ и в отделении хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБУ «Поликлиники №1» УДП РФ в 2018–2021 гг. прошли обследование и лечение 52 пациента (42 женщин и 10 мужчин) с диагнозом «сиаладеноз ОУСЖ» (средний возраст $49,9 \pm 14,4$ лет). Исследование выполняли согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и протоколу Конвенции совета Европы по правам человека и биомедицине 1999 г. Клиническое исследование одобрено Локальным Этическим Комитетом при ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ. Пациенты, включенные в исследование, подписывали добровольное информированное согласие.

Критериями включения были больные сиаладенозом ОУСЖ с ранее диагностированным гипотиреозом, которые наблюдались у врача-эндокринолога и получали гормон-заместительную терапию L-тироксин.

Критерии невключения: наличие в анамнезе злокачественных новообразований, лимфо-пролиферативных заболеваний, аутоиммунных процессов, сахарного диабета, метаболического синдрома, заболеваний мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта.

Диагноз «сиаладеноз ОУСЖ» был подтвержден на основе данных сиалометрии, УЗИ, и сиалографии.

В зависимости от метода лечения пациентов разделили на группы:

1-я – 26 человек (21 женщина и 5 мужчин) получали базовую терапию (средний возраст $49,5 \pm 14,3$ лет); 2-я – 26 больных (21 женщина и 5 мужчин) лечили базовой терапией + фитопрепарат местного пролонгированного действия (средний возраст $50,3 \pm 14,1$ лет).

В контрольную группу сравнения вошли 20 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых индивидуумов (11 женщин и 9 мужчин, средний возраст – $41,6 \pm 5,7$), у которых предварительно были исключены патологии полости носа, рта, ротоглотки и воспалительные явления в челюстно-лицевой области.

При клиническом осмотре проводилась пальпация БСЖ, визуально оценивали увлажнен-

ность слизистой оболочки и количество выделяемого секрета из протоков ОУСЖ.

В 1-й группе базовое лечение заключалось в противовоспалительной терапии методикой, разработанной и предложенной проф. И.Ф. Ромачевой (1973): 1) проведение наружных 0,5%-ных новокаиновых блокад по А.В. Вишневному в области ОУСЖ в количестве 15–20 мл, курсом 5 блокад, чередуя с компрессами 30%-ным раствором диметилсульфоксида, разведенным в соотношении 1:3; 2) бужирование устья Стенонового протока зондами Боумана; 3) инстиляция протоков железы физиологическим раствором (0,9% NaCl) до чистых промывных вод; 4) препарат, содержащий комплекс протеолитических ферментов (панкреатин, папаин, рутозида тригидрат, бромелаин, трипсин, липаза, амилаза, химотрипсин), *per os* по 3 таблетки 3 раза в день в течение 2 недель.

Во 2-й группе указанную терапию сочетали с фитопрепаратом на основе лиофилизированного водорастворимого экстракта лекарственных растений: календулы, тысячелистника, зверобоя, корня солодки, плодов шиповника, также содержащих пектин, флавоноилы, витамин С (Россия). Таблетки фиксировались на слизистой оболочке твердого неба и рассасывались более трех часов, применялись по 2 раза в сутки. Курс длился 21 день.

На этапе диагностики, через 1 и 6 месяцев после лечения, пациентам проводилась сиалометрия с целью динамического наблюдения за функциональным состоянием ОУСЖ (рис. 1А, см. 2-ю стр. обложки). Паротидную слюну собирали утром натощак при помощи двухкамерной капсулы Лешли–Ющенко–Красногорского, в модификации Л. Сазама, по методу М.В. Симоновой (1982). В дальнейшем секрет ОУСЖ, собранный в градуированную пробирку, помещали в морозильный контейнер и доставляли в специальной переносной камере в лабораторию экспериментальной и клинической фармакологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ для оценки цитокинового статуса (рис. 1Б, см. 2-ю стр. обложки).

Содержание IL-1 β , IL-6, IL-10 и TNF определяли в образцах слюны ОУСЖ иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием реактивов фирмы «Вектор-бест» (Россия). Перед лабораторным исследованием проводилось быстрое размораживание образцов. Пробирки центрифугировали при 10000 g в течение 10 минут. В дальнейшем работали с супернатантом. Для учета результатов использовали прибор BMG Labtech, ClarioStar (Германия) со спектром волн

в диапазоне 220-1000 нм с разрешением 1-10 нм. Для стандартизации определяли пирогалоловым методом количество общего белка в супернатанте (мг/мл). Затем пересчитывали содержание цитокинов на концентрацию белка 1 мг/мл. Все расчетные показатели содержания белка цитокинов описаны в пг/мл (pg/ml), с учетом общего уровня белка в надосадочной жидкости.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 13.0 (StatSoft, США). Все количественные признаки тестировали на соответствие их распределения нормальному критерию Колмогорова. Параметрические данные описаны в виде среднего значения и среднего квадратичного отклонения. Вычисляли t-критерий Стьюдента для независимых выборок, уровень достоверности (p). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

На этапе комплексного обследования пациенты обеих групп 30 (58%) человек жаловались на сухость в полости рта, 15 (29%) ощущали болезненное увеличение ОУСЖ, 5 (9%) больных отмечали наличие солоноватого привкуса слюны, а у 2 (4%) были сочетанные жалобы. У всех пальпировались увеличенные ОУСЖ, в 30 случаях (58%) они были мягко-эластичной консистенции и безболезненные, а в 22 (42%) – плотные и болезненные. При клиническом осмотре у 30 (58%) больных сиаладенозом наблюдались симптомы гипосаливации: либо выраженная сухость слизистых оболочек, либо наличие вязкой и пенистой слюны. У остальных 22 (42%) пациентов визуализировалась бледно-розового цвета и умеренно увлажненная или гиперемированная и слабо увлажненная слизистая оболочка рта. Из протока ОУСЖ выделялся мутный секрет с фибринозными включениями у 17 (33%) исследуемых. Среднее значение сиалометрии было равно $1,29 \pm 0,5$ мл и интерпретировалось как II степень ксеростомии (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки).

Уровень провоспалительных цитокинов в паротидном секрете больных сиаладенозом ОУСЖ был выше контрольных значений: IL-1 β – в 2,7 раза ($15,02 \pm 4,16$ vs $5,61 \pm 0,86$ пг/мл, $p = 0,03$), IL-6 – в 2,5 раза ($22,2 \pm 2,79$ vs $8,76 \pm 1,93$ пг/мл, $p = 0,0002$), TNF – в 18,6 раза ($3,16 \pm 0,93$ vs $0,17 \pm 0,077$ пг/мл, $p = 0,002$). Содержание противовоспалительного цитокина IL-10 в паротидной слюне составило $12,2 \pm 1,9$ пг/мл, что достоверно ниже контрольной группы – $16,8 \pm 0,47$ пг/мл ($p = 0,02$, табл. 1).

Добровольцы, составляющие контрольную группу сравнения ($n = 20$), в момент осмотра не предъявляли жалоб. ОУСЖ у них не контурировались и не пальпировались. Слизистая оболочка рта определялась бледно-розового цвета, умеренно увлажненной. Выделялся прозрачный секрет из протоков ОУСЖ. Данные сиалометрии составляли $3,92 \pm 0,56$ мл, что свидетельствовало о нормальной секреторной функции СЖ. В паротидной слюне выявленные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF были приняты как пороговые значения. При этом TNF был обнаружен только у 25% обследуемых (5 человек).

Через месяц после проведения базовой терапии в 1-й группе все больные отметили субъективное улучшение состояния: у всех пациентов отсутствовали боль в околоушно-жевательной области и солоноватый привкус во рту. ОУСЖ при пальпации были безболезненными, мягко-эластичной консистенции, но оставались увеличенными у 5 (19%) пациентов. Слизистая оболочка рта визуализировалась бледно-розового цвета и умеренно увлажненная у 21 (81%) человека, гиперемированная и без свободной слюны – у 5 (19%) человек. Из устья протоков желез получали каплю чистого секрета. Функциональная активность ОУСЖ оставалась сниженной, так как средний показатель сиалометрии был равен $2,0 \pm 0,4$ мл (ксеростомия I степени). Уровень провоспалительных цитокинов (табл. 1) снизился в сравнении с I визитом: IL-1 β – в 1,7 раза ($9,1 \pm 1,55$ vs $15,02 \pm 4,16$ пг/мл, $p = 0,19$), IL-6 – в 1,3 раза ($17,2 \pm 2,10$ vs $22,2 \pm 2,79$ пг/мл, $p = 0,16$), TNF – в 2,6 раза ($1,2 \pm 0,35$ vs $3,16 \pm 0,93$ пг/мл, $p = 0,05$). Однако их концентрация все также оставалась выше чисел контрольной группы: IL-1 β – в 1,6 раза ($p = 0,06$), IL-6 – в 2 раза ($p = 0,005$), TNF – в 7 раз ($p = 0,006$). Противовоспалительный IL-10 увеличился в 1,1 раза без достоверной разницы с начальным уровнем ($13,1 \pm 0,9$ vs $12,2 \pm 1,9$ пг/мл, $p = 0,67$). Статистические различия показывают, что все показатели достоверно отличались от цифр контрольной группы, что свидетельствует о сохранении воспалительного процесса в ОУСЖ и таким образом подтверждает, что базового курса терапии для достижения полной ремиссии было недостаточно.

Во 2-й группе через 1 месяц после применения фитопрепарата и прохождения курса базовой терапии у всех пациентов также отсутствовали жалобы. При пальпации ОУСЖ были мягко-эластичной консистенции, безболезненные в 100% случаев. У всех пациентов слизистая оболочка рта была умеренно увлажнена и из протока ОУСЖ получали прозрачный секрет. Средние

ТАБЛИЦА 1. СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В ПАРОТИДНОМ СЕКРЕТЕ ПАЦИЕНТОВ С СИАЛАДЕНОЗОМ ОУСЖ

TABLE 1. AVERAGE VALUES OF CYTOKINE LEVELS IN SALIVA OF PAROTID GLANDS OF PATIENTS WITH SIALADENOSIS

Группы Groups		Цитокины, пг/мл Cytokines, pg/ml			
		IL-1 β	IL-6	TNF	IL-10
Контрольная группа Control group (n = 20)		5,61 \pm 0,86	8,76 \pm 1,93	0,170 \pm 0,077	16,80 \pm 0,47
До лечения Before treatment (n = 52)		15,02 \pm 4,16*	22,20 \pm 2,79*	3,16 \pm 0,93*	12,2 \pm 1,9*
Через 1 месяц после лечения 1 month after treatment	1-я группа 1 st group (n = 26)	9,10 \pm 1,55	17,20 \pm 2,10*	1,20 \pm 0,35*	13,1 \pm 0,9*
	2-я группа 2 nd group (n = 26)	5,40 \pm 0,77**	9,55 \pm 2,01* **	0,80 \pm 0,13*	15,83 \pm 1,01**
Через 6 месяцев после лечения 6 months after treatment	1-я группа 1 st group (n = 26)	10,31 \pm 1,07*	19,5 \pm 1,8*	2,60 \pm 0,82*	13,0 \pm 1,1*
	2-я группа 2 nd group (n = 26)	5,80 \pm 0,65**	9,6 \pm 1,3**	0,8 \pm 0,3* **	16,10 \pm 1,03**

Примечание. * – достоверность различий между группами пациентов и группой сравнения, $p < 0,05$; ** – достоверность различий между 1-й и 2-й группой, $p < 0,05$.

Note. *, significance of differences between the main groups and the comparison group, $p < 0.05$; **, significance of differences between the 1st group and the 2nd group, $p < 0.05$.

показатели сиалометрии улучшились и достигли нижней границы нормы $2,6 \pm 0,5$ мл. При анализе провоспалительных цитокинов (табл. 1) выявилось, что после присоединения фитопрепарата к базовой терапии во 2-й группе IL-1 β снизился в 1,7 раза по сравнению с 1-й группой пациентов ($9,1 \pm 1,55$ vs $5,4 \pm 0,77$ пг/мл, $p = 0,04$) и статистически не различался с группой сравнения ($p = 0,86$). Аналогичная ситуация наблюдалась с IL-6: цитокин снизился в 1,8 раз, что также достоверно различалось с 1 группой ($17,2 \pm 2,10$ vs $9,55 \pm 2,01$ пг/мл, $p = 0,01$) и был близок значениям контрольной группы ($p = 0,78$). TNF во 2-й группе снизился в 1,5 раза по сравнению с 1-й ($1,2 \pm 0,35$ vs $0,8 \pm 0,13$ пг/мл, $p = 0,29$), но при этом он был выше значений группы здоровых добровольцев в 4,7 раза ($p = 0,0001$). IL-10 при лечении с фитопрепаратом увеличился 1,2 раза, был выше показателей 1-й группы ($13,1 \pm 0,9$ vs $15,83 \pm 1,01$ пг/мл, $p = 0,049$) и достоверно не отличался от группы сравнения ($p = 0,39$). Графическая интер-

претация сравнительных данных представлена на рисунке 3.

Через 6 месяцев после проведенного лечения в 1-й группе у 2 человек (8%) наблюдалось обострение воспалительного процесса в ОУСЖ, которое сопровождалось жалобами на боль и припухлость в околоушно-жевательной области. Из протоколов ОУСЖ этих 2 пациентов получали мутный секрет с включениями, у 5 человек (19%) из 26 исследуемых выделялся прозрачный вязкий секрет. Средний уровень сиалометрии незначительно снизился $1,8 \pm 0,35$ мл. Концентрация провоспалительных цитокинов незначительно увеличилась без статистической разницы в сравнении с периодом через 1 месяц после лечения: IL-1 β – в 1,1 раза ($9,1 \pm 1,55$ vs $10,31 \pm 1,07$ пг/мл, $p = 0,52$), IL-6 – в 1,1 раза ($17,2 \pm 2,10$ vs $19,5 \pm 1,8$ пг/мл, $p = 0,41$) TNF – в 2,2 раза ($1,2 \pm 0,35$ vs $2,6 \pm 0,82$ пг/мл, $p = 0,12$). Количество IL-10 оставалось на уровне показателя этого цитокина через 1 месяц после окончания терапии – $13,1 \pm 0,9$ vs $13,0 \pm 1,1$ пг/мл, $p = 0,94$ (рис. 4).

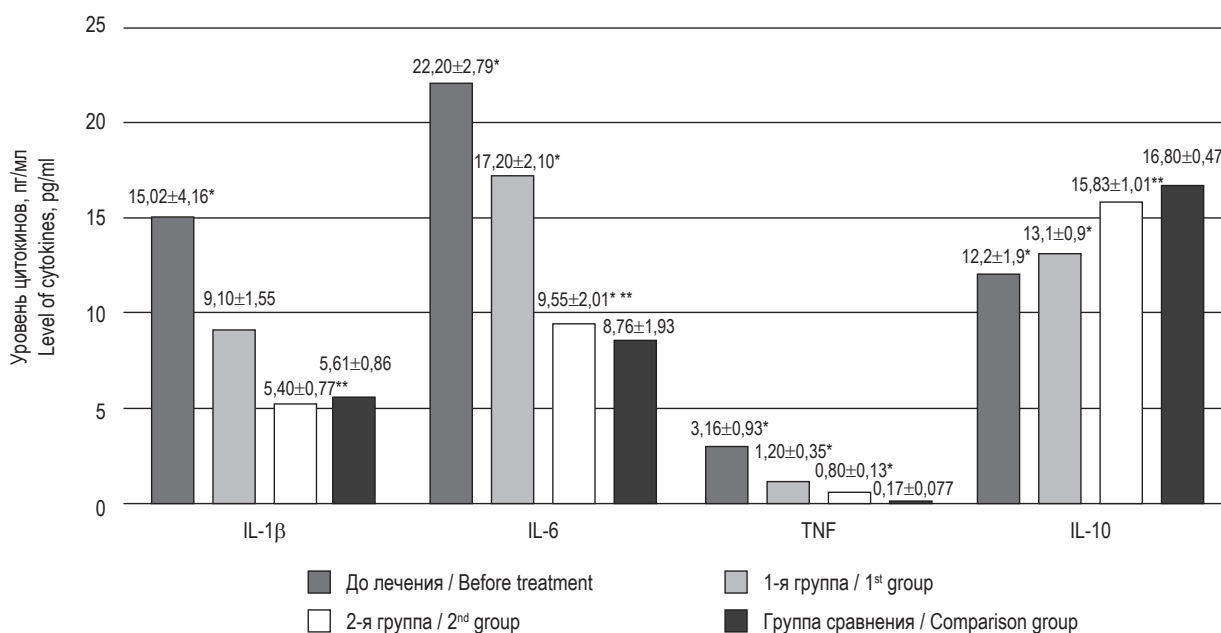


Рисунок 3. Уровень цитокинов в паротидном секрете пациентов с сиаладенозом ОУСЖ до лечения и через один месяц после лечения

Примечание. * – достоверность различий между группами пациентов и группой сравнения, $p < 0,05$; ** – достоверность различий между 1-й и 2-й группой, $p < 0,05$.

Figure 3. Level of cytokines in the saliva of the parotid glands of patients with sialadenosis before treatment and a month after treatment

Note. *, significance of differences between the main groups and the comparison group, $p < 0.05$; **, significance of differences between the 1st group and the 2nd group, $p < 0.05$

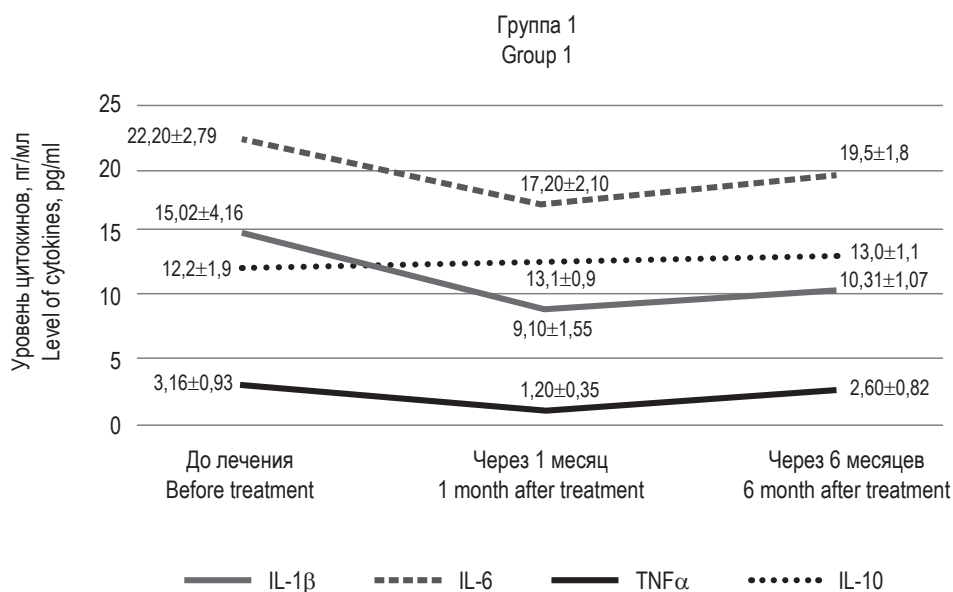


Рисунок 4. Динамика уровня цитокинов в паротидном секрете пациентов с сиаладенозом ОУСЖ в 1-й группе

Figure 4. Dynamics of cytokines level in the saliva of the parotid glands of patients with sialadenosis in group 1

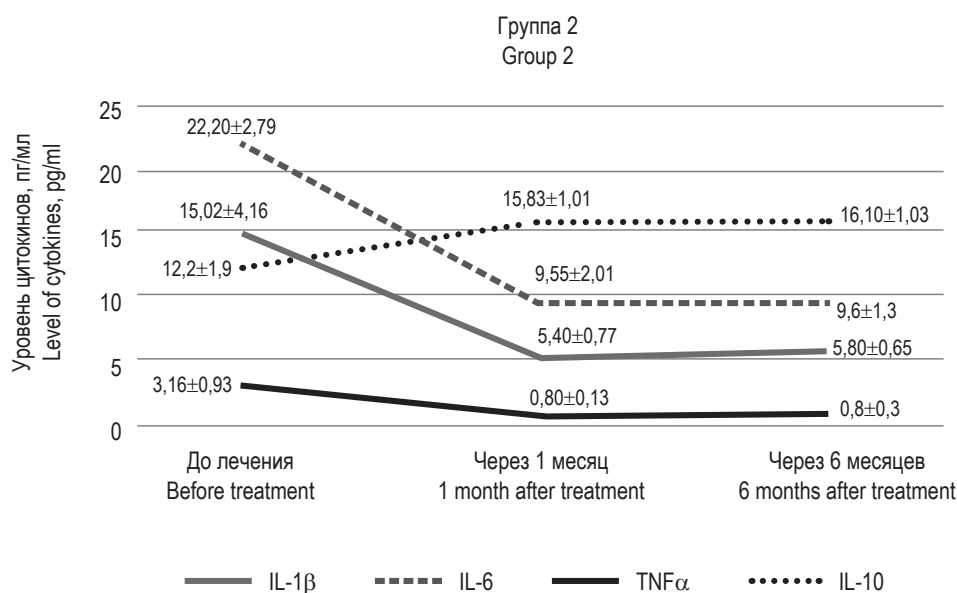


Рисунок 5. Динамика уровня цитокинов в паротидном секрете пациентов с сиаладенозом ОУСЖ во 2-й группе
Figure 5. Dynamics of cytokines level in the saliva of the parotid glands of patients with sialadenosis in group 2

Во 2-й группе в течение полугода после лечения обострения не фиксировались. У всех пациентов ОУСЖ не пальпировались, из устья протока желез получали прозрачный секрет. Сиалометрия соответствовала нижней границе нормы и равнялась $2,6 \pm 0,41$ мл. Достоверной разницы между про- и противовоспалительными цитокинами по сравнению с данными, полученными через 1 месяц после окончания лечения, во 2-й группе не выявлено (рис. 5). Напротив, по сравнению с результатами всех исследуемых цитокинов через 6 месяцев в 1-й группе по всем показателям получена статистически значимая разница: IL-1β в 1,8 раза ниже ($10,31 \pm 1,07$ vs $5,8 \pm 0,65$ пг/мл, $p = 0,0007$), IL-6 – в 2 раза ($19,5 \pm 1,8$ vs $9,6 \pm 1,3$ пг/мл, $p = 0,00005$), TNF – в 3,25 раза ($2,6 \pm 0,82$ vs $0,8 \pm 0,3$ пг/мл, $p = 0,04$) и IL-10 был выше в 1,2 раза ($13,0 \pm 1,1$ vs $16,1 \pm 1,03$ пг/мл, $p = 0,045$).

Обсуждение

Сиаладенозы определяются как заболевание невоспалительной и неопухолевой природы, характеризующиеся структурными изменениями тканей слюнной железы с увеличением количества ацинарных клеток, секреторных гранул, дегенеративными изменениями миоэпителиальных клеток и постганглионарных симпатических нервов, которые обычно появляются на фоне многих системных патологических процессов, эндокринных, нейрогенных и метаболических

расстройств. Эти дистрофические процессы могут осложняться присоединением воспалительных процессов, приводящие к сиаладенитам. Клиническая картина сиаладеноза неспецифична, чаще всего пациентов беспокоит увеличение ОУСЖ с 2 сторон, иногда их болезненность при пальпации и ксеростомия или сухость во рту [17].

Предлагаются различные варианты для лечения сиаладеноза, что говорит об отсутствии единого эффективного подхода к их терапии и неполном понимании патофизиологических механизмов их развития. Важно устранить первопричину, которая привела к развитию сиаладеноза. А непосредственно их лечение на сегодняшний день заключается в симптоматической терапии. Моментом выздоровления считается регресс воспалительных явлений и клинических проявлений заболевания. Считается, что процесс трансформируется в состояние ремиссии длительностью 6-12 месяцев.

Поскольку отсутствуют валидные лабораторные показатели, подтверждающие явления сиаладенита в ОУСЖ, локальное определение цитокинов в слюне из ОУСЖ в процессе лечения позволяет составить более объективное мнение о состоянии этой слюнной железы и динамики течения воспалительного процесса. Общепринято, что измерение показателей системного иммунитета при воспалительных процессах челюстно-лицевой области для определения тактики ведения и лечения пациентов нецелесообразно, а

наиболее информативным в этом случае является изучение параметров именно локального иммунного статуса [11, 12].

В предыдущем исследовании мы определили, что содержание IL-1 β , IL-6, TNF в секрете ОУСЖ пациентов с сиаладенозами на фоне гипотиреоза в ремиссии и стадии обострения было выше контрольных значений. Показатели при хронических воспалительных процессах в железах были в несколько раз выше, чем при дистрофическом заболевании ОУСЖ. Однако IL-10 показывал обратную связь между группами [15]. Для оценки динамики состояния ОУСЖ после проведенных схем лечения мы взяли аналогичный набор цитокинов. Под действием провоспалительного цитокина IL-1 β начинается усиленный хемотаксис ключевых клеток, участвующих в воспалительном процессе, активируется процесс фагоцитоза и перекисного окисления липидов, IL-6 вызывает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, индуцирует синтез IL-2, усиливает функциональную активность НК (натуральных киллеров), а TNF активизирует нейтрофилы и макрофаги, участвует в их хемотаксисе в зону воспаления, что приводит к усилению воспалительной реакции. В противовес IL-10 является активным супрессором продукции провоспалительных цитокинов и реактивных форм кислорода Th1-лимфоцитами, макрофагами и антигенпрезентирующими клетками, ингибирует представление антигена и фагоцитоз [11, 13].

Изучение локального цитокинового статуса в секрете ОУСЖ выявило, что на фоне базового лечения в 1-й группе через месяц после окончания курса отмечался регресс всех провоспалительных цитокинов, но в то же время они оставались выше уровня контрольной группы. Одновременно наблюдалось незначительное увеличение IL-10. Через 6 месяцев статистической разницы концентрации IL-1 β , IL-6, TNF, IL-10 по сравнению с показателями через 1 месяц после окончания терапии не было выявлено. Все значения отличались от группы контроля, что свидетельствует о поддержании минимальной воспалительной активности в ОУСЖ, несмотря на отсутствие клинических проявлений, и хронизации воспалительного процесса. Таким образом, стандартной базовой терапии недостаточно до достижения ремиссии воспаления. Это утверждение дополняли рецидивы сиаладенита в 8% и изменения в секрете ОУСЖ при осмотре и сиаламетрии.

Во 2-й группе после комплексного лечения с фитопрепаратом через 1 месяц после окончания лечения в секрете ОУСЖ отмечалось более выраженное снижение количества всех провоспалительных

цитокинов по сравнению с 1-й группой. При этом уровень IL-1 β был равен, а IL-6, TNF α были достоверно выше нормативных значений контрольной группы. Количество противовоспалительного цитокина IL-10 также достигло показателей группы контроля и было статистически значимо выше по сравнению с 1-й группой. Через 6 месяцев после окончания курса лечения в цитокиновом статусе секрета ОУСЖ сохранялась аналогичная картина. Выявлены повышенные показатели IL-6, TNF по сравнению с группой контроля и нормальные значения IL-1 β и IL-10. Все исследуемые провоспалительные цитокины были достоверно ниже, а IL-10 достоверно выше показателей 1-й группы. При клиническом осмотре ОУСЖ не пальпировались, были безболезненными. Секреторная функция ОУСЖ улучшилась: слизистая оболочка рта оставалась увлажненной, средние данные сиаламетрии повысились на 50%. Это свидетельствует о положительной динамике, более быстрой тенденции к регрессу воспалительного процесса в СЖ и большей эффективности этого протокола лечения.

Учитывая вышесказанное, дополнительное применение фитопрепарата местного действия к базовой терапии за счет длительного нахождения в полости рта в процессе рассасывания оказывало положительный субъективный увлажняющий эффект слизистой оболочки рта и дополнительное локальное противовоспалительное действие за счет пролонгированного высвобождения активных веществ, входящих в состав препарата. Поэтому дальнейший поиск дополнительных местных противовоспалительных средств, в том числе растительного происхождения, для лечения сиаладеноза позволит достигать полной и длительной ремиссии воспалительного процесса в ОУСЖ.

Заключение

Включение фитопрепарата пролонгированного действия в комплексное лечение показало достоверно более высокий уровень регресса IL-1 β , IL-6 и TNF и повышение IL-10 в секрете ОУСЖ по сравнению с 1-й группой, где применялся традиционный протокол через 1 и 6 месяцев после проведенного лечения. Дополнительно в группе с фитопрепаратом выявлено усиление секреторной функции ОУСЖ, что приводило к лучшему увлажнению слизистой оболочки рта.

Таким образом, полученные результаты показали, что дополнение базовой терапии сиаладеноза на фоне гипотиреоза фитопрепаратом длительного рассасывания повышает эффективность лечения и является целесообразным.

Список литературы / References

1. Абдурахманова С.А., Рунова Г.С., Подпорин М.С., Царева Е.В., Ипполитов Е.В., Царев В.Н. Микробиологическое обоснование применения фитопрепаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология, 2019. Т. 24, № 3. С. 196-202. [Abdurakhmanova S.A., Runova G.S., Podporin M.S., Tsareva E.V., Ippolitov E.V., Tsarev V.N. Microbiological substantiation of application of phytopreparations in treatment of inflammatory periodontal diseases. *Parodontologiya = Parodontologiya*, 2019, Vol. 24, no. 3, pp. 196-202. (In Russ.)]
2. Абусуев С.А., Асиятилов А.Х., Ордашев Х.А. Содержание тироксина и тиреотропного гормона в слюне и сыворотке крови у больных сиалопатиями на фоне заболеваний щитовидной железы // Вестник новых медицинских технологий, 2008. Т. XV, № 2. С. 176-177. [Asytilov G.A., Abusuev S.A., Asiyatlov A.Kh. Thyroxin and thyreotropic hormon content in saliva and blood serum in patients with sialopathies on background of thyroid gland disease. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*, 2008, Vol. 15, no. 2, pp. 176-177. (In Russ.)]
3. Афанасьев В.В., Абдусаламов М.Р. Заболевания, травмы и пороки развития слюнных желез. М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2016. 240 с. [Afanasyev V.V., Abdusalamov M.R. Diseases, injuries and malformations of the salivary glands]. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 240 p.
4. Афанасьев В.В., Хубутя Б.Н., Винокурова О.Ю., Денисова Е.И. Структура заболеваемости СЖ по данным Всероссийского Центра по изучению заболеваний СЖ на базе клиники хирургической стоматологии челюстно-лицевого госпиталя Ветеранов Войн департамента здравоохранения г. Москвы // Российский стоматологический журнал, 2012. № 6. С. 36-37. [Afanasyev V.V., Khubutia B.N., Vinokurova O.Yu., Denisova E.I. Structure of morbidity of the salivary glands according to the data of the all-russian center for the study of diseases of the salivary glands on the basis of the clinic dental surgery maxillo-facial hospital of War veterans of the Department of healthcare of Moscow. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal = Russian Journal of Dentistry*, 2012, no. 6, pp. 36-37. (In Russ.)]
5. Гончарова Е.И. Растительные средства в профилактике и лечении заболеваний пародонта // Российский стоматологический журнал, 2012. № 3. С. 48-52. [Goncharova E.I. The use of the herbal medicinal products for the prevention and treatment of periodontal diseases. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal = Russian Journal of Dentistry*, 2012, no. 3, pp. 48-52. (In Russ.)]
6. Мануйлов Б.М. Клиническое применение инновационных фитопрепаратов в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии // Новое в стоматологии, 2017. № 6. С. 40-43. [Manujlov B.M. Clinical application of innovative herbal drugs in dentistry and maxillofacial surgery. *Novoe v stomatologii = New in Dentistry*, 2017, no. 6, pp. 40-43. (In Russ.)]
7. Мануйлов Б.М., Леонтьев В.К. Некоторые научно-практические обоснования высокой терапевтической эффективности инновационных фитопрепаратов в медицине // Новое в стоматологии, 2017. № 4. С. 44-48. [Manujlov B.M., Leontyev V.K. Some scientific and practical substantiation of the high therapeutic effectiveness of innovative herbal drugs in medicine. *Novoe v stomatologii = New in Dentistry*, 2017, no. 4, pp. 44-48. (In Russ.)]
8. Михайлова А.Б., Горбатова Е.А., Вавилова Т.П., Мануйлов Б.М. Инновационные препараты растительного происхождения в комплексном лечении катарального гингивита // Маэстро стоматологии, 2013. № 1. С. 74-77. [Mikhaylova A.B., Gorbatova E.A., Vavilova T.P., Manuylov B.M. Innovative herbal preparations in the complex treatment of catarrhal gingivitis. *Maestro stomatologii = Maestro of Dentistry*, 2013, no. 1, pp. 74-77. (In Russ.)]
9. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. М.: Медицина, 2005. 520 с. [Nikonov G.K., Manuylov B.M. Fundamentals of modern herbal medicine]. Moscow: Medicine, 2005. 520 p.
10. Рунова М.Б. Современные принципы диагностики и лечения заболеваний слюнных желез // Современные технологии в медицине, 2011. № 3. С. 152-156. [Runova M.B. Present-day principles of diagnosis and treatment of salivary gland diseases. *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine*, 2011, no. 3, pp. 152-156. (In Russ.)]
11. Савлевич Е.Л., Симбирцев А.С., Чистякова Г.Н., Терехина К.Г., Бацкалевич Н.А. Состояние системного и местного иммунитета при острых назофарингитах на фоне ОРВИ // Терапия, 2021. № 4. С. 57-63. [Savlevich E.L., Simbirtsev A.S., Chistyakova G.N., Terekhina K.G., Batskalevich N.A. The state of systemic and local immunity in acute nasopharyngitis with ARVI. *Terapiya = Therapy*, 2021, no. 4, pp. 57-63. (In Russ.)]
12. Савлевич Е.Л., Хайдуков С.В., Курбачева О.М., Бондарева Г.П., Шачнев К.Н., Симбирцев А.С. Показатели клеточного иммунитета пациентов с хроническим полипозным риносинуситом // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 6. С. 731-738. [Savlevich E.L., Khaidukov S.V., Kurbacheva O.M., Bondareva G.P., Shachnev K.N., Simbirtsev A.S. Characteristics of cellular immune status in the patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 6, pp. 731-738. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-731-738.

13. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. St. Petersburg: Foliant, 2018. 512 p.
14. Сульtimoва Т.Б., Козлова М.В. Заболевания слюнных желез при эндокринопатиях // Вестник КГМА имени И.К. Ахунбаева, 2020. № 2. С. 79-86. [Sultimova T.B., Kozlova M.V. Diseases of the salivary glands with endocrinopathy. *Vestnik KGMA imeni I.K. Akhunbaeva = Journal of Kyrgyz State I. Akhunbaev Medical Academy*, 2020, no. 2, pp. 79-86. (In Russ.)]
15. Сульtimoва Т.Б., Козлова М.В., Гапонов А.М., Савлевич Е.Л., Козлов И.Г. Локальный цитокиновый статус у пациентов с сиаладенозом околоушной слюнной железы на фоне гипотиреоза // Иммунология, 2021. Т. 42, № 4. С. 356-363. [Sultimova T.B., Kozlova M.V., Gaponov A.M., Savlevich E.L., Kozlov I.G. Local cytokine status in patients with sialadenosis of parotid glands with hypothyroidism. *Immunologiya = Immunologiya*, 2021, Vol. 42, no. 4, pp. 356-363. (In Russ.)]
16. Сульtimoва Т.Б., Козлова М.В., Мкртумян А.М. Влияние патологии щитовидной железы на развитие сиаладенозов // Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2018. Т. 2, № 4. С. 47-51. [Sultimova T.B., Kozlova M.V., Mkrtyumyan A.M. The effect of thyroid pathology on the development of diseases of the large salivary glands. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*, 2018, Vol. 2, no. 4, pp. 47-51. (In Russ.)]
17. Davis A.B., Hoffman H.T. Management options for sialadenosis. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 2021, Vol. 54, no. 3, pp. 605-611.
18. Min Y.D., Choi C.H., Bark H., Son H.Y., Park H.H., Lee S., Park J.W., Park E.K., Shin H.I., Kim S.H. Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NF-kappaB and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. *Inflamm. Res.*, 2007, Vol. 56, no. 5, pp. 210-215.
19. Niedzinski E.J., Chen Y.J., Olson D.C., Parker E.A., Park H., Udove J.A., Scollay R., McMahon B.M., Bennett M.J. Enhanced systemic transgene expression after nonviral salivary gland transfection using a novel endonuclease inhibitor/DNA formulation. *Gene Ther.*, 2003, Vol. 10, no. 26, pp. 2133-2138.
20. Saini P., Al-Shibani N., Sun J., Zhang W., Song F., Gregson K.S., Windsor L.J. Effects of *Calendula officinalis* on human gingival fibroblasts. *Homeopathy*, 2012, Vol. 101, no. 2, pp. 92-98.
21. Varghese J., Ramenzoni L.L., Shenoy P., Nayak U.Y., Nayak N., Attin T., Schmidlin P.R. *In vitro* evaluation of substantivity, staining potential, and biofilm reduction of guava leaf extract mouth rinse in combination with its anti-inflammatory effect on human gingival epithelial keratinocytes. *Materials (Basel)*, 2019, Vol. 12, no. 23, 3903. doi: 10.3390/ma12233903.

Авторы:

Сульtimoва Т.Б. — ассистент кафедры стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Козлова М.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Гапонов А.М. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов критических состояний ФГБУН «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского», Москва, Россия

Authors:

Sultimova T.B., Assistant Professor, Department of Stomatology, Central State Medical Academy, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Kozlova M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Stomatology, Central State Medical Academy, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Gaponov A.M., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Molecular Mechanisms of Critical Conditions, V. Negovsky Research Institute of General Resuscitation, Moscow, Russian Federation

Савлевич Е.Л. — д.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Savlevich E.L., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Otolaryngology, Central State Medical Academy, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Козлов И.Г. — д.м.н., профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ДПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет); профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Kozlov I.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Management and Turnover of Medical Drugs, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Professor, Department of Clinical Immunology and Allergy, D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Поступила 30.01.2022
Принята к печати 13.02.2022

Received 30.01.2022
Accepted 13.02.2022