

УДК 616-006.446-06:616.31

# МЕТОД ДИАГНОСТИКИ СТОМАТИТОВ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ ПО СОДЕРЖАНИЮ АНТИТЕЛ А И G К ГЛИАДИНУ И ТРАНСГЛУТАМИНАЗЕ

## METHOD OF DIAGNOSIS OF ORAL MANIFESTATIONS OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES BY USING CONCENTRATIONS OF IMMUNOGLOBULIN A AND G ANTIBODIES TO GLIADINE AND TRANSGLUTAMINASE

Свечникова М.В.  
Гильмияров Э.М.  
Селезнева И.А.  
Федяев И.М.

Svechnikova MV  
Gil'miyarov EM  
Selezneva IA  
Fedyayev IM

ФГБОУ ВО «Самарский государственный  
медицинский университет» Минздрава РФ

Samara State  
Medical University

**Цель** — внедрение нового метода диагностики стоматитов путем исследования содержания антител иммуноглобулинов А и G к глиадину и трансглутаминазе в ротовой жидкости.

**Материалы и методы.** Состояние слизистой оболочки полости рта и содержание антител было оценено у 90 пациентов с острым и хроническим лейкозом.

**Результаты.** После полихимиотерапии состояние слизистой оболочки полости рта и содержание антител существенно изменилось.

**Заключение.** Данное исследование помогает разработать более эффективные методы диагностики проявления стоматитов.

**Ключевые слова:** острый миелобластный и лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз и миелолейкоз, маркеры в ротовой жидкости, мукозит, полихимиотерапия.

**Aim** — developing of the new method of diagnosis of oral manifestations of hematologic malignancies by using concentrations of immunoglobulin A and G antibodies to gliadine and transglutaminase in saliva.

**Materials and methods.** The condition of oral mucosa and concentrations of immunoglobulin A and G antibodies to gliadine and transglutaminase were assessed in 90 patients with acute and chronic leukemia.

**Results.** After polychemotherapy their oral status and concentrations of immunoglobulin A and G antibodies to gliadine and transglutaminase changed significantly.

**Conclusion.** The study will help develop effective method of diagnosis of oral manifestations of hematologic malignancies.

**Keywords:** acute myeloblastic and lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic and myelogenous leukemia, salivary markers, mucositis, polychemotherapy.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Вопросы сочетанных поражений полости рта и внутренних органов среди проблем стоматологии занимают важное место, так как позволяют отразить сущность генеза заболеваний, проявляющихся на слизистой оболочке полости рта. Вместе с тем изучение ранних симптомов — маркеров сочетанных поражений позволяет проводить раннюю диагностику многих заболеваний внутренних органов [1, 3].

В последние годы во всем мире отмечается рост онкогематологической патологии, что объясняется неблагоприятной экологической обстановкой [2].

Благодаря введению в клиническую практику программной цитостатической терапии продолжительность жизни больных с острыми лейкозами заметно повысилась. Однако применение таких препаратов в достаточно высоких концентрациях сопровождается токсическими эффектами [3, 4, 5]. Чрезвычайно чувствительна к их разрушающему действию слизистая оболочка полости рта. В результате воздействия таких агрессивных факторов страдает стоматологическое здоровье человека и качество его жизни в целом. В связи с этим стоматологическая помощь больным лейкозами приобретает большую актуальность, научную и практическую значимость и ставит перед врачами-стоматологами новые вопросы [6, 7].

## ■ ЦЕЛЬ

Целью настоящего исследования стало внедрение нового метода диагностики стоматитов путем исследования содержания антител иммуноглобулинов А и G к глиадину и трансклутаминазе в ротовой жидкости.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Исследования проводились на кафедрах терапевтической стоматологии, госпитальной терапии и фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и в Клиниках Самарского государственного медицинского университета. С 2009 по 2014 гг. проведено обследование 125 пациентов, сформированных в три группы. Первую группу составили 45 больных гематологического отделения с острым лейкозом, среди которых мужчин — 45%, женщин — 55%, средний возраст  $45 \pm 0,5$  лет. Вторую группу составили 45 больных гематологического отделения с хроническим лейкозом, из них мужчин — 47%, женщин — 53%, средний возраст в данной группе  $62 \pm 0,3$  года. Третья группа составила 35 практически здоровых лиц, из которых мужчины составили 36%, женщины — 64%, средний возраст  $45 \pm 1,06$ . Материалом для исследования служила ротовая жидкость.

Клинические методы обследования включали: выявление жалоб больных; сбор анамнеза; визуальный осмотр полости рта с оценкой состояния слизистой оболочки полости рта; оценку болевой чувствительности с использованием 5-балльной вербальной шкалы оценки боли (Frank A. J.M., Moll J. M. H., Hort J.F., 1982); индексную оценку: индекс кровоточивости по Мюллерману (Muhlemain, 1971), определение индекса гигиены по Грину-Вермиллиону (1964), индекса КПУ; иммуноферментный анализ ротовой жидкости. Для оценки степени тяжести стоматитов использовалась классификация Любимовой Л.С. с соавт. (2000).

Проведенные нами исследования позволили получить блок новых данных, раскрывающих специфику стоматологического статуса пациентов с лейкозами с учетом молекулярных особенностей состояния слизистой оболочки полости рта до и после проведения химиотерапии.

Комплексное обследование пациентов включало выявление жалоб больных, сбор анамнеза с выяснением наличия диагноза лейкоза у ближайших родственников; визуальный осмотр полости рта, при котором подробно оценивали состояние слизистой оболочки полости рта и ее структурные повреждения в виде наличия элементов геморрагического, язвенно-некротического и гиперпластического поражения; проводили оценку болевой чувствительности; индексную оценку, включая индекс кровоточивости по Мюллерману, определение индекса гигиены по Грину-Вермиллиону, индекса КПУ.

Проведенное исследование показало, что у части обследованных с гемобластомами могут регистрироваться первоначальные проявления патологического процесса именно со стороны слизистой оболочки полости рта. Выявлено, что у таких пациентов с острыми (у 79% больных с острым лимфобластным лейкозом, у 71% — с острым миелобластным лейкозом) и хроническими (у 54% пациентов с хроническим миелолейкозом, у 56% — с хроническим лимфолейкозом) лейкозами к подобным признакам можно отнести отечность языка, сглаженность и атрофию его нитевидных сосочков, фестончатость боковой поверхности и кончика языка, которая образована отпечатками зубов; бледно-розовый цвет слизистой оболочки полости рта (у 67% больных с острым лимфобластным лейкозом и у 51% пациентов с острым миелобластным лейкозом), нередко являющийся также первым и зачастую единственным симптомом хронического лимфолейкоза (у 82% больных), особенно в сочетании с явлениями ангулярного хейлита. Индексная оценка состояния полости рта у таких пациентов не выявила значимых отклонений от результатов контрольной группы. Таким образом, изучение визуальных параметров и характеристик слизистой ротовой полости у таких пациентов с лейкозами позволило констатировать признаки онкогематологического заболевания с начального периода его развития даже при отсутствии каких-либо жалоб на изменение состояния полости рта. Выявление подобных изменений позволяет относить их к так называемым первоначальным признакам стоматологических нарушений при лейкозах, дающим основание врачу-стоматологу для направления данной категории лиц на углубленное обследование у врача-гематолога, поскольку именно они могут являться дополнительными факторами риска при развитии онкогематологических заболеваний.

Так, отмечены высокие значения индекса КПУ во всех группах обследованных при остром лимфобластном лейкозе —  $16,62 \pm 1,72$ , остром миелобластном лейкозе —  $12,54 \pm 1,68$ , хроническом лимфолейкозе —  $17,65 \pm 2,54$ , хроническом миелолейкозе —  $10,12 \pm 1,23$ , контрольная группа —  $6,77 \pm 1,01$ ; высокие значения гигиенического индекса по Грину-Вермиллиону у больных острыми лейкозами и очень плохой уровень гигиены в группе с острым миелобластным лейкозом (у 37% пациентов); значительное повышение индекса кровоточивости по Мюллерману при остром миелобластном лейкозе  $2,43 \pm 0,26$ , остром лимфобластном лейкозе  $1,73 \pm 0,17$ , при хроническом миелолейкозе  $3,54 \pm 0,18$ , при хроническом лимфолейкозе  $2,35 \pm 0,15$ , в контрольной группе —  $0,08 \pm 0,006$ .

Закономерным при возникновении подобных клинических нарушений является вопрос раннего выявления поражения слизистой оболочки полости рта на молекулярном уровне с помощью исследования специфических маркеров. В качестве подобных «молекулярных рецепторов» состояния соединительной ткани может выступать тканевой фермент трансклутаминаза — показатель формирования фибронектин-коллагеновых трехмерных структур на ранних этапах формирования коллагена. Количественный анализ

антител к трансглутаминазе и глиадину показал, что в ротовой жидкости больных острыми лейкозами с первоначальными признаками стоматологических нарушений имеет место наиболее низкое содержание антител класса иммуноглобулинов А к трансглутаминазе по сравнению с другими обследованными; при этом Ig G-антитела к трансглутаминазе, напротив, имеют высокий показатель —  $8,73 \pm 0,92$  Ед/мл, а максимальный уровень этих антител становится уже положительным и количественно значительно превышает референтный — практически в 4 раза ( $38,80$  Ед/мл). Прирост IgG-антител к трансглутаминазе — показатель повреждения соединительной ткани на молекулярном уровне и признак активной реакции иммунной системы в связи с этим, что может привести в свою очередь к дальнейшему усилению патологических изменений слизистой оболочки полости рта и возникновению в результате этого стоматитов различной степени тяжести.

Особенно ярко данная тенденция прослеживается среди пациентов с острыми лейкозами при развитии стоматита I степени тяжести, когда среднее значение IgG-антител к трансглутаминазе ( $9,98 \pm 1,50$  Ед/мл) приближается к верхней границе, а максимальное превышает ее в 2 раза. Следствием подобных молекулярных расстройств у таких пациентов является геморрагический синдром, проявления которого нарастают при II и III степенях тяжести стоматита. Оказалось, что от вида гемобластоза зависит также направленность изменений показателей гуморального иммунитета ротовой полости. Что касается острых лейкозов, саливадиагностика выявила наиболее высокое содержание IgA-антител к трансглутаминазе ( $1,90 \pm 0,9$  Ед/мл) и глиадину ( $3,25 \pm 0,86$  Ед/мл) при стоматитах II-III степени тяжести и Ig G-антител к трансглутаминазе при I степени стоматита. Наименьший уровень иммуноглобулинов А к глиадину соответствует I степени тяжести стоматита ( $1,44 \pm 0,19$  Ед/мл,  $p < 0,01$ ). Иммуноглобулины G при этом в наименьшем количестве регистрируются в отношении к глиадину при I степени мукозита ( $1,55 \pm 0,10$  Ед/мл), а к трансглутаминазе при III его степени ( $1,27 \pm 0,32$  Ед/мл,  $p < 0,05$ ).

Пациенты с хроническими лейкозами имеют наибольший уровень антител к глиадину обоих классов при II степени тяжести стоматита наряду с разнонаправленным содержанием антител к трансглутаминазе: Ig G — при легкой степени стоматита ( $2,44 \pm 0,44$  Ед/мл) и Ig A — напротив, при выраженных проявлениях поражения слизистой рта — стоматите III степени ( $1,76 \pm 0,53$  Ед/мл). Изучение состояния слизистой оболочки полости рта у больных с лейкозами помогает осуществлять дополнительный контроль за течением заболевания, давать оценку прогноза эффективности его лечения.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при усилении клинических признаков стоматита выявлена тенденция перехода достаточно высокого содержания антител к трансглутаминазе в наименьший их уровень при стоматите III степени

тяжести. Что касается антител к глиадину, то из наименьшего их содержания при стоматите I степени наблюдается резкое их увеличение при стоматите II степени и разнонаправленная тенденция при стоматите III степени: наибольший уровень иммуноглобулинов А и наименьший — G к глиадину.

Разнообразие клинико-молекулярных расстройств со стороны тканей полости рта усиливается у пациентов с лейкозами в результате применения химиотерапевтических препаратов, к воздействию которых наряду с целостным организмом чрезвычайно чувствительна слизистая оболочка ротовой полости. Оказалось, что особую настороженность при этом следует проявлять к группе больных, изначально имевших первоначальные признаки стоматологических нарушений, поскольку после проведения химиотерапии у таких пациентов появилось множество жалоб. Возникшая так называемая инверсия клинических проявлений стоматологических нарушений у таких пациентов подтверждается приростом значений индексов гигиены до  $2,07 \pm 0,34$  ( $p < 0,001$ ), КПУ до  $12,62 \pm 1,72$  и кровоточивости до  $2,43 \pm 0,26$  по сравнению с показателями до начала химиотерапевтического лечения

Отражением молекулярных сдвигов, происходящих у пациентов с первоначальными признаками на фоне проведенной химиотерапии, явилось падение уровня антител к глиадину класса IgA на фоне значительного прироста одноименных антител к трансглутаминазе: в 4 раза в ротовой жидкости пациентов с острыми лейкозами ( $4,03 \pm 0,77$  Ед/мл;  $p < 0,05$ ) и практически в 2,5 раза с хроническими лейкозами ( $3,24 \pm 0,47$  Ед/мл;  $p < 0,05$ ).

Выраженный прирост антител к трансглутаминазе в результате агрессивной химиотерапии может свидетельствовать о структурных изменениях фермента, приводящих к нарастанию аутоенсибилизации и возникновению дезорганизации соединительной ткани. Таким образом, у пациентов с лейкозами, изначально имевших минимально выраженные признаки поражения слизистой оболочки полости рта, прогрессирование воспалительно-деструктивных поражений в результате воздействия химиотерапевтических средств может приводить к появлению стоматита средней (II) степени тяжести.

Важную роль имеет обследование после химиотерапии тех больных лейкозами, которые уже имели различную степень стоматита до химиотерапии. Подтверждением субъективного ухудшения состояния полости рта у больных с гемобластозами является достоверное повышение стоматологических индексов по сравнению с данными до проведения химиотерапии. При этом более высокие значения гигиенического индекса определяются у больных с острыми лейкозами, чем с хроническими. Так, среднее значение гигиенического индекса у больных с острым миелобластным лейкозом  $5,07 \pm 0,43$  (+65,1% по сравнению с данными до лечения;  $p < 0,001$ ), у больных острым лимфобластным лейкозом  $3,53 \pm 0,34$  (+40,07% по сравнению с данными до химиотерапии;  $p < 0,05$ ). Подобные изменения отражают низкий уровень гигиены полости рта, способствующий прогрессированию воспалительных из-

менений слизистой оболочки полости рта у больных острыми лейкозами.

Аналогичная тенденция характерна для индекса кровоточивости: при остром миелобластном лейкозе показатели его возросли на 82,3% ( $p < 0,001$ ), при остром лимфобластном лейкозе — на 57,8% ( $p < 0,05$ ), в отличие от хронических форм лейкозов, где прирост был незначительным. Нарастание воспалительно-деструктивных процессов в полости рта в результате проведения химиотерапии несомненно отражается на составе ротовой жидкости, где в качестве ответной реакции в целом происходит пополнение иммуноглобулинами класса А и G к трансглутаминазе и глиадину у всех пациентов с лейкозами по сравнению с данными этих же больных до начала лечения. Поскольку IgG составляют основную массу антител при вторичном иммунном ответе, легко проникают в ткани, обеспечивая там антибактериальную и антиоксидантную защиту, увеличение их содержания отражает хронический характер течения заболевания, а также наряду с увеличением IgA свидетельствует о более высокой, чем у пациентов до химиотерапии, иммунорезистентности.

Особенно ярко данная тенденция прослеживается в случае диагностирования стоматита II степени тяжести, при котором наибольший уровень IgA- и IgG-антител к глиадину обнаружен в ротовой жидкости больных как с острыми, так и хроническими лейкозами. Что касается

содержания антител к трансглутаминазе, достоверно наибольший показатель Ig G зарегистрирован при наличии у обследованных признаков стоматита I степени тяжести как при острых ( $9,98 \pm 0,20$  (2,00) Ед/мл;  $p < 0,05$ ), так и при хронических лейкозах ( $2,57 \pm 0,03$  (1,10); Ед/мл  $p < 0,001$ ). Примечательно, что у таких больных сохраняется та же тенденция, что была до проведения химиотерапевтического лечения. Однако при стоматите III степени тяжести, сопровождающего хронические формы лейкоза, выявлен переход наибольшего содержания антител к трансглутаминазе классов IgA до терапии в наименьший их уровень ( $1,90 \pm 0,52$  Ед/мл;  $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о снижении иммунного потенциала в ротовой полости после проведенного химиотерапевтического лечения.

## ■ ВЫВОДЫ

Клинические и лабораторные результаты исследования свидетельствуют о серьезных структурных изменениях в органах полости рта, возникших под влиянием химиотерапии, которые проявляются глубокими нарушениями нормального пролиферативного процесса в эпителии ротовой полости и как следствие — выраженными клиническими симптомами изменения состояния слизистой оболочки полости рта и резким снижением местных иммунных реакций. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Сахапова Г.Ф. Хемилюминесценция ротовой жидкости в диагностике язвенно-некротических поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов с множественной миеломой. *Клиническая стоматология*. 2011(2):84–86.  
Sakhapova GF. Salivary chemiluminescence in diagnosis of necrotizing ulcerative gingivitis in multiple myeloma patients. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2011(2):84–86. (In Russ.).
- Трухан Д.И. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012.  
Trukhan DI. *Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabolevaniyakh vnutrennikh organov*. M.: Prakticheskaya meditsina, 2012. (In Russ.).
- Gotoh M [et al.]. A novel reduced-intensity umbilical cord blood transplantation using a recombinant G-CSF combined with high-dose Ara-C for active myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2014. Jul., Vol. 49(7). 955-960. doi:10.1038/bmt.2014.6

*Marrow Transplant*. 2014. Jul., Vol. 49(7). 955-960. doi:10.1038/bmt.2014.6

- Patel S [et al.]. A single-center experience of the nationwide daunorubicin shortage: substitution with doxorubicin in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013. Oct., Vol. 54(10). 2231–2235. doi:10.3109/10428194.2013.
- Azher U. Oral health status of children with acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy. *Indian J. Dent. Res*. 2013. Vol. 24(4). 523. doi:10.4103/0970-9290.118371
- Vladimirova SG [et al.]. C-reactive protein as a marker of the severity of an infectious process in acute myeloid leukemia patients with neutropenia. *Ter. Arkh*. 2013. Vol. 85(11): 34–40. doi/10.1080/10428190801932643
- Martinez JM [et al.]. Mucositis care in acute leukemia and non-Hodgkin lymphoma patients undergoing high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014. Vol. 22(9). 2563–2569. doi/10.1007/s00520-014-2199-y

## ■ Участие авторов:

Сбор материала и лечение пациентов: Свечникова М.В.

Общий дизайн и концепция работы: Гильмияров Э.М

Иммуноферментный анализ: Селезнева И.А.

Редактирование работы: Федяев И. М.

Конфликт интересов отсутствует. ....

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Свечникова М.В.** — ассистент кафедры терапевтической стоматологии СамГМУ.  
E-mail: umka86@list.ru

**Гильмияров Э.М.** — заведующий кафедрой терапевтической стоматологии СамГМУ, д.м.н., профессор.  
E-mail: terstom-samara@yandex.ru

**Селезнева И.А.** — доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, к.м.н.  
E-mail: innola@mail.ru

**Федяев И.М.** — профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии, д.м.н.  
E-mail: terstom-samara@yandex.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Svechnikova MV** — assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University.  
E-mail: umka86@list.ru

**Gilmiyarov EM** — PhD, professor, head of the Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University.  
E-mail: terstom-samara@yandex.ru

**Selezneva IA** — PhD, associate professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnosis.  
E-mail: innola@mail.ru

**Fedyayev IM** — PhD, professor of the Department of the Oral and Maxillofacial Surgery.  
E-mail: terstom-samara@yandex.ru

**■ Контактная информация**

**Свечникова Мария Вячеславовна**  
Адрес: кв. 204, ул. Ставропольская, 202,  
г. Самара, Россия, 443035.  
E-mail: umka86@list.ru  
Тел. +7 (909) 3448903

**■ Contact information**

**Svechnikova Maria Vyacheslavovna**  
Address: ap. 204, 202 Stavropolskaya st.,  
Samara, Russia, 443035.  
E-mail: umka86@list.ru  
Tel: +7 (909) 3448903