

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Гиреева Айшат Исрапиловна

**Профилактика и лечение стоматологических заболеваний у пациентов с
вульгарной пузырчаткой**

14.01.14 – Стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Макеева Ирина Михайловна

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Теплюк Наталия Павловна

Москва – 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Проблема пузырчатки в современной стоматологии.....	11
1.2 Особенности этиологии и патогенеза вульгарной пузырчатки	13
1.3. Клиническая картина, классификация и диагностика вульгарной пузырчатки.....	18
1.4. Стоматологическая заболеваемость пациентов с вульгарной пузырчаткой.....	24
1.5. Особенности терапии и профилактики стоматологических заболеваний у больных вульгарной пузырчаткой.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Материалы исследования	37
2.2. Методы исследований	45
2.2.1. Анкетирование пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка	45
2.2.2. Оценка состояния твердых тканей зубов	46
2.2.3. Оценка гигиенического статуса	47
2.2.4. Оценка пародонтального статуса.....	50
2.2.5. Сиалометрия по методу М.М. Пожарицкой.....	54
2.2.6. Определение значения рН смешанной слюны	56
2.2.7. ПЦР-диагностика содержимого пародонтального кармана.....	57
2.2.8. Инструктаж по индивидуальной гигиене.....	60
2.2.9. Статистическая обработка полученных результатов.....	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	63
3.1 Результаты анкетирования пациентов с вульгарной пузырчаткой	63
3.2 Оценка нуждаемости пациентов с вульгарной пузырчаткой в профилактике и лечении заболеваний твердых тканей зубов	66
3.3 Оценка гигиенического и пародонтального статуса пациентов с вульгарной пузырчаткой в период обострения и в период клинической ремиссии.....	70
3.3.1 Гигиенические индексы	70

3.3.2 Пародонтальные индексы	74
3.4 Особенности слюноотделения у пациентов с вульгарной пузырчаткой в период обострения и в период клинической ремиссии	80
3.5 Значение уровня рН смешанной слюны у пациентов с вульгарной пузырчаткой в период обострения и в период клинической ремиссии.....	82
3.6 Особенности микрофлоры содержимого пародонтальных карманов у пациентов с вульгарной пузырчаткой в период обострения и в период клинической ремиссии.....	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112
Приложение А	131
Приложение Б	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Вульгарная пузырчатка относится к группе жизнеугрожающих буллезных дерматозов, которые характеризуются акантолизом (потерей адгезии между кератиноцитами), приводящим к образованию внутриэпителиальных пузырей в слизистых оболочках и коже. ВП является наиболее распространенной и тяжелой формой пузырчатки [134]. Заболеваемость вульгарной пузырчаткой колеблется в пределах от 0,08 до 1,6 на 100 тыс. населения [135].

На сегодняшний день этиология и факторы, предрасполагающие к развитию данного заболевания, недостаточно изучены. Основную роль в патогенезе вульгарной пузырчатки играют циркулирующие аутоантитела IgG (пемфигусные антитела) к трансмембранным гликопротеинам семейства кадгеринов (десмоглиенам) десмосом шиповатых клеток: десмоглеин 1 и 3 (Dsg1 и Dsg3) [75,132,160]. Пемфигусные антитела были открыты Beutner и Jordon в 1964 г., а в дальнейшем Michel B. и Schiltz JR (1974, 1976) экспериментально подтвердили влияние данных антител на течение пузырчатки. Связывание аутоантител (пемфигусных IgG) с гликопротеидами клеточных мембран кератиноцитов приводит к акантолизу и образованию пузырей.

Почти у всех пациентов с ВП развивается поражение слизистых оболочек, а слизистая полости рта является наиболее часто вовлекаемой. Более, чем в 60% случаев везикуло-буллезные высыпания в полости рта являются первым признаком заболевания и врач-стоматолог, как правило, является первым, к кому обращаются пациенты. На неизменной слизистой оболочке рта появляются буллезные образования с серозным содержимым, которые могут располагаться на любом участке и постепенно их количество нарастает. Буллы легко разрываются, что приводит к образованию болезненных эрозий. Появление эрозий затрудняет прием пищи, разговорную речь, проглатывание слюны и гигиену полости рта [20,134,152]. Наблюдается ухудшение стоматологического статуса: отмечается увеличение

количества мягкого и твердого зубного налета, наличие патологий пародонта и поражений твердых тканей зубов. Все это приводит к снижению качества и критерий жизни. Кроме того, присоединяется вторичная инфекция, которая вызывает ухудшение общего состояния больных: появляется слабость, иногда субфебрильная температура.

Диагностика ВП основывается на совокупности результатов клинического, цитологического, гистологического и иммунологического обследования, определенную вспомогательную роль играют лабораторные данные (анемия, лейкоцитоз, повышенная СОЭ, протеинурия, гипоальбуминемия), позволяющие оценить степень тяжести процесса [25,30,65,75,87,99].

Целью лечения больных вульгарной пузырчаткой является уменьшение воспалительного ответа и продукции аутоантител. Принимая во внимание то факт, что специфического лечения ВП в настоящее время не разработано, для лечения применяют препараты системных кортикостероидов и иммунодепрессантов [159,179]. Иммунодепрессанты рассматривают как метод терапии ВП, в качестве стероид-сберегающих препаратов. Необходима постоянная поддерживающая терапия препаратами данных групп, что сопряжено с большим количеством побочных эффектов. Длительный прием кортикостероидов приводит к нарушению белкового и минерального обменов, вследствие чего развиваются деструктивные процессы в зубочелюстной системе, поэтому больные нуждаются в диспансерном наблюдении врачом-стоматологом даже в период клинической ремиссии.

Тяжесть патологических изменений при вульгарной пузырчатке требует комплексного лечения при участии различных специалистов: дерматологов, отоларингологов и стоматологов. Участие стоматологов, к сожалению, чаще всего остается эпизодическим, направленным на устранение стоматогенной боли. С одной стороны, это объясняется недостаточным вниманием врачей – терапевтов к наличию скрытых хронических одонтогенных очагов инфекции, большого количества наддесневого и поддесневого зубного камня, ксеростомии, заболеваний слизистой

оболочки полости рта, с другой стороны недостаточной осведомленностью стоматологов об этом заболевании.

Оказание стоматологической помощи больным вульгарной пузырчаткой относится к одному из наименее разработанных вопросов, и врачи-стоматологи не располагают необходимыми практическими рекомендациями. В отечественной литературе сведения о стоматологическом статусе больных ВП освещены недостаточно, имеются лишь единичные исследования, которые направлены на лечение слизистой оболочки рта. В литературе представлено сравнительно небольшое число исследований, посвященных профилактике и лечению стоматологических заболеваний у больных ВП.

Таким образом, тема диссертации отличается актуальностью для практической медицины сегодняшнего дня, требует решения многих неясных вопросов в этой сложной клинико-диагностической проблеме, и определяет необходимость данного исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности профилактики и лечения стоматологических заболеваний у пациентов с вульгарной пузырчаткой на основании выявления особенностей стоматологического статуса.

Задачи исследования

1. Оценить нуждаемость пациентов с вульгарной пузырчаткой в профилактике и лечении заболеваний твердых тканей зубов.
2. На основании анкетирования пациентов с вульгарной пузырчаткой выявить частоту и причины обращения за стоматологической помощью, определить особенности гигиенического ухода за полостью рта в период обострения и в период клинической ремиссии.

3. На основании клинического исследования оценить гигиенический и пародонтальный статус пациентов с вульгарной пузырчаткой в период обострения и в период клинической ремиссии, дать рекомендации по его коррекции.
4. Выявить особенности слюноотделения у пациентов с вульгарной пузырчаткой в период обострения и в период клинической ремиссии.
5. Оценить значение уровня рН смешанной слюны у пациентов с вульгарной пузырчаткой в период обострения и в период клинической ремиссии
6. Выявить особенности микрофлоры пародонтальных карманов у пациентов с вульгарной пузырчаткой в период обострения и в период клинической ремиссии на основании ПЦР-диагностики.

Научная новизна

1. Проведена оценка гигиенического и пародонтального статусов у пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка в период обострения и в период клинической ремиссии. Установлена зависимость гигиенических и пародонтальных индексов от фазы течения основного заболевания, а именно достоверное снижение указанных индексов после купирования обострения вульгарной пузырчатки ($p < 0,001$).

2. Впервые выявлены особенности слюноотделения у пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка в период обострения и в период клинической ремиссии. Установлено увеличение скорости слюноотделения в среднем на 0,7 мл/мин у мужчин и у женщин в период ремиссии ($p < 0,001$).

3. Проведена оценка состава микрофлоры пародонтального кармана у пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка с помощью ПЦР-диагностики. Установлено достоверное увеличение Lg бактерий *P.intermedia*, *T.forsythensis*, *A.actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis* ($p < 0,001$) в период ремиссии основного заболевания.

Практическая значимость

Практическая значимость заключается в предупреждении развития тяжелых инфекционных осложнений и повышении эффективности профилактики стоматологических заболеваний у пациентов с вульгарной пузырчаткой. Выявлены особенности стоматологического статуса у пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка, и на основе полученных результатов разработаны практические рекомендации для стоматологов по оптимизации гигиенического ухода за полостью рта в период обострения и в период клинической ремиссии. Выявлены особенности качественного состава пародонтопатогенов у больных вульгарной пузырчаткой в зависимости от периода заболевания. Выявлены особенности слюноотделения у пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка, и в случае снижения функции слюнных желез рекомендовано назначать препараты заместительной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ухудшение стоматологического статуса пациентов с диагнозом ВП связано с неудовлетворительным гигиеническим статусом: в период обострения из-за выраженного болевого синдрома, а в период клинической ремиссии связано с недостаточной мотивацией.
2. Изменение скорости слюноотделения и показателей pH слюны у пациентов с диагнозом ВП зависит от периода основного заболевания.

Личный вклад автора

Диссертант лично участвовал в проведении систематизации и анализа данных литературы по проблеме стоматологического статуса пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка, сформировала цель и задачи исследования. Самостоятельно осуществлял набор и осмотр пациентов, собирал анамнез и проводил забор материала для ПЦР-исследования, определял состояния полости рта согласно различным гигиеническим и

пародонтальным индексам. Диссертант провел подбор средств индивидуальной гигиены полости рта, провел обучение рациональной гигиене полости рта, и контрольные чистки зубов. Автором лично проведен анализ, статистическая обработка систематизированного материала исследований и клинических наблюдений, самостоятельно сделаны научные выводы и изложены практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в учебно-методической работе со студентами, ординаторами и аспирантами на кафедре терапевтической стоматологии Института Стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Материалы диссертации доложены и обсуждены:

- XXXXI международная научно-практическая конференция «НАУКА В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ» Гиреева А.И. и др. Особенности микрофлоры пародонтальных карманов у пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка// Киев: Мультидисциплинарный научный журнал «Архивариус», 2019 – С. 39-41.
- XIX всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов 18-21 июня 2019 г. Москва. Теплюк Н.П., Коява Т.Г., Гиреева А.И., Особенности микрофлоры слизистой оболочки полости рта у пациентов с диагнозом Вульгарная Пузырчатка // «Тезисы научных работ» -С. 41.
- I Всероссийская научно-практическая конференция по стоматологии с международным участием «МАКСУДОВСКИЕ ЧТЕНИЯ», г. Махачкала 5 декабря 2019 года.

- Всероссийская научно-практическая конференция по стоматологии с международным участием «МАКСУДОВСКИЕ ЧТЕНИЯ» Гиреева А.И. И др. «Индексная оценка стоматологического статуса пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка». Сборник трудов I С.40-42.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 – в изданиях из перечня ВАК и 1 – в изданиях, цитируемых в базе Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 182 источников, в том числе 21 отечественных и 161 зарубежных. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 29 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблема пузырчатки в современной стоматологии

Пузырчатки — группа хронических жизнеугрожающих заболеваний, относящихся к буллезным дерматозам. Самой распространенной и самой тяжелой формой является вульгарная пузырчатка (ВП). На её долю приходится 70% всех случаев пузырчаток [134]. Первичная заболеваемость ВП составляет 0,1–0,5 на 100 тыс. человек в год. По данным за 2015 год, в РФ первичная заболеваемость ВП составляла 1,9 на 100 тыс. населения, распространенность — 4,8 на 100 тыс. взрослого населения [2].

Заболевание чаще встречается у женщин, по разным данным, заболеваемость в 1,5–4 раза выше, чем у мужчин [134,154]. Преимущественно болеют взрослые, пик заболеваемости приходится на 40-60 лет. У детей и пожилых данная патология выявляется редко [97]. ВП имеет определенную географическую распространенность с наиболее высоким уровнем заболеваемости среди лиц еврейского происхождения, в частности, евреев-ашкенази, жителей Индии, Юго-Восточной Европы и Ближнего Востока [142].

ВП является хроническим заболеванием, поражающим кожу и слизистые оболочки, наиболее часто — слизистую полости рта. У 90% пациентов с ВП в ротовой полости выявляются пузыри или язвы, причём в 50-70% случаев они являются манифестирующим симптомом [134]. Поражение полости рта долгое время может быть единственным проявлением заболевания, что нередко является причиной ошибочного диагноза и несвоевременной диагностики [20].

При поражении полости рта у больных с ВП нарушается баланс микрофлоры ротовой полости, в частности из-за затруднения её гигиены. Это способствует присоединению патогенной флоры и образованию биопленок. В свою очередь, образующиеся в полости рта эрозии могут являться потенциальным резервуаром для накопления зубного налета и способствовать развитию пародонтита.

В дополнение к вышесказанному, у пациентов с ВП нарушается естественный баланс микробиома кожи и слизистых оболочек, что является ключевым фактором в развитии инфекционных осложнений [7, 21, 35]. До появления системных кортикостероидов и иммуносупрессантов смертность от ВП вследствие вторичных осложнений достигала 50% [78]. С внедрением терапии кортикостероидами данный показатель снизился до 10%. Несмотря на достигнутый прогресс в лечении ВП, инфекционные осложнения и сепсис остаются ведущей причиной летального исхода у больных с ВП [93].

Таким образом, пациенты с ВП с поражением полости рта более восприимчивы к возникновению стоматологических нарушений, в частности, к заболеваниям пародонта. Без надлежащей диагностики и лечения ВП может привести к летальному исходу, ввиду ослабления функции эпидермального барьера, приводящего к потере жидкости, недоеданию, присоединению вторичных инфекций. По этой причине основное внимание следует уделять профилактике стоматологических заболеваний как основного источника вторичных осложнений. Поскольку у подавляющего большинства пациентов с ВП поражается полость рта, на врачах-стоматологах лежит важная задача своевременной диагностики ВП и профилактики осложнений.

1.2 Особенности этиологии и патогенеза вульгарной пузырчатки

1.2.1. Этиология вульгарной пузырчатки

Этиология ВП остается малоизученной. В развитии заболевания описано влияние генетических факторов и факторов окружающей среды [119]. В различных исследованиях влияния генетических факторов оценивалась взаимосвязь между ВП и лейкоцитарными антигенами человека (HLA) класса II. Была показана ассоциация ВП с генами DR4 и DR14. Наличие HLA-DRB1 характерно для евреев-ашкенази, а DRB1 и DQB1 — для людей европейского и азиатского происхождения [24, 60, 109, 122]. В ряде исследований была показана взаимосвязь генетических факторов и восприимчивости к ВП у родственников пациента. Так, у бессимптомных родственников были выявлены низкие титры специфических аутоантител к десмоглеину-3 [100, 140]. В другом исследовании типа «случай-контроль» было показано, что у родственников пациентов первой степени родства наблюдается повышенная распространенность аутоиммунных заболеваний по сравнению с родственниками группы контроля. Для этого Firooz и соавт. отобрали 60 больных с ВП и 60 здоровых людей. Был проведен скрининг аутоиммунных заболеваний у 830 и 890 родственников, соответственно. По результатам работы, у 61 родственника пациентов с ВП было диагностировано по крайней мере одно аутоиммунное заболевание, по сравнению с 20 родственниками участников контрольной группы ($p < 0,001$) [60]. В другом исследовании была описана ассоциация ВП с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, ревматоидным артритом, сахарным диабетом 1 типа у пациентов и их близких родственников [131].

Среди факторов окружающей среды было установлено, что ультрафиолетовое излучение усугубляет течение ВП [125, 138]. В другом исследовании сообщалось, что триггером для развития ВП могут служить ожоги и поражения кожи электрическим током [166].

В качестве дополнительных факторов, предрасполагающих к развитию заболевания, ряд авторов рассматривает вирусные инфекции, некоторые лекарственные препараты и продукты питания, ионизирующее излучение и пестициды [45, 46, 83, 142, 178]. Так, тиоловые препараты, в частности пеницилламин и каптоприл, известны как провоцирующие агенты при ВП [44]. Также изучалось влияние пенициллинов, цефалоспоринов, эналаприла, рифампицина, нестероидных противовоспалительных средств [44, 57]. В некоторых клинических наблюдениях был описан вклад диеты с употреблением чеснока, лука-порея, репчатого лука, черного перца, перца чили, красного вина и чая в развитие ВП [142]. Однако крупных исследований, подтверждающих взаимосвязь факторов питания и развития ВП, на сегодняшний день нет.

1.2.2. Современная концепция патогенеза вульгарной пузырчатки

При ВП аутоантитела связываются с антигенами поверхности эпителиальных клеток, что индуцирует акантолиз и приводит к клиническим проявлениям пузырчатки. Основную роль в патогенезе ВП играют аутоантитела, вырабатываемые к десмоглеинам [133, 160]. Десмоглеины представляют собой трансмембранные гликопротеины семейства кадгеринов. Они являются главными компонентами десмосом — интегральных структур для межклеточной адгезии. Показано, что важными эпитопами аутопатогенности молекул десмоглеинов являются их аминоконцевые участки [28, 41].

У пациентов с ВП слизистых оболочек обнаруживаются аутоантитела к десмоглеину-3 (Д-3), при ВП кожи и слизистых — аутоантитела к десмоглеину-1 (Д-1) и Д-3. Выявление аутоантител к Д-1 также характерно для пациентов с листовидной пузырчаткой (ЛП) [73]. Описанные антитела к десмоглеинам относятся к подклассу IgG4 [62, 141]. В исследованиях *in vitro* данные аутоантитела оказались способны вызывать потерю эпидермальной когезии [80, 149, 150]. Пассивный перенос

аутоантител от пациентов с ВП к новорожденным мышам вызывает образование пузырей и эрозий с гистологическими, ультраструктурными и иммунофлуоресцентными свойствами, характерными для ВП [31]. Элиминация аутоантител из сыворотки пациентов с ВП или ЛП с помощью антигенспецифической иммуноадсорбции перед её введением новорожденным мышам предотвращает образование пузырей [26,27].

Для объяснения наблюдаемой связи между клиническими признаками ВП и ЛП и профилями аутоантител в 1990-х годах была предложена десмоглеиновая компенсаторная теория, основанная на разной экспрессии аутоантигенов Д-1 и Д-3 в зависимости от локализации [29, 112]. Д-1 экспрессируется преимущественно в верхних слоях эпидермиса кожи, в то время как Д-3 — в супрабазальных слоях. В слизистой оболочке Д-3 присутствует во всех слоях эпителия, а экспрессия Д-1 значительно снижена. Поэтому при выявлении в сыворотке пациентов с ВП антител к Д-3 потери адгезии в эпидермисе не наблюдается, так как в коже Д-1 экспрессируется в достаточном количестве для компенсации эпидермальной адгезии. С другой стороны, выявление АТ к Д-3 характеризуется потерей адгезии на слизистых оболочках, ввиду низкой экспрессии Д-1 в слизистых. При ВП с обнаружением обоих типов АТ нарушение адгезии происходит как на коже, так и на слизистых [94]. Имеющиеся на сегодняшний день данные говорят о том, что эта теория недостаточна для исчерпывающего объяснения патогенеза пузырчаток [111, 147]. Приблизительно в трети случаев встречаются несоответствия данной концепции [84]. Поэтому молекулярные механизмы, посредством которых связывание аутоантител с эпителиальными клетками приводит к акантолизу, всё ещё активно обсуждаются.

Большое развитие получила теория уменьшения базальных клеток эпидермиса. Согласно ей, акантолиз в основном происходит в супрабазальном слое и характеризуется трансформацией базальных клеток по типу «надгробных камней» («tombstone-like» трансформация). Эта концепция, предложенная в 2006 году Bystryn и Grando, предполагает, что после связывания аутоантител с кератиноцитами,

запускается сигнальный каскад, который ведёт к разрыву цитоскелета, коллапсу и уменьшению кератиноцитов [47].

Аутоантитела к десмоглеинам воздействуют на ключевые пути клеточной передачи, в частности p38MAPK (p38 mitogen-activated protein kinases), PKC (protein kinase C), JNK (c-Jun N-terminal kinase), RhoA (ras homolog gene family A) и каспазы 3, 6, 8 и 9 [40,51, 104]. Лучше всего изучен активированный антителами к десмоглеинам каскад p38MAPK. p38MAPK напрямую влияет на организацию промежуточных филаментов, поддерживающих структуру десмосом. В опытах на мышах показано, что ингибирование p38MAPK-пути предотвращает образование пузырей, индуцированное введением анти-Д-3 и анти-Д-1 иммуноглобулинов [40]. Активированная фосфорилированная форма p38 была обнаружена в участках поражений при ВП и ЛП [35]. Более того, IgG из сыворотки крови больных ВП, индуцирует активацию p38MAPK, *in vivo* и *in vitro* через 15–30 мин. после введения [91, 103]. PKC регулирует десмосомальную функцию индуцируя разрушение Д-3 в десмосомах. В опытах *in vitro* и *in vivo* активация пути PKC, вызванная введением аутоантител из сыворотки больных, наблюдалась уже через 30 сек. [95]. А блокада PKC-пути в опытах *in vivo* и *in vitro* предотвращает образование пузырей [60, 163].

Существует концепция апоптолиза, связывающая пути апоптоза с теорией сжатия базальных клеток и супрабазальным акантолизом [71]. Процессы акантолиза и апоптоза запускаются связыванием аутоантител с антигенами и объединены похожими сигнальными комплексами [33, 70, 130, 136]. В этой связи ингибирование p38MAPK и каспаз приводит к блокаде как акантолиза, так и апоптоза [40]. Важную роль играет Fas-лиганд (FasL), обнаруженный в сыворотке больных ВП. Ингибирование FasL в опытах *in vitro* и *in vivo* тормозит процессы апоптоза и акантолиза, что убедительно свидетельствует о его важной роли в патогенезе ВП [110, 136].

Помимо антител к десмоглеинам, при различных клинических вариантах пузырчатки были обнаружены и другие аутоантитела. Так, было показано, что

наличие аутоантител к трансмембранному гликопротеину десмосом десмоколлин-3 у некоторых пациентов также ассоциировано наличием пузырчатки [124, 167]. В опытах *ex vivo* и на экспериментальных животных данные аутоантитела индуцировали потерю адгезии кератиноцитов [113, 137]. У некоторых пациентов с ВП дополнительно обнаруживаются аутоантитела к десмоглеину-4, рецептору ацетилхолина, пемфаксину и другим соединениям. Их патогенное значение в развитии заболеваний еще до конца не определено [70, 96, 128].

В патогенезе ВП описано влияние и других факторов, не связанных с действием аутоантител. В сыворотке пациентов с ВП наблюдается увеличение уровней цитокинов IL-6, IL-4, IL-10, IL-17a, IL-21 и IL-27, и подавление цитокинов IL-2 и IFN- γ [39, 73, 144]. Кроме того, IL-17a также были обнаружены в повреждениях кожи у больных с ВП [166, 179]. В содержимом пузырьков выявлены продукты активации комплемента, цитотоксические протеазы и высокая концентрация IL-4 и IL-10 [42, 49]. Кроме того, в участках повреждений наблюдалась повышенная экспрессия TNF α -РНК, а концентрации TNF α в сыворотке в значительной степени коррелировали с активностью заболевания и титрами аутоантител [56, 109].

Понимание патогенеза пузырчатки продолжает улучшаться благодаря новым молекулам и антигенным мишеням, которые позволят разработать новые методы диагностики и лечения пузырчатки.

1.3. Клиническая картина, классификация и диагностика вульгарной пузырчатки

1.3.1. Классификация истинной пузырчатки

По клиническому течению истинную пузырчатку подразделяют на 4 формы: вульгарную, листовидную, IgA-зависимую и паранеопластическую. Некоторые источники выделяют лекарственно-индуцированную пузырчатку как отдельную 5 форму заболевания [145].

Самым распространенным клиническим вариантом является вульгарная пузырчатка. При ВП в патологический процесс вовлекаются слизистая оболочка и кожа. Характерно выявление аутоантител к Д-3 и Д-1. ВП представлена двумя клиническими вариантами: вегетирующей пузырчаткой и герпетиформной пузырчаткой. Ввиду большей распространенности и трудностей диагностики ВП представляет наибольший интерес для клиницистов [98].

При другой форме пузырчатки — листовидной пузырчатке — поражается только кожа, характерно образование аутоантител к Д-1. Выделяют следующие клинические варианты ЛП: эндемическая, эритематозная (синдром Сенира-Ашера), герпетиформная пузырчатка. Интересно, что ЛП может трансформироваться в ВП.

Для IgA-зависимой пузырчатки характерно поражение кожи в виде сгруппированных везикул, пустул, эритематозных бляшек с корками, субкорнеальными или интраэпидермальными пузырями. Выявляются аутоантитела к десмоколлин-1. Среди клинических вариантов выделяют субкорнеальный пустулезный дерматоз и интраэпидермальный нейтрофильный дерматоз [172].

Паранеопластическая пузырчатка проявляется как распространенный трудно поддающийся лечению стоматит в сочетании с поражением кожи в виде множественных экзантем. Данная форма ассоциирована с онкологическими заболеваниями. В сыворотке у таких пациентов определяются антитела к десмоплакинам и другим десмосомальным антигенам [81, 88].

1.3.2. Клинические проявления разных форм вульгарной пузырчатки, особенности вульгарной пузырчатки полости рта

Практически у всех пациентов с ВП поражаются слизистые оболочки, наиболее часто — слизистая полости рта. Пузыри или язвы в ротовой полости выявляются у 90% пациентов с ВП, причем в 50-70% случаев они являются манифестирующим симптомом [134]. Заболевание полости рта длительно может оставаться единственным проявлением ВП, прежде чем присоединится поражение кожи [127, 175]. Это нередко является причиной ошибочного диагноза, в частности, афтозного стоматита, орального кандидоза, гингивита [20]. Наиболее часто патологические изменения обнаруживаются в слизистой оболочке щёк, нёба, губ и дёсен [101]. Так как эпидермальные пузыри быстро разрушаются, зачастую единственным клиническим признаком ВП являются эрозии. Обычно они многочисленные, разного размера и формы, распространяются на периферию с задержкой эпителизации. Повреждения могут достигать красной каймы губ, что проявляется образованием трещин и корок. Сопутствующими симптомами при поражении полости рта являются сиалорея, прожилки крови в слюне, галитоз [134]. При поражении слизистой оболочки полости рта пациентов часто беспокоит боль, усиливающаяся при разговоре, жевании, глотании, гигиене зубов. Образующиеся при поражении дёсен эрозии могут становиться резервуаром для накопления зубного налета и способствовать развитию пародонтита. Этот локальный воспалительный процесс, в свою очередь, может служить триггером аутоиммунного процесса, а также способствовать его поддержанию [24].

Реже в патологический процесс вовлекаются слизистые ротоглотки, пищевода, конъюнктивы, носа, гортани, уретры, вульвы и шейки матки [72, 89, 90, 141, 171]. При этом морфологические элементы поражения слизистых оболочек могут быть расценены как проявление другого заболевания. Так, у женщин с ВП при поражении

слизистой шейки матки гистологические данные в мазках по Папаниколау могут быть ошибочно приняты за дисплазию шейки матки [170].

Наконец, в исключительных случаях при наличии в крови антител к Д-1 и Д-3 поражения слизистых оболочек может вовсе не наблюдаться [157, 180].

Другим клиническим проявлением ВП является поражение кожи, которое может быть локализованным или генерализованным. Чаще всего в данный процесс вовлекается кожа туловища, паха, подмышечных впадин, лица и волосистой части головы [175]. Кожные образования у большинства пациентов с ВП представлены в виде вялых пузырей на неизменной или эритематозной коже. Эти пузыри легко разрываются с образованием болезненных кровотокающих эрозий. Ввиду обилия десмоглеинов в волосяном фолликуле при ВП часто поражается волосистая часть головы. Клинически это проявляется образованием эрозий, корок и чешуйчатых бляшек. Поражение может прогрессировать до алопеции [146].

Для ВП характерно выявление положительного симптома Никольского — образование пузырей при надавливании на кожу и слизистую, прилегающие к пузырю [175] и симптома Асбо-Хансена — увеличение площади неповрежденного пузыря при надавливании на него. Симптом Никольского на десне при ВП положителен более чем в 90% случаев при дебюте заболевания с поражения слизистой полости рта [121].

Важно отдельно охарактеризовать различия клинических проявлений двух форм ВП. У пациентов с вегетирующей формой ВП определяются образования в виде вегетирующих бляшек. Чаще поражаются области перехода слизистой на кожу, кожа головы и лица. Описано 2 варианта вегетирующей пузырьчатки: тип Neumann и тип Hallopeau. Для первого типа характерно внезапное появление вегетирующих бляшек из типичных для ВП образований и торпидное злокачественное течение. В свою очередь, тип Hallopeau характеризуется доброкачественным течением, при котором вегетирующим бляшкам не предшествуют буллы. Другая форма ВП — герпетиформная пузырьчатка — проявляется образованием уртикарных бляшек и везикул, расположенных в виде кольцеобразного рисунка. Для данного типа

характерен кожный зуд и сравнительно редкое вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек [102, 122].

1.3.3. Современные подходы к диагностике вульгарной пузырчатки

К ряду исследований, показанных больным с подозрением на ВП, относят биопсию с гистологическим исследованием, биопсию с проведением реакции прямой иммунофлуоресценции (РПИФ), реакцию непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА).

Патоморфологически ВП характеризуется наличием акантолиза и супрабазальным расщеплением эпителия. У пациентов с изолированным заболеванием полости рта гистологический образец должен быть взят из слизистой оболочки пограничной области (т.е. зоны, граничащей с поражением). При гистологическом исследовании с окраской образца гематоксилин-эозином в интраэпителиальных расщелинах обнаруживаются акантолитические клетки (клетки Тцанка). Предположительный диагноз ВП может быть установлен при обнаружении этих клеток в цитологическом мазке при соскобе тканей с пораженной десны. Однако диагноз должен быть подтвержден выявлением депозитов аутоантител и/или комплемента на поверхности кератиноцитов с помощью РПИФ. Необходимо иметь в виду, что у пациентов с лекарственной формой ВП возможен отрицательный результат РПИФ [43, 57].

В качестве вспомогательных исследований используются РНИФ и ИФА. Эти серологические тесты позволяют обнаружить циркулирующие АТ и используются при невозможности взятия биопсии или неопределенном результате РПИФ. По сравнению с РНИФ, ИФА обладает большей чувствительностью (более 90%), однако присутствие других антигенов затрудняет диагностику ВП [87]. В ряде исследований было показано, что слюна может выступать в качестве альтернативы сыворотке крови

для проведения ИФА. Так, чувствительность метода для слюны составляет 61%, для сыворотки — 74% [23, 99].

Обнаружение аутоантител к Д-3 и Д-1 с помощью ИФА широко используется в серологической диагностике пузырчатки. Этот метод позволяет дифференцировать ВП от ЛП [118]. Практически у всех пациентов с ВП с ограниченным поражением слизистой оболочки ротовой полости выявляются только аутоантитела к Д-3, тогда как у пациентов с тяжелой формой заболевания, выявляются АТ к обоим десмоглеинам [30,75].

Хотя ИФА является высокочувствительным инструментом для диагностики ВП, титры антител не всегда связаны с активностью заболевания. Имеющиеся данные указывают на то, что у некоторых пациентов с ВП АТ к Д-3 даже при активной форме заболевания полости рта могут не обнаруживаться [34, 37, 53, 181]. В недавнем ретроспективном анализе 10 клинических случаев ВП с поражением полости рта было показано, что акантолиз может предшествовать повышению уровня антител к десмоглеину-3 по данным ИФА [54]. Следовательно, диагностика ВП должна осуществляться комплексно, с использованием как иммунологических методов анализа, так клинических и гистологических данных.

Для лабораторной диагностики ВП могут быть использованы и другие серологические тесты: иммуноблоттинг и иммунопреципитация. Однако данные методы редко применяются в клинической практике ввиду своей сложности [67].

За последние 5 лет был разработан новый метод диагностики ВП — ВЮСНIP, основанный на методе непрямой иммунофлуоресценции [177]. Данный тест представляет собой матрицу с 5-10 инкубационными ячейками, заполненными субстратом. В качестве субстратов выступают пищевод обезьяны, расщепленная солями кожа, рекомбинантный белок BP180 (bullous pemphigoid-180) с доменом NC16A (non-collagenous domain 16), клетки НЕК293 (human embryonic kidney 293), и белок BP230 (bullous pemphigoid-230). Обзор данных литературы выявил сопоставимую диагностическую точность данного метода с существующими

стандартными тестами [22]. Преимуществами метода являются возможность одновременного мультипараметрического анализа всех антител, что обеспечивает более быстрый результат. В перспективе ВЮСНІР представляет хороший скрининговый инструмент при подозрении на аутоиммунный буллезный дерматоз. Однако ценность данного метода должна быть подтверждена крупными исследованиями.

1.4. Стоматологическая заболеваемость пациентов с вульгарной пузырчаткой

1.4.1. Анализ данных о стоматологических патологиях (заболеваниях зубов, дёсен, пародонта) у больных вульгарной пузырчаткой с поражением полости рта

В возникновении стоматологических патологий у пациентов с ВП вносят вклад несколько факторов: локализация и тяжесть поражения слизистой оболочки, наличие хронического воспаления, нарушение микробиологического состава полости рта [173].

Характер патологии полости рта у пациентов с ВП различается в зависимости от места и объема поражения слизистой. Хотя при ВП может поражаться любой её участок, преимущественно пузыри обнаруживаются на слизистых щёк, мягкого нёба и губ, реже на дёснах [59]. При локальном поражении дёсен, свойственном для дебюта заболевания, у данных больных часто развивается десквамативный гингивит [144, 152, 158]. Более обширное поражение слизистой приводит к нарушению режима питания и затруднению гигиены ротовой полости, что способствует изменению её микробиома. Последнее приводит к повышению риска возникновения заболеваний полости рта и инфекционных осложнений [21, 35].

Роль микроорганизмов в развитии стоматологических патологий у больных с ВП многообразна. Так, в развитии десквамативного гингивита была показана преимущественная роль анаэробных грамм-отрицательных бактерий, в частности *Prevotella intermedia* [86]. Другой вид бактерий, *S. mutans*, является одним из главных компонентов зубного налёта — биоплёнки микроорганизмов на поверхности зубов [69]. В этой форме существует большинство бактерий полости рта [116, 162]. Микроорганизмы, организованные в биоплёнки, расщепляют углеводы пищевых продуктов с образованием агрессивных кислот, которые при длительном воздействии разрушают эмаль и дентин зуба [153]. Поэтому без регулярного удаления налёта с

поверхности зубов развивается кариес. Таким образом, нарушение гигиены полости рта, высокое потребление углеводов, поражение слизистой, гипофункция слюнных желез повышают риск его возникновения и прогрессирования [107, 117].

Микроорганизмы биоплёнок и поддесневых зубных отложений также участвуют в патогенезе болезней пародонта, в частности пародонтита. Пародонтит — многофакторное заболевание, имеющее разные этиологические факторы. Установлено, что болезненные язвы ротовой полости — благоприятная среда для накопления бактериальных биоплёнок [61]. В развитии пародонтита важную роль играют бактерии *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* и *Tannerella forsythensis* [62]. Они проникают в эпителий десны и разрушают ткани пародонта. Деструкция последних приводит к рецессии десны, потере зубодесневого прикрепления, формированию глубоких пародонтальных карманов и резорбции альвеолярной кости — тяжелому осложнению пародонтита [92, 107]. В ряде исследований на мышах было показано, что бактерия *A. actinomycetemcomitans* способна повышать активность цитокинов TNF α , IL-1, IL-6, которые обладают прорезорбтивным действием, и индуцировать образование остеокластов и разрушение кости [58, 66, 79, 105].

Помимо бактерий, в развитии стоматологических заболеваний играют роль грибы семейства *Candida*, рост которых отмечается в условиях изменения баланса микробиома полости рта и иммуносупрессивной терапии. Данная инфекция усугубляет течение ВП и затрудняет её лечение, что увеличивает риск развития стоматологических патологий у таких больных [55].

В существующих на сегодняшний день публикациях представлено небольшое число крупных исследований, посвященных проблеме болезней полости рта у больных с ВП. Основное направление этих исследований — изучение ассоциации ВП с заболеваниями пародонта. Так, Акман и соавт. в исследовании по типу случай-контроль изучали состояние зубов и тканей пародонта у 20 пациентов с ВП с поражением ротовой полости. Группу контроля составили 22 здоровых человека.

Пародонтальный статус оценивался в соответствии с индексом нуждаемости лечения заболеваний пародонта CPITN [51]. Статистический анализ проводился с использованием дисперсионного анализа (ANOVA), критерия согласия Пирсона и логистического регрессионного анализа. По результатам работы было выявлено, что состояние пародонтальных тканей у больных с ВП значительно хуже по сравнению с контрольной здоровой группой: получены более высокие значения индекса CPITN ($p < 0,001$) и выявлено большее число кариозных зубов ($p = 0,007$). Кроме того, авторы установили, что ВП может способствовать развитию и прогрессированию пародонтита [24]. При этом связи значения CPITN с тяжестью поражения ротовой полости при ВП, длительностью заболевания и иммуносупрессивной терапией обнаружено не было.

В другой работе Thorat и соавторы, в отличие от исследования Akman и соавт., оценивали состояние пародонта на основании клинических показателей: зубного налета (plaque index — PI), кровоточивости дёсен (bleeding score — BS), глубины зондирования (probing depth — PD), нарушения зубодесневого прикрепления (clinical attachment level — CAL) и радиологического показателя деструкции ткани зуба [168]. Известно, что эти параметры имеют диагностическую и прогностическую значимость при патологиях пародонта. В исследование были включены 50 пациентов с ВП и 50 здоровых людей группы контроля. Для объективной оценки состояния пациентов была использована шкала клинической тяжести (clinical severity score — CSS). У пациентов с ВП показатели PD и CAL были значительно хуже, чем у людей группы контроля, с уровнем значимости $p < 0,05$. Также у больных ВП выявлено значительно большее значение PI, чем у людей контрольной группы ($p < 0,001$). Высокие значения PD и CAL у пациентов с ВП авторы объясняют вкладом зубного налета и провоспалительных цитокинов в развитии пародонтита. Это говорит о том, что ВП увеличивает риск возникновения болезней пародонта, а также усугубляет их течение.

У представленных научных исследований есть ряд ограничений: небольшие размеры выборок, неустановленная длительность заболевания, отсутствие

стандартизированных критериев тяжести аутоиммунного процесса и болезней пародонта, недостаточно полные данные о локализации поражения и специфичности аутоантител, отсутствие информации о коморбидности, курении, приеме лекарственных препаратов. Однако большинство работ подтверждает роль поражения слизистой оболочки полости рта при ВП в развитии заболеваний пародонта [24, 32, 168].

1.5. Особенности терапии и профилактики стоматологических заболеваний у больных вульгарной пузырчаткой

1.5.1. Тактика ведения пациентов с вульгарной пузырчаткой и стоматологическими патологиями, роль мультидисциплинарного подхода

Установлено, что первые признаки ВП в 50-90% случаев обнаруживаются на слизистой полости рта. Следовательно, вероятный случай ВП может быть заподозрен врачами разных специальностей: стоматологами, дерматологами, терапевтами, онкологами и др. Из-за недостаточной осведомленности и настороженности высок риск неверной постановки диагноза и неправильной тактики ведения больного, что ведет к прогрессированию поражений [5,20, 68]. По этой причине в последнее время обсуждается концепция мультидисциплинарного подхода ведения больных с ВП, подразумевающая сотрудничество стоматологов и дерматологов. Такой подход позволяет избежать гиподиагностики ВП, своевременно начать лечение и улучшить прогноз пациентов [59].

Тактика ведения пациентов с ВП и поражением полости рта заключается в лечении основного заболевания, обеспечении гигиены зубов и тканей пародонта, мотивации пациентов к ежедневному уходу за полостью рта и регулярном стоматологическом наблюдении [74, 120].

Выделяют два этапа лечения ВП: индукционный и поддерживающий. Цель индукционного этапа — воздействие на патогенетические звенья заболевания и достижение ремиссии. Стандартная терапия на данном этапе подразумевает прием системных кортикостероидов и иммуносупрессантов [159, 179]. Клиническое улучшение при терапии кортикостероидами наблюдается уже через несколько дней. В зависимости от обширности и тяжести поражения кожи и слизистых оболочек ротовой полости продолжительность этой фазы лечения может быть разной. В среднем, прекращение образования пузырей происходит через 2-3 недели, а полное заживление — через 3-8 недель от начала приема кортикостероидов [48, 52, 104].

Заживление эрозий и язв полости рта, как правило, занимает больше времени, по сравнению с поражениями кожи. Окончание индукционного этапа косвенно определяется по заживлению 80% эрозий и язв слизистых оболочек и кожи и отсутствию вновь появившихся поражений в течение, по крайней мере, 2 недель [126]. С этого момента начинают постепенное снижение дозы кортикостероидов. Преждевременное снижение дозы препаратов не рекомендуется [74].

В качестве альтернативных и дополнительных методов терапии используют пульс-терапию кортикостероидами, внутривенное введение высоких доз иммуноглобулина, плазмаферез и генно-инженерные биологические препараты, такие как этанерцепт, инфликсимаб и ритуксимаб [74, 135].

После достижения ремиссии необходимо проведение длительного поддерживающего лечения. Его целью является сохранение ремиссии и предотвращение развития побочных эффектов препаратов. Для этого доза кортикостероидов постепенно снижается до минимальной. Это сохраняет возможность контроля активности болезни и позволяет избежать нежелательных явлений терапии [74].

В литературе нет однозначных данных о длительности терапии кортикостероидами. В ряде научных работ, посвященных этой проблеме, изучался долгосрочный прогноз пациентов, находящихся на данной терапии. Так, Herbst и соавторы изучали прогноз и достижение полной ремиссии у 40 пациентов с ВП при лечении кортикостероидами [77]. Полную ремиссию авторы определяли, как отсутствие поражения кожи и слизистых на протяжении 6 и более месяцев без терапии. Показатели полной ремиссии составляли 38%, 50% и 75% и были достигнуты через 3, 5 и 10 лет после постановки диагноза, соответственно. Однако авторы отмечают, что отмена препаратов должна быть осторожной и постепенной. При преждевременной отмене лечения повышается частота рецидивов: в одном из исследований ВП рецидивировала у 47% пациентов, когда лечение прекращали спустя год после его начала [155]. С другой стороны, при длительном применении

системных кортикостероидов повышается риск развития тяжелых побочных явлений: остеопороза, язв желудочно-кишечного тракта, инфекционных осложнений [74]. Так, прием преднизолона в дозировке более 7,5 мг в сутки на протяжении, по крайней мере, 3 месяцев является фактором риска развития остеопороза у лиц моложе 40 лет. У пациентов старше 40 лет риск остеопороза повышается при приеме любых доз кортикостероидов. В связи с этим, при лечении ВП кортикостероидами рекомендуется соблюдать рекомендации по профилактике стероид-индуцированного остеопороза [74, 174].

Нельзя не отметить, что в отношении иммуносупрессивной терапии у больных с ВП и поражением слизистой оболочки полости рта на сегодняшний день существуют спорные данные. Эффект данных препаратов способен изменять иммунный ответ организма на биоплёнки ротовой полости, что может негативно отразиться на состоянии тканей пародонта. Это факт был подтвержден в работе Веерака и соавторов [36]. В двух других исследованиях не было выявлено влияния терапии кортикостероидами на исследуемые параметры пародонта [24, 158]. В свою очередь, Markitziu и соавт. установили зависимость между снижением индекса кровоточивости десны, увеличением индекса рецессии и дозой кортикостероидов [115]. Вышеперечисленные наблюдения не позволяют сделать однозначное заключение о возможном влиянии иммуносупрессивной терапии на состояние пародонта у пациентов с ВП.

Наряду с системными кортикостероидами в комплексной терапии ВП с вовлечением полости рта важное место занимает местное лечение поражений слизистой оболочки. Однако стоит отметить, что данный вид терапии сопряжен с рядом трудностей. Так, основной проблемой средств местного лечения является смывание препаратов слюной, в результате чего длительность контакта лекарствами оказывается неудовлетворительной [18,19]. В связи с этим, ряд работ российских учёных посвящен именно разработке и анализу эффективности местной терапии поражений слизистой оболочки полости рта. В исследовании Сирака С. В. и соавторов

оценивалась эффективность поликомпонентной адгезивной мази в сочетании с препаратом «Имудон». В выборку пациентов вошли 67 больных с ВП. Все они в качестве основной терапии принимали преднизолон в дозе 80-120 мг/сутки. В соответствии с целью исследования больные были разделены на три группы в зависимости от проводимой местной терапии: пациентам первой группы были назначены регулярные полоскания полости рта антисептическими растворами и смазывание эрозий 1% раствором метиленового синего или облепиховым маслом; пациентам второй группы — адгезивная поликомпонентная мазь на основе геля «Ликосор», дентальной адгезивной пасты «Солкосерил», препарата «Полисорб-МП» и облепихового масла; пациентам третьей группы — адгезивная поликомпонентная мазь в сочетании с «Имудоном» — иммуностимулирующим препаратом. В качестве контрольных периодов наблюдения были выбраны 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки. Было выявлено, что заживление эрозий слизистой полости рта у больных первой группы проходило медленно, полоскания также не оказывали достаточного анальгетического действия. Используемые в первой группе средства легко смывались слюной, в связи с чем не имели стойкого эффекта. У пациентов второй группы репаративные процессы протекали быстрее, чем у больных первой группы: в указанные периоды у всех больных наблюдалась эпителизация 40,6%, 54,5%, 65,5%, 72,9% поражений слизистой, соответственно. В третьей группе в соответствующие периоды наблюдения наблюдалось заживление 45,4%, 74,3%, 90,2% и 97,5%, соответственно [18]. Схожие результаты описаны в работе Максимовой Е. М. и соавторов, где оценивались результаты местной терапии данной поликомпонентной мазью в сочетании с иммуностимулирующим препаратом «Исмиген». Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о важности местной терапии поражений слизистой полости рта, наряду с лечением иммуносупрессантами, что позволяет сократить сроки эпителизации слизистой и предотвращает развитие воспалительных осложнений [9,10,16].

1.5.2. Коррекция гигиенического и пародонтального статуса, лечение кариеса у больных вульгарной пузырчаткой

Стоматологическое ведение больных с ВП и поражением полости рта представляет определенные трудности. При уходе за зубами и пародонтом врачам необходимо учитывать высокую степень травматизации слизистой оболочки полости рта. Поэтому при лечении любой стоматологической патологии у больных ВП важно соблюдать определенные правила, описанные ниже.

При проведении любой болезненной процедуры в полости рта врач-стоматолог должен обеспечить адекватное обезболивание. Для обезболивания неповрежденной слизистой при незначительных вмешательствах выполняют аппликационную анестезию. Инфильтрационная анестезия используется для обезболивания пораженных участков слизистой. Однако предпочтительно выполнение проводниковой анестезии. Она обеспечивает более длительное обезболивание обширных областей и глубоко расположенных тканей и снижает интенсивность слюноотделения, что облегчает проведение стоматологических манипуляций [120].

Проведение хирургических вмешательств в полости рта сопряжено с необходимостью удаления слюны и крови из операционного поля. У пациентов с ВП не следует помещать ватные валики на дёсны. Лучше заменять их компрессами с 0,12% раствором хлоргексидина или физиологическим раствором. Также нужно избегать прямого контакта аспиратора слюны со слизистой, например, аспирируя через компресс [120].

Стоматологическое лечение у больных с ВП должно быть как можно более щадящим. При этом предпочтение отдается консервативным методам лечения: удалению зубного налета и гигиене полости рта. В частности, это снижает риск травматизации твердых тканей полости рта. За счёт этого сохраняется возможность использования несъемных зубных протезов при их необходимости в дальнейшем. Консервативную стоматологическую помощь лучше выполнять с использованием

раббердама. Раббердам — латексная пластина, изолирующая обрабатываемые зубы от полости рта во время лечения. Это позволяет защитить мягкие ткани полости рта от дополнительного повреждения и попадания реагентов, избежать инфицирования эрозий и язв слизистой. К тому же, раббердам позволяет избежать частых полосканий ротовой полости и смены ватных тампонов, которые являются дополнительными неприятными факторами для пациента [120].

Доступность полноценного стоматологического ухода за полостью рта зависит от тяжести повреждения слизистой. У пациентов с тяжелым поражением высок риск развития неотложных ситуаций: острого пульпита, острого апикального периодонтита, лизиса альвеолярного отростка, пародонтального абсцесса, перикоронита. Поэтому при тяжелом поражении полости рта отдается предпочтение мануальному методу удаления налета в области шейки зуба с помощью кюретки. Это менее эффективная методика, по сравнению с глубокой чисткой с удалением зубного камня с поверхности корня (scaling). Однако мануальное удаление налета сопряжено с меньшим риском травматизации и инфицирования, поскольку возможен непосредственный контроль со стороны стоматолога. При легком и умеренном поражении полости рта следует уже в ранние сроки начать постепенное мягкое механическое удаление зубного налета одновременно с лечением кариеса и апикального периодонтита [120].

Выполнение плановых операций — лечения кариеса, экстракции зубов, протезирования зубов, установки ортодонтических конструкций, снятия поддесневых зубных отложений (root planing), операции на тканях пародонта, требует полной или почти полной ремиссии поражения полости рта [120].

Помимо коррекции гигиенического и пародонтального статуса врачом-стоматологом важна самостоятельная гигиена полости рта. Ежедневная чистка зубов и полоскание ротовой полости снижают симптомы заболевания и предотвращают прогрессирование поражения. Клиническая эффективность гигиены полости рта была проанализирована в исследовании Gambino и соавторов. У 5 пациентов с ВП и

поражением дёсен при стоматологическом осмотре были оценены индекс зубного налета (PI), глубина зондирования (PD), кровоточивость при зондировании (BS). К контрольному периоду наблюдения кровоточивость при зондировании и степень тяжести поражения полости рта значительно снизились, $p = 0,043$ и $p = 0,038$, соответственно [64].

Возможности самостоятельной гигиены ротовой полости зависят от стадии заболевания полости рта. При лёгком поражении гигиенический уход заключается в трехкратной чистке зубов зубной пастой с фтором. Важно, чтобы паста не содержала раздражающих агентов: ментола и лаурилсульфата натрия (sodium lauryl sulfate — SLS). Предпочтительно использование зубной щётки стандартной жесткости, а также ежедневная чистка межзубных промежутков. При среднетяжёлом поражении чистить зубы следует трижды в день после приема пищи. Можно использовать детскую зубную пасту или 0,12% хлоргексидиновый гель. Чтобы избежать травматизации дёсен зубная щётка должна быть повышенной мягкости. После чистки зубов — полоскание полости рта 0,12% раствором хлоргексидина. В случае тяжёлого поражения необходим более щадящий уход. Ежедневно до и после еды больным следует полоскать ротовую полость многокомпонентным антисептическим раствором. Раствор необходимо оставить в полости рта хотя бы на минуту, затем сплюнуть. Чистить зубы следует зубной щеткой повышенной мягкости. Особое внимание нужно уделять области шейки зуба. Вместо зубной пасты следует использовать 0,12% хлоргексидиновый гель. На данной стадии самостоятельная чистка межзубных промежутков не допускается, так как высок риск травматизации и инфицирования. Перед каждым приёмом пищи и чисткой зубов можно использовать 2% гель лидокаина для снятия боли в местах эрозий и язв [120].

1.5.3. Профилактические стоматологические меры у пациентов с вульгарной пузырчаткой

В качестве профилактических мер у пациентов с ВП проводится регулярный стоматологический осмотр. Кратность наблюдений в течение первых лет после постановки диагноза и достижения ремиссии ВП составляет, в среднем, 2-3 раза в год. Врач проводит полный осмотр полости рта: слизистых на предмет новых поражений, зубов для контроля образования зубного налета [74].

При осмотре полости рта врач должен обращать внимание на локализацию и распространенность поражений слизистой оболочки и при необходимости дать рекомендации по правильному питанию. Обширные поражения вызывают боль и кровоточивость во время приема пищи, что ведет к недоеданию и потере массы тела. В случае, когда из-за множественных язв слизистой приемы пищи вызывают боль, врач должен разъяснить пациенту возможные варианты сбалансированного щадящего питания: овощные супы, фруктовые коктейли и т.д. Однако мягкая диета и трудности самостоятельного ухода за полостью рта увеличивают риск развития кариеса [117]. Поэтому стоматолог должен подробно обсудить с пациентом гигиену полости рта.

Врач любой специальности должен объяснить больному с ВП, что самостоятельная гигиена ротовой полости является неотъемлемой частью как лечения, так и профилактики стоматологических заболеваний. При ВП необходим особый уход за полостью рта, который должен проводиться ежедневно, даже при наличии повреждений. Несоблюдение ежедневных гигиенических процедур провоцирует образование зубного налёта и воспаления дёсен. Это усугубляет течение стоматологических заболеваний и удлиняет срок достижения результата лечения [85].

Рекомендации по гигиене полости рта в домашних условиях должны быть адаптированы в зависимости от степени поражения слизистой оболочки. Общие рекомендации включают в себя использование неабразивных зубных паст без ментола и SLS, растворов для полоскания рта, не содержащих ароматизаторов, спиртов и

других агрессивных составляющих. После регресса изъязвлений полости рта и снижения болезненности можно рекомендовать стандартную процедуру самостоятельного ухода за полостью рта. Она заключается в регулярной чистке зубов щёткой стандартной жёсткости и использование зубной нити для гигиены межзубных промежутков [74].

Таким образом, роль стоматолога сводится не только к лечению ВП с поражением полости рта, но и в инструктировании пациентов по образу жизни при данном заболевании. Причём вопросы профилактики стоматологических патологий при ВП — ежедневной самостоятельной гигиены, рационального питания, регулярных осмотров — должны обсуждать с пациентами врачи любой специальности. Не только стоматолог, но и дерматолог должен быть способен рассказать пациенту о влиянии ВП на здоровье полости рта и обсудить методы профилактики [168]. Если после лечения и достижения ремиссии стоматолог при плановом осмотре выявляет новые поражения, он должен направить пациента к специалисту для повторной оценки симптомов и дальнейшего лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

2.1.1 Исследуемые группы пациентов

Научно – клиническую работу выполняли в несколько этапов, для каждого из которых обосновывали выбор материала и методов в соответствии с дизайном исследования, представленным в Таблице 1.

Таблица 1 – Дизайн исследования

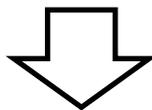
	<p>1 Этап (стадия обострения): 30 человек.</p> <p>Пациенты с подтвержденным диагнозом ВП клиники кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова(Сеченовский Университет).</p>	<p>2 Этап (стадия клинической ремиссии): 30 человек.</p> <p>Пациенты с подтвержденным диагнозом ВП клиники кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).</p>
--	--	---

Продолжение Таблицы 1 – Дизайн исследования

Осмотр	Внешний осмотр; Осмотр собственно полости рта; Заполнение медицинской документации и информированного согласия; Ответ пациентом на вопросы анкеты.	Внешний осмотр; Осмотр собственно полости рта; Заполнение медицинской документации и информированного согласия; Ответ пациентом на вопросы анкеты.
Дополнительные исследования	ПЦР-диагностика (содержимого пародонтальных карманов); Индексная оценка (SBI, PI, PMA, OHI-S, SL); Оценка состояния твердых тканей зубов (КПУ); Сиалометрия по методу М.М. Пожарицкой; Определение pH смешанной слюны (с помощью индикаторных полосок).	ПЦР-диагностика (содержимого пародонтальных карманов); Индексная оценка (SBI, PI, PMA, OHI-S, SL); Оценка состояния твердых тканей зубов (КПУ); Сиалометрия по методу М.М. Пожарицкой; Определение pH смешанной слюны (с помощью индикаторных полосок).
	Внесение данных в индивидуальную регистрационную карту пациента.	Внесение данных в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Продолжение Таблицы 1 – Дизайн исследования

Статистическая результатов.	обработка	Статистическая результатов.	обработка
--------------------------------	-----------	--------------------------------	-----------



- Подбор средств индивидуальной гигиены полости рта.
- Инструктаж по гигиеническому уходу за полостью рта.
- Профессиональная гигиена полости рта.

2.1.2. Характеристика исследуемых групп пациентов

Исследование выполнено на кафедре терапевтической стоматологии Института Стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 15.04.2019 по 31.01.2021.

Проводилось обследование 30 пациентов мужского и женского пола в возрасте 18-75 лет с подтвержденным диагнозом вульгарная пузырчатка по МКБ 10 L.10.0 в период обострения основного заболевания и в период клинической ремиссии. Первый этап обследования проводился в период обострения, на 1-3 недели начала основного заболевания, далее второй этап обследования данных пациентов проводился в период клинической ремиссии, а именно после 4 недели заболевания, регресса 80% поражений слизистой полости рта и отсутствия новых поражений в течении 10 дней. При распределении пациентов по полу выявлено, что доля женщин

16 (53%) преобладала над долей мужчин 14 (47%). Средний возраст пациента, имеющего в анамнезе вульгарную пузырчатку, составлял 50 ± 14 лет; 49 ± 17 лет и 51 ± 9 лет на долю женщин и мужчин соответственно.

Объектом исследования стал стоматологический статус пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка в период обострения и в период клинической ремиссии основного заболевания.

Все пациенты на первичном приеме подписывали информированное согласие (Приложение А). Проведенное исследование было одобрено решением Локального Этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) выписка из протокола № 05-19 от 10.04.2019 года.

Критерии включения:

- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании
- пациенты мужского и женского пола в возрасте 18-75 лет
- подтверждённый диагноз по МКБ 10 L.10.0 Пузырчатка обыкновенная.

Критерии не включения:

- возраст младше 18 лет
- беременность
- кормление грудью
- наличие тяжелых соматических, неврологических и психических нарушений и сопутствующих заболеваний.

Критерии исключения:

- отказ от дальнейшего участия в исследовании
- отказ от коррекции гигиенического статуса
- неотложные состояния.

Установление диагноза пузырчатка обыкновенная МКБ-10 L.10.0

основывалась на:

- клинической картине
- иммунологическом методе диагностики (реакция прямой и непрямой иммунофлюоресценции).

Установление стоматологического диагноза основывалось на:

- стоматологическом осмотре
- индексной оценке состояния твердых тканей зубов, гигиенического и пародонтального статуса
- сиалометрии по методу М.М. Пожарицкой
- ПЦР-диагностике экссудата пародонтального кармана.

В период проведения научно-клинической работы пациентов, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), приглашали на стоматологическое обследование в клинику кафедры терапевтической стоматологии, отделения терапевтической стоматологии Института Стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), где проводили осмотр, индексную оценку, сиалометрию по методу М.М. Пожарицкой и забор экссудата пародонтального кармана для проведения ПЦР-диагностики. Также проводили индивидуальный подбор средств гигиены полости рта. Больным вульгарной пузырчаткой, у которых отмечали наличие гингивита и пародонтита легкой и средней степени тяжести проводили профессиональную гигиену полости рта, затем назначали средства по гигиеническому уходу. Пациентам на стадии ремиссии вульгарной пузырчатки с пародонтитом тяжелой степени давали рекомендации по нормализации гигиенического статуса и рекомендовали обратиться

в отделение хирургической стоматологии. Все пациенты отвечали на вопросы анкеты (Приложение Б).

2.1.3 Материалы, применяемые для определения гигиенического индекса.

Индикатор зубного налета

Для визуализации зубного налета был использован раствор для индикации зубного налета CURAPROX (Швейцария), который изображен на Рисунке 1.

Содержащийся в растворе эритрозин, способен окрашивать мягкий зубной налет, не проникая в твердые ткани зуба. Эритрозин вступает в реакцию с органическими веществами налета и окрашивает его. Если налет находится на зубах менее 3 дней, то он окрашивается красным цветом, если более 3 дней, то синим (Рисунок 2).



Рисунок 1 – Раствор для индикации зубного налета



Рисунок 2 – Окрашенный мягкий зубной налет разной степени зрелости

2.1.4 Тестовые полоски для определения рН ротовой жидкости

Для определения уровня рН смешанной слюны были использованы индикаторные лакмусовые полоски (Рисунок 3).

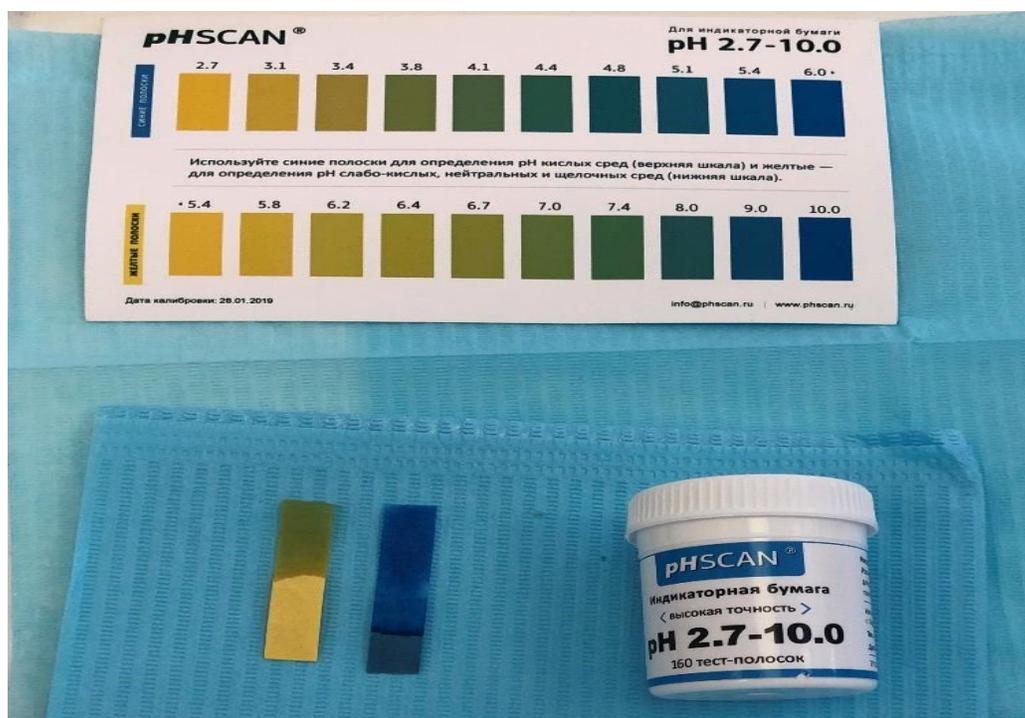


Рисунок 3 – Лакмусовые бумажки для индикации уровня pH смешанной слюны

Лакмус – это красящее вещество, добываемое из некоторых видов лишайника. Лакмус – слабая кислота, ковалентно связанная с поверхностью бумаги.

2.1.5 Средства индивидуальной гигиены

Всем пациентам мужского и женского пола в возрасте 18-75 лет с подтверждённым диагнозом по МКБ 10 L.10.0 Пузырчатка обыкновенная был проведен подбор средств индивидуальной гигиены полости рта. Было рекомендовано в период обострения основного заболевания чистить зубы только монопучковой зубной щеткой (Рисунок 4), а в период клинической ремиссии совмещать использование монопучковой и мягкой зубных щеток. Для очищения межзубных промежутков в период клинической ремиссии было рекомендовано использовать только послеоперационные ершики с мягкой щетиной, для исключения травмирования десневого сосочка. На 3е сутки после подбора межзубных ершиков

проводили осмотр полости рта для оценки качества очищения межзубного промежутка и наличия травмирования десневого сосочка. Для чистки зубов было рекомендовано применять зубные пасты, содержащие полезные бактерии (лизаты бифидобактерий: *B. longum*, *B. bifidum*, *B. adolescentis*), и исключить зубные пасты, содержащие мяту, SLS (лаурилсульфата натрия) и высокий индекс абразивности RDA. Также было рекомендовано использовать ополаскиватели для полости рта в период обострения с содержанием хлоргексидина 0,2 % – 0,12 %, а в период клинической ремиссии с содержанием хлоргексидина 0,09% – 0,05%.



Рисунок 4 – Монопучковая зубная щетка

2.2. Методы исследований

2.2.1. Анкетирование пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка

Для определения особенностей гигиенического ухода за полостью рта пациентов с вульгарной пузырчаткой, было проведено анкетирование. Анкета включала вопросы по выбору методов и средств гигиены ежедневного ухода за полостью рта в период обострения, и период клинической ремиссии ВП (Приложение

Б). После проведения анкетирования проводился анализ полученных данных с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel.

Определялись следующие показатели:

- частота и причины обращения за стоматологической помощью
- уровень стоматологической грамотности пациентов с вульгарной пузырчаткой
- режим ухода за полостью рта в период обострения и в период клинической ремиссии вульгарной пузырчатки.

2.2.2. Оценка состояния твердых тканей зубов

Диагностика кариеса была проведена в соответствии с кодами классификации МКБ – 10 (С) по ВОЗ. Выявление кариеса проводили с помощью стандартной методики, предусматривающий осмотр, зондирование, холодовую пробу.

Всем пациентам на стадии обострения, далее на стадии клинической ремиссии основного заболевания был определен индекс КПУ, позволяющий получить представление об интенсивности кариеса. Определение значения индекса проводили по общепринятой формуле: $КПУ = К(\text{кол-во кариозных зубов}) + П(\text{пломба}) + У(\text{удаленный зуб})$.

Трактовку результата проводили в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной Организацией Здравоохранения. Так, очень низкому уровню интенсивности соответствует значение КПУ от 0,2 до 1,5; низкому – 1,6 - 6,2; среднему уровню – 6,3 - 12,7; высокому уровню интенсивности – 12,8 - 16,2. Если значение превышает 16,3, то это характерно для очень высокого уровня интенсивности поражений твердых тканей зубов кариесом.

2.2.3. Оценка гигиенического статуса

2.2.3.1. Определение индекса зубного налета PLI (Silness-Loe,1964)

Для определения количества мягкого зубного налета был применен индекс PLI (Silness-Loe,1964). Этот гигиенический индекс дает возможность определить качество очищения как всех зубов в зубном ряду, так и только некоторых, в соответствии с пожеланиями исследователя и поставленными задачами. Это важно и при отсутствии некоторых зубов. Еще одним преимуществом данного индекса является то, что его можно определять, как с предварительным окрашиванием зубного налета, так и вообще без окрашивания. Если определение индекса проводят без окрашивания, то визуально или зондом определяют наличие мягких зубных отложений на четырех поверхностях зуба (Рисунок 5). При этом стоматологический зонд направляют к десневому желобку.

Значение индекса определяют, судя по количеству налета на одной поверхности зуба, ориентируясь на следующую шкалу:

0 баллов – налета в придесневой области зуба нет;

1 балл – тонкий слой зубного налета в придесневой области не визуализируется, но определяется только стоматологическим зондом;

2 балла – налет визуализируется в десневом желобке и пришеечной области;

3 балла – обильный налет виден на большей части поверхности зуба и определяется в межзубном промежутке на аппроксимальных поверхностях зубов.

Значение индекса рассчитывают по формуле:

$$PLI = \frac{\text{Сумма баллов четырех поверхностей}}{4}$$

Значение индекса PLI полости рта рассчитывают, как среднюю величину от значений, полученных для всех исследованных зубов.



Рисунок 5 – Мягкий и твердый зубной налет

2.2.3.2. Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОИ-S, 1964)

Упрощенный индекс гигиены полости рта ОИ-S (Oral Hygienic Index – Symplified, Green- Vermillion, 1964) позволяет отдельно оценить количество мягких (зубного налета) и твердых (зубного камня) зубных отложений. Для определения значения индекса было проведено обследование вестибулярных поверхностей 16, 11, 26, 31 зубов и язычных поверхностей 36, 46 зубов. Для более точной оценки локализации зубного налета (пришеечная область, аппроксимальные поверхности) было проведено окрашивание поверхностей зубов индикатором зубного налета (Рисунок 6). Его действие основано на том, что краситель, нанесенный на поверхность зуба, легко смывается водой, если на поверхности эмали нет зрелой биопленки. В тех областях зуба, где есть микробная биопленка, возникает яркое окрашивание, не

смываемое струей воды из водно-воздушного пистолета или при полоскании рта водой.

Количество зубного налета (ЗН) определяли визуально после окрашивания и оценивали с помощью следующих кодов:

- 0 – зубной налет не выявлен;
- 1 – мягкий зубной налет покрывает не более 1/3 поверхности зуба, или наличие любого количества окрашенных отложений;
- 2 – мягкий зубной налет покрывает более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба;
- 3 – мягкий зубной налет покрывает более 2/3 поверхности зуба.



Рисунок 6 – Окрашивание зубного налета индикатором зубного налета

Зубной камень (ЗК) выявляли путем зондирования зонда и оценивали его наличие и количество в соответствии с кодами:

- 0- зубной камень не выявлен;
- 1- наддесневой зубной камень покрывает не более 1/3 поверхности зуба;

- 2- наддесневой зубной камень покрывает более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба; или наличие поддесневых фрагментов зубного камня в пришеечной области зуба;
- 3- наддесневой зубной камень покрывает более 2/3 поверхности зуба; массивные отложения поддесневого в пришеечной области зуба.

Расчет индекса проводят на основании значений, полученных для каждого компонента индекса с делением на количество обследованных поверхностей суммированием обоих значений: $ИГР - У = (ЗН + ЗК)/6$

Трактовку полученных данных проводили, ориентируясь на следующую шкалу:

- **0,0 – 1,2** – хороший уровень гигиенического статуса;
- **1,3 – 3,0** – удовлетворительный гигиенический статус;
- **3,1 – 6,0** – плохой гигиенический статус.

2.2.4. Оценка пародонтального статуса

2.2.4.1. Пародонтальный индекс PI (Periodontal Index, Russel, 1956)

Пародонтальный индекс Рассела дает возможность выявить и учесть наличие воспалительных изменений пародонта (явлений гингивита) и других симптомов патологии пародонта (Рисунок 7). По результатам исследования используют следующие оценки:

- 0 – нет воспалительных и других изменений;
- 1 – легкий гингивит, не распространяющийся на всю зону десны вокруг зуба;
- 2 – гингивит вокруг всего зуба, без повреждения прикрепленного эпителия (клинический карман не определяется);
- 6 – гингивит с образованием пародонтального кармана, но зуб устойчив, его функция сохранена;

8 – выраженные воспалительные изменения, сопровождающиеся подвижностью и/или смещением зуба из-за деструктивных процессов в тканях пародонта.

Состояние пародонта оценивали у каждого зуба. В сомнительных случаях ставили наивысшую оценку для учета наихудшего статуса.

Подсчет индекса PI проводили, суммируя полученные значения и деля их на число имеющихся зубов в зубных рядах и учтенных при заполнении формулы.

$$\text{Индекс PI} = \frac{\text{сумма оценок у каждого зуба}}{\text{число зубов}}$$

Тракуют полученные данные следующим образом:

- 0,1 – 1,0 – начальная (легкая) степень патологии пародонта;
- 1,5 – 4,0 – среднетяжелая степень патологии пародонта;
- 4,0 – 8,0 – тяжелая степень патологии пародонта.



Рисунок 7 – Гингивит и пародонтит легкой степени

2.2.4.2. Индекс РВІ по Мюллеман-Коуэллу (Muhlemann-Cowell, 1975)

Индекс РВІ по Мюллеман-Коуэллу позволяет оценить степень кровоточивости десневой борозды при зондировании или при давлении на зубной сосочек (Рисунок 8).

Была использована стандартная оценочная шкала:

- критерий 0 – если после исследования кровоточивость отсутствует;
- критерий 1 – кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 с;
- критерий 2 – кровоточивость возникает сразу после проведения исследования или в пределах 30 с;
- критерий 3 – кровоточивость отмечается при приёме пищи или чистке зубов.

Трактовка цифровых критериев индексной оценки:

- 0,1 – 1,0 – воспаление тканей пародонта легкой степени;
- 1,1 – 2,0 – воспаление тканей пародонта средней степени;
- 2,1 – 3,0 – воспаление тканей пародонта тяжелой степени.



Рисунок 8 – Кровоточивость десневой борозды

2.2.4.3. Индекс РМА в модификации Парма (С. Parma, 1960)

На основании индекса РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярного), была проведена оценка протяженности и степени гингивита. Подсчет индекса РМА в

модификации Parma проводился после оценки степени воспаления тканей десны в баллах по следующим критериям:

- 1 – воспаление десневого сосочка (критерий Р (папиллярный));
- 2 – воспаление края десны (критерий М (маргинальный));
- 3 – воспаление альвеолярной десны (критерий А (альвеолярный)).

Было использовано вычисление индекса РМА в процентах, применяя следующую формулу:

сумма баллов

Индекс РМА = ----- x 100%

3 x N зубов (3 - коэфф. усреднения)

Интерпретацию индекса проведена по общепринятой шкале:

- до 25% – гингивит легкой степени;
- 25 – 50% – гингивит средней степени;
- более 50% – гингивит тяжелой степени.

2.2.5. Сиалометрия по методу М.М. Пожарицкой

При наличии косвенных признаков гипофункции слюнных желез (пенистая слюна на спинке языка, отсутствие свободной слюны в полости рта при осмотре) и жалоб на сухость полости рта, пациентам с ВП была проведена сиалометрия по методу М.М. Пожарицкой. Это количественный метод, позволяющий оценить секреторную функцию слюнных желез за единицу времени. Известно, что в соответствии с рекомендацией Комиссии по стоматологическому здоровью, исследованиям и эпидемиологии (CORE) Международной федерации стоматологов (FDI, 1991), количество ротовой жидкости в большинстве случаев является довольно точным

показателем степени сухости полости рта. Метод сбора ротовой жидкости по М.М. Пожарицкой был выбран из-за простоты применения и отсутствием необходимости в специальном оборудовании (Рисунок 9). Перед определением скорости слюноотделения, пациентам подробно объясняли цель и методику процедуры сбора слюны. Слюну собирали через 1,5–2 ч после еды или утром, натощак (после ночного перерыва в приеме пищи). Для получения средних значений скорости слюноотделения проводили два измерения, примерно в одно и тоже время дня в разные дни. При трактовке результатов использовали данные М.М. Пожарицкой с соавт.(1996): в зависимости от показателя, полученного при сиалометрии, ксеростомия разделяется по степеням:

- легкая степень (начальные клинические проявления) – 2,4 - 3,4 мл. за 10 мин;
- средняя степень (выраженные клинические проявления) – 1,1 - 2,3 мл. за 10 мин;
- тяжелая степень – менее 1,1 мл. за 10 мин.

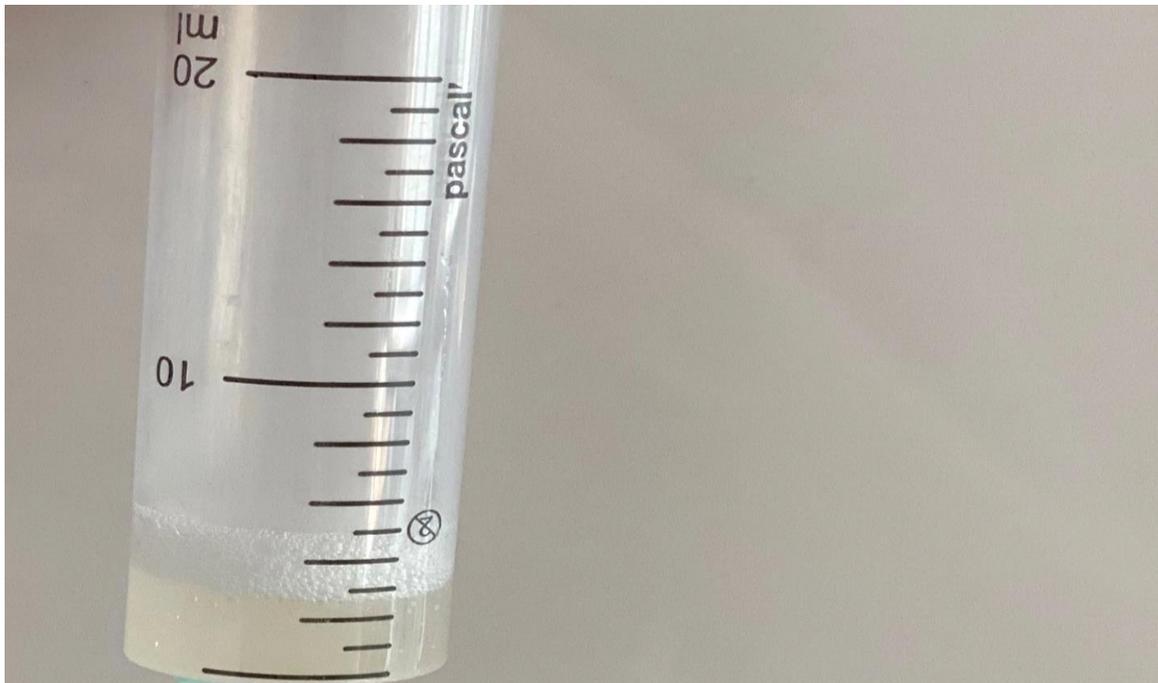


Рисунок 9 – Градуированная пробирка для сбора слюны методом сплевывания с ценой деления 0,1 мл

2.2.6. Определение значения pH смешанной слюны

Кислотность смешанной слюны в норме составляет 6,8 – 7,4 pH. Измерение значения pH смешанной слюны проводили утром натощак, используя специальные индикаторные полоски фирмы pHSCAN (Россия). Пациента просили собрать слюну в полости рта и далее помещали индикаторную полоску в полость рта на 2 секунды. Через 5 секунд оценивали результат: полоску подносили параллельно шкале, на расстоянии около 0,5 – 1 сантиметра над поверхностью и находили наиболее близкий цвет. Полученный результат интерпретировали, используя оценочную шкалу, которая представлена на Рисунке 10.

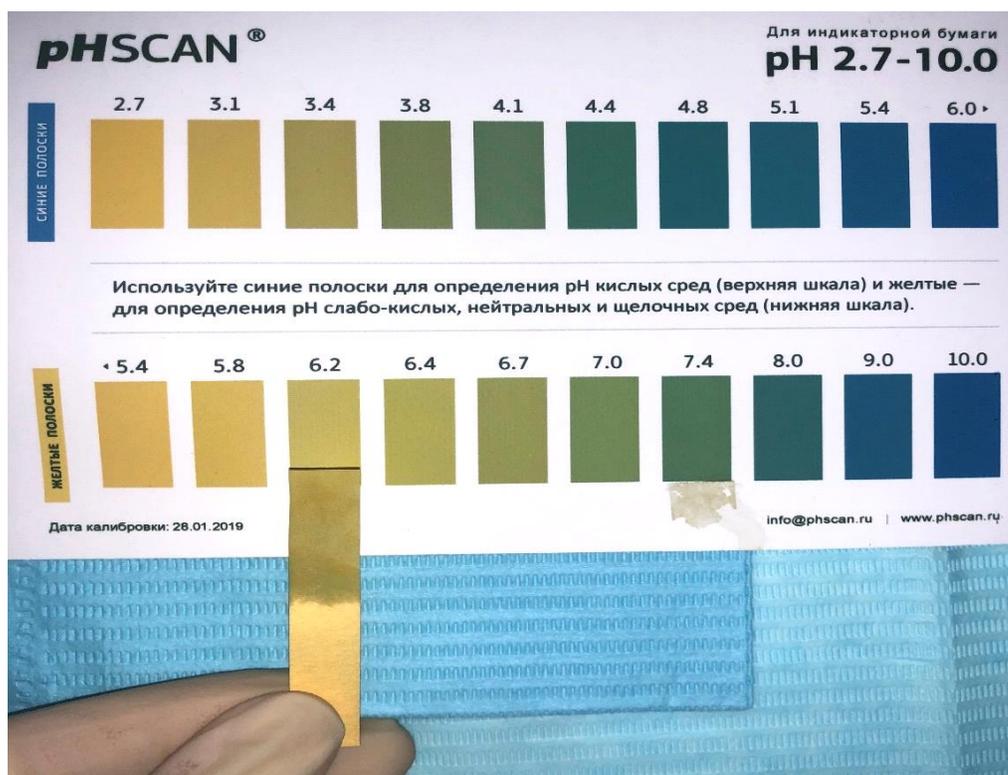


Рисунок 10 – Шкала для определения pH слюны

2.2.7. ПЦР-диагностика содержимого пародонтального кармана

В качестве биоматериала для молекулярно-генетических исследований использовали содержимое пародонтального кармана. Забор содержимого пародонтального кармана осуществляли с помощью стерильного адсорбента (эндодонтический штифт размером № 25), который затем помещали в пробирку типа «Эппендорф» с физиологическим раствором. Пробирки типа «Эппендорф» транспортировали в лабораторию в специальных термоконтейнерах при температуре 4 °С. Для выявления инфекционных агентов и определения геномной ДНК пациента (как нормировочного показателя) проводили экстракцию ДНК из биологического материала с помощью комплектов для экстракции ДНК «Проба-ГС» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) согласно прилагаемой инструкции. Метод основан на сорбции ДНК на носителе, отмывке примесей и последующей элюции нуклеиновых кислот с сорбента.

Для определения качественного и количественного соотношения пародонтопатогенных бактерий полости рта использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) «в реальном времени».

В работе были использованы наборы реагентов, состоящие из специфичных праймеров и специфичной флуоресцентно меченой разрушаемой пробы, к шести пародонтопатогенным агентам (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* (*Bacteroides forsythus*), *Treponema denticola*, *Candida albicans*). ПЦР и анализ результатов реакции проводили с помощью детектирующего амплификатора с программным обеспечением «ДТ-96». Использовали систему «Мультиидент-5» ООО НПФ «Генлаб», которая обладает достаточно высокой информативностью, позволяя одновременно выявлять ДНК пяти наиболее значимых пародонтопатогенных микроорганизмов в одной пробе. При этом система проста в исполнении, так как опирается на

традиционный ПЦР-анализ и последующую детекцию продуктов с помощью электрофореза в агарозном геле.

Клинически значимыми считались концентрации – 10^4 мл, более низкие значения соответствуют норме. С учетом этого, разработан положительный контрольный образец (К+). Яркость ампликонов в контрольном образце является ориентировочной и соответствует клиническому уровню ДНК возбудителя в пробе. В тех образцах, где уровень флуоресценции слабее контроля, можно говорить низкой концентрации. Там, где флуоресценция на уровне контрольной полосы – результат пограничный. Если яркость полосы ампликона заметно интенсивнее контроля, ответ должен быть положительным. Режимы проведения амплификации представлены на Рисунке 11.

Интерпретация результатов на основании полуколичественной оценки яркости ампликонов проводилась в виде плюсов.

+ – светимость ниже контрольной, т.е. возбудитель есть, но его концентрация находится в пределах нормы, лечить не нужно;

++ – светимость на уровне контрольной, возбудитель на грани нормы (норма – 10^4 ед/мл), лечение по обстоятельствам, в зависимости от выраженности симптоматики;

+++ – светимость заметно выше контрольной, но ниже максимальной – это выраженная патология, соответствует примерно 10^5 ед/мл, требуется терапия;

++++ – светимость очень сильная, это соответствует количеству возбудителя от 10^6 ед/мл и выше, требуется терапия.

Для определения соотношения патогенов в образцах, количество копий геном-эквивалентов бактерий каждого вида нормировалось относительно общей бактериальной массы, представленной в образце (детекция по консервативному участку гена 16S рРНК), а также относительно количества геномной ДНК человека (фрагмент гена рецептора гормона роста). Нормированные значения, соответствующие уровню представленности каждого микроорганизма, рассчитывали с помощью метода $\Delta\Delta Ct$.

Режимы проведения амплификации
Терцик («ДНК-технология»)
температура время циклы

	95° C	2 мин	1
Мультигер-3			
• <i>Вирус Эпштейн-Барра (ЭБВ)+</i>	95° C	30 сек	42
• <i>Цитомегаловирус (ЦМВ) +</i>	62/60° C	30 сек	
• <i>Вирус простого герпеса, тип 1,2</i>	72° C	40 сек	
	72° C	2 мин	1
	Режим - Матрица		
	95° C	2 мин	1
Мультикан-2			
• <i>Кандида альбиканс,</i>	95° C	40 сек	40
• <i>Кандида глабрата</i>	62° C	40 сек	
	72° C	50 сек	
	72° C	2 мин	1
	Режим - Матрица		

Рисунок 11 – Режимы проведения амплификации

2.2.8. Инструктаж по индивидуальной гигиене

Пациентам с диагнозом вульгарная пузырчатка рекомендовано чистить зубы 2 раза в день (утром и вечером). После каждого приема пищи рекомендовано ополаскивать полость рта водой или использовать гипоаллергенную пенку для полости рта.

Зубная щетка должна соответствовать следующим параметрам:

- Щетина должна быть из синтетического волокна;
- Щетина мягкой жесткости;
- Размер головки зубной щетки не должен превышать 2 см в длину;
- Ручка зубной щетки должна быть удобной формы.

Зубную щетку следует менять не реже, чем раз в 3 месяца.

Подбор зубной пасты проводили в зависимости от стадии основного заболевания и по аллергологическому анамнезу. Пациентам с диагнозом ВП рекомендовано исключить использование зубных паст, которые содержат мяту и ментол, SLS (лаурилсульфата натрия) и высокий индекс абразивности RDA. Предпочтительно использовать зубные пасты, содержащие полезные бактерии (лизаты бифидобактерий: *B.longum*, *B.bifidum*, *B.adolescentis*).

Рекомендовано использовать дополнительные средства гигиены полости рта, а именно:

- Послеоперационные зубные ершики с мягкой щетиной в период ремиссии основного заболевания;

Способ применения ершиков: ершик вводят в каждое межзубное пространство и производят чистку возвратно-поступательными движениями. Тончайшие щетинки ершиков легко проникают в самые труднодоступные места межзубных промежутков и адекватно вычищают. Использовать один раз в день.

- Монопучковую зубную щетку;

Пациентам, с диагнозом вульгарная пузырчатка в период обострения основного заболевания рекомендовано использовать только монопучковые зубные щетки, из-за выраженного болевого синдрома и для предупреждения травмирования десневой борозды.

- Гипоаллергенные пенки для полости рта;

Способ применения пенки: выдавить пенку в рот, 2-3 кратным нажатием на дозатор. Прополоскать рот в течение 15-20 секунд, затем сплюнуть. Пенка не требует смывания водой. Использовать после приема пищи в период обострения и в период клинической ремиссии основного заболевания

- Ополаскиватели для полости рта;

Способ применения ополаскивателя: для одного полоскания достаточно 20 мл средства, которое, как правило, дозируется с помощью колпачка на флаконе. Продолжительность процесса – 20 - 30 секунд. Глотать ополаскиватель ни в коем случае нельзя. Применять утром и вечером после чистки зубов. В период обострения основного заболевания использовать ополаскиватели с содержанием хлоргексидина 0,2% – 0,12%, а в период клинической ремиссии с содержанием хлоргексидина 0,09% – 0,05%.

Рекомендована атравматичная техника чистки зубов мягкой зубной щеткой круговыми движениями по технике Басса в течение 3-4-х минут по определенным правилам. Полость рта условно делится 4 квадранта: I - правая сторона верхней челюсти, II – левая сторона верхней челюсти, III – левая сторона нижней челюсти, IV – правая сторона нижней челюсти.

2.2.9. Статистическая обработка полученных результатов

Результаты клинических и микробиологических исследований заносили в таблицу MS Excel и сохраняли в формате csv. Для оценки результатов микробиологических исследований использовали десятичный логарифм количества

микроорганизмов (Lg). Полученную таблицу импортировали в виде датафрейма в среду RStudio для языка программирования для статистической обработки R (RStudio version 1.2.1335 2009-2019, RStudio Inc., Бостон, США). Были использованы следующие пакеты: tidyverse 1.3.0 (filter, group_by), stats 3.6.0 (shapiro.test), rstatix 0.6.0 (get_summary_stats, anova_test), graphics 3.6.0 (boxplot, hist, layout).

Нормальность распределения в группах оценивали с помощью визуального анализа гистограмм и критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk test). Было показано, что распределение значений переменных не во всех группах соответствовало нормальному. Для выявления влияния межгрупповых (пол) и внутригрупповых (фаза заболевания: обострение или ремиссия) факторов на изученные показатели в группах, использовали смешанную модель дисперсионного анализа. Был показано, что данный метод весьма устойчив к отклонению от нормальности и сферичности распределения значений в группах [106]. В случае нарушения сферичности в отдельных группах, была применена коррекция Гринхауса-Гейссера (Greenhouse-Geisser sphericity correction). Различия считали достоверными при $\alpha < 0.05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты анкетирования пациентов с вульгарной пузырчаткой

В результате проведенного анкетирования пациентов, которые находились на стационарном лечении в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) преобладала доля лиц с высшим образованием, которая в среднем составляла 70%. Для дифференцированного подхода к изучению контингента лиц, имеющих в анамнезе ВП, было выявлено, что у 20 пациентов (66,7 %) в анамнезе присутствуют психоэмоциональные профессиональные вредности и стресс.

При распределении пациентов по полу выявлено, что доля женщин (53%) преобладала над долей мужчин (47%) (Рисунок 12). Средний возраст пациента, имеющего в анамнезе вульгарную пузырчатку, составлял 50 ± 14 лет; 49 ± 17 лет и 51 ± 9 лет на долю женщин и мужчин соответственно. На долю лиц трудоспособного возраста пришлось 24 больных (80%).



Рисунок 12 – Распределение по полу

Более половины респондентов (86,7%) имеют низкую осведомленность о заболеваниях зубов, полости рта, челюстно-лицевой области и, как правило, источником информации являлся личный опыт пациента (66,7%), что является фактором для развития осложнений и усугубляет имеющиеся патологии в полости рта у данной категории лиц.

Вместе с тем респонденты отметили достаточным стоматологическое просвещение, проводимое стоматологами (63,3%), однако более половины пациентов (56,7%) рассматривают интернет-ресурсы, как наиболее эффективную форму просвещения.

Следует отметить, что 16 респондентов (53%) считают, что у них удовлетворительное состояние здоровья зубов, а 11 – (36,7%) неудовлетворительное.

Анализ ответов, пациентов, перенесшие ВП, позволил выявить частоту сопутствующей патологии. На первом месте — заболевания ЖКТ (37,5%), далее болезни опорно-двигательного аппарата и лор-патологии (17%). Также среди сопутствующих патологий было отмечено: болезни системы кровообращения, болезни аллергической этиологии, эндокринные заболевания и болезни мочеполовой системы.

Согласно международным рекомендациям, частота посещения стоматолога с профилактической целью должна быть не менее 2 раза в год, однако, пациенты с ВП посещают врача-стоматолога только по необходимости (80%). Вместе с тем 12 респондентов (40%) отмечают, что не придают значения важности индивидуальной гигиене полости рта и чистят зубы 1 раз в день менее 1 минуты. К стоматологу по поводу профессиональной гигиены полости рта обращается только треть больных (33%).

Было отмечено, что более половины респондентов (70%) пользуются ополаскивателями для полости рта только во время обострения ВП. Появление новых пузырей на слизистой полости рта 56,7% анкетированных связывают с травмой зубной

щеткой. Также треть респондентов (26,7%) отмечают раздражающее действие зубных паст, содержащих мяту и ментол.

У пациентов с диагнозом ВП очень часто наблюдаются эрозии в полости рта, что снижает качество жизни. Основными средствами для полости рта, которыми пользуются респонденты в период обострения: 0,05 раствор хлоргексидина (66,7%), гормональная мазь (27%), раствор фурацилина (20%).

Следует отметить, что в период клинической ремиссии более четверти пациентов не используют никаких дополнительных средств для гигиены полости рта. Также респонденты отмечают, что в связи с обострением у них появляется необходимость менять режим ухода за полостью рта, и 8 пациентов (27%) вообще отказываются от чистки зубов с целью снижения болевого синдрома (Рисунок 13).

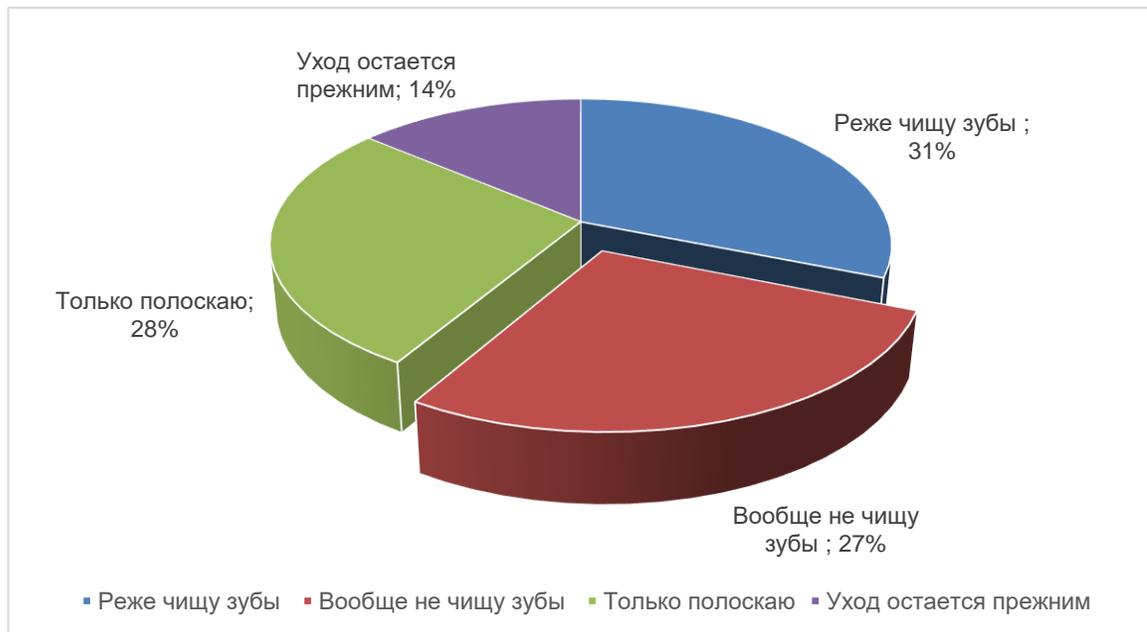


Рисунок 13 – Распределение ответов респондентов: «Изменяется ли режим ухода за полостью рта при обострении ВП?»

Таким образом, данные проведенного анкетирования свидетельствуют о низкой стоматологической грамотности больных вульгарной пузырчаткой, отсутствия у

пациентов данной группы мотивации и навыков по гигиеническому уходу за полостью рта.

3.2 Оценка нуждаемости пациентов с вульгарной пузырчаткой в профилактике и лечении заболеваний твердых тканей зубов

Среднее количество кариозных полостей (КПУ(К)) в начале исследования составляло 9.2 ± 4.2 и 8.2 ± 3.9 у мужчин и женщин соответственно ($p=0.518$). В фазе ремиссии данный показатель достоверно снижался, так как было проведено лечение кариеса ($p<0.001$) (Таблица 2,3,4,5; Рисунок 14). В обеих группах пациентам было поставлено в среднем по 5 пломб. Среднее количество удаленных зубов (КПУ(У)) в начале исследования составляло 2.7 ± 2.5 и 4.3 ± 5.5 у мужчин и женщин, соответственно ($p=0.323$). В фазе ремиссии количество удаленных зубов увеличилось в обеих группах ($p<0.001$), так как в ходе санации полости рта у некоторых были удалены зубы, не подлежащие сохранению.

Таблица 2 – Результаты дисперсионного анализа показателя КПУ(К)

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение p	Величина эффекта
Пол	1	28	0.415	0.525	0.014
Фаза заболевания	1	28	191.598	<0.001*	0.338
Взаимодействие факторов: Пол * фаза заболевания	1	28	0.054	0.819	<0.001

*- различия статистически достоверны

Таблица 3 – Результаты дисперсионного анализа показателя КПУ(П)

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение <i>p</i>	Величина эффекта
Пол	1	28	0.008	0.927	0.0002
Фаза заболевания	1	28	192.068	<0.001*	0.176
Взаимодействие факторов: Пол * фаза заболевания	1	28	0.263	0.612	0.00029

*- различия статистически достоверны

Таблица 4 – Результаты дисперсионного анализа показателя КПУ(У)

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение <i>p</i>	Величина эффекта
Пол	1	28	0.688	0.414	0.024
Фаза заболевания	1	28	12.921	0.001*	0.004
Взаимодействие факторов: Пол * фаза заболевания	1	28	3.457	0.074	0.0009

*- различия статистически достоверны

Таблица 5 – Средние величины компонентов индекса КПУ в группах исследования (M±σ)

Группа	Кариес		Пломбы		Удаленные зубы	
	Обостре ние	Ремисси я	Обостре ние	Ремисси я	Обостре ние	Ремисси я
Все пациенты	8.7±3.9	3.4±3.6 ($p^1 < 0.00$ 1*)	5.5±5.3	10.3±5.2 5 ($p^1 < 0.00$ 1*)	3.6±4.3	4.1±4.4 ($p^1 < 0.00$ 1*)
Мужчины	9.2±4.2	3.8±4.2 ($p^1 < 0.00$ 1*)	5.5±6.3	10.1±5.7 4 ($p^1 < 0.00$ 1*)	2.7±2.5	3.5±2.7 ($p^1 < 0.00$ 1*)
Женщины	8.25±3.8 6	3.0 ±3.16 ($p^1 < 0.00$ 1*)	5.5±4.5	10.5±4.9 7 ($p^1 < 0.00$ 1*)	4.3±5.5	4.6±5.5 ($p^1 < 0.00$ 1*)
p^2	0.518	0.565	0.856	1.0	0.323	0.52

¹ - достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

² - достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

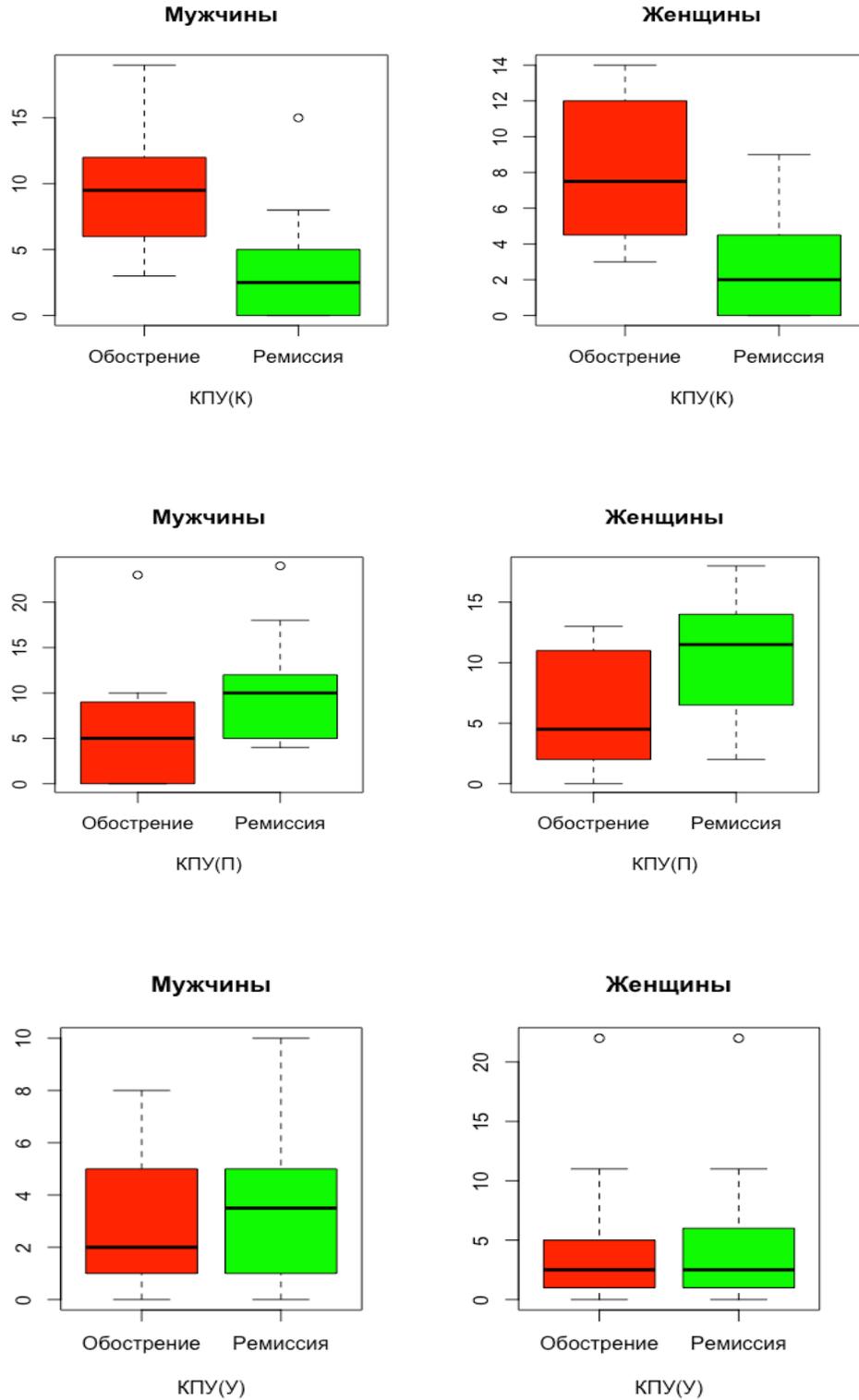


Рисунок 14 – Диаграммы изменения компонентов индекса КПУ в группах исследования

3.3 Оценка гигиенического и пародонтального статуса пациентов с вульгарной пузырчаткой в период обострения и в период клинической ремиссии

3.3.1 Гигиенические индексы

3.3.1.1 Индекс ОНІ-S

Средние значения индекса ОНІ-S в фазе ремиссии достоверно снижались после купирования обострения вульгарной пузырчатки ($p < 0.001$) (Таблица 6,7; Рисунок 15). У мужчин в среднем происходило снижение значения данного индекса на 1.52 балла ($p < 0.001$), у женщин – на 1.8 балла ($p < 0.001$). Не было выявлено различий в средних значениях данного индекса между женщинами и мужчинами в различные фазы заболевания ($p = 0,058$ и $p = 0,054$ в фазы обострения и ремиссии, соответственно).

Таблица 6 – Результаты дисперсионного анализа значений индекса ОНІ-S

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение <i>p</i>	Величина эффекта
Пол	1	28	0.015	0.902	0.0004
Фаза заболевания	1	28	128.823	<0.001*	0.55
Взаимодействие факторов: Пол x фаза заболевания	1	28	0.906	0.349	0.009

*- различия статистически достоверны

Таблица 7 – Влияние фазы заболевания (обострение, ремиссия) на средние значения индекса ОНІ-S в группах исследования ($M \pm \sigma$).

Группа	Значения индекса ОНІ-S, баллов		p ¹
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	2.45±0.779	1.40±0.648	<0.001*
Мужчины	4.55±0.944	3.03 ±.639	<0.001*
Женщины	4.72±0.754	2.92±0.69	<0.001*
p ²	0.054	0.058	

¹ - достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

² - достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

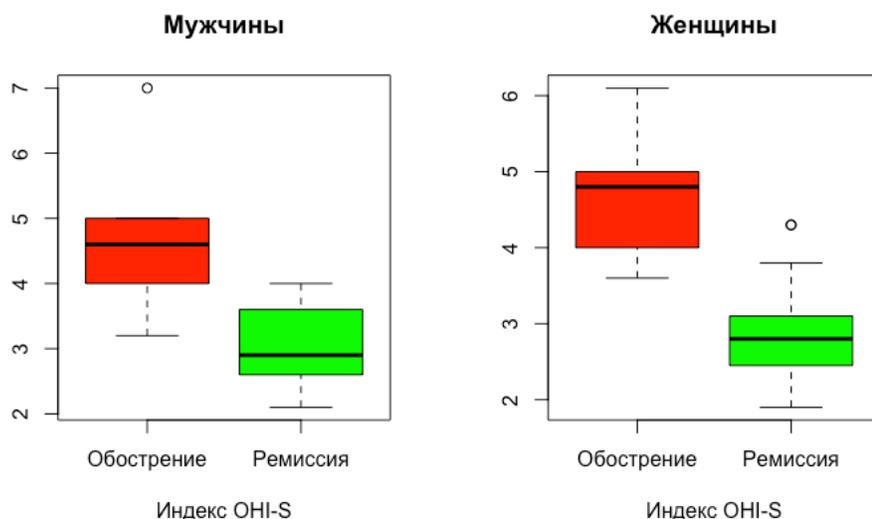


Рисунок 15 – Диаграмма значений индекса ОНІ-S в группах исследования

3.3.1.2 Индекс Силнесс-Лое

В целом значения индекса Силнесс-Лое в фазе ремиссии достоверно снижались после купирования обострения вульгарной пузырчатки ($p < 0.001$) (Таблица 8,9; Рисунок 16). У мужчин в среднем происходило снижение значения данного индекса на 1.03 балла ($p < 0.001$), у женщин – на 1.08 балла ($p < 0.001$). Не было выявлено различий в средних значениях данного индекса между женщинами и мужчинами в различные фазы заболевания ($p = 0,058$ и $p = 0,054$ в фазы ремиссии и обострения, соответственно).

Таблица 8 – Результаты дисперсионного анализа значений индекса Силнесс-Лое

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение p	Величина эффекта
Пол	1	28	2.759	0.108	0.086

Продолжение Таблицы 8 – Результаты дисперсионного анализа значений индекса Силнесс-Лое

Фаза заболевания	1	28	430.784	<0.001*	0.379
Взаимодействие факторов:	1	28	0.149	0.702	0.0002
Пол x фаза заболевания					

*- различия статистически достоверны

Таблица 9 – Средние значения индекса Силнесс-Лое в различные фазы заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования ($M \pm \sigma$).

Группа	Значения индекса Силнесс-Лое, баллов		p^1
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	4.64±0.837	2.97±0.658	<0.001*
Мужчины	2.22±0.692	1.19±0.583	<0.001*
Женщины	2.66±0.815	1.58±0.664	<0.001*
p^2	0.054	0.058	

¹- достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

²- достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

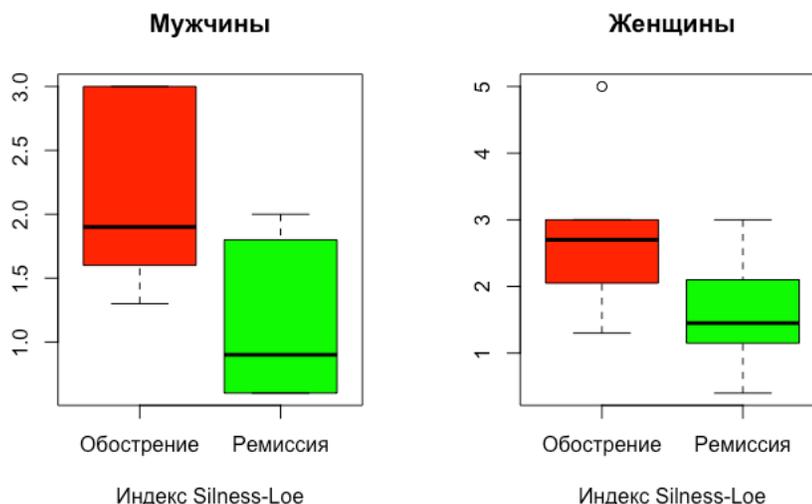


Рисунок 16 – Диаграмма значений индекса Силнесс-Лое в группах исследования

3.3.2 Пародонтальные индексы

3.3.2.1 Индекс Рассела (PI)

Средние значения индекса Рассела в фазе ремиссии достоверно снижались после купирования обострения вульгарной пузырчатки ($p < 0.001$) (Таблица 10,11; Рисунок 17). У мужчин в среднем происходило снижение показателей данного индекса на 1,7 балла ($p < 0.001$), у женщин – на 1.04 балла ($p < 0.001$). В то же время значения индекса PI достоверно не отличались между группами мужчин и женщин в одной фазе заболевания ($p = 0,148$ и $p = 0,127$ в фазах обострения и ремиссии, соответственно).

Таблица 10 – Результаты дисперсионного анализа значений индекса Рассела

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение p	Величина эффекта

Продолжение Таблицы 10 – Результаты дисперсионного анализа значений индекса Рассела

Пол	1	28	2.479	0.127	0.08
Фаза заболевания	1	28	146.985	<0.001*	0.22
Взаимодействие факторов: Пол x фаза заболевания	1	28	0.038	0.847	0.001

*- различия статистически достоверны

Таблица 11 – Средние значения индекса Рассела (PI) в различные фазы заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования (M±σ).

Группа	Значения индекса Рассела, баллов		p^1
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	4.38±1.05	3.32±1.06	<0.001*
Мужчины	4.08±1.25	3.01±1.24	<0.001*
Женщины	4.64±0.78	3.6±0.797	<0.001*
p^2	0.148	0.127	

¹- достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

²- достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

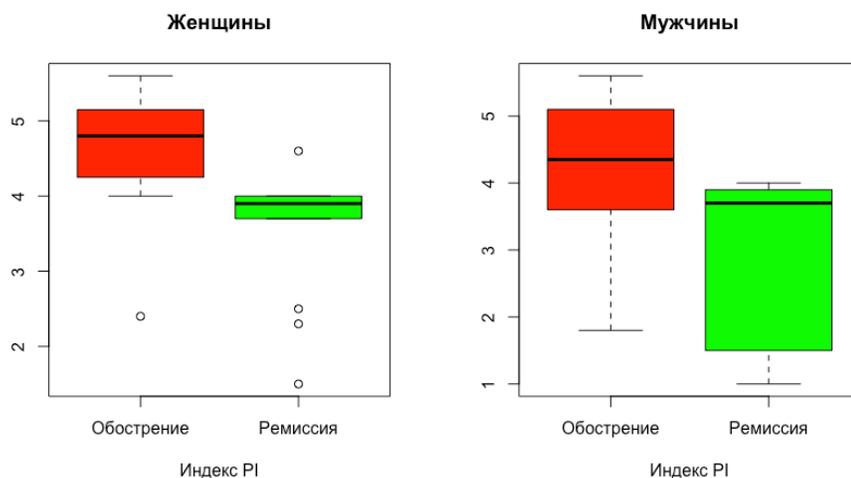


Рисунок 17 – Диаграмма значений индекса Рассела в группах исследования.

3.3.2.2 Индекс PMA

Средние значения индекса PMA в фазе ремиссии достоверно снижались после купирования обострения вульгарной пузырчатки ($p < 0.001$) (Таблица 12,13; Рисунок 18). У мужчин в среднем происходило снижение значения данного индекса на 17% ($p < 0.001$), у женщин – на 19% ($p < 0.001$). Кроме того, значения индекса PMA у мужчин в период ремиссии вульгарной пузырчатки были достоверно ниже таковых у женщин ($p = 0.029$), в то время как в фазу обострения достоверных отличий не было ($p = 0.056$).

Таблица 12 – Результаты дисперсионного анализа значений индекса PMA

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение p	Величина эффекта
Пол	1	28	4.666	0.039*	0.135

Продолжение Таблицы 12 – Результаты дисперсионного анализа значений индекса РМА

Фаза заболевания	1	28	353.950	<0.001*	0.441
Взаимодействие факторов:	1	28	0.777	0.386	0.002
Пол x фаза заболевания					

*- различия статистически достоверны

Таблица 13 – Средние значения индекса РМА в различные фазы заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования ($M \pm \sigma$).

Группа	Значения индекса РМА, %		p^1
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	63.2±12.7	45.2±9.05	<0.001*
Мужчины	58.5±15.8	41.4±11.4	<0.001*
Женщины	67.3±7.5	48.6±4.5	<0.001*
p^2	0.056	0.029*	

¹ - достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

² - достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

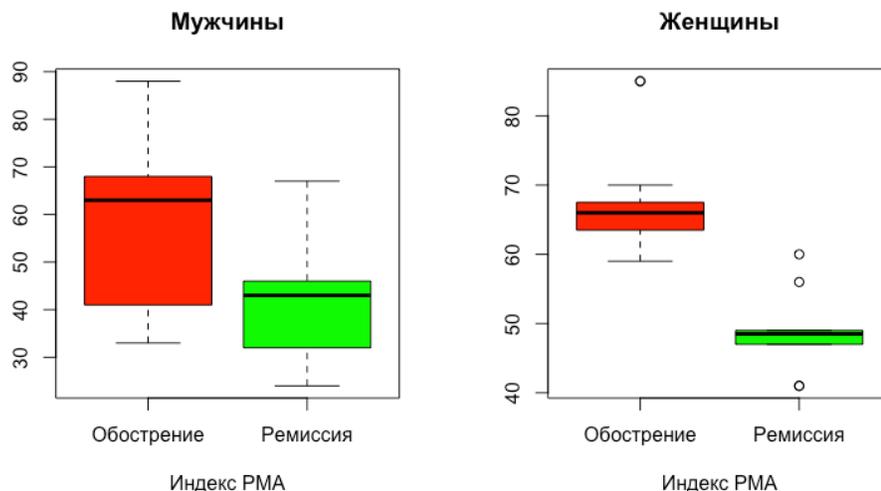


Рисунок 18 – Диаграмма значений индекса РМА в группах исследования

3.3.2.3 Индекс Мюллемана (РВИ)

Средние значения индекса Мюллемана (РВИ) в фазе ремиссии достоверно снижались после купирования обострения вульгарной пузырчатки ($p < 0.001$) (Таблица 14,15; Рисунок 19). У мужчин в среднем происходило снижение значений данного индекса на 0.85 балла ($p < 0.001$), у женщин – на 0.98 балла ($p < 0.001$). Не было выявлено различий в средних значениях данного индекса между женщинами и мужчинами в различные фазы заболевания ($p = 0,058$ и $p = 0,054$ в фазы ремиссии и обострения, соответственно).

Таблица 14 – Результаты дисперсионного анализа значений индекса Мюллемана (РВИ)

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение p	Величина эффекта
Пол	1	28	4.324	0.05	0.124

Продолжение Таблицы 14 – Результаты дисперсионного анализа значений индекса Мюллемана (РВІ)

Фаза заболевания	1	28	157.920	<0.001*	0.318
Взаимодействие факторов: Пол x фаза заболевания	1	28	0.199	0.659	0.0005

*- различия статистически достоверны

Таблица 15 – Средние значения индекса Мюллемана (РВІ) в различные фазы заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования ($M \pm \sigma$).

Группа	Значения индекса РВІ, баллов		p^1
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	2.34±0.738	1.46±0.659	<0.001*
Мужчины	2.06±0.899	1.21±0.743	<0.001*
Женщины	2.58±0.469	1.6± 0.508	<0.001*
p^2	0.054	0.058	

¹- достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

²- достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

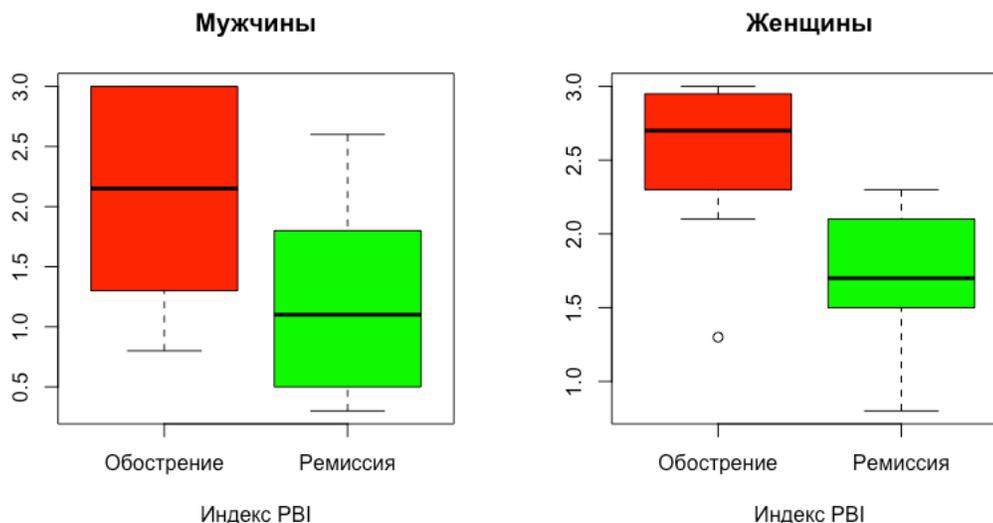


Рисунок 19 – Диаграмма значений индекса Мюллемана (РВІ) в группах исследования

3.4 Особенности слюноотделения у пациентов с вульгарной пузырчаткой в период обострения и в период клинической ремиссии

3.4.1 Скорость слюноотделения по методу М.М. Пожарицкой

Средние значения скорости слюноотделения в фазе ремиссии достоверно увеличивались после купирования обострения вульгарной пузырчатки ($p < 0.001$) (Таблица 16, 17; Рисунок 20). У мужчин в среднем происходило увеличение скорости слюноотделения на 0.7 мл/мин ($p < 0.001$), у женщин – на 0.72 мл/мин ($p < 0.001$). Не было выявлено различий в средних значениях данного параметра между женщинами и мужчинами в различные фазы заболевания ($p = 0,68$ и $p = 0,69$ в фазы обострения и ремиссии, соответственно).

Таблица 16 – Результаты дисперсионного анализа скорости слюноотделения

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение p	Величина эффекта
Пол	1	28	0.195	0.662	0.006
Фаза заболевания	1	28	83.450	<0.001*	0.281
Взаимодействие факторов: Пол * фаза заболевания	1	28	0.006	0.941	<0.001

*- различия статистически достоверны

Таблица 17 – Средние значения скорости слюноотделения по методу М.М.

Пожарицкой в различные фазы заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования ($M \pm \sigma$).

Группа	Скорость слюноотделения, мл/мин		p^1
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	1.26±0.626	1.97±0.531	<0.001*
Мужчины	1.31±0.679	2.01±0.454	<0.001*
Женщины	1.21±0.595	1.93±0.603	<0.001*
p^2	0.687	0.677	

¹- достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

²- достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

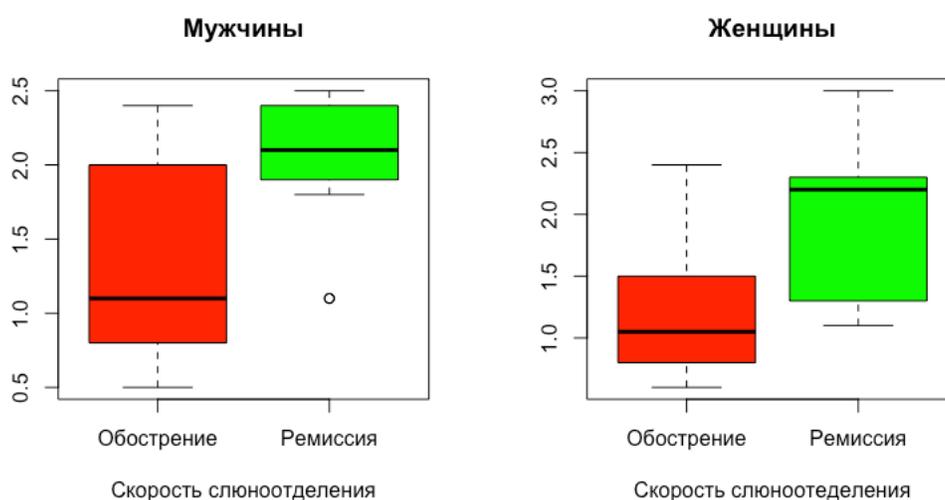


Рисунок 20 – Диаграмма показателей скорости слюноотделения в группах исследования.

3.5 Значение уровня рН смешанной слюны у пациентов с вульгарной пузырчаткой в период обострения и в период клинической ремиссии

Средние показатели рН слюны в фазе ремиссии достоверно увеличивались после купирования обострения вульгарной пузырчатки ($p < 0.001$) (Таблица 18,19; Рисунок 21). У мужчин в среднем происходило увеличение значения данного показателя на 0.92 ($p < 0.001$), у женщин – на 1.03 ($p < 0.001$). Не было выявлено различий в средних значениях данного параметра между женщинами и мужчинами в различные фазы заболевания ($p = 0,89$ и $p = 0,508$ в фазы обострения и ремиссии, соответственно).

Таблица 18 – Результаты дисперсионного анализа показателей рН слюны

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение p	Величина эффекта
Пол	1	28	0.219	0.644	0.007
Фаза заболевания	1	28	182.694	<0.001*	0.486
Взаимодействие факторов: Пол * фаза заболевания	1	28	0.660	0.423	0.003

*- различия статистически достоверны

Таблица 19 – Средние значения рН слюны в различные фазы заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования ($M \pm \sigma$).

Группа	Значения рН слюны, баллов		p^1
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	5.65±0.56	6.62±0.447	<0.001*
Мужчины	5.72±0.544	6.64±0.431	<0.001*
Женщины	5.58±0.594	6.61±0.475	<0.001*
p^2	0.508	0.89	

¹- достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

² - достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

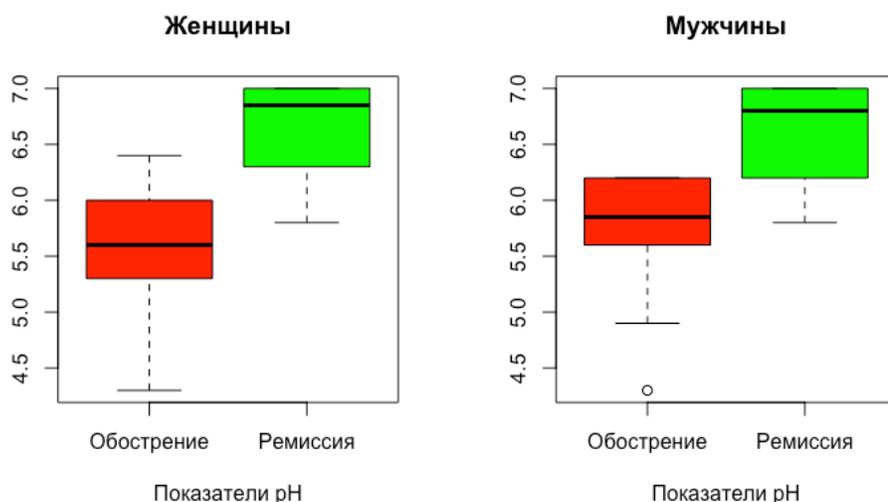


Рисунок 21 – Диаграмма показателей pH слюны в группах исследования

3.6 Особенности микрофлоры содержимого пародонтальных карманов у пациентов с вульгарной пузырчаткой в период обострения и в период клинической ремиссии

3.6.1 Бактерии

3.6.1.1 *P.intermedia*

Средние значения Lg *P.intermedia* в фазе обострения составляли 0.714 ± 1.82 и 1.06 ± 2.29 у мужчин и женщин, соответственно ($p=0.652$). Было отмечено достоверное увеличение данного показателя в фазе ремиссии у мужчин ($p=0.006$), в то время как у женщин достоверной разницы отмечено не было ($p=0.685$), несмотря на некоторую тенденцию к увеличению количества *P.intermedia* (Таблица 20,21; Рисунок 22).

Таблица 20 – Результаты дисперсионного анализа Lg *P.intermedia*

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение <i>p</i>	Величина эффекта
Пол	1	28	0.900	0.351	0.020
Фаза заболевания	1	28	6.46	0.017	0.075
Взаимодействие факторов: Пол * фаза заболевания	1	28	3.789	0.062	0.046

*- различия статистически достоверны

Таблица 21 – Средние значения Lg *P.intermedia* в различные фазы заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования (M±σ)

Группа	Lg <i>P.intermedia</i>		<i>p</i> ¹
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	0.9±2.06	2.17±2.79	<0.017
Мужчины	0.714±1.82	3.07±2.90	0.006*
Женщины	1.06±2.29	1.38±2.53	0.685
<i>p</i> ²	0.652	0.097	

¹- достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

² - достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

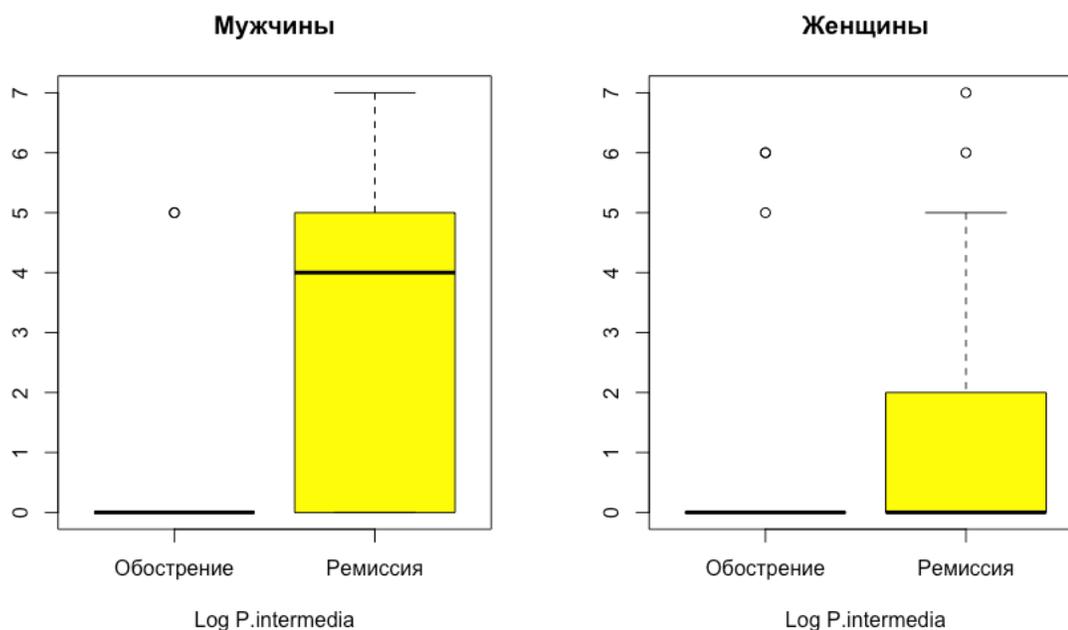


Рисунок 22 – Диаграмма количества *P.intermedia* выделенных из образцов пациентов в фазы обострения и ремиссии вульгарной пузырчатки

3.6.1.2 *T.denticola*

Средние значения Lg *T.denticola* в фазе обострения составляли 1.43 ± 1.99 и 1 ± 1.79 у мужчин и женщин, соответственно ($p=0.539$). Данный показатель достоверно не менялся после достижения ремиссии, несмотря на некоторую тенденцию к увеличению количества *T.denticola* и мужчин, и у женщин (Таблица 22,23; Рисунок 23).

Таблица 22 – Результаты дисперсионного анализа Lg *T.denticola*

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение <i>p</i>	Величина эффекта
Пол	1	28	1.282	0.267	0.027
Фаза заболевания	1	28	3.785	0.062	0.050
Взаимодействие факторов: Пол * фаза заболевания	1	28	0.290	0.594	0.004

*- различия статистически достоверны

Таблица 23 – Средние значения Lg *T.denticola* в различные фазы заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования ($M \pm \sigma$)

Группа	Lg <i>T.denticola</i>		<i>p</i> ¹
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	1.2±1.86	2.13±2.37	0.062
Мужчины	1.43±1.99	2.64±2.44	-
Женщины	1±1.79	1.69±2.30	-
<i>p</i> ²	0.539	0.279	

¹- достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

²- достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

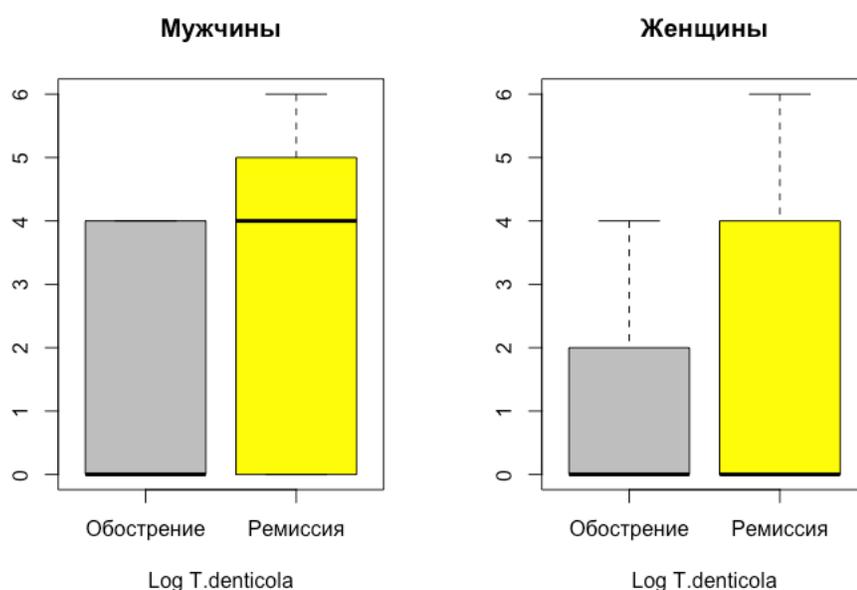


Рисунок 23 – Диаграмма количества *T.denticola* выделенных из образцов пациентов в фазы обострения и ремиссии вульгарной пузырчатки

3.6.1.3 *T.forsythensis*

Средние значения Lg *T. forsythensis* в фазе обострения составляли 2.7 ± 2.9 и $2.2 \pm 2.$ у мужчин и женщин, соответственно ($p=0.614$). Данный показатель достоверно увеличивался в период ремиссии у мужчин ($p=0.045$), в то время как у женщин различия не были достоверны, несмотря на некоторую тенденцию к увеличению количества *T. forsythensis* в период ремиссии ($p=0.264$) (Таблица 24,25; Рисунок 24).

Таблица 24 – Результаты дисперсионного анализа Lg *T. forsythensis*

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение <i>p</i>	Величина эффекта
Пол	1	28	2.170	0.152	0.038
Фаза заболевания	1	28	5.646	0.025*	0.090
Взаимодействие факторов: Пол * фаза заболевания	1	28	0.548	0.465	0.009

*- различия статистически достоверны

Таблица 25 – Средние значения Lg *T. forsythensis* в различные фазы заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования ($M \pm \sigma$)

Группа	Lg <i>T. forsythensis</i>		p^1
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	2.4±2.8	4.0±2.6	0.025*
Мужчины	2.7±2.9	4.9±2.2	0.045*
Женщины	2.2±2.7	3.3±2.8	0.264
p^2	0.614	0.108	

¹ - достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

² - достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

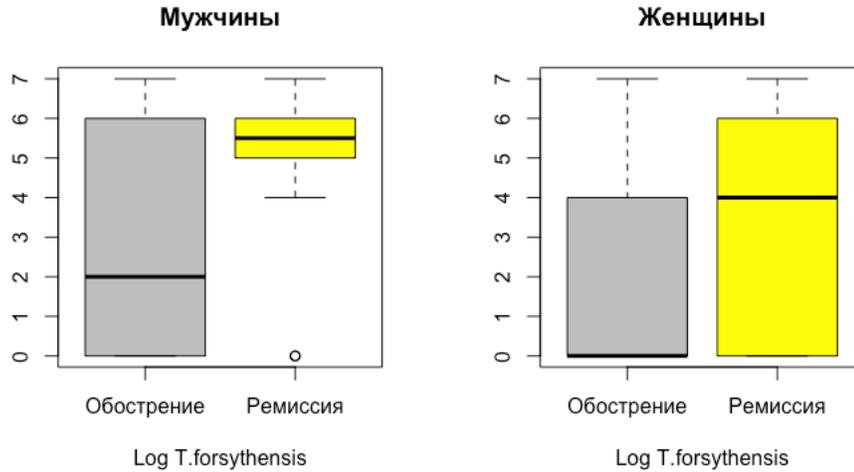


Рисунок 24 – Диаграмма количества *T. forsythensis* выделенных из образцов пациентов в фазы обострения и ремиссии вульгарной пузырчатки

3.6.1.4 *A. actinomycetemcomitans*

Средние значения Lg *A. actinomycetemcomitans* в фазе обострения составляли 0.9 ± 1.9 и 1.4 ± 2.1 у мужчин и женщин, соответственно ($p=0.548$). Данный показатель достоверно увеличивался в период ремиссии у мужчин ($p=0.012$), а у женщин различия не были достоверны, несмотря на некоторую тенденцию к увеличению количества *A. actinomycetemcomitans* ($p=0.869$) (Таблица 26,27; Рисунок 25).

Таблица 26 – Результаты дисперсионного анализа Lg *A. actinomycetemcomitans*

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение <i>p</i>	Величина эффекта
Пол	1	28	0.643	0.429	0.014

Продолжение Таблицы 26 – Результаты дисперсионного анализа Lg *A.actinomycetemcomitans*

Фаза заболевания	1	28	4.489	0.043*	0.058
Взаимодействие факторов: Пол * фаза заболевания	1	28	3.525	0.071	0.046

*- различия статистически достоверны

Таблица 27 – Средние значения Lg *A.actinomycetemcomitans* в различные фазы заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования ($M \pm \sigma$)

Группа	Lg <i>A.actinomycetemcomitans</i>		p^1
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	1.2±1.9	2.2±2.6	0.043*
Мужчины	0.9±1.9	3.0±2.7	0.012*
Женщины	1.4±2.1	1.5±2.3	0.869
p^2	0.548	0.117	

¹- достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

²- достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

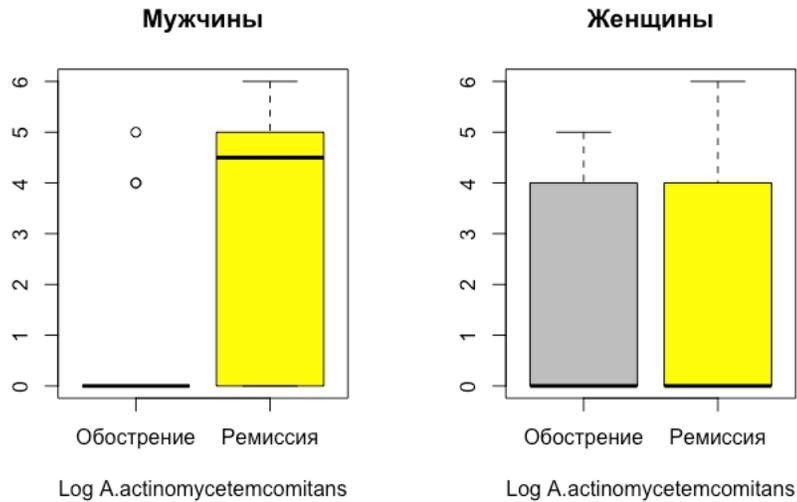


Рисунок 25 – Диаграмма количества *A.actinomycetemcomitans* выделенных из образцов пациентов в фазы обострения и ремиссии вульгарной пузырчатки

3.6.1.5 *P.gingivalis*

Средние значения Lg *P.gingivalis* в фазе обострения составляли 1.1 ± 2.3 и 0.4 ± 1.5 у мужчин и женщин, соответственно ($p=0.284$). Данный показатель достоверно увеличивался в период ремиссии у женщин ($p=0.029$), а у мужчин различия не были достоверны, несмотря на тенденцию к увеличению количества *P.gingivalis* ($p=0.344$) (Таблица 28,29; Рисунок 26).

Таблица 28 – Результаты дисперсионного анализа Lg *P.gingivalis*

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение <i>p</i>	Величина эффекта
Пол	1	28	0.056	0.815	0.0008
Фаза заболевания	1	28	5.486	0.027*	0.101

Продолжение Таблицы 28 – Результаты дисперсионного анализа Lg *P.gingivalis*

Взаимодействие факторов: Пол * фаза заболевания	1	28	0.738	0.398	0.015
--	---	----	-------	-------	-------

*- различия статистически достоверны

Таблица 29 – Средние значения Lg *P.gingivalis* в различные фазы заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования ($M \pm \sigma$)

Группа	Lg <i>P.gingivalis</i>		p^1
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	0.7±1.9	2.5±3.1	0.027*
Мужчины	1.1±2.3	2.2±3.1	0.344
Женщины	0.4±1.5	2.7±3.2	0.029*
p^2	0.284	0.685	

¹- достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

²- достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

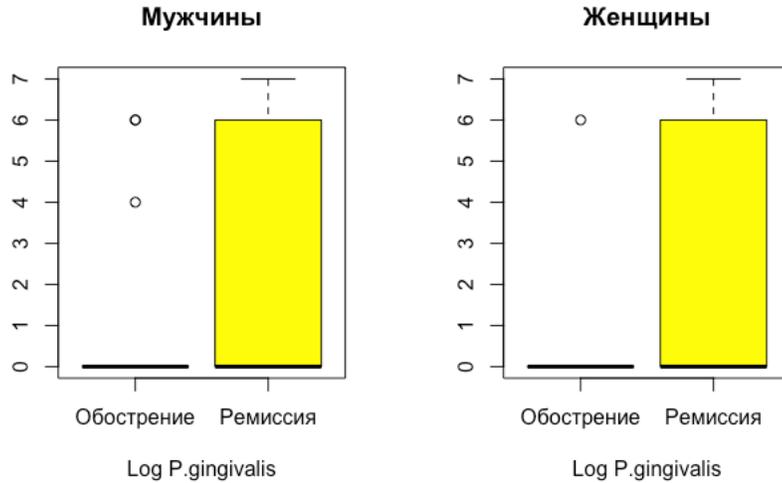


Рисунок 26 – Диаграмма количества *P.gingivalis* выделенных из образцов пациентов в фазы обострения и ремиссии вульгарной пузырчатки

3.6.2 Вирусы

3.6.2.1 Вирус Эпштейна-Барр

Средние значения Lg вируса Эпштейна-Барр в фазе обострения составляли 2.8 ± 3.2 и 4.4 ± 3.2 у мужчин и женщин, соответственно ($p=0.203$). Была отмечена тенденция к снижению количества данного вируса после достижения ремиссии и у мужчин, и у женщин, однако, различия были статистически значимы только у женщин ($p=0.004$) (Таблица 30,31; Рисунок 27).

Таблица 30 – Результаты дисперсионного анализа Lg вируса Эпштейна-Барр

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение p	Величина эффекта
Пол	1	28	0.205	0.655	0.005

Продолжение Таблицы 30 – Результаты дисперсионного анализа Lg вируса
Эпштейна-Барр

Фаза заболевания	1	28	8.424	0.007 *	0.098
Взаимодействие факторов: Пол * фаза заболевания	1	28	3.460	0.073	0.043

*- различия статистически достоверны

Таблица 31 – Средние значения Lg вируса Эпштейна-Барр в различные фазы
заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования ($M \pm \sigma$)

Группа	Lg вируса Эпштейна-Барр		p^1
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	3.7±3.2	1.8±2.4	0.007*
Мужчины	2.8±3.2	2.2±2.4	0.478
Женщины	4.4±3.2	1.4±2.3	0.004*
p^2	0.203	0.377	

¹ - достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

² - достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

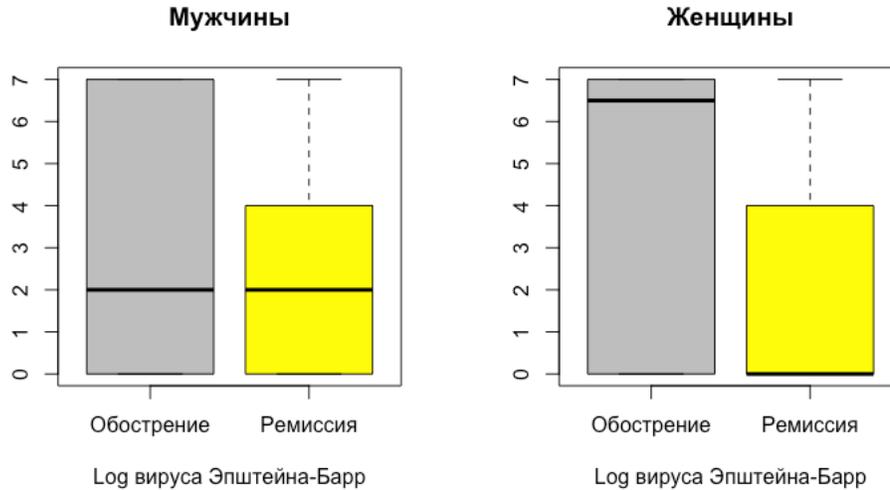


Рисунок 27 – Диаграмма количества вируса Эпштейна-Барр выделенных из образцов пациентов в фазы обострения и ремиссии вульгарной пузырчатки

3.6.2.2 Цитомегаловирус

ДНК цитомегаловируса было обнаружено только у одного пациента, и количество данного вируса было одинаковым независимо от фазы течения вульгарной пузырчатки.

3.6.2.3 Вирус простого герпеса человека (ВПГ)

Средние значения Lg ВПГ достоверно не отличались ни между фазами ремиссии и обострения, ни между пациентами различных полов (Таблица 32,33; Рисунок 28).

Таблица 32 – Результаты дисперсионного анализа Lg ВПГ

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение <i>p</i>	Величина эффекта

Продолжение Таблицы 32 – Результаты дисперсионного анализа Lg ВПГ

Пол	1	28	0.608	0.442	0.011
Фаза заболевания	1	28	0.938	0.341	0.017
Взаимодействие факторов: Пол * фаза заболевания	1	28	0.737	0.398	0.013

Таблица 33 – Средние значения Lg вируса ВПГ в различные фазы заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования ($M \pm \sigma$)

Группа	Lg ВПЧ		p^1
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	2.1±2.5	1.4±2.4	0.341
Мужчины	2.1±2.6	2.0±2.8	-
Женщины	2.2±2.6	0.9±2.1	-
p^2	-	-	

¹ - достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

² - достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

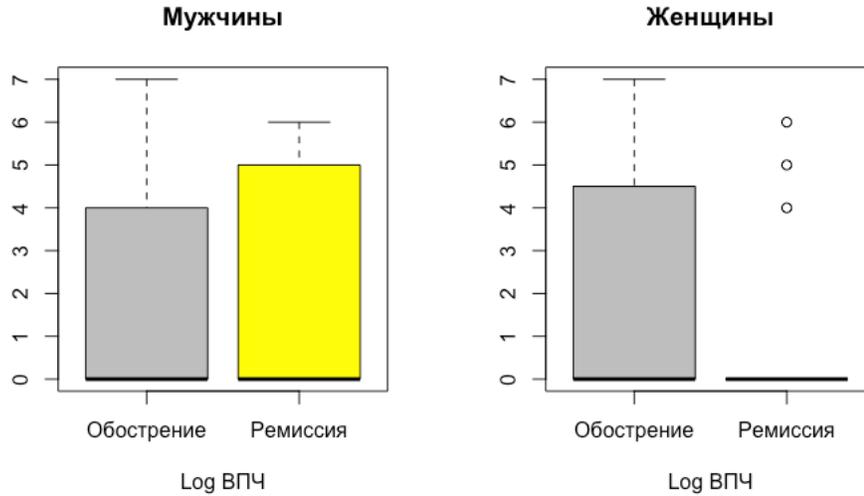


Рисунок 28 – Диаграмма количества ВПГ выделенных из образцов пациентов в фазы обострения и ремиссии вульгарной пузырчатки

3.6.3 Дрожжеподобные грибы

3.6.3.1 *Candida albicans*

Средние значения Lg *C.albicans* в фазе обострения составляли у женщин 1.0 ± 2.2 , в то время как у мужчин ДНК данного дрожжеподобного грибка обнаружено не было ($p=0.095$). Была отмечена тенденция к увеличению количества *C.albicans* после достижения ремиссии и у мужчин, и у женщин, однако, различия были статистически значимы только у мужчин ($p=0.009$) (Таблица 34,35; Рисунок 29).

Таблица 34 – Результаты дисперсионного анализа Lg *C.albicans*

Фактор	Dfn	Dfd	F-критерий	Значение p	Величина эффекта
Пол	1	28	1.891	0.180	0.030

Продолжение Таблицы 34 – Результаты дисперсионного анализа Lg *C.albicans*

Фаза заболевания	1	28	8.452	0.007*	0.140
Взаимодействие факторов: Пол * фаза заболевания	1	28	0.127	0.724	0.002

*- различия статистически достоверны

Таблица 35 – Средние значения Lg *C.albicans* фазы заболевания (обострение, ремиссия) в группах исследования (M±σ)

Группа	Lg вируса <i>C.albicans</i>		p^1
	Обострение	Ремиссия	
Все пациенты	0.53±1.6	2.3±2.8	0.007*
Мужчины	0	2.0±2.5	0.009*
Женщины	1.0±2.2	2.6±3.1	0.136
p^2	0.095	0.589	

¹ - достоверность отличий между фазами процесса (обострение; ремиссия)

² - достоверность отличий между мужчинами и женщинами в данной фазе

*- различия статистически достоверны

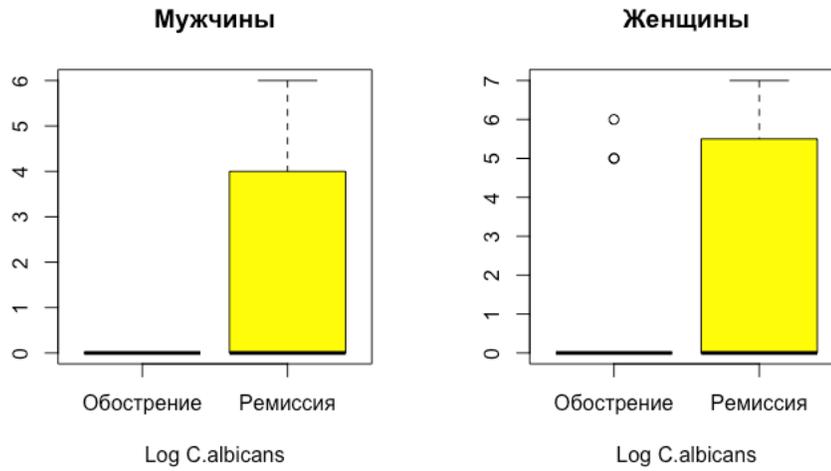


Рисунок 29 – Диаграмма количества *C.albicans* выделенных из образцов пациентов в фазы обострения и ремиссии вульгарной пузырчатки

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Слизистая полости рта – важная область клинических проявлений вульгарной пузырчатки. На неизмененных слизистых оболочках появляются буллезные образования с серозным содержимым, которые располагаются на любом участке. Буллы быстро вскрываются, образуя мокнущие эрозии, которые вызывают ограничение открывания рта и нестерпимую боль [20, 152]. Данные поражения проявляются в самом начале заболевания и имеют важное диагностическое значение. Поражения слизистой полости рта являются частым и порой единственным проявлением данного патологического процесса, и влияют не только на здоровье пациента, но и на его психоэмоциональный статус.

По результатам проведенного анкетирования 16 респондентов (53%) считают, что у них удовлетворительная гигиена полости рта, однако только треть пациентов (33%) обращаются к стоматологу по поводу профессиональной гигиены полости рта. В связи с обострением треть больных (27%) отметили, что у них меняется режим ухода за полостью рта, и они в этот период отказываются от чистки зубов с целью снижения болевого синдрома. Следует отметить, что треть респондентов (26,7%) также предъявляли жалобы на раздражающее действие зубных паст, содержащих мяту и ментол, и отмечали появление новых пузырей на травму от зубной щетки. Таким образом, как показал анализ результатов по данным анкетирования, факторами риска возникновения и ухудшения стоматологических заболеваний у пациентов с ВП являются плохой уровень гигиены полости рта, отсутствие мотивации к профилактике стоматологических заболеваний, неиспользование дополнительных средств индивидуальной гигиены. Данные анкетирования продемонстрировали низкий уровень стоматологической грамотности у пациентов с ВП.

В настоящее время больных вульгарной пузырчаткой лечат системными кортикостероидами. Клиническое улучшение при терапии кортикостероидами наблюдается уже через несколько дней. В зависимости от обширности и тяжести

поражения кожи и слизистых оболочек ротовой полости продолжительность лечения может быть разной. В среднем, прекращение образования пузырей происходит через 2-3 недели, а полное заживление — через 3-8 недель от начала приема кортикостероидов [48, 52, 104]. Заживление эрозий и язв полости рта, как правило, занимает больше времени, по сравнению с поражениями кожи. Течение заболевания осложняется присоединением инфекции, из-за неудовлетворительной гигиены полости рта и интенсивного кариозного процесса [16, 126]. В результате проведенного исследования у пациентов с диагнозом ВП выявлен высокий уровень интенсивности кариеса по ВОЗ. Среднее количество кариозных полостей (КПУ(К)) в начале исследования составляло $9,2 \pm 4,2$ и $8,2 \pm 3,9$ у мужчин и женщин соответственно ($p=0,518$), что может быть связано с низким уровнем гигиены полости рта, отмеченным у обследованных. В фазе ремиссии данный показатель достоверно снижался, так как было проведено лечение кариеса ($p<0,001$). При оценке уровня гигиены полости рта у пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка отмечали наличие большого количества мягких и твердых зубных отложений. Средние значения индекса ОНI-S и Силнесс-Лое в фазе ремиссии достоверно снижались после купирования обострения вульгарной пузырчатки ($p<0,001$).

В ряде научных работ было показано, что заболевания пародонта у больных ВП возникают чаще и протекают хуже, нежели у здоровых людей или у людей с неповрежденной поверхностью слизистой оболочки полости рта [24, 32, 168]. Так, в исследовании Акман и соавт. изучали состояние тканей пародонта у 20 пациентов с ВП при поражении ротовой полости. Пародонтальный статус оценивался в соответствии с индексом нуждаемости лечения заболеваний пародонта CPITN (the Community Periodontal Index of Treatment Needs) [51]. По результатам работы было выявлено, что состояние пародонта у больных ВП значительно хуже по сравнению с контрольной здоровой группой: получены более высокие значения индекса CPITN ($p<0,001$) и большее число кариозных зубов ($p = 0,007$). Кроме того, авторы установили,

что ВП может способствовать развитию и прогрессированию пародонтита [24]. В представленном исследовании получены данные о том, что при оценке пародонтальных индексов у пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка, средние значения индекса Рассела, РМА, Мюллемана (РВІ) в фазе ремиссии достоверно снижались после купирования обострения основного заболевания ($p < 0,001$). Не было выявлено различий в средних значениях данных индексов между женщинами и мужчинами в различные фазы заболевания.

В научной литературе представлен целый ряд исследований, направленных на изучение причин сухости полости рта (ксеростомии). К основным факторам, способствующим ксеростомии относят заболевания желудочно-кишечного тракта, прием лекарственных препаратов (антигистаминных, иммуносупрессивных), системные заболевания, болезни соединительной ткани, аутоиммунные состояния, патологии эндокринной системы, неврологические нарушения (болезнь Паркинсона), острые инфекционные заболевания (дизентерия, вирусный гепатит) [64]. Психогенные нарушения (депрессия, стрессовые ситуации), пониженное жевание, климактерический период у женщин, ксеростомия вследствие кандидоза или гальванического синдрома – являются причиной так называемой «ложной ксеростомии», т.е. не связанной с патологическими изменениями структуры слюнных желез [1]. Тем не менее ложная ксеростомия также приводит к росту объема микробной биопленки, ее быстрому созреванию, что сопряжено с наличием анаэробов, и прогрессированием воспалительных заболеваний пародонта. В данной работе впервые выявлена частота встречаемости ложной ксеростомии у пациентов с ВП. По результатам клинического исследования было выявлено, что средние значения скорости слюноотделения в фазе ремиссии достоверно увеличивались после купирования обострения вульгарной пузырчатки ($p < 0,001$). Не было выявлено различий в средних значениях между женщинами и мужчинами в различные фазы заболевания ($p = 0,68$ и $p = 0,69$ в фазы обострения и ремиссии, соответственно).

Исследование Takahashi et al. [164, 165] о влиянии pH на рост микроорганизмов показало, что *P. gingivalis* растет при pH 6,5-7,0, *P. intermedia* растет при pH 5,0-7,0. Доказана роль микроорганизмов: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia* в развитии воспалительного процесса в тканях пародонта [65, 161]. Также в своем исследовании Sharmila B. и соавторы отметили, что существует взаимосвязь между значением pH слюны и заболеваниями пародонта по сравнению со здоровыми группами. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом pH слюны был более кислым, чем в группе контроля ($P = 0,001$) [156]. По результатам проведенного клинического исследования средние показатели pH смешанной слюны в период обострения были $5,65 \pm 0,56$, что соответствует кислой среде. Также было выявлено, что средние показатели pH слюны у пациентов с ВП в фазе ремиссии достоверно увеличивались после купирования обострения вульгарной пузырчатки ($p < 0.001$). У мужчин в среднем происходило увеличение значения данного показателя на 0.92 ($p < 0.001$), у женщин – на 1.03 ($p < 0.001$).

Известно, что заболевания пародонта преимущественно связаны с грамотрицательными анаэробными микроорганизмами и их колонизация в пародонтальном кармане провоцирует деструктивные процессы в пародонте [15,92, 106]. ПЦР-диагностика позволяет достаточно точно оценить состав микрофлоры ротовой полости и является актуальным направлением в современной стоматологии [6]. Нуваринен К et al. определяли относительное содержание *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythensis* и *T. denticola* в образцах слюны пациентов с пародонтитом в сравнении с контрольной группой относительно здоровых индивидов [82]. Зориной О.А. впервые разработаны комплекс тест-систем и методика использования ПЦР «в реальном времени» для диагностики воспалительных заболеваний пародонта [8]. По результатам ПЦР-диагностики представленного исследования, у пациентов средние значения $Lg P.intermedia$ в фазе

обострения составляли $0,714 \pm 1,82$ и $1,06 \pm 2,29$ у мужчин и женщин, соответственно ($p=0,652$). При этом было отмечено достоверное увеличение данного показателя в фазе ремиссии у мужчин ($p=0,006$), в то время как у женщин достоверной разницы отмечено не было ($p=0,685$). Средние значения Lg *T.denticola* в фазе обострения составляли $1,43 \pm 1,99$ и $1 \pm 1,79$ у мужчин и женщин, соответственно ($p=0,539$). Средние значения Lg *T. forsythensis* в фазе обострения составляли $2,7 \pm 2,9$ и $2,2 \pm 2$ у мужчин и женщин, соответственно ($p=0,614$). Средние значения Lg *A.actinomycetemcomitans* в фазе обострения составляли $0,9 \pm 1,9$ и $1,4 \pm 2,1$ у мужчин и женщин, соответственно ($p=0,548$). Средние значения Lg *P.gingivalis* в фазе обострения составляли $1,1 \pm 2,3$ и $0,4 \pm 1,5$ у мужчин и женщин, соответственно ($p=0,284$). В период клинической ремиссии было получено достоверное увеличение среднего значения Lg бактерий: *P.intermedia*, *T. forsythensis*, *A.actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis* ($p < 0,001$). Вероятно, более низкие средние значения Lg бактерий в период обострения связаны с интенсивной антисептической обработкой полости рта, а именно частыми полосканиями полости рта раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%.

Средние значения Lg ВПГ достоверно не отличались ни между фазами ремиссии и обострения, ни между пациентами различных полов. Вероятно, различия не были статистически достоверны вследствие достаточного большого разброса по количеству ДНК данного вируса в образцах разных пациентов.

Средние значения Lg *C.albicans* в фазе обострения составляли у женщин $1,0 \pm 2,2$, в то время как у мужчин ДНК данного дрожжеподобного грибка обнаружено не было ($p=0,095$). Была отмечена тенденция к увеличению количества *C.albicans* после достижения ремиссии и у мужчин, и у женщин, однако, различия были статистически значимы только у мужчин ($p=0,009$). Тем не менее эти данные не позволяют сделать вывод о частоте кандидоза у пациентов с вульгарной пузырчаткой, так как *C.albicans* является представителем нормальной микрофлоры полости рта.

Вульгарная пузырчатка — тяжелое аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек. В 90% случаев данного заболевания поражается ротовая полость [132]. Эрозии и язвы полости рта легко повреждаются и кровоточат, а потому длительно не заживают. Больные страдают от боли, жжения и общего дискомфорта, что ухудшает их качество жизни. Поражение полости рта в течение 2-6 месяцев может являться единственным симптомом, пока не присоединится поражение кожи [118]. Высокая распространённость пародонтопатогенов, длительный прием системных глюкокортикостероидов, невозможность проведения гигиенических мероприятий полости рта, а также ложная ксеростомия и кислое значение рН полости рта определяют прогрессирование заболеваний пародонта у пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка [107, 117]. Следует отметить, что привлечение врача-стоматолога к диагностике и лечению пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка является абсолютно обоснованным, поскольку практически все впервые обратившиеся больные сначала предъявляли жалобы на появление пузырей и эрозий в полости рта и на губах. Мультидисциплинарный подход с сотрудничеством стоматологов и дерматологов позволит улучшить раннюю диагностику заболевания, обеспечить своевременно начатое лечение и избежать серьезных осложнений. Врачи всех специальностей должны повышать информированность пациентов о состоянии здоровья зубов, дёсен и пародонта при ВП и освещать вопросы профилактики данных стоматологических патологий, также должны информировать пациента об обязательной санации полости рта в период ремиссии, так как в этот период отсутствуют признаки воспаления полости рта, отсутствует антисептическая обработка полости рта, но анализ микрофлоры показывает увеличение количества бактерий, которые могут привести к инфекционным осложнениям. Такой подход позволит повысить эффективность лечения ВП с поражением полости рта и снизить смертность от тяжелых инфекционных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование показало 100% нуждаемость обследованной группы пациентов в санации полости рта. Установлено, что средние значения компонентов индекса КПУ: К, (кариес), П (пломбы) и У (удаленные зубы) составляли 9 ± 4 , 5 ± 6 , 3 ± 2 у мужчин и 8 ± 4 , 5 ± 4 , 4 ± 5 у женщин, что соответствуют очень высокому уровню интенсивности кариеса по критериям.
2. На основании анкетирования установлено, что к стоматологу с профилактической целью обращается только треть больных (33%), остальные посещают стоматолога только по поводу нестерпимой острой боли. В период обострения вульгарной пузырчатки 27% пациентов отказываются от чистки зубов из-за выраженного болевого синдрома.
3. Установлена зависимость гигиенических (Силнесс-Лое и ОНI-S) и пародонтальных индексов (PI Рассела, РМА, индекса Мюллемана) от фазы течения заболевания как у мужчин, так и у женщин, а именно достоверное снижение всех указанных индексов после купирования обострения вульгарной пузырчатки ($p < 0.001$).
4. Установлено наличие взаимосвязи между скоростью слюноотделения и фазой течения вульгарной пузырчатки, а именно достоверное увеличение скорости слюноотделения в среднем на 0,7 мл/мин у мужчин и у женщин в фазу ремиссии.
5. Установлено наличие взаимосвязи между значениями pH слюны и фазой течения вульгарной пузырчатки: данный показатель достоверно увеличивался в фазу клинической ремиссии и у мужчин, и у женщин ($p < 0.001$).
6. На основании ПЦР-диагностики установлено достоверное увеличения средних значений Lg бактерий *P.intermedia*, *T.forsythisis*, *A.actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis* ($p < 0.001$) в период клинической ремиссии вульгарной пузырчатки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с диагнозом вульгарная пузырчатка в период клинической ремиссии рекомендовано использовать мягкую зубную щетку, а в период обострения вульгарной пузырчатки использовать только монопучковую зубную щетку из-за выраженного болевого синдрома.
2. Пациентам с диагнозом вульгарная пузырчатка для очищения межзубных промежутков в период клинической ремиссии рекомендовано использовать межзубные ершики с мягкой щетиной.
3. Пациентам с диагнозом вульгарная пузырчатка рекомендовано использовать ополаскиватели полости рта с содержанием хлоргексидина. В период обострения использовать ополаскиватели с содержанием хлорексидина 0,2 % – 0,12 %, а в период клинической ремиссии с содержанием хлорексидина 0,09% – 0,05%, продолжительностью 2 недели.
4. Учитывая результаты анкетирования, пациентам с диагнозом вульгарная пузырчатка как в период обострения, так и в период клинической ремиссии рекомендовано исключить использование зубных паст, содержащих мяту, SLS (лаурилсульфата натрия) и высокий индекс абразивности RDA, из-за возможного раздражающего действия.
5. Рекомендовано применять зубные пасты, содержащие полезные бактерии (лизаты бифидобактерий: *B. longum*, *B. bifidum*, *B. adolescentis*) для восстановления баланса микрофлоры, так как пациенты с вульгарной пузырчаткой в период обострения проводят активную антисептическую обработку полости рта.
6. В случае выявления постоянного снижения функции слюнных желез пациентам с диагнозом вульгарная пузырчатка в периоды обострения и клинической ремиссии

рекомендовано использовать увлажняющие средства местного действия (гипоаллергенные пенки с содержанием ксилита, без отдушек).

7. Для исключения развития хронического воспаления полости рта и тяжелых инфекционных осложнений обязательна консультация врача-стоматолога и санация полости рта. Рекомендации по кратности осмотра врачом-стоматологом связаны с количеством обострений в год.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ — антитела

ВОЗ — всемирная организация здравоохранения

ВП — вульгарная пузырчатка

Д-1 — десмоглеин-1

Д-3 — десмоглеин-3

ЗН — зубной налет

ЗН — зубной камень

ИФА — иммуноферментный анализ

КПУ — кариес, пломба, удаленный зуб

ЛП — листовидная пузырчатка

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РНИФ — реакция непрямой иммунофлуоресценции

РНК — рибонуклеиновая кислота

РПИФ — реакция прямой иммунофлуоресценции

BS — bleeding score

BP — bullous pemphigoid

CAL — clinical attachment level

CPITN — the Community Periodontal Index of Treatment Needs

CSS — clinical severity score

HEK293 — human embryonic kidney 293

HLA — human leucocyte antigen

IL — interleukin

IFN- γ — interferon gamma

JNK — c-Jun N-terminal kinase

NC16A — non-collagenous domain 16

OHI-S — oral hygenic index- symplified

p38MAPK — p38 mitogen-activated protein kinases

PBI —papilla bleeding index

PD — probing depth

PI — periodontal Index

PKC — protein kinase C

PLI — plaque index

PMA — papillary-marginal-alveolar index

RhoA — ras homolog gene family, member A

SLS — sodium lauryl sulfate

TNF α — tumor necrosis factor alfa

Lg – десятичный логарифм

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аракелян М.Г. Сравнительная оценка средств, облегчающих проявление ксеростомии: дисс. канд.мед.наук 14.01.14/ М., 2017. — С. 18.
2. Булгакова А. И., Хисматуллина З. Р., Габидуллина Г. Ф. Распространенность, этиология и клинические проявления пузырчатки // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 6, № 66.
3. Гажва С. И., Горячева Т. П., Степанян Т. Б. Состояние психоэмоционального статуса пациентов с патологией слизистой оболочки рта // Медицинский альманах– 2015. – № 3(38). – С. 159-161.
4. Гажва С. И., Касумов Н. С., Зызов Д. М. Поражения слизистой оболочки полости рта и их структура при системных заболеваниях // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 198.
5. Гажва С. И., Котунова Н. А. Повышение эффективности ранней диагностики заболеваний слизистой оболочки рта // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 110.
6. Грудянов А.И., Овчинникова В.В. Частота выявления различных представителей пародонтопатогенной микрофлоры при пародонтите разной степени тяжести // Стоматология. – 2009. – № 3. – С. 34-37.
7. Давиденко Е. Б., Махнева Н. В., Белецкая Л. В. Современный взгляд на патогенез и факторы, способствующие развитию аутоиммунной пузырчатки // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 4-13.
8. Зорина О. А. Взаимосвязь качественного и количественного состава биоценозов ротовой полости и индивидуального генетического профиля на фоне воспалительных заболеваний пародонта. // Автореф; дисс. док. — М., 2011. — С. 23.
9. Крихели Н.И., Маркова Г.Б., Аллик Е.Л., Марков Б.П., Аллик А.В. Комплексная реабилитация пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта // Российская стоматология. – 2016. – Т. 9. – № 1. – С. 106.

10. Крихели Н.И., Николаева И.Н., Швитко Д.Б., Марахова А.И. Сравнительная характеристика лекарственных средств, стимулирующих процессы регенерации у пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта // Российская стоматология. – 2016. – Т. 9. – № 1. – С. 111.
11. Крихели Н.И., Позднякова Т.И., Маркова Г.Б., Журавлева Е.Г., Кудина М.О. Дифференциальная диагностика многоформной экссудативной эритемы как способ идентификации диагноза // Российская стоматология. – 2020. – Т. 13. – № 4. – С. 3-5.
12. Крихели Н.И., Позднякова Т.И., Маркова Г.Б., Марков Б.П., Кудина М.О. Выбор скринингового метода обследования при диагностике предраковых и раковых заболеваний слизистой оболочки рта // Российская стоматология. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 47-49.
13. Кряжинова И.А., Олесова В.Н., Новоземцева Т.Н., Кащенко П.В., Микрюков В.В. Частота выявления злокачественных новообразований полости рта и губы у взрослого населения московской области // Сборник трудов X Международной научно-практической конференции «Стоматология славянских государств», посвященной 25-летию ЗАО «ОЭЗ «Владмива». Белгород, 2017– С. 221-222.
14. Кряжинова И.А., Олесова В.Н., Попов А.А., Гришков М.С., Новоземцева Т.Н. Сравнительная динамика распространения злокачественных новообразований губы в России и Московской области // Клиническая стоматология. – 2019. – № 3. – С. – 75-77.
15. Лашко И.С., Калинина А.Н., Олесова В.Н., Кряжинова И.А., Печенихина В.С., Степанов А.Ф. ПЦР-динамика микробиоты рта при лечении пародонтита с использованием иммуномодулирующего препарата // Сборник трудов конференции «Экопрофилактика, оздоровительные и спортивно-тренировочные технологии». Балашов, 2018. – С. 175-179.
16. Максимова Е. М., Михальченко А. В., Мохаммед Сами А. А. Ф. Использование местных ранозаживляющих средств в терапии эрозивных поражений слизистой

оболочки полости рта при вульгарной пузырчатке // Вестник ВолгГМУ. – 2017. № 3. – С. 71-74.

17. Пожарицкая М.М. Роль слюны в развитии патологического процесса в твердых и мягких тканях полости рта: ксеростомия: методическое пособие / М.М. Пожарицкая. – М.: ГОУ ВУНМУ, 2001. – С. 48.

18. Сирак С. В., Копылова И. А., Чеботарев В. В. и др. Использование поликомпонентной адгезивной мази в сочетании с иммуномодулирующим препаратом в комплексной терапии пузырчатки // Пародонтология. – 2012. Т. 17, № 2. – С. 62-65.

19. Сирак С. В., Чеботарев В. В. и др. Опыт использования местных ранозаживляющих средств при лечении вульгарной пузырчатки с локализацией на слизистой оболочке полости рта и губах // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. Т. 8, № 1. – С. 59-62.

20. Хамаганова И. В., Маляренко Е. Н., Денисова Е. В. и др. Ошибка в диагностике вульгарной пузырчатки: клинический случай // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 1.

21. Хамаганова И. В., Хромова С. С., Маляренко Е. Н. и др. Композиция бактериального состава микробиоты при истинной пузырчатке // Дерматология в России. – 2018. № S2. – С. 27-27.

22. Adaszewska A., Kalinska-Bienias A., Jagielski P. et al. The use of BIOCHIP technique in diagnosis of different types of pemphigus: Vulgaris and foliaceus // J Immunol Methods. – 2019. – V. 468. – P. 35-39.

23. Ahmed A. R., Wagner R., Khatri K. et al. Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1991. – V. 88, № 11. – P. 5056-60.

24. Akman A., Kacaroglu H., Yilmaz E. et al. Periodontal status in patients with pemphigus vulgaris // Oral Dis. – 2008. – V. 14, № 7. – P. 640-3.

25. Ali S., Kelly C., Challacombe S. J. et al. Serum and salivary IgG and IgA antibodies to desmoglein 3 in mucosal pemphigus vulgaris // *Br J Dermatol.* – 2016. – V. 175, № 1. – P. 113-21.
26. Amagai M., Hashimoto T., Green K. J. et al. Antigen-specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus // *J Invest Dermatol.* – 1995. – V. 104, № 6. – P. 895-901.
27. Amagai M., Hashimoto T., Shimizu N. et al. Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by baculovirus // *J Clin Invest.* – 1994. – V. 94, № 1. – P. 59-67.
28. Amagai M., Karpati S., Prussick R. et al. Autoantibodies against the amino-terminal cadherin-like binding domain of pemphigus vulgaris antigen are pathogenic // *J Clin Invest.* – 1992. – V. 90, № 3. – P. 919-26.
29. Amagai M., Stanley J. R. Desmoglein as a target in skin disease and beyond // *J Invest Dermatol.* – 2012. – V. 132, № 3 Pt 2. – P. 776-84.
30. Amagai M., Tsunoda K., Zillikens D. et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile // *J Am Acad Dermatol.* – 1999. – V. 40, № 2 Pt 1. – P. 167-70.
31. Anhalt G. J., Labib R. S., Voorhees J. J. et al. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease // *N Engl J Med.* – 1982. – V. 306, № 20. – P. 1189-96.
32. Arduino P. G., Farci V., D'Aiuto F. et al. Periodontal status in oral mucous membrane pemphigoid: initial results of a case-control study // *Oral Dis.* – 2011. – V. 17, № 1. – P. 90-4.
33. Arredondo J., Chernyavsky A. I., Karaouni A. et al. Novel mechanisms of target cell death and survival and of therapeutic action of IVIg in Pemphigus // *Am J Pathol.* – 2005. – V. 167, № 6. – P. 1531-44.
34. Avgerinou G., Papafragkaki D. K., Nasiopoulou A. et al. Correlation of antibodies against desmogleins 1 and 3 with indirect immunofluorescence and disease status in a Greek

- population with pemphigus vulgaris // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – V. 27, № 4. – P. 430-5.
35. Bascones-Martinez A., Figuero-Ruiz E. Periodontal diseases as bacterial infection // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2004. – V. 9 Suppl. – P. 101-7; 92-100.
36. Beeraka S. S., Natarajan K., Patil R. et al. Clinical and radiological assessment of effects of long-term corticosteroid therapy on oral health // *Dent Res J (Isfahan).* – 2013. – V. 10, No 5. – P. 666-73.
37. Belloni-Fortina A., Faggion D., Pigozzi B. et al. Detection of autoantibodies against recombinant desmoglein 1 and 3 molecules in patients with pemphigus vulgaris: correlation with disease extent at the time of diagnosis and during follow-up // *Clin Dev Immunol.* – 2009. – V. 2009. – P. 187864.
38. Berkowitz P., Diaz L. A., Hall R. P. et al. Induction of p38MAPK and HSP27 phosphorylation in pemphigus patient skin // *J Invest Dermatol.* – 2008. – V. 128, № 3. – P. 738-40.
39. Berkowitz P., Hu P., Liu Z. et al. Desmosome signaling. Inhibition of p38MAPK prevents pemphigus vulgaris IgG-induced cytoskeleton reorganization // *J Biol Chem.* – 2005. – V. 280, № 25. – P. 23778-84.
40. Berkowitz P., Hu P., Warren S. et al. p38MAPK inhibition prevents disease in pemphigus vulgaris mice // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2006. – V. 103, № 34. – P. 12855-60.
41. Bhol K. C., Rojas A. I., Khan I. U. et al. Presence of interleukin 10 in the serum and blister fluid of patients with pemphigus vulgaris and pemphigoid // *Cytokine.* – 2000. – V. 12, № 7. – P. 1076-83.
42. Bhol K., Natarajan K., Nagarwalla N. et al. Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: a model for autoimmunity // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1995. – V. 92, № 11. – P. 5239-43.
43. Brenner S., Bialy-Golan A., Ruocco V. Drug-induced pemphigus // *Clin Dermatol.* – 1998. – V. 16, № 3. – P. 393-7.

44. Brenner S., Goldberg I. Drug-induced pemphigus // *Clin Dermatol.* – 2011. – V. 29, № 4. – P. 455-7.
45. Brenner S., Tur E., Shapiro J. et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire // *Int J Dermatol.* – 2001. – V. 40, № 9. – P. 562-9.
46. Brenner S., Wohl Y. A burning issue: burns and other triggers in pemphigus // *Cutis.* – 2006. – V. 77, № 3. – P. 145-6.
47. Bystryn J. C., Grando S. A. A novel explanation for acantholysis in pemphigus vulgaris: the basal cell shrinkage hypothesis // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. – V. 54, № 3. – P. 513-6.
48. Chams-Davatchi C., Esmaili N., Daneshpazhooh M. et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris // *J Am Acad Dermatol.* – 2007. – V. 57, № 4. – P. 622-8.
49. Cho M. J., Ellebrecht C. T., Payne A. S. The dual nature of interleukin-10 in pemphigus vulgaris // *Cytokine.* – 2015. – V. 73, № 2. – P. 335-41.
50. Cirillo N., Lanza A., Prime S. S. Induction of hyper-adhesion attenuates autoimmune-induced keratinocyte cell-cell detachment and processing of adhesion molecules via mechanisms that involve PKC // *Exp Cell Res.* – 2010. – V. 316, № 4. – P. 580-92.
51. Cutress T. W., Ainamo J., Sardo-Infirri J. The community periodontal index of treatment needs (CPITN) procedure for population groups and individuals // *Int Dent J.* – 1987. – V. 37, No 4. – P. 222-33.
52. Czernik A., Bystryn J. C. Kinetics of response to conventional treatment in patients with pemphigus vulgaris // *Arch Dermatol.* – 2008. – V. 144, № 5. – P. 682-3.
53. Daneshpazhooh M., Chams-Davatchi C., Khamesipour A. et al. Desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay in Iranian patients with pemphigus vulgaris: correlation with phenotype, severity, and disease activity // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2007. – V. 21, № 10. – P. 1319-24.

54. Endo H., Rees T. D., Niwa H. et al. Acantholysis may precede elevation of circulating anti-desmoglein 3 antibody levels in pemphigus vulgaris presenting with desquamative gingivitis // *Clin Exp Dent Res.* – 2019. – V. 5, № 3. – P. 219-224.
55. Esmaili N., Mortazavi H., Noormohammadpour P. et al. Pemphigus Vulgaris and Infections: A Retrospective Study on 155 Patients // *Autoimmune Diseases.* – 2013. – V. 2013. – P. 1-5.
56. Feliciani C., Toto P., Amerio P. et al. In vitro and in vivo expression of interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha mRNA in pemphigus vulgaris: interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha are involved in acantholysis // *J Invest Dermatol.* – 2000. – V. 114, № 1. – P. 71-7.
57. Feng S., Zhou W., Zhang J. et al. Analysis of 6 cases of drug-induced pemphigus // *Eur J Dermatol.* – 2011. – V. 21, № 5. – P. 696-9.
58. Fine D. H., Markowitz K., Furgang D. et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its relationship to initiation of localized aggressive periodontitis: longitudinal cohort study of initially healthy adolescents // *J Clin Microbiol.* – 2007. – V. 45, № 12. – P. 3859-69.
59. Firkova E. Dental Perspective of Pemphigus Vulgaris – A clinical case with Diagnostic and Treatment Guidelines // *J of IMAB.* – 2019. – V. 25, № 2. – P. 2516-20.
60. Firooz A., Mazhar A., Ahmed A. R. Prevalence of autoimmune diseases in the family members of patients with pemphigus vulgaris // *J Am Acad Dermatol.* – 1994. – V. 31, № 3 Pt 1. – P. 434-7.
61. Friedewald V. E., Kornman K. S., Beck J. D. et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease // *J Periodontol.* – 2009. – V. 80, № 7. – P. 1021-32.
62. Funakoshi T., Lunardon L., Ellebrecht C. T. et al. Enrichment of total serum IgG4 in patients with pemphigus // *Br J Dermatol.* – 2012. – V. 167, № 6. – P. 1245-53.
63. Gallardo J.M. Xerostomia: etiology, diagnosis and treatment / J.M. Gallardo // *Rev. Med. Inst. Mex Seguro Soc.* – 2008. – Vol.46. - №1. – P.109-116.

64. Gambino A., Carbone M., Arduino P. G. et al. Conservative Approach in Patients with Pemphigus Gingival Vulgaris: A Pilot Study of Five Cases // *International Journal of Dentistry*. – 2014. – V. 2014. – P. 1-4.
65. Gao L., Xu T., Huang G. et al. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body // *Protein Cell*. – 2018. – V. 9, № 5. – P. 488-500.
66. Garlet G. P., Avila-Campos M. J., Milanezi C. M. et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-induced periodontal disease in mice: patterns of cytokine, chemokine, and chemokine receptor expression and leukocyte migration // *Microbes Infect*. – 2005. – V. 7, № 4. – P. 738-47.
67. Giurdanella F., Diercks G. F., Jonkman M. F. et al. Laboratory diagnosis of pemphigus: direct immunofluorescence remains the gold standard // *Br J Dermatol*. – 2016. – V. 175, № 1. – P. 185-6.
68. Glebova L. I. Errors in the diagnosis of pemphigus vulgaris in its localization on the mucous membrane of the mouth // *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.)*. – 2016. № 1. – P. 46-48.
69. Gomez A., Espinoza J. L., Harkins D. M. et al. Host Genetic Control of the Oral Microbiome in Health and Disease // *Cell Host Microbe*. – 2017. – V. 22, № 3. – P. 269-278.e3.
70. Grando S. A. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities // *Autoimmunity*. – 2012. – V. 45, № 1. – P. 7-35.
71. Grando S. A., Bystryn J. C., Chernyavsky A. I. et al. Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis // *Exp Dermatol*. – 2009. – V. 18, № 9. – P. 764-70.
72. Hale E. K., Bystryn J. C. Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris // *J Am Acad Dermatol*. – 2001. – V. 44, № 4. – P. 609-11.
73. Hammers C. M., Stanley J. R. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid // *Annual review of pathology*. – 2016. – V. 11. – P. 175-197.

74. Harman K. E., Brown D., Exton L. S. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017 // *Br J Dermatol.* – 2017. – V. 177, № 5. – P. 1170-1201.
75. Harman K. E., Seed P. T., Gratian M. J. et al. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels // *Br J Dermatol.* – 2001. – V. 144, № 4. – P. 775-80.
76. Hennerici T., Pollmann R., Schmidt T. et al. Increased Frequency of T Follicular Helper Cells and Elevated Interleukin-27 Plasma Levels in Patients with Pemphigus // *PLoS One.* – 2016. – V. 11, № 2. – P. e0148919.
77. Herbst A., Bystryn J. C. Patterns of remission in pemphigus vulgaris // *J Am Acad Dermatol.* – 2000. – V. 42, № 3. – P. 422-7.
78. Hertl M., Jedlickova H., Karpati S. et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – V. 29, № 3. – P. 405-14.
79. Hotokezaka H., Sakai E., Ohara N. et al. Molecular analysis of RANKL-independent cell fusion of osteoclast-like cells induced by TNF-alpha, lipopolysaccharide, or peptidoglycan // *J Cell Biochem.* – 2007. – V. 101, № 1. – P. 122-34.
80. Hu C. H., Michel B., Schiltz J. R. Epidermal acantholysis induced in vitro by pemphigus autoantibody. An ultrastructural study // *Am J Pathol.* – 1978. – V. 90, № 2. – P. 345-62.
81. Huang Y., Li J., Zhu X. Detection of anti-envoplakin and anti-periplakin autoantibodies by ELISA in patients with paraneoplastic pemphigus // *Arch Dermatol Res.* – 2009. – V. 301, № 10. – P. 703-9.
82. Hyvarinen K., Laitinen S., Paju S. et al. Detection and quantification of five major periodontal pathogens by single copy gene-based real-time PCR. // *Innate Immun.* - 2009. - Vol.15, №4. - P. 195-204.

83. Inadomi T. A case of pemphigus foliaceus aggravated in an irradiated area by radiotherapy against breast cancer // *Indian J Dermatol.* – 2015. – V. 60, № 1. – P. 93-4.
84. Jamora M. J., Jiao D., Bystryn J. C. Antibodies to desmoglein 1 and 3, and the clinical phenotype of pemphigus vulgaris // *J Am Acad Dermatol.* – 2003. – V. 48, № 6. – P. 976-7.
85. Jascholt I., Lai O., Zillikens D. et al. Periodontitis in oral pemphigus and pemphigoid: A systematic review of published studies // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – V. 76, № 5. – P. 975-978.e3.
86. Johnson T. C., Reinhardt R. A., Payne J. B. et al. Experimental gingivitis in periodontitis-susceptible subjects // *J Clin Periodontol.* – 1997. – V. 24, № 9 Pt 1. – P. 618-25.
87. Joly P., Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis) // *Clin Dermatol.* – 2011. – V. 29, № 4. – P. 432-6.
88. Joly P., Richard C., Gilbert D. et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus // *J Am Acad Dermatol.* – 2000. – V. 43, № 4. – P. 619-26.
89. Kavala M., Altintas S., Kocaturk E. et al. Ear, nose and throat involvement in patients with pemphigus vulgaris: correlation with severity, phenotype and disease activity // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – V. 25, № 11. – P. 1324-7.
90. Kavala M., Topaloglu Demir F., Zindanci I. et al. Genital involvement in pemphigus vulgaris (PV): correlation with clinical and cervicovaginal Pap smear findings // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – V. 73, № 4. – P. 655-9.
91. Kawasaki Y., Aoyama Y., Tsunoda K. et al. Pathogenic monoclonal antibody against desmoglein 3 augments desmoglein 3 and p38 MAPK phosphorylation in human squamous carcinoma cell line // *Autoimmunity.* – 2006. – V. 39, № 7. – P. 587-90.
92. Kinane D. F., Preshaw P. M., Loos B. G. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology // *J Clin Periodontol.* – 2011. – V. 38 Suppl 11. – P. 44-8.

93. Kiran K. C., Madhukara J., Abraham A. et al. Cutaneous Bacteriological Profile in Patients with Pemphigus // *Indian J Dermatol.* – 2018. – V. 63, № 4. – P. 301-304.
94. Kitajima Y. 150(th) anniversary series: Desmosomes and autoimmune disease, perspective of dynamic desmosome remodeling and its impairments in pemphigus // *Cell Commun Adhes.* – 2014. – V. 21, № 6. – P. 269-80.
95. Kitajima Y. New insights into desmosome regulation and pemphigus blistering as a desmosome-remodeling disease // *Kaohsiung J Med Sci.* – 2013. – V. 29, № 1. – P. 1-13.
96. Kljuic A., Bazzi H., Sundberg J. P. et al. Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris // *Cell.* – 2003. – V. 113, № 2. – P. 249-60.
97. Kneisel A., Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2011. – V. 9, № 10. – P. 844-56; quiz 857.
98. Kneisel A., Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2011. – V. 9, № 11. – P. 927-47.
99. Koopai M., Mortazavi H., Khatami A. et al. Salivary and Serum Anti-Desmoglein 1 and 3 ELISA and Indirect Immunofluorescence in Pemphigus Vulgaris: Correlations with Serum ELISA, Indirect Immunofluorescence and Disease Severity // *Acta Dermatovenerol Croat.* – 2018. – V. 26, № 2. – P. 91-99.
100. Kricheli D., David M., Frusic-Zlotkin M. et al. The distribution of pemphigus vulgaris-IgG subclasses and their reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and their first-degree relatives // *Br J Dermatol.* – 2000. – V. 143, № 2. – P. 337-42.
101. Kuriachan D., Suresh R., Janardhanan M. et al. Oral Lesions: The Clue to Diagnosis of Pemphigus Vulgaris // *Case reports in dentistry.* – 2015. – V. 2015. – P. 593940-593940.
102. Lebeau S., Muller R., Masouye I. et al. Pemphigus herpetiformis: analysis of the autoantibody profile during the disease course with changes in the clinical phenotype // *Clin Exp Dermatol.* – 2010. – V. 35, № 4. – P. 366-72.

103. Lee H. E., Berkowitz P., Jolly P. S. et al. Biphasic activation of p38MAPK suggests that apoptosis is a downstream event in pemphigus acantholysis // *J Biol Chem.* – 2009. – V. 284, № 18. – P. 12524-32.
104. Lever W. F., Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982 // *Arch Dermatol.* – 1984. – V. 120, № 1. – P. 44-7.
105. Lima H. R., Gelani V., Fernandes A. P. et al. The essential role of toll like receptor-4 in the control of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* infection in mice // *J Clin Periodontol.* – 2010. – V. 37, № 3. – P. 248-54.
106. Lindman, H. R. (1974). *Analysis of variance in complex experimental designs.* Издательство: W. H. Freeman & Co, 1 издание.
107. Loesche W. Dental caries and periodontitis: contrasting two infections that have medical implications // *Infect Dis Clin North Am.* – 2007. – V. 21, № 2. – P. 471-502, vii.
108. Lombardi M. L., Mercurio O., Ruocco V. et al. Common human leukocyte antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Italian patients // *J Invest Dermatol.* – 1999. – V. 113, № 1. – P. 107-10.
109. Lopez-Robles E., Avalos-Diaz E., Vega-Memije E. et al. TNFalpha and IL-6 are mediators in the blistering process of pemphigus // *Int J Dermatol.* – 2001. – V. 40, № 3. – P. 185-8.
110. Lotti R., Marconi A., Pincelli C. Apoptotic pathways in the pathogenesis of pemphigus: targets for new therapies // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2012. – V. 13, № 10. – P. 1877-81.
111. Madala J., Bashamalla R., Kumar M. P. Current concepts of pemphigus with a deep insight into its molecular aspects // *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP.* – 2017. – V. 21, № 2. – P. 260-263.
112. Mahoney M. G., Wang Z., Rothenberger K. et al. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris // *J Clin Invest.* – 1999. – V. 103, № 4. – P. 461-8.

113. Mao X., Nagler A. R., Farber S. A. et al. Autoimmunity to desmocollin 3 in pemphigus vulgaris // *Am J Pathol.* – 2010. – V. 177, № 6. – P. 2724-30.
114. Marren P., Wojnarowska F., Venning V. et al. Vulvar involvement in autoimmune bullous diseases // *J Reprod Med.* – 1993. – V. 38, № 2. – P. 101-7.
115. Markitziu A., Zafiropoulos G., Jacoby L. F. et al. Periodontal alterations in patients with pemphigus vulgaris taking steroids. A biannual assessment // *Journal of Clinical Periodontology.* – 1990. – V. 17, No 4. – P. 228-232.
116. Marsh P. D. Plaque as a biofilm: pharmacological principles of drug delivery and action in the sub- and supragingival environment // *Oral Dis.* – 2003. – V. 9 Suppl 1. – P. 16-22.
117. Mathur V. P., Dhillon J. K. Dental Caries: A Disease Which Needs Attention // *Indian J Pediatr.* – 2018. – V. 85, № 3. – P. 202-206.
118. Melchionda V., Harman K. E. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management // *Clin Exp Dermatol.* – 2019.
119. Meyer N., Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus // *Autoimmun Rev.* – 2010. – V. 9, № 5. – P. A379-82.
120. Mezzour M., Elharti K., Elwady W. Focus on oral pemphigus vulgaris's management // *Int J Appl Dent Sci.* – 2018. – V. 4, № 2. – P. 289-92.
121. Mignogna M. D., Fortuna G., Leuci S. et al. Nikolsky's sign on the gingival mucosa: a clinical tool for oral health practitioners // *J Periodontol.* – 2008. – V. 79, № 12. – P. 2241-6.
122. Mihai S., Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases // *J Cell Mol Med.* – 2007. – V. 11, № 3. – P. 462-81.
123. Miyagawa S., Higashimine I., Iida T. et al. HLA-DRB1*04 and DRB1*14 alleles are associated with susceptibility to pemphigus among Japanese // *J Invest Dermatol.* – 1997. – V. 109, № 5. – P. 615-8.

124. Muller R., Heber B., Hashimoto T. et al. Autoantibodies against desmocollins in European patients with pemphigus // *Clin Exp Dermatol.* – 2009. – V. 34, № 8. – P. 898-903.
125. Muramatsu T., Iida T., Ko T. et al. Pemphigus vulgaris exacerbated by exposure to sunlight // *J Dermatol.* – 1996. – V. 23, № 8. – P. 559-63.
126. Murrell D. F., Dick S., Ahmed A. R. et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus // *J Am Acad Dermatol.* – 2008. – V. 58, № 6. – P. 1043-6.
127. Mustafa M. B., Porter S. R., Smoller B. R. et al. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases // *Autoimmun Rev.* – 2015. – V. 14, № 10. – P. 930-51.
128. Nguyen V. T., Ndoye A., Grando S. A. Novel human alpha9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by Pemphigus vulgaris autoimmunity // *Am J Pathol.* – 2000. – V. 157, № 4. – P. 1377-91.
129. Nguyen V. T., Ndoye A., Grando S. A. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine // *J Biol Chem.* – 2000. – V. 275, № 38. – P. 29466-76.
130. Pacheco-Tovar M. G., Avalos-Diaz E., Vega-Memije E. et al. The final destiny of acantholytic cells in pemphigus is Fas mediated // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2009. – V. 23, № 6. – P. 697-701.
131. Parameswaran A., Attwood K., Sato R. et al. Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes // *Br J Dermatol.* – 2015. – V. 172, № 3. – P. 729-38.
132. Petersen P. E., Bourgeois D., Ogawa H. et al. The global burden of oral diseases and risks to oral health // *Bull World Health Organ.* – 2005. – V. 83, № 9. – P. 661-9.
133. Pollmann R., Schmidt T., Eming R. et al. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2018. – V. 54, № 1. – P. 1-25.
134. Porro A. M., Seque C. A., Ferreira M. C. C. et al. Pemphigus vulgaris // *An Bras Dermatol.* – 2019. – V. 94, № 3. – P. 264-278.

135. Prajapati V., Mydlarski P. R. Advances in pemphigus therapy // *Skin Therapy Lett.* – 2008. – V. 13, № 3. – P. 4-7.
136. Puviani M., Marconi A., Cozzani E. et al. Fas ligand in pemphigus sera induces keratinocyte apoptosis through the activation of caspase-8 // *J Invest Dermatol.* – 2003. – V. 120, № 1. – P. 164-7.
137. Rafei D., Muller R., Ishii N. et al. IgG autoantibodies against desmocollin 3 in pemphigus sera induce loss of keratinocyte adhesion // *Am J Pathol.* – 2011. – V. 178, № 2. – P. 718-23.
138. Reis V. M., Toledo R. P., Lopez A. et al. UVB-induced acantholysis in endemic Pemphigus foliaceus (Fogo selvagem) and Pemphigus vulgaris // *J Am Acad Dermatol.* – 2000. – V. 42, № 4. – P. 571-6.
139. Ritter A.V. Xerostomia (dry mouth) / A.V. Ritter // *J Esthet Restor Dent.* – 2006. Vol. 18(5). – P. 306.
140. Rocha-Alvarez R., Ortega-Loayza A. G., Friedman H. et al. Endemic pemphigus vulgaris // *Arch Dermatol.* – 2007. – V. 143, № 7. – P. 895-9.
141. Rock B., Martins C. R., Theofilopoulos A. N. et al. The pathogenic effect of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) // *N Engl J Med.* – 1989. – V. 320, № 22. – P. 1463-9.
142. Ruocco V., Ruocco E., Lo Schiavo A. et al. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies // *Clin Dermatol.* – 2013. – V. 31, № 4. – P. 374-381.
143. Sagher F., Bercovici B., Romem R. Nikolsky sign on cervix uteri in pemphigus // *Br J Dermatol.* – 1974. – V. 90, № 4. – P. 407-11.
144. Said S., Golitz L. Vesiculobullous eruptions of the oral cavity // *Otolaryngol Clin North Am.* – 2011. – V. 44, № 1. – P. 133-60, vi.
145. Santoro F. A., Stoopler E. T., Werth V. P. Pemphigus // *Dent Clin North Am.* – 2013. – V. 57, № 4. – P. 597-610.

146. Sar-Pomian M., Rudnicka L., Olszewska M. The Significance of Scalp Involvement in Pemphigus: A Literature Review // *Biomed Res Int.* – 2018. – V. 2018. – P. 6154397.
147. Sardana K., Garg V. K., Agarwal P. Is there an emergent need to modify the desmoglein compensation theory in pemphigus on the basis of Dsg ELISA data and alternative pathogenic mechanisms? // *Br J Dermatol.* – 2013. – V. 168, № 3. – P. 669-74.
148. Satyam A., Khandpur S., Sharma V. K. et al. Involvement of T(H)1/T(H)2 cytokines in the pathogenesis of autoimmune skin disease-Pemphigus vulgaris // *Immunol Invest.* – 2009. – V. 38, № 6. – P. 498-509.
149. Schiltz J. R., Michel B. Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum // *J Invest Dermatol.* – 1976. – V. 67, № 2. – P. 254-60.
150. Schiltz J. R., Michel B., Papay R. Pemphigus antibody interaction with human epidermal cells in culture // *J Clin Invest.* – 1978. – V. 62, № 4. – P. 778-88.
151. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth / C. Scully // *Oral Diseases.* 2003. Vol. 9. – P. 165-176.
152. Scully C., Mignogna M. Oral mucosal disease: pemphigus // *Br J Oral Maxillofac Surg.* – 2008. – V. 46, № 4. – P. 272-7.
153. Selwitz R. H., Ismail A. I., Pitts N. B. Dental caries // *Lancet.* – 2007. – V. 369, № 9555. – P. 51-9.
154. Shamim T., Varghese V. I., Shameena P. M. et al. Pemphigus vulgaris in oral cavity: clinical analysis of 71 cases // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2008. – V. 13, № 10. – P. E622-6.
155. Sharma V. K., Khandpur S. Evaluation of cyclophosphamide pulse therapy as an adjuvant to oral corticosteroid in the management of pemphigus vulgaris // *Clin Exp Dermatol.* – 2013. – V. 38, № 6. – P. 659-64.
156. Sharmila Baliga Sangeeta Muglikar, and Rahul Kale *J Indian Soc Periodontol.* 2013 Jul-Aug; 17(4): 461–465.

157. Shinkuma S., Nishie W., Shibaki A. et al. Cutaneous pemphigus vulgaris with skin features similar to the classic mucocutaneous type: a case report and review of the literature // *Clin Exp Dermatol.* – 2008. – V. 33, № 6. – P. 724-8.
158. Shklar G., Frim S., Flynn E. Gingival lesions of pemphigus // *J Periodontol.* – 1978. – V. 49, № 8. – P. 428-35.
159. Sinha A. A., Hoffman M. B., Janicke E. C. Pemphigus vulgaris: approach to treatment // *Eur J Dermatol.* – 2015. – V. 25, № 2. – P. 103-13.
160. Sitaru C., Zillikens D. Mechanisms of blister induction by autoantibodies // *Exp Dermatol.* – 2005. – V. 14, № 12. – P. 861-75.
161. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current concepts. *J Periodontol.* 1992;63:322–31.
162. Socransky S. S., Haffajee A. D. Dental biofilms: difficult therapeutic targets // *Periodontol 2000.* – 2002. – V. 28. – P. 12-55.
163. Spindler V., Endlich A., Hartlieb E. et al. The extent of desmoglein 3 depletion in pemphigus vulgaris is dependent on Ca(2+)-induced differentiation: a role in suprabasal epidermal skin splitting // *Am J Pathol.* – 2011. – V. 179, № 4. – P. 1905-16.
164. Takahashi N, Schachtele CF. Effect of pH on the growth and proteolytic activity of *Porphyromonas gingivalis* and *Bacteroides intermedius*. *J Dent Res.* 1990. V. 69 – P. 1266 –9.
165. Takahashi N, Saito K, Schachtele CF, Yamada T. Acid tolerance and acid-neutralizing activity of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Fusobacterium nucleatum*. *Oral Microbiol Immunol.* – 1997. – № 12– P. 323–8.
166. Tan S. R., McDermott M. R., Castillo C. J. et al. Pemphigus vulgaris induced by electrical injury // *Cutis.* – 2006. – V. 77, № 3. – P. 161-5.
167. Tateishi C., Tsuruta D., Nakanishi T. et al. Antidesmocollin-1 antibody-positive, antidesmoglein antibody-negative pemphigus herpetiformis // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – V. 63, № 1. – P. 8-10.

168. Thorat M. S., Raju A., Pradeep A. R. Pemphigus vulgaris: effects on periodontal health // *J Oral Sci.* – 2010. – V. 52, № 3. – P. 449-54.
169. Timoteo R. P., da Silva M. V., Miguel C. B. et al. Th1/Th17-Related Cytokines and Chemokines and Their Implications in the Pathogenesis of Pemphigus Vulgaris // *Mediators Inflamm.* – 2017. – V. 2017. – P. 7151285.
170. Torchia D., Romanelli P., Kerdel F. A. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with lupus erythematosus // *J Am Acad Dermatol.* – 2012. – V. 67, № 3. – P. 417-21.
171. Trattner A., Lurie R., Leiser A. et al. Esophageal involvement in pemphigus vulgaris: a clinical, histologic, and immunopathologic study // *J Am Acad Dermatol.* – 1991. – V. 24, № 2 Pt 1. – P. 223-6.
172. Tsuruta D., Ishii N., Hamada T. et al. IgA pemphigus // *Clin Dermatol.* – 2011. – V. 29, № 4. – P. 437-42.
173. Van Dyke T. E., Sheilesh D. Risk factors for periodontitis // *J Int Acad Periodontol.* – 2005. – V. 7, № 1. – P. 3-7.
174. Van Staa T. P., Leufkens H. G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis // *Osteoporos Int.* – 2002. – V. 13, № 10. – P. 777-87.
175. Venugopal S. S., Murrell D. F. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2012. – V. 32, № 2. – P. 233-43, v-vi.
176. World Health Organization. – 2018. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.
177. Xuan R. R., Yang A., Murrell D. F. New biochip immunofluorescence test for the serological diagnosis of pemphigus vulgaris and foliaceus: A review of the literature // *Int J Womens Dermatol.* – 2018. – V. 4, № 2. – P. 102-108.
178. Yang G. Q. Q., Yap T., Martyres R. et al. The impact of human herpesvirus detection in pemphigus vulgaris // *Australas J Dermatol.* – 2019. – V. 60, № 3. – P. e259-e261.
179. Yeh S. W., Sami N., Ahmed R. A. Treatment of pemphigus vulgaris: current and emerging options // *Am J Clin Dermatol.* – 2005. – V. 6, № 5. – P. 327-42.

180. Yoshida K., Takae Y., Saito H. et al. Cutaneous type pemphigus vulgaris: a rare clinical phenotype of pemphigus // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – V. 52, № 5. – P. 839-45.
181. Zagrodniuk I., Weltfriend S., Shtruminger L. et al. A comparison of anti-desmoglein antibodies and indirect immunofluorescence in the serodiagnosis of pemphigus vulgaris // *Int J Dermatol.* – 2005. – V. 44, № 7. – P. 541-4.
182. Zebrowska A., Wozniacka A., Juczynska K. et al. Correlation between IL36alpha and IL17 and Activity of the Disease in Selected Autoimmune Blistering Diseases // *Mediators Inflamm.* – 2017. – V. 2017. – P. 8980534.

Форма информированного согласия

Я _____

прочитал(-а) информацию о научном исследовании «Профилактика и лечение стоматологических заболеваний у пациентов с вульгарной пузырчаткой» и я согласен(-а) в нем участвовать.

Мне была предоставлена возможность задать любые вопросы о моем участии в исследовании и получить на них ответы, и у меня было достаточно времени, чтобы принять решение о добровольном участии в исследовании.

Я понимаю, что могу в любое время по моему желанию отказаться от дальнейшего участия в исследовании и если я это сделаю, то это не повлияет на мое последующее лечение и внимание врачей.

Я добровольно соглашаюсь, чтобы мои данные, полученные в ходе исследования, использовались в научных целях и были опубликованы с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Я получил(-а) экземпляр «Информации для пациента с формой информированного согласия».

Ф.И.О. пациента/пациентки
(печатными буквами)

Подпись пациента/пациентки

Дата и время

Ф.И.О. врача - получающего информированное согласие
(печатными буквами)

Подпись врача - получающего информированное согласие

Дата и время

1 экземпляр – для пациента

1 экземпляр – для медицинской организации

Анкета пациента

Ф.И.О	
Пол	1. М; 2. Ж
Сфера деятельности	
Наличие профессиональных вредностей	<ol style="list-style-type: none"> 1. Физические (в т.ч.лучевые воздействия); 2. Химические; 3.Биологические; 4. Психозэмоциональные (стрессы); 5. Нет
В детском возрасте лечился	<ol style="list-style-type: none"> 1. Регулярно; 2. Нерегулярно
Наличие общесоматических заболеваний(указать каких)	<ol style="list-style-type: none"> 1. ССС(ВСД, пмк, ИБС); 2. ДС (гайморит, тонзиллит, ОРВИ, хр.бронхит,астма); 3. ЖКТ (гастрит, язва, ДЖВП,холецистит); 4.ОПДА (остеохондроз, артрит); 5. Аллергия (пищевая, лекарственная, поллиноз); 6. Эндокринные (диабет, патология щитовидной железы); 7. МЧП (гинекология, пиелонефрит, цистит)
Принимаете ли Вы какие-либо лекарства в настоящее время	<ol style="list-style-type: none"> 1. Да(указать какие)_____; 2. Нет
Употребляете ли Вы кальций-фтор содержащие препараты , витамины?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Компливит Кальций D3; 2. Кальцемин; 3. Кальций D3 Никомед; 4. Дрожжи с кальцием; 5. Поливитамины(Центрум, Алфавит, Перфектил, Селен-актив, Мерц)
Наличие вредных привычек	<ol style="list-style-type: none"> 1. Курение; 2. Алкоголь; 3. Употребление психоактивных веществ

Наличие в Вашей жизни стрессов(причина)	
Каков характер Вашего питания? Как часто, сколько и что Вы едите?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Питание регулярное; 2. Полноценное; 3. Сбалансированное; 4. Перекусывание; 5. Смешанное
Частота употребления сладкой, углеводной пищи?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Часто - каждый день; 2. Редко - реже 2 раз в неделю
Как часто Вы посещаете стоматолога?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Один раз в год; 2. Один-два раза в год; 3. Два-три раза в год; 4. По необходимости; 5. Реже
Находитесь ли Вы на диспансерном наблюдении?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Да; 2. Нет
Какое значение Вы придаете индивидуальной гигиене полости рта?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Важное; 2. Не очень обращаю на это внимание
Какой зубной щеткой Вы пользуетесь на данный момент?	<p>Зубная щетка Фирма _____</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Очень мягкая; 2. Мягкая; 3. Средней жесткости; 4. Жесткая; 5. Очень жесткая
Оцените ее качество по 5-ти бальной шкале	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отличная; 2. Хорошая; 3. Удовлетворительная; 4. Плохая; 5. Очень плохая

<p>О каких зубных щетках Вы еще знаете?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Электрические; 2. Монопучковые; 3. Ионные; 4. Ультразвуковые; 5. Другое_____
<p>Как часто Вы меняете зубную щетку?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Один раз в 2 месяца; 2. Один раз в 3 месяца; 3. Один раз в полгода; 4. Еще реже
<p>Какие параметры Вы учитываете при выборе зубной щетки?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стоимость; 2. Бренд; 3. Внешний вид; 4. Реклама; 5. Жесткость; 6. Рекомендации стоматолога
<p>Сколько раз в день Вы чистите зубы?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Один раз в день; 2. Два раза в день; 3. Три-четыре раза в день; 4. Не чищу
<p>Сколько времени Вы уделяете чистке зубов?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Менее 1 минуты; 2. 2 минуты; 3. 3 минуты; 4. Больше 3-х минут
<p>Как Вы чистите зубы?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вертикальные движения; 2. Горизонтальные движения; 3. Круговые движения; 4. Все виды движений
<p>Обращаетесь ли Вы к стоматологу по поводу профессиональной гигиены полости рта и как часто?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Да (1, 2, 3 раза в год); 2. Нет

Кто обучал Вас гигиене полости рта?	1. Родители; 2. Стоматолог; 3. Сам; 4. Другой вариант _____
Какими дополнительными средствами гигиены Вы пользуетесь?	1. Зубочистки; 2. Ершики; 3. Ирригаторы; 4. Флоссы; 5. Щетка для языка; 6. Ополаскиватели
Какими средствами гигиены полости рта вы пользуетесь во время обострения ВП ?	1. Зубочистки; 2. Ершики; 3. Ирригаторы; 4. Флоссы; 5. Щетка для языка; 6. Ополаскиватели
Отмечаете ли вы появление новых пузырей на травму зубной щеткой?	1. Да; 2. Нет
Какой зубной пастой Вы пользуетесь? Отмечали ли Вы раздражающее действие каких-либо компонентов пасты?	1. Профилактической; 2. Лечебной (с фтором, кальцием, минералами, отбеливающая)
Какие средства для заживления эрозий в полости рта вы используете при обострении вульгарной пузырчатки?	1. Хлоргексдин 2. Гормональная мазь 3. Раствор фурацилина 4. Диплен дента 5. Афтофикс
Какие средства для гигиены полости рта вы используете в ремиссию?	
Используете ли средства для устранения боли в полости рта при обострении заболевания?	1. Да 2. Нет

Если да, то какие?	
Откуда узнали о них?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Дерматолог 2. Стоматолог 3. Интернет 4. Другое
Как часто бывает обострение вульгарной пузырчатки?	
С чем связываете обострение?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стресс 2. Стоматологическое лечение 3. Инсоляция 4. Прием определенной пищи 5. Ни с чем
Изменяется ли режим ухода за полостью рта при обострении?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Да 2. Нет
Если да, то как?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Реже чищу зубы 2. Вообще не чищу зубы 3. Только полоскаю 4. Уход остается прежним