

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.136>**ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПАРОТИДНОГО СЕКРЕТА ПАЦИЕНТОВ С СИАЛАДЕНОЗОМ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА, АССОЦИИРОВАННОЙ С *H.PYLORI*-ИНФЕКЦИЕЙ**

Научная статья

Коновалова Т.А.^{1,*}, Козлова М.В.², Архипкин А.А.³¹ ORCID : 0009-0000-4318-3511;² ORCID : 0000-0002-3066-206X;³ ORCID : 0000-0001-7814-8409;^{1,2} Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация³ ООО "Научный Центр ЭФИС", Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (konovalovatanya1[at]gmail.com)

Аннотация

В статье описаны особенности цитокинового статуса паротидного секрета у пациентов с сиаладенозом околоушных слюнных желез при язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* до проведенной эрадикации. Проанализированы функциональная активность слюнных желез и уровень про- и противовоспалительных интерлейкинов в паротидной слюне у практически здоровых людей в возрасте 22-29 лет и лиц с сиаладенозом и патологией желудочно-кишечного тракта. Определены границы нормальных значений концентрации цитокинов с секретом околоушных желез. Полученные результаты достоверного увеличения показателей IL-1 β и TNF α подтверждают данные литературы о проявлении вирулентных свойств *Helicobacter pylori* и сопутствующие клинические признаки гипосаливации. В то же время, повышение IL-6 и уменьшение противовоспалительного IL-10 в паротидном секрете свидетельствует о хронизации процесса.

Ключевые слова: слюнные железы, сиаладеноз, интерлейкины, хеликобактер пилори, язвенная болезнь желудка.**CYTOKINE PROFILE OF PAROTID SECRETION IN PATIENTS WITH SIALADENOSIS AND PEPTIC ULCER ASSOCIATED WITH *H.PYLORI*-INFECTION**

Research article

Konovalova T.A.^{1,*}, Kozlova M.V.², Arkhipkin A.A.³¹ ORCID : 0009-0000-4318-3511;² ORCID : 0000-0002-3066-206X;³ ORCID : 0000-0001-7814-8409;^{1,2} Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation³ Clinical diagnostic laboratory LLC «Scientific Center EFiS», Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (konovalovatanya1[at]gmail.com)

Abstract

The article describes the specific cytokine status of parotid secretion in patients with parotid salivary gland sialadenosis in peptic ulcer associated with *Helicobacter pylori* before eradication. Functional activity of salivary glands and level of pro- and anti-inflammatory interleukins in parotid saliva of practically healthy subjects aged 22–29 years old and subjects with sialadenosis and gastrointestinal pathology were analysed. The limits of normal values of cytokine concentration with parotid gland secretion were determined. The findings of reliable increase of IL-1 β and TNF α values confirm the literature data on manifestation of virulent properties of *Helicobacter pylori* and associated clinical signs of hyposalivation. At the same time, increase of IL-6 and decrease of anti-inflammatory IL-10 in parotid secretion indicate chronicity of the process.

Keywords: salivary glands, sialadenosis, interleukins, *Helicobacter pylori*, gastric ulcer.**Введение**

Сиаладеноз (сиалоз) (Rauch, 1956) представляет собой невоспалительный функционально-дистрофический процесс слюнных желез (СЖ), вызванный метаболическими нарушениями, вследствие нейроэндокринного дисбаланса на фоне общесоматических заболеваний, в том числе патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1].

Согласно статистическим данным, частота встречаемости сиаладеноза составляет 10-18%, при этом поражаются преимущественно околоушные слюнные железы (ОУСЖ) [2].

По сведениям Всемирной Гастроэнтерологической Ассоциации (2021), *Helicobacter pylori* (HP) – это бактерия, вызывающая одну из самых распространенных гастроуденальных инфекций и являющаяся этиологическим фактором развития язвенной болезни желудка (ЯБЖ) [3].

Установлено, достоверное повышение уровня провоспалительного IL-1 β в крови является маркером персистенции патогенных штаммов HP [4], при этом снижение противовоспалительных интерлейкинов (IL-10 и др.) свидетельствует о развитии иммуносупрессии организма [5]. Важно отметить, что несмотря на эффективность применяемой эрадикационной терапии, HP колонизирует в полости рта (в смешанной слюне, зубном налете, зубодесневых и пародонтальных карманах, биоптатах десны) и осложняет лечение желудочной инфекции [6].

В ходе исследований Т. Б. Сульгимовой и соавт. (2022) выявлено, что при сиаладенозе ОУСЖ на фоне патологии цитовидной железы, в паротидной слюне достоверно повышаются провоспалительные и снижаются

противовоспалительные интерлейкины [7]. Таким образом, представляется возможным оценить локальный иммунный статус секрета СЖ [2].

В последние годы большой научный интерес гастроэнтерологов вызывает саливодиagnostика, поскольку слюнные железы имеют выраженную рекреторную способность, обусловленную диффузией эндо- и экзогенных веществ из тока крови через гематосаливарный барьер в слюну (ГСБ) [8]. Доказано, что хроническое инфицирование ЖКТ снижает коэффициент проницаемости (КП<1) ГСБ, в результате чего происходит активация кислой фосфатазы и изменение буферной емкости смешанной слюны [9].

По данным литературного обзора И. Н. Антоновой и соавт. (2021), угнетение секреторной активности СЖ при патологии ЖКТ способствует развитию гипосаливации [10]. Ее клинические проявления сопровождаются сухой, легкой слизистой рта (СОР) и рецидивирующими патоморфологическими элементами, а также множественными дефектами твердых тканей зубов, за счет процессов деминерализации [11]. Кроме того, проведенные научные исследования ряда авторов продемонстрировали взаимосвязь патологии ЖКТ с повышением риска развития и тяжелого течения заболеваний пародонта, которые в свою очередь ослабляют иммунную защиту организма [12], [13].

В связи с вышесказанным, изучение концентрации про- и противовоспалительных интерлейкинов в секрете ОУСЖ является важным прогностическим критерием патогенетических механизмов *H. pylori* в развитии сиалоза.

Цель исследования — оценить влияние цитокинового профиля паротидной слюны до эрадикации у пациентов с ЯБЖ, ассоциированной с НР-инфекцией, на течение сиаладеноза ОУСЖ.

Материалы и методы

В 2020-2022 гг. на клинической базе кафедры стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» и отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «Поликлиника №1» прошли обследование 46 человек: женщин — 37 (80,4%), мужчин — 9 (19,6%). Средний возраст исследуемых составил 45,6±10,8 лет.

Критерий включения в исследование – пациенты с сиаладенозом ОУСЖ и ЯБЖ, сопряженной с НР-инфекцией (иммуноферментный анализ сыворотки крови *Anti-H. pylori IgG*), до проведенной эрадикационной терапии в возрасте 35-55 лет.

Критерий невключения – лица после проведенной эрадикации, НР отрицательные, с сиаладенитами, недавно перенесенными инфекционными и вирусными заболеваниями, патологией сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной систем в стадии декомпенсации, онкологией, синдромом и болезнью Шегрена.

В связи с отсутствием референсных значений про- и противовоспалительных цитокинов в паротидной слюне, были включены пациенты без клинических признаков патологии СЖ и отрицательным результатом на НР-инфекцию. На основании этого, сформированы следующие группы:

I (контрольная) — 20 практически здоровых лиц в возрасте 22-29 лет: женского пола — 14 (70%), мужского — 6 (30%).

II – 46 людей с сиаладенозом ОУСЖ и ЯБЖ, ассоциированной с НР, до проведенной эрадикации 35-55 лет: женщин — 37 (80,4%), мужчин — 9 (19,6%).

Всем исследуемым осуществляли комплексное стоматологическое обследование с использованием методов: общих (сбор жалоб и анамнеза заболевания, осмотр внешний и полости рта), частных (сиалометрия, сиалография) и специальных – определение уровней про- и противовоспалительных цитокинов в паротидном секрете.

Сбор жалоб проводился при помощи анкетирования, которое включало вопросы:

- сухость и ее проявления: недостаточное количество слюны, невозможность прожевывания сухой пищи (бутерброд, сухари) без запивания водой, плохая фиксация съемных протезов, жжение и рецидивы заболеваний СОР;
- наличие одностороннего или двустороннего увеличения СЖ.

Сиалометрию ОУСЖ по методике М. В. Симоновой (1982) выполняли натошак в утренние часы, с использованием капсулы Лешли-Ющенко-Красногоровского (см. рис.1).



Рисунок 1 - Сиалометрия ОУСЖ по методу М. В. Симоновой (1982) при помощи капсулы Лешни-Ющенко-Красногорского
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.136.1>

Слюну собирали в градуированной пробирке. После появления первой капли, стимулировали слюноотделение путем введения 3% раствора аскорбиновой кислоты в полость рта каждые 30 сек в течение 5 минут. Полученный объем слюны оценивали: количество и прозрачность.

Пробирки с секретом ОУСЖ замораживали ($t=-20^{\circ}\text{C}$) и передавали в специальном транспортировочном холодильнике в лабораторию ООО «Научный Центр ЭФИС» для определения концентрации IL-1 β , 6, 10 и TNF α (пг/мл) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (набор «Вектор Бест», Россия).

Для оценки органических изменений в структуре ОУСЖ, по методу И. Ф. Ромачевой и соавт. (1987), выполняли сиалогранию на ортопантомографе Planmesa ProMax (Финляндия) с предварительным заполнением протоковой системы водорастворимым йодсодержащим рентгеноконтрастным препаратом «Омнипак» 350 мг.

Полученные в процессе работы данные обрабатывали при помощи программного обеспечения «Statistica 13.3». Статистически значимыми считали значения с достоверностью $p<0,05$.

Основные результаты

У пациентов из контрольной группы отсутствовали жалобы на сухость во рту, ОУСЖ не пальпировались. Слизистая оболочка полости рта бледно-розового цвета, умеренно увлажнена, без патологических элементов.

При сиалометрии ОУСЖ было получено $4,55\pm 0,07$ мл чистой, прозрачной паротидной слюны, что соответствовало нормальному уровню саливации (по классификации М. В. Симоновой, 1982).

При лабораторной диагностике паротидного секрета методом ИФА определены границы контрольных значений исследуемых цитокинов: IL-1 β $4,87\pm 0,56$ пг/мл, IL-6 $7,96\pm 0,78$ пг/мл, при этом отмечалась лишь незначительная концентрация TNF α $0,21\pm 0,016$ пг/мл и превышающий вышеуказанные цифры уровень противовоспалительного IL-10 $19,23\pm 0,38$ пг/мл, обеспечивающий местную иммунную защиту (см. рис. 2).

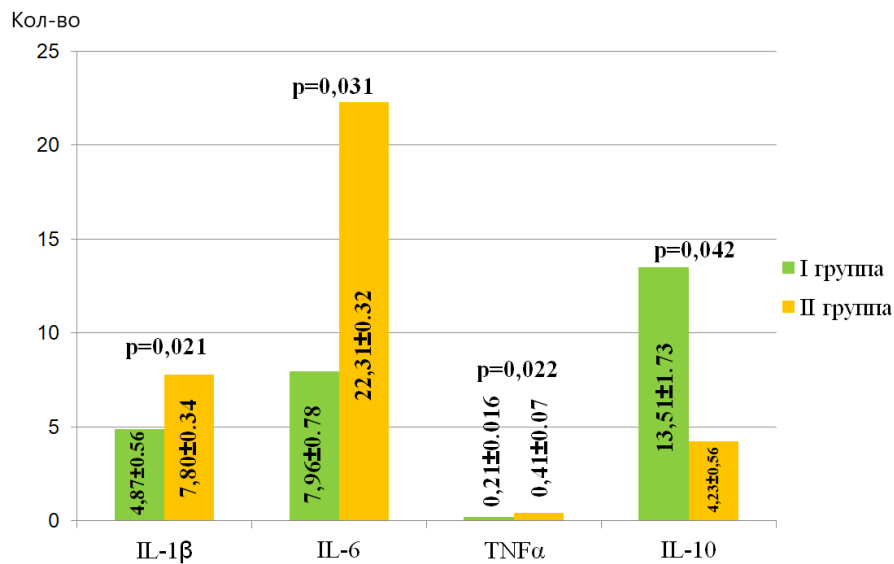


Рисунок 2 - Диаграмма уровня цитокинов паротидной слюны в I и II группах
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.136.2>

На сиалограммах ОУСЖ визуализировался основной и протоки I, II, III, IV порядков на всем протяжении в виде «древовидного» рисунка, гомогенно заполненного рентгеноконтрастным веществом, изменений в структуре желез не обнаружено (см. рис.3).

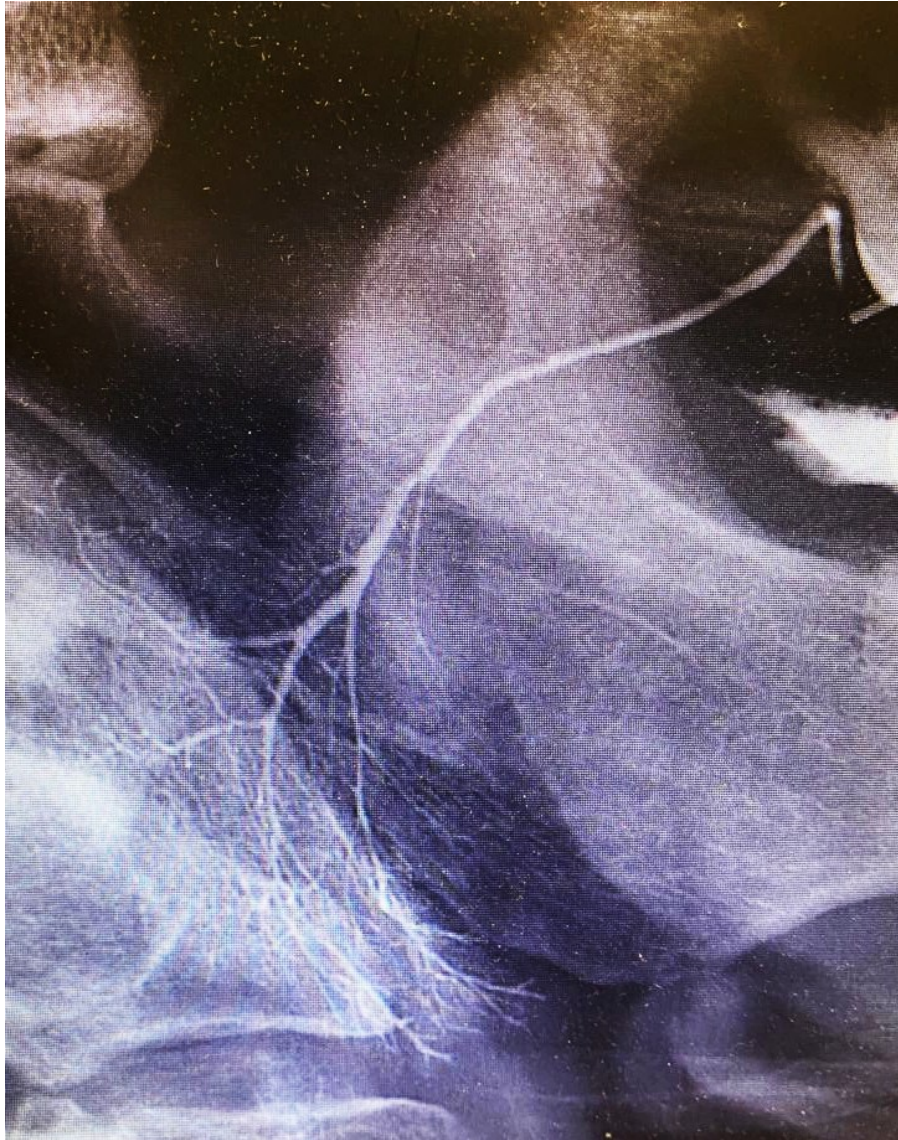


Рисунок 3 - Сиалограмма ОУСЖ пациента I группы Я., 25 лет
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.136.3>

У пациентов II группы с ЯБЖ, ассоциированной с НР, в 69,6% случаев отмечались жалобы на сухость СОР, в 54,3% жжение языка, в 34,7% наличие в анамнезе эрозий и язв. При внешнем осмотре у исследуемых отмечалось двустороннее увеличение ОУСЖ, безболезненных при пальпации, мягко-эластичной консистенции. В 73,9% определялась слабо гиперемированная, недостаточно увлажненная СОР с наличием пенистой вязкой слюны в полости рта, а также множественные дефекты твердых тканей зубов. Стоматологический статус был характерен для проявления клинически выраженной стадии гипосаливации.

Данные сиалометрии ОУСЖ составили $1,23 \pm 0,35$ мл и соответствовали II степени ксеростомии (по классификации М. В. Симоновой, 1982).

При исследовании цитокинового профиля определялось достоверное увеличение концентрации, по сравнению с цифрами контрольной группы, провоспалительных $\text{TNF}\alpha$ в 2 раза, $\text{IL-1}\beta$ в 1,6 раз, IL-6 почти в 3 раза, при одновременном резком снижении противовоспалительного IL-10 (см. рис.2).

На сиалограмме ОУСЖ – протоковая система была однородно заполнена рентгеноконтрастом, отмечалось сужение протоков основного и I, II порядка, при этом протоки II, III, IV порядка едва прослеживались, что интерпретировалось как интерстициальный сиаладеноз (см. рис.4).

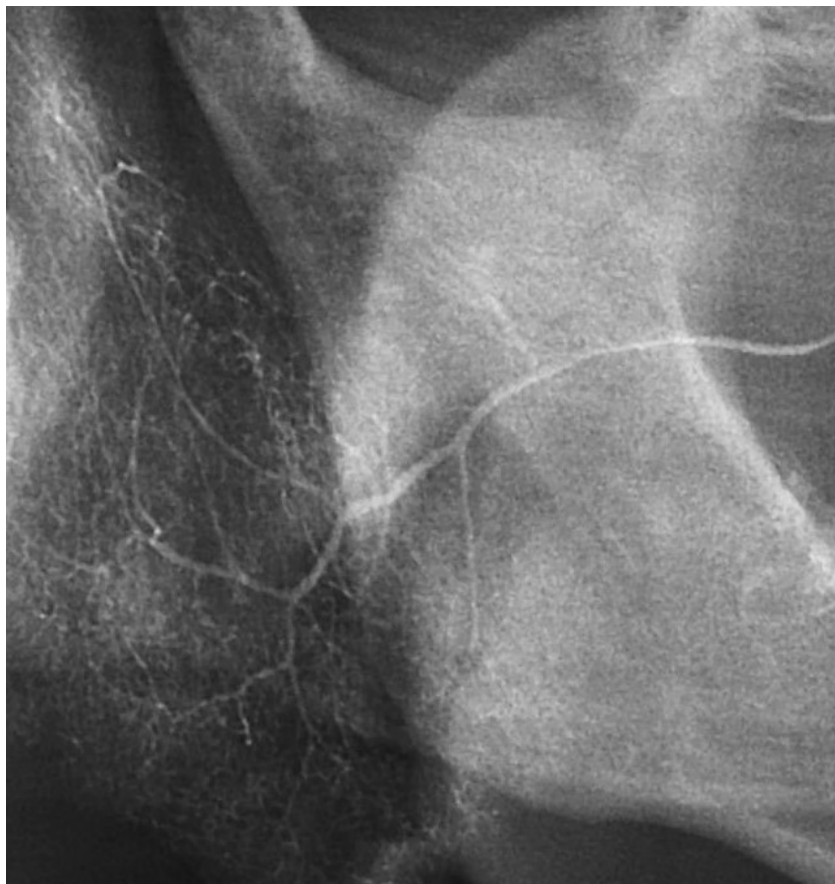


Рисунок 4 - Сиалограмма ОУСЖ пациента II группы Н., 45 лет
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.136.4>

Заключение

Полученные результаты достоверного увеличения показателя провоспалительного IL-1 β в слюне у пациентов с ЯБЖ подтверждают данные литературы о наличии высокой вирулентности и проявлении патогенных свойств *H.pylori* [12]. При этом в паротидном секрете усиливается синтез провоспалительных TNF α и IL-1 β , приводя к запуску хемотаксиса иммунных клеток, активизируя процессы перекисного окисления липидов и развитие асептического воспаления в ОУСЖ [5], [12].

В то же время обратная динамика возрастания концентрации IL-6 и уменьшение противовоспалительного IL-10 в паротидном секрете свидетельствует о хронизации процесса в ОУСЖ [5], [12].

Данные показатели отражают объективное снижение функции и органические нарушения структуры ОУСЖ, что диагностируется как сиаладеноз у пациентов с ЯБЖ до проведенной эрадикации.

Конфликт интересов

Не указан.

Conflict of Interest

None declared.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.136.5>

Review

International Research Journal Reviewers Community
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.136.5>

Список литературы / References

1. Афанасьев В.В. Заболевания, травмы и пороки развития слюнных желез / В.В. Афанасьев, М.Р. Абдусаламов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 240 с.
2. Сульгинова Т.Б. Локальный цитокиновый статус у пациентов с сиаладенозом околоушной слюнной железы на фоне гипотиреоза / Т.Б. Сульгинова, М.В. Козлова, А.М. Гапонов [и др.] // Иммунология. — 2021. — Т. 42. — № 4. — С. 356-363.
3. Маев И.В. Инфекция *Helicobacter pylori* и ассоциированные заболевания / И.В. Маев, Д.Н. Андреев. — М.: Ремедиум, 2018. — С. 88.
4. Барышникова Н.В. Уровень интерлейкинов при инфицировании *sagA* (+) и *sagA* (-) штаммами *Helicobacter pylori* / Н.В. Барышникова, Л.Б. Гайковая, Н.А. Крапивка // Тюменский медицинский журнал. — 2012. — № 2. — С. 12.

5. Камалов З. Роль генов-медиаторов иммунного воспаления в деструктивно-воспалительных заболеваниях гастродуоденальной области у детей / З. Камалов, З. Абдужабарова, М. Шодиева // Журнал вестник врача. — 2021. — Т. 1. — № 2(99). — С. 142-153.
6. Орлова Е.С. Ротовая полость как внегастральный резервуар реинфицирования helicobacter pylori / Е.С. Орлова // Академический журнал западной сибери. — 2021. — Т. 17. — №. 4. — С. 3-4.
7. Сультимова Т.Б. Динамика локального цитокинового статуса у пациентов с сиаденозом околоушных слюнных желез в зависимости от алгоритма лечения / Т.Б. Сультимова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2022. — Т. 24. — №. 3. — С. 527-538.
8. Парахонский А.П. Саливадиагностика в гастроэнтерологии / А.П. Парахонский // Научные исследования и разработки последнего десятилетия: взаимодействие прошлого и современного. — 2019. — С. 33-39.
9. Неробеев А.С. Кислотно-щелочной баланс и состояние полости рта пациентов с язвенной болезнью желудка, ассоциированной с helicobacter pylori / А.С. Неробеев, О.В. Пиксендеева, Ш.Ф. Джураева // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. — 2018. — С. 332-333.
10. Антонова И.Н. Клинические особенности проявления ксеростомии (обзор литературы) / И.Н. Антонова [и др.] // Институт стоматологии. — 2021. — № 2. — С. 92-93.
11. Бакшеева С.Л. Оценка состояния тканей пародонта у пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта / С.Л. Бакшеева [и др.] // Теория и практика современной стоматологии. — 2021. — С. 23-25.
12. Жилина А.А. Роль полиморфизма генов интерлейкина-1 β и антагониста рецептора интерлейкина-1, инфекции helicobacter pylori и состояния слизистой оболочки желудка в развитии и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2020. — № 4 (82). — С. 44-48.
13. Коновалова Т.А. Коморбидность патологии слюнных желез и кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта / Т.А. Коновалова, М.В. Козлова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2023. — № 1. — С. 51-56.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Afanas'ev V.V. Zabolevanija, travmy i poroki razvitija sljunnyh zhelez [Diseases, Injuries and Malformations of the Salivary Glands] / V.V. Afanas'ev, M.R. Abdusalomov. — M.: GJeOTAR-Media, 2019. — 240 p. [in Russian]
2. Sul'timova T.B. Lokal'nyj citokinovyj status u pacientov s sialadenozom okoloushnoj sljunnoj zhelezy na fone gipotireoza [Local Cytokine Status in Patients with Sialadenosis of Parotid Glands with Hypothyroidism] / T.B. Sul'timova, M.V. Kozlova, A.M. Gaponov [et al.] // Immunologija [Immunology]. — 2021. — Vol. 42. — № 4. — P. 356-363. [in Russian]
3. Maev I.V. Infekcija Helicobacter pylori i asociirovannye zabolevanija [Helicobacter Pylori Infection and Associated Diseases] / I.V. Maev, D.N. Andreev. — M.: Remedium, 2018. — P. 88. [in Russian]
4. Baryshnikova N.V. Uroven' interlejkinov pri inficirovanii cagA (+) i cagA (-) shtammami Helicobacter pylori [The Level of Interleukins during Infection with cagA (+) and cagA (-) Strains of Helicobacter Pylori] / N.V. Baryshnikova, L.B. Gajkovaja, N.A. Krapivka // Tjumenskij medicinskij zhurnal [Tyumen Medical Journal]. — 2012. — №. 2. — P. 12. [in Russian]
5. Kamalov Z. Rol' genov-mediatorov immunnogo vospalenija v destruktivno-vospalitel'nyh zabolevanijah gastroduodenal'noj oblasti u detej [The Role Of Immune Inflammator Mediator Genes In Destructive-Inflammatory Diseases Of The Gastroduodenal Region In Children] / Z. Kamalov, Z. Abduzhabarova, M. Shodieva // Zhurnal vestnik vracha [Journal Bulletin of the Doctor]. — 2021. — Vol. 1. — № 2(99). — P. 142-153. [in Russian]
6. Orlova E.S. Rotovaja polost' kak vnegastral'nyj rezervuar reinficirovanija helicobacter pylori [The Oral Cavity As An Extragastrial Reservoir For Reinfesting Helicobacter Pylori] / E.S. Orlova // Akademicheskij zhurnal zapadnoj sibiri [Academic Journal Of Western Siberia Founders]. — 2021. — Vol. 17. — №. 4. — P. 3-4. [in Russian]
7. Sul'timova T.B. Dinamika lokal'nogo citokinovogo statusa u pacientov s sialadenozom okoloushnyh sljunnyh zhelez v zavisimosti ot algoritma lechenija [Dynamics of Local Cytokine Status in Patients with Parotid Salivary Gland Sialadenosis Depending on Treatment Algorithm] / T.B. Sul'timova [et al.] // Medicinskaja immunologija [Medical Immunology]. — 2022. — Vol. 24. — №. 3. — P. 527-538. [in Russian]
8. Parahonskij A.P. Salivadiagnostika v gastrojenterologii [Salivadiagnostics in Gastroenterology] / A.P. Parahonskij // Nauchnye issledovanija i razrabotki poslednego desjatiletija: vzaimodejstvie proshlogo i sovremennogo [Scientific Research and Development of the Last Decade: Interaction of the Past and the Present]. — 2019. — P. 33-39. [in Russian]
9. Nerobeev A.S. Kislotno-shhelochnoj balans i sostojanie polosti rta pacientov s jazvennoj boleznu zheludka, asociirovannoj s helicobacter pylori [Acid-Base Balance And Oral Cavity Condition Of Patients With Gastric Ulcer Associated With Helicobacter Pylori] / A.S. Nerobeev, O.V. Pikseneeva, Sh.F. Dzhuraeva // Mediko-biologicheskie, klinicheskie i social'nye voprosy zdorov'ja i patologii cheloveka [Biomedical, Clinical and Social Issues of Human Health and Pathology]. — 2018. — P. 332-333. [in Russian]
10. Antonova I.N. Klinicheskie osobennosti projavlenija kserostomii (obzor literatury) [Clinical Features of the Manifestation of Xerostomia (literature review)] / I.N. Antonova [et al.] // Institut stomatologii [Institute of Dentistry]. — 2021. — № 2. — P. 92-93. [in Russian]
11. Baksheeva S.L. Ocenka sostojanija tkanej parodonta u pacientov s soputstvujushhej patologiej zheludochno-kishechnogo trakta [Assessment Of The State Of Parodontal Tissues In Patients With Concomitant Pathology Of The Gastrointestinal Tract] / S.L. Baksheeva [et al.] // Teorija i praktika sovremennoj stomatologii [Theory and Practice of Modern Dentistry]. — 2021. — P. 23-25. [in Russian]
12. Zhilina A.A. Rol' polimorfizma genov interlejkina-1 β i antagonista receptora interlejkina-1, infekcii helicobacter pylori i sostojanija slizistoj obolochki zheludka v razvitii i progressirovanii gastrojezofageal'noj refljuksnoj bolezni [The Role

of Polymorphism of Interleukin-1 β genes and Interleukin-1 Receptor Antagonist, Helicobacter Pylori Infection and the State of the Gastric Mucosa in the Development and Progression of Gastroesophageal Reflux Disease] / A.A. Zhilina, N.V. Lareva, E.V. Luzina // Tihookeanskij medicinskij zhurnal [Pacific Medical Journal]. — 2020. — № 4 (82). — P. 44-48. [in Russian]

13. Konovalova T.A. Komorbidnost' patologii sljunnyh zhelez i kislotozavisimyh zabolevanij zheludochno-kishechnogo trakta [Comorbidity Of The Pathology Of The Salivary Glands And Acid-Dependent Diseases Of The Gastrointestinal Tract] / T.A. Konovalova, M.V. Kozlova // Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik [Kremlin Medicine. Clinical Bulletin]. — 2023. — № 1. — P. 51-56. [in Russian]