

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

Есяян Маргарита Саниевна

**Особенности стоматологического статуса пациентов с системной
склеродермией в зависимости от состояния слюнных желез**

14.01.14 – Стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ

доктор медицинских наук, профессор

Макеева Ирина Михайловна

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Влияние очагов одонтогенной инфекции на общий соматический статус организма.....	9
1.2 Понятие системной склеродермии.....	10
1.3 Этиология, патогенез и клиника системной склеродермии.....	11
1.4 Проявление системной склеродермии в полости рта.....	13
1.5 Вторичный синдром Шегрена при системной склеродермии.....	19
1.6 Диагностические критерии синдрома Шегрена.....	22
1.7 Влияние микрофлоры полости рта на общий соматический статус организма.....	23
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 Дизайн исследования.....	30
2.2 Характеристика исследуемых групп пациентов.....	31
2.3 Клинические методы исследования.....	31
2.4 Оценка функции слюнных желез.....	36
2.5 Определение состава микрофлоры полости рта.....	40
2.6 Полимеразная цепная реакция состава десневой жидкости.....	41
2.7 Статистическая обработка полученных результатов.....	44
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
3.1 Результаты клинических исследований.....	45
3.2 Результаты осмотра зубов и зубных рядов.....	58
3.3 Результаты данных стимулированной сиалометрии и определение рН смешанной слюны.....	65
3.4 Результаты анализа данных сиалографии.....	66
3.5 Результаты биопсии малых слюнных желез.....	69
3.6 Результаты бактериологического исследования.....	71
3.7 Данные полимеразной цепной реакции десневой жидкости.....	75
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	79
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Одной из актуальных, но мало изученных проблем современной стоматологии является проблема состояния стоматологического статуса пациентов с аутоиммунными системными заболеваниями соединительной ткани. Ярким примером является системная склеродермия – это заболевание с преимущественным поражением соединительной ткани, которое приводит к прогрессирующему фиброзу кожи, а также внутренних органов. Под термином "склеродермия" понимают поражение кожи, характеризующееся уплотнением с дальнейшим развитием атрофии поражённых участков [58,67].

Распространенность заболевания составляет 32–45 случаев на 100 тыс. населения. В общей структуре дерматологической заболеваемости на долю склеродермии приходится 0,3 %. За последние десятилетия отмечается учащение регистрации случаев заболевания. Болеют чаще женщины, чем мужчины (3:1), в возрасте 30–50 лет [24,59]. Однако нередко развитие заболевания возможно в детском и пожилом возрасте. Системная склеродермия имеет различные клинические проявления, связанные с развитием патологических процессов в некоторых внутренних органов, а также с поражением кожи и опорно-двигательного аппарата.

В основе этих патологических процессов лежат распространенное нарушение микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз. В патологический процесс также вовлекаются органы и ткани челюстно-лицевой области. На сегодняшний день известны такие признаки склеродермического процесса, как микростомия, телеангиоэктазии, множественный кариес зубов, поражение слюнных желез [2,30,57,67,68,72,75,96,97,108]. Однако, особенности стоматологического статуса у пациентов с системной склеродермией всё ещё остаются мало изученными, что затрудняет детальное уточнение их патогенеза, позволившего бы разработать обоснованные меры профилактики и лечения. Особое внимание следует уделить пациентам с ксеростомией, ассоциированной с

системной склеродермией в целях оптимизации тактики лечения данной группы больных [43,44,52,57,113].

Степень разработанности темы исследования

Проблема системной склеродермии – классического заболевания из группы системных болезней соединительной ткани – является одной из актуальных не только в ревматологии, но и в ряде других областей медицины и биологии. В последние годы отмечается большой прогресс в изучении сложного патогенеза заболевания: молекулярно-клеточных механизмов фиброобразования, дисфункции эндотелия, ангиогенеза, парадигмы их взаимоотношений с аутоиммунопатологией, как и проблемы клинической гетерогенности системной склеродермии. Особенности стоматологического статуса у пациентов с системной склеродермией всё ещё остаются мало изученными, что затрудняет детальное уточнение их патогенеза, позволившего бы разработать обоснованные меры профилактики и лечения. Однако в доступной литературе нам практически не удалось обнаружить работы, посвященные ведению пациентов с системной склеродермией. Большая часть исследований носит описательный характер и не направлена на изучение механизмов поражения тканей челюстно-лицевой области разработку рекомендаций по оказанию стоматологической помощи [50, 85, 100,101,131]. Пациенты с системной склеродермией нуждаются в комплексной реабилитации и совместной работе врачей различных специальностей для достижения стабильных положительных результатов

Цель исследования

Повышение эффективности и качества профилактики и лечения стоматологических заболеваний у пациентов с системной склеродермией.

Задачи исследования

1. Выявить особенности стоматологического статуса у пациентов с системной склеродермией в зависимости от состояния слюнных желез.
2. Изучить состав микрофлоры полости рта у пациентов с системной склеродермией.
3. Провести полимеразную цепную реакцию состава десневой жидкости у пациентов с системной склеродермией.
4. Составить адаптированную схему индивидуальной гигиены полости рта в зависимости от степени микростомии.
5. Выработать индивидуальный подход и создать алгоритм ведения пациентов со стоматологической патологией в зависимости от состояния слюнных желёз на фоне системной склеродермии.

Научная новизна работы

Впервые определены особенности изменений у пациентов с системной склеродермией в тканях челюстно-лицевой области в зависимости от состояния слюнных желез на фоне системной склеродермии. Впервые будут указаны факторы риска развития стоматологических заболеваний у данного контингента пациентов. Впервые была проведена оценка состава микрофлоры полости рта у пациентов с системной склеродермией с помощью бактериологического исследования и ПЦР-диагностики десневой жидкости. Впервые разработана адаптированная схема профилактики стоматологических нарушений для данной группы больных.

Практическая значимость работы

1. Выявлены особенности стоматологической патологии у пациентов с системной склеродермией в зависимости от наличия сопутствующего синдрома Шегрена.
2. Разработаны клинические рекомендации и адаптированные схемы профилактики и лечения стоматологических заболеваний у пациентов с системной склеродермией.

3. Предложена эффективная неинвазивная методика определения состава микрофлоры полости рта с помощью полимеразной цепной реакции и бактериологического исследования.
4. Разработаны и внедрены рекомендации по гигиене полости рта у пациентов с микростомией, а также подобран комплекс миогимнастики для профилактики склероза жевательной группы мышц.

Методология и методы исследования

В работе использованы современные методики сбора и обработки первичной информации с использованием современных программ для статистической обработки данных.

Методология состояла из методов эмпирического, теоретического и общелогического исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Стоматологическая заболеваемость пациентов с системной склеродермией без присоединения, а также с вторичным синдромом Шегрена характеризуется высокими показателями кариеса зубов и неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта.
2. Сужение ротовой щели на фоне системного склероза приводит к значительным затруднениям в работе врача-стоматолога, поэтому таким пациентам необходим подбор индивидуальной гигиены и комплекса миогимнастики для профилактики дальнейшего сужения ротовой апертуры.
3. Системная склеродермия приводит к широкому ряду патологических изменений в челюстно-лицевой области, способствующих нарушениям микрофлоры полости рта с преобладанием патогенных штаммов.
4. Адаптированные схемы оказания стоматологической помощи больным с системной склеродермией способствует повышению эффективности и качества профилактики и лечения стоматологических заболеваний.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно был проведен анализ данных литературы по проблеме стоматологического статуса пациентов с системной склеродермией, сформировала цель и задачи исследования. Самостоятельно осуществляла набор и осмотр пациентов, собирала анамнез и проводила забор материала для бактериологического и ПЦР-исследования. Автором лично проведен анализ, статистическая обработка систематизированного материала исследований и клинических наблюдений, самостоятельно сделаны научные выводы и изложены практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования были использованы в учебно-методической работе со студентами, ординаторами и аспирантами на кафедре терапевтической стоматологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в ФГБУ НИИ Ревматологии им В.А.Насоновой.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования доложены на "Актуальные вопросы стоматологии" ФГАОУ ВО РУДН (Москва, 2019), на XXXIX Международной научно-практической конференции «Естественные и технические науки в современном мире» (Москва, 2019), на X Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2019), на 52-й Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки» (Москва, 2019), на межкафедральном заседании кафедры профилактики и коммунальной стоматологии и кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии им. Е.В.Боровского ФГАОУ ВО Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, 2020).

Публикации

По теме диссертации было опубликовано 12 научных работ, 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе 2 публикации, входящих в базу данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа имеет введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы из 146 научных источников, из которых 66 отечественных и 80 иностранных. Текст диссертационной работы представлен на 113 страницах. Работа содержит 35 рисунков и 15 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Влияние очагов одонтогенной инфекции на общий соматический статус организма

В настоящее время несмотря на повышение эффективности профилактики и лечения стоматологических заболеваний, количество пациентов с хроническими очагами одонтогенной инфекцией с каждым годом увеличивается [38,46]. Данное явление не следует рассматривать только как стоматологическую проблему, поскольку рост числа пациентов с хроническими очагами одонтогенной инфекции зависит не только от эффективности лечения кариеса зубов и его осложнений, но и от наличия сопутствующей патологии, воздействия эндогенных факторов и окружающей среды, снижающих иммунологическую реактивность организма.

Очаги хронической инфекции являются источниками аллергизации и интоксикации организма, а также приводят к снижению иммунитета и как следствие повышают риск развития общих соматических заболеваний. Многие исследователи рассматривают одонтогенный очаг, как источник гетеро- и аутосенсбилизации организма, который является одним из основных факторов в развитии местной и висцеральной патологии [4,8,13,18,30,51].

С другой стороны, общие заболевания организма, в том числе и аутоиммунные, приводят к нарушениям со стороны челюстно-лицевой области: усиливают процессы воспаления и деструкции, а репарацию тканей, напротив, замедляют. Образуется замкнутый круг, разорвать который можно точно воздействуя на звенья патогенеза с целью успешной реабилитации пациента [8,10,21,30,64,65]. Одним из примеров такого взаимодействия является системная склеродермия. Системная склеродермия относится к группе ревматологических заболеваний, частота которой в общей структуре болезней человека составляет 0,5-3,0%. Термин «склеродермия» впервые предложил Gintrak в 1847 году [58]. В 1862 году Raynaud (Рейно) описал больных с характерными изменениями кожи рук, которые также страдали склеродермией. В последствии, повторные эпизоды

изменения цвета пальцев рук при воздействии холода были названы синдромом Рейно [24,58,138].

1.2 Понятие системной склеродермии

Системная склеродермия (ССД) – это прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно [24,25]. В основе заболевания лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистые патологические изменения по типу облитерирующей микроангиопатии [25,49,63]. Отличительной чертой патогенеза ССД является присутствие небольшого временного промежутка между началом заболевания и дальнейшим развитием генерализованного фиброза. Данный временной период, иногда обозначаемый как ранняя иммуноваскулярная стадия, характеризуется наибольшей выраженностью иммунных нарушений, высокой активностью процессов микроваскулярного повреждения и фиброзообразования [115]. По мнению большинства авторов формирование патологии внутренних органов и определение характера течения заболевания происходит в течение первых лет от манифестации ССД. Однако, по-прежнему многие клинические характеристики этого периода остаются мало изученными, прежде всего, сроки развития и особенности симптомокомплекса ССД [42,49,56]. Особый интерес для врачей-стоматологов представляет характер поражения челюстно-лицевой области на ранней стадии заболевания, поскольку понимание процесса формирования патологии позволит разработать адаптированную тактику ведения данных пациентов [1,2,6,9,14,19].

Особая роль клинического аспекта исследований связана с необходимостью разъяснения некоторых лабораторных и клинических параметров, с помощью которых возможно будет установить диагноз ССД на ранней стадии заболевания, а также выявить пациентов с высоким риском развития тяжелой органной патологии

в будущем. Именно поэтому изучение патологических процессов, возникающих при ССД, оказалось важным в клиническом и в теоретическом плане, так как данный вопрос затрагивает ряд общебиологических проблем (ангиогенез, фиброобразование и др.), что требует дополнительных исследований и совместной работы врачей различных специальностей [24,25].

1.3 Этиология, патогенез и клиника системной склеродермии

Системная склеродермия распространена повсеместно и поражает представителей всех рас. Заболевают преимущественно лица 30—50 лет, хотя начало заболевания возможно в любом возрасте. С возрастом заболеваемость ССД увеличивается. Женщины болеют в три раза чаще, а женщины детородного возраста – в 15 раз чаще, чем мужчины. Первичная заболеваемость составляет 2,7–12 случаев на 1 млн человек населения в год [30,49,58,73].

Этиология ССД сложна и недостаточно изучена. Предполагается мультифакторный генез заболевания, обусловленный взаимодействием неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов с генетической предрасположенностью к заболеванию. Несмотря на большое количество работ, посвященных ССД, основные вопросы этиологии и патогенеза болезни остаются невыясненными [2,20,21,24,25]. Среди различных взглядов на природу фиброзного процесса и микроваскулярного повреждения в настоящее время большое значение придается Т-клеточным иммунным нарушениям. Медиаторы иммунных клеток, цитокины, рассматриваются как главные факторы в патофизиологии склеродермического фиброза. В исследованиях *in vitro* установлена их способность изменять функциональную активность фибробластов, в том числе рост, пролиферацию и продукцию компонентов межклеточного матрикса [49,58,83,101].

Основу патогенеза ССД составляют нарушения иммунитета, фиброобразования и микроциркуляции, взаимодействующие на уровне клеточных (иммунокомпетентные клетки: фибробласты – эндотелий – клетки крови) и рецепторно-лигандных систем (молекулы адгезии, факторы роста, интерлейкины и др.). У больных ССД выявляется широкий спектр нарушений

клеточного и гуморального иммунитета. Изменения метаболизма соединительной ткани с повышенным коллагено- и фиброобразованием определяют нозологическую специфику заболевания. Выявленная фенотипически устойчивая гиперактивность фибробластов, структурные и функциональные аномалии клеточных мембран и рецепции, позволяют предполагать также системную мембранную патологию. ССД является уникальной моделью генерализованного фиброза, изучение механизмов которого имеет общеклиническое значение [10,15,42,49,103]. Важным звеном патогенеза ССД является нарушение микроциркуляции с активацией и пролиферацией эндотелия и гладкомышечных клеток [143,144]. Нарушение кровотока на уровне микроциркуляторного русла обуславливает клиническую картину заболевания, проявляющуюся склерозированием и фиброзом различных органов. Поражение мелких артерий и артериол обуславливает такие периферические симптомы склеродермии, как синдром Рейно и гангрену пальцев. Сосудистая патология определяет быстроту течения процесса, его тяжесть и нередко исход заболевания [58,63,68,70,76,86,90].

Системная склеродермия может протекать в нескольких клинических формах: диффузная, лимитированная и перекрестная формы, склеродермия без склеродермы. Диффузная форма отличается быстрым развитием. В течение первого года заболевания происходит поражение кожи, мышечно-суставного аппарата, сосудов и внутренних органов. Лимитированная форма протекает медленно. Фиброзные изменения происходят преимущественно в кожных покровах, вовлечение внутренних органов происходит на поздней стадии заболевания. Перекрестная форма может проявляться сочетанием системной склеродермии с другими ревматологическими заболеваниями. При склеродермии без склеродермы отсутствует характерное уплотнение кожи [42,49].

В России в течение многих лет для диагностики заболевания используется набор клинических признаков, предложенный проф. Н. Г. Гусевой [24].

К диагностическим критериям системной склеродермии относят основные и дополнительные признаки. Основные признаки: склеродермическое поражение кожи, синдром Рейно, суставно-мышечный синдром, дигитальные язвочки, кальциноз, остеолит, кардиосклероз, склеродермическая нефропатия, склеродермическое поражение пищеварительного тракта. Дополнительные признаки: телеангиэктазии, полиартралгии, полимиалгии, нарушение пигментации кожи.

Диагностика склеродермии, как правило, бывает затруднена на ранней стадии заболевания, за счет невыраженной клинической картины.

1.4 Проявление системной склеродермии в полости рта

Системная склеродермия также приводит к широкому ряду патологических изменений в челюстно-лицевой области, что негативно отражается на качестве жизни больного [2,20,21,28,55,69,72]. Проявления системной склеродермии в челюстно-лицевой области являются следствием общего патологического процесса со своеобразной, присущей данной области клинической картиной [74,96,105,110]. Проблема стоматологического статуса больных с системной склеродермией всегда привлекала внимание врачей-клиницистов, поскольку понимание особенностей стоматологической патологии больных с ССД дает возможность повысить эффективность лечения данной категории пациентов [20,58,75,77].

По данным обзора литературы были описаны следующие проявления склеродермии: сужение ротовой щели за счет атрофии и склероза кожи в области рта [2,20,24,30,67,75,91], расширение периодонтальной щели на рентгенограмме в области одного или нескольких зубов [87,108,131], ксеростомия [66,80,81,91,114,123,132], телеангиэктазии [99,114], поражение костной ткани по типу остеонекроза [112,113], а также единичные случаи внутриканальной резорбции, кальцификации пульпы зуба и нейропатии тройничного нерва [68,124]. Каждое из описанных нарушений следует рассмотреть подробнее.

Ряд отечественных авторов описывают (Бадалян Г.Д., Гринин В.М., 2004) поражение тканей пародонта у больных системной склеродермией. По их мнению одним из наиболее характерных проявлений ССД в полости рта является пародонтит, протекающий агрессивно. При ССД пародонтит достаточно рано приводит к повреждению зубо-десневого прикрепления, и как следствие к потере зубов [20,21]. Однако, определить взаимосвязь между системной патологией и наличием агрессивных форм пародонтита достаточно сложно, поскольку у большинства пациентов с ССД присутствует нарушение гигиенического статуса. Наличие микробной инвазии приводит к нарушению целостности зубо-десневого прикрепления. Это происходит в некоторых случаях: при увеличении числа микроорганизмов, а также при изменении микробного состава, когда кроме представителей нормальной микрофлоры, появляются патогенные микроорганизмы. В основном, это спирохеты, которые являются подвижными формами кокков. Снижение иммунитета, как общего, так и местного, в большинстве случаев сопровождается активацией микробных скоплений. Вследствие данного процесса происходит развитие выраженной воспалительной реакции, разрушение тканей пародонта и формирование пародонтальных карманов [13,17,23,26,33,125,126]. Авторы отмечают, что атрофический гингивит, характерный для ССД, в начале заболевания не имел выраженной клинической картины. При хроническом течении ССД длительное время наблюдался лишь хронический катаральный гингивит по типу валикообразного утолщения дёсен. По мнению российских ученых, склеродермическое поражение десны начиналось с отека, нередко напоминающего гипертрофический гингивит. В дальнейшем процесс шел по типу фиброзирования и развития фиброзного и атрофического гингивита. По мере прогрессирования склеродермического процесса происходило разрушение зубодесневой связки и усиление подвижности зуба [19,20,21]. Патологический процесс в данном случае рассматривался как пародонтит: отмечались кровоточивость дёсен, цианотичность межзубных сосочков и краевой десны, определялись зубодесневые карманы глубиной до 2/3 длины корня. У больных с длительностью заболевания свыше 5-10 лет отмечался пародонтит

тяжёлой степени, большое количество отсутствующих зубов. На рентгенограммах отмечались деструктивные изменения в виде нарушения чёткости вершин межзубных перегородок и их резорбции.

В 2006 году Vincent C. и соавт. провели обследование 30 пациентов с системной склеродермией. Помимо описания существующих стоматологических нарушений, авторы выявили наличие связи между степенью сужения ротовой апертуры и поражением пищевода [143].

В 2015 году Baron M., Hudson M. и соавт. провели крупное исследование с целью выявления особенностей повреждения челюстно-лицевой области у больных с системной склеродермией. Все пациенты (163 человека) были обследованы стоматологами и ревматологами согласно стандартным протоколам. По результатам обследования были выявлены следующие изменения челюстно-лицевой области у пациентов с системной склеродермией: снижение секреции слюнных желез, сужение ротовой апертуры (среднее значение $3,44 \pm 0,79$ см), большое количество отсутствующих зубов. Жалобы на сухость полости рта были выявлены у 76,3% обследованных. Интересно отметить, что корреляции между снижением слюноотделения и наличием сухости полости рта выявлено не было. Была выявлена связь между наличием антител к Ro/SS-A и La/SS-B, ассоциируемых с синдромом Шегрена, и снижением секреции слюнных желез. Также авторы обнаружили, что степень сужения ротовой апертуры напрямую зависела от тяжести заболевания, данных по корреляции величины ротовой апертуры и количеству отсутствующих зубов выявлено не было. Кроме того, авторы выявили связь между наличием у пациентов гастроэзофагиального рефлюкса и с количеством отсутствующих зубов [74,75,102,103].

В 2016 году Baron M., Hudson M. и соавт. провели еще одно исследование с целью выявления рентгенологических изменений у пациентов с системной склеродермией. В исследование были включены 159 пациентов с установленным диагнозом системная склеродермия. Расширение периодонтальной щели в области как минимум одного зуба было выявлено у 38% больных. Авторы также наблюдали у 14,5% пациентов деструкцию костной ткани в области нижней челюсти. Связь

между количеством отсутствующих зубов и расширением периодонтальной щели на рентгенограмме выявлена не была [74,75,102,103]. Однако, авторами была установлена зависимость между количеством зубов с расширенной периодонтальной щелью и тяжестью заболевания. Тяжесть заболевания определялась в зависимости от уровня антител к топоизомеразе 1 (АТА), степенью поражения кожных покровов и формы склеродермии. Также авторы выявили связь между уменьшением величины ротовой апертуры и наличием деструкции костной ткани в области нижней челюсти.

Эти данные схожи с полученными Auluck A. (2007), который предположил, что повышенное образование коллагена при системной склеродермии ведет к гипертрофии жевательных мышц, что приводит к увеличению сил при жевании и, как следствие, к окклюзионной травме зубов. Избыточная окклюзионная нагрузка приводит к расширению периодонтальной щели и поражению тканей пародонта [72,99].

Однако, Mehra A. (2008) предположил, что фиброз жевательной мускулатуры и склерозирование кровеносных сосудов приводит к атрофии жевательных мышц и, как следствие, к снижению жевательных сил [116]. Данные являются противоречивыми, поэтому дальнейшие исследования необходимы для выявления звеньев патогенеза поражения тканей пародонта.

Chu СН. и соавт. (2011) проводили обследование 42 пациентов с системной склеродермией. Помимо ранее описанных изменений, таких как микростомия, поражение тканей пародонта, ксеростомии, авторы обнаружили наличие телеангиоэктазий в области слизистой щек и боковой поверхности языка (у 80% обследованных), выявили снижение рН смешанной слюны ($6,90 \pm 0,40$) у больных ССД, а также укорочение уздечки языка [86].

Среди проведенных исследований, особое внимание следует уделить работе Scardina GA. и соавт. (2005) Они проводили компьютерную капилляроскопию тканей пародонта пациентам с системной склеродермией и выявили, что изменения в капиллярном русле не ограничиваются только ногтевым ложем, но также изменение происходит и на уровне тканей пародонта. Авторы обнаружили

снижение числа капилляров, а также увеличение диаметра капилляров у пациентов с системной склеродермией в отличие от контрольной группы пациентов без ревматологической патологии [134,135].

К другим характерным проявлениям ССД можно отнести деструктивные процессы в области нижней челюсти. В литературе данные изменения описаны как «эрозии» нижней челюсти. Baron M. и соавт. описывают данные изменения у 14,5% больных с ССД (из 163 пациентов). Ряд авторов также отмечают, что деструктивные изменения встречались относительно редко (в 10% случаев), и локализовались преимущественно в области венечного отростка [72,74,75]. Авторами отмечена необходимость проведения рентгенологического скрининга у пациентов с ССД с целью предотвращения патологических переломов, остеомиелита и нейропатии [99,72]. В литературе есть данные о деструкции костной ткани у пациентов с ССД в области ветви нижней челюсти, венечного отростка и головки нижней челюсти [68].

Основные результаты исследований, посвященных стоматологическим проявлениям склеродермии, отражены в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные проявления системной склеродермии в челюстно-лицевой области

Авторы исследования (год)	Страна	Участники исследования	Клинические проявления
Isola G. и соавт. (2017)	Италия	54 пациента с ССД	Поражение тканей пародонта, большое число отсутствующих зубов
Baron M. и соавт. (2015)	Канада	159 пациентов с ССД	Ксеростомия, микростомия, поражение тканей пародонта, большое число отсутствующих зубов, расширение периодонтальной щели на рентгенограмме, деструктивное поражение нижней челюсти
Chu CH. и соавт. (2011)	Китай	54 пациента с ССД	Ксеростомия, нарушение гигиенического статуса, высокое значение КПУ, телеангиоэктазии на СОР, расширение периодонтальной щели на рентгенограмме
Vincent C. и соавт. (2009)	Франция	56 пациентов с ССД	Атрофия кожных покровов, ксеростомия, микростомия, расширение периодонтальной щели на рентгенограмме, деструктивное поражение нижней челюсти, нейропатия тройничного нерва
Гринин В.М. и соавт. (2008)	Россия	74 пациента с ССД	Атрофический гингивит, пародонтоз, ксеростомия, нарушение гигиенического статуса, высокое значение КПУ
Scardina GA. и соавт. (2004)	Италия	31 пациент с ССД	Телеангиоэктазии и атрофия СОР, кандидоз, кровоточивость десен, нарушение гигиенического статуса, ксеростомия, микростомия, деструктивное поражение нижней челюсти

Среди изменений челюстно-лицевой области (ЧЛО) у больных с ССД наиболее часто авторы описывают характерное поражение тканей пародонта, а также сужение ротовой щели и ксеростомию.

1.5 Вторичный синдром Шегрена при системной склеродермии

Особое внимание следует уделить вопросу ксеростомии у пациентов с ССД. Значительный интерес со стороны отечественных и зарубежных исследователей вызывают вопросы изучения функции слюнных желез, как одну из сфер патологического процесса при аутоиммунных заболеваниях [27, 44,52,54,112].

Патология желёз внешней секреции при аутоиммунных заболеваниях в настоящее время оформилась как самостоятельная клиническая форма – синдром Шегрена (СШ), и активно изучается врачами различных специальностей. За двадцатилетний период наблюдения доля синдрома Шегрена среди больных системной склеродермией составила 58,5% [132].

Этиологии СШ до сих пор до конца не изучена, особую роль играют вирусы (в частности ретровирусы, приводящие к поликлональной В-клеточной активации) и половые гормоны. Авторы считают, что начало заболевания связано с расстройством нервно-рефлекторных механизмов, которые регулируют функцию слюнных желез. По данным литературы большая часть пациентов связывают появление синдрома с перенесенными стрессовыми ситуациями [57,111,112].

И.Ф.Ромачевой (1980) была разработана схема развития СШ, в которой стресс является пусковым фактором при данном заболевании [52]. В организме пациента, который имеет генетическую предрасположенность к данному заболеванию, в результате стресса происходит нарушение функций всех эндокринных желез, что в свою очередь приводит к нарушению обмена в тканях. В слюнных железах повышается проницаемость клеточных мембран, что приводит к задержке выделения в протоки железы секрета, образовавшегося в клетках ацинусов. Секрет начинает переполнять клетку и проникает в интерстициальную ткань. Далее белок начинает играть роль антигена, что приводит к образованию антител против клеток паренхимы слюнной железы. Возникающий аутоиммунный

процесс приводит к реакции лимфоидной ткани, приводящий к гиперплазии и деструкции клеточных элементов паренхимы. Снижение секреторной функции обуславливает проникновение инфекции в железу и развитие хронического сиаладенита [73,111]. Поражение слюнных желез является одним из основных признаков синдрома Шегрена, который достаточно часто первым демонстрирует заболевание, однако не всегда бывает расценен как проявление системной патологии. Одной из причиной является малая осведомленность большого количества врачей о диагностической ценности ряда признаков, особенно касающихся состояния слюнных желез.

Помимо поражения слюнных желёз существуют и другие стоматологические проявления этого синдрома, которые достаточно подробно описаны в современной литературе. К ним относятся: рецидивирующий паротит, сухость губ, ангулярный хейлит, ксеростомия и множественный кариес, приводящий к быстрой потере зубов. Ксеростомия – это сниженное слюноотделение, сопровождающееся повышенной сухостью слизистой оболочки рта. Ксеростомия является одним из основных клинических признаков синдрома Шегрена. К другим проявлениям синдрома Шегрена у больных с аутоиммунной патологией также относят грибковые поражения слизистой оболочки рта, активацию герпетической инфекции, изменения вкусовых ощущений, пародонтальную патологию [27,28, 73,75,83,86,87].

Salliot С. и соавт. (2007) предположили, что синдром Шегрена, возникающий вторично при системной склеродермии, протекает менее агрессивно, чем болезнь Шегрена, возникающая без сопутствующей ревматологической патологии [132]. Однако, по данным Baron М. и соавт. (2016), наибольший дискомфорт по мнению пациентов с ССД приносит ксеростомия и сужение ротовой щели. Также авторы доказали, что количество отсутствующих зубов напрямую связано со снижением саливации на фоне синдрома Шегрена [73,74].

Функция слюны многочисленна и разнообразна. Она необходима для распознавания вкуса, формирования пищевого комка, глотания. Слюна поддерживает минеральный состав твердых тканей зуба и баланс микрофлоры

полости рта. При гипофункции крупных слюнных желез вкусовая чувствительность сохраняется, но пациенты достаточно часто жалуются на ее ослабление (гипогевзию) или искажение (дисгевзию) [3,50,80]. Нормальное слюноотделение помогает движению языка и губ, это в свою очередь ускоряет вымывание остатков пищи и бактерий, а также позволяет полноценно артикулировать. Для нормального глотательного рефлекса необходим этап формирования пищевого комка. Качество жевания и формирования пищевого комка напрямую зависит от количества свободной слюны в полости рта и увлажненности слизистой оболочки. Помимо этого, слюна играет важную роль в переваривании пищи [3, 83].

Слюна также обволакивает слизистую оболочку рта, формируя защитный барьер против внешнего воздействия. Компоненты слюны поддерживают целостность слизистой оболочки, связываются с поверхностью и увлажняют ее. Слюна содержит вещества с противомикробной активностью, которые помогают поддерживать баланс микрофлоры полости рта. Это специфические и неспецифические факторы, в том числе секреторный IgA, муцины, лактоферрин, лизоцим, лактопероксидаза. Например, гистатины обладают мощным противогрибковым действием, а белки, богатые пролином, препятствуют бактериальной колонизации, воздействуя на механизмы прикрепления. Сочетание очищающих и антибактериальных свойств слюны предотвращает заселение полости рта патогенной флорой [3,8,31,38,46,64,73].

Твердые ткани зубов постоянно находятся в процессе деминерализации и реминерализации. Слюна играет очень важную роль в поддержании структуры твердых тканей зубов. Кальций и фосфор, которые необходимы для реминерализации, находятся в состоянии перенасыщенного раствора благодаря специальным протеинам слюны. В связи с этим, пациенты с гипофункцией слюнных желез особенно подвержены кариесу. Эти данные подтверждают целый ряд исследований [1,15,19,28,52,55,88,110,111]. Нарушение слюноотделения приводит не только к ухудшению состояния полости рта, но и к снижению качества жизни пациента [5,50,105].

Состояние, при котором пациент жалуется на сухость (субъективное ощущение пациента), называется ксеростомией, а объективные нарушения саливации – дисфункцией слюнных желез. Ксеростомия может возникать и у пациентов с ССД без сопутствующего синдрома, за счет склеротических изменений в слюнных железах [42,110,111]. Поэтому необходимо иметь четкие диагностические критерии для постановки диагноза синдром Шегрена.

1.6 Диагностические критерии синдрома Шегрена

По данным отечественной и зарубежной литературы единых диагностических критериев СШ в СНГ, Европе и Америке нет [134,137]. Диагностические критерии синдрома Шегрена, которые были разработаны в НИИ Ревматологии им. В.А.Насоновой, являются:

1) Кератоконъюнктивит

2) Ксеростомия

- паренхиматозный паротит: который диагностируется при обнаружении полостей > 1мм при сиалографии или очагово-диффузная, либо диффузная лимфо-плазмноклеточная инфильтрация в биоптатах малых слюнных желёз (в области 4 слюнных желез);

- снижение секреции слюны после стимуляции аскорбиновой кислотой < 2,5мл за 5 минут (для сбора слюны используют капсулы Лешле-Красногорского)

- изменения слизистой оболочки рта и поражение твердых тканей зубов при недостаточности слюны;

3) Лабораторные признаки СШ (наличие одного из 4 нижеуказанных показателя)

- Наличие РФ

- Наличие АНФ

- Наличие анти-SSA/Ro

- Наличие анти-SSB/La антиядерных антител.

Представленные критерии являются наиболее информативными для постановки диагноза СШ [49]. Диагноз СШ устанавливается на основании обследования слюнных желез, а также на основании заключения офтальмолога и данных лабораторных исследований.

1.7 Влияние микрофлоры полости рта на общий соматический статус организма

Полость рта можно рассматривать как особую микросистему, которая связана с общим соматическим статусом организма, окружающей средой, особенностью индивидуальной гигиены и многими другими факторами. В состав микрофлоры полости рта входят бактерии, вирусы, простейшие, а также грибковая микрофлора. В полости рта насчитывается более 1000 видов различных микроорганизмов, которые находятся на слизистой оболочке и на твердых тканях зубов [4,25,31,32,35,79].

В различных участках полости рта определяется отличающийся как количественно, так и качественно состав микроорганизмов. Основное место как по разнообразию видов, так и по количеству занимают бактерии. Количество бактерий, находящихся в полости рта, по числу видов и по содержанию в единице материала могут конкурировать с желудочно-кишечным трактом [38,39].

При разделении на несколько биотопов, можно наблюдать следующую картину: слизистая оболочка рта достаточно обширна и имеет отличающийся состав микрофлоры. На ее поверхности определяется, в основном, грамм-негативная анаэробная и факультативно-анаэробная микрофлора, а также присутствуют стрептококки. В складках и криптах слизистой, а также в подъязычной области присутствуют облигатно-анаэробные бактерии. На слизистой твердого и мягкого неба определяются стрептококки, коринибактерии, нейссерии и т.д.

Десневой желобок с находящейся в нем десневой жидкостью можно представить в виде второго биотопа. Поскольку данная зона является достаточно обособленной от полости рта, состав микрофлоры здесь значительно отличается от

других участков. В данной области преобладают извитые и нитевидные облигатно-анаэробные виды бактерий. Также определяются порфириомонады, дрожжеподобные грибы, бактериоиды, простейшие и микоплазмы.

В качестве третьего биотопа принято выделять ротовую жидкость. Взаимосвязь между всеми остальными биотопами полости рта осуществляется благодаря ротовой жидкости. В большом количестве в данном биотопе содержатся стрептококки *Salivarius*, вейлонеллы, аэрококки, факультативно-анаэробные стрептококки и микоплазма.

В качестве четвертого биотопа принято рассматривать зубную бляшку, которая представляет собой скопление микроорганизмов (от 100 до 300 млн. в 1 мг. зубного налета). Зубная бляшка локализуется на поверхности зуба, и в ней присутствуют практически все микроорганизмы, о которых говорилось ранее [8,141].

Большую часть бактерий полости рта составляют стрептококки, приблизительно от 30 до 60% всей микрофлоры ротовой полости. Они имеют определенную локализацию [32], например *Streptococcus mitior* находится на эпителии щек, *Streptococcus salivarius* – на сосочках языка, а *Streptococcus sanguis* и *Streptococcus mutans* – на поверхности зубов.

Небольшую долю среди других представителей микрофлоры полости рта составляют стафилококки, лактобациллы, фузобактерии, спирохеты, бактериоиды, жгутиковые микроорганизмы, нейссерии и грибы. По мнению большинства авторов, можно и выделять главных и второстепенных представителей постоянной микрофлоры полости рта [40,45,59].

Среди анаэробных бактерий в большем количестве представлены вейлонеллы. К группе анаэробных грамположительных кокков, находящихся в полости рта, относят пептококков и пептострептококков. Фузобактерии, бактериоиды и лептотрихии относятся к грамотрицательной анаэробной флоре. В полости рта присутствуют и микоплазмы: *Mycoplasma orale*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Mycoplasma salivarium* [32,92,120].

Наиболее часто среди представителей грибковой микрофлоры встречаются грибы рода *Candida*, особенно такой представитель, как *Candida albicans*. Другие виды, такие как *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis* встречаются гораздо реже. С высокой частотой данные виды выссеиваются у пациентов с хроническими синуситами, заболеваниями дыхательных путей и после длительной антибиотикотерапии [122]. Чрезмерное размножение кандид в сочетании с такими факторами, как адгезия к эпителиальным клеткам, приводит к клиническому кандидозу с характерными симптомами. Слизистая оболочка спинки языка (нитевидные сосочки) представляет собой экологическую нишу для колонизации кандид. Прием местных и системных глюкокортикостероидов повышает вероятность развития кандидоза, ускоряя преобразование гликогена в глюкозу и тем самым повышая количество субстрата для грибов.

В норме у здоровых людей в полости рта могут выделяться простейшие, такие как *Trichomonas tenax* и *Entamoeba gingivalis*. Количество простейших может возрастать при воспалительных заболеваниях пародонта и при неудовлетворительной гигиене полости рта. Наиболее частая локализация простейших – зубной налет, крипты миндалин и гнойное отделяемое из пародонтальных карманов [39,40,127].

В полости рта также определяются вирусы, такие как вирусы герпеса человека. Вирусы герпеса человека представляют собой обширную группу ДНК-вирусов, обладающих рядом биологических характеристик, которые могут играть существенную роль в развитии патологии полости рта. Поражение вирусом герпеса вызывает острые симптомы со стороны полости рта. Данная группа включает вирусы простого герпеса, вирус опоясывающего герпеса, вирус Эпштейн-Барр, цитомегаловирус и вирусы HHV-6, HHV-7, HHV-8, выявленные сравнительно недавно. Вирусы герпеса чрезвычайно распространены у здоровых и больных людей во всем мире, однако точное число носителей неизвестно. Из-за вариативности клинической картины заболеваний, вызываемых вирусами герпеса, диагностика поражений иногда бывает затруднена. Супрессия иммунной системы, которая встречается у пациентов с системными заболеваниями, способствует

распространению вирусной инфекции. Вирусы герпеса человека могут вызывать острое или хроническое воспаление, а также новообразования. Чаще всего поражение полости рта связано с вирусом герпеса 1 и 2 типа. Воздействие вируса простого герпеса в большинстве случаев происходит до периода полового созревания. Популяционные исследования показывают, что до 50% населения переносят периодическую реактивацию вируса простого герпеса [104,145].

Вирус Эпштейна-Барр вызывает инфекционный мононуклеоз, лимфомы и рак носоглотки. Все эти заболевания имеют проявления в полости рта. Вирус Эпштейна-Барр также связывают с волосатой лейкоплакией, особенно часто встречающейся у пациентов с иммуносупрессией. Цитомегаловирус распространен повсеместно. У большинства инфицированных болезнь протекает бессимптомно, однако цитомегаловирус может поражать крупные слюнные железы, вызывая ксеростомию. Также была выявлена взаимосвязь деструкции тканей пародонта с наличием у пациента цитомегаловируса [97,98,104].

По данным литературы, присутствие в пародонтальных карманах вирусов простого герпеса 1 и 2 типа, а также вируса Эпштейн-Барра является одним из индикаторов прогрессирования хронического генерализованного пародонтита [139,145,84,85]. Вирусы герпеса 6 и 7 типа могут обнаруживаться у пациентов с выраженным иммунодефицитом в слюне, в малых и больших слюнных железах. Вирус герпеса 8 типа связывают с развитием саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных пациентов [4,39,45].

Относительное постоянство микрофлоры полости рта определяется следующими показателями: стрептококки – 10^{6-7} , стафилококки – 10^3 , лактобактерии – 10^3 , сапрофитные нейсерии – 10^5 , грибы рода *Candida* – 10^2 . Бактерии группы кишечной палочки отсутствуют. В норме состояние микрофлоры полости рта характеризуется определенным балансом между различными штаммами, несмотря на эндо- и экзогенные факторы, такие как гигиенический статус, общее состояние иммунитета, изменения количества и состава ротовой жидкости и др. Определенный уровень равновесия достигается за счет микробного антагонизма нормальной бактериальной флоры с патогенными

микроорганизмами за питательные вещества. Также представители нормальной микрофлоры подавляют рост патогенных бактерий [8,27,29,129].

Расстройства слюноотделения, жевания и глотания всегда приводят к нарушению микробного баланса, местные нарушения, такие как кариозные поражения, воспалительные заболевания пародонта, некачественно изготовленные ортопедические конструкции, наличие разнородных металлов в полости рта и многие другие стоматологические патологии могут приводить к дисбиотическим сдвигам.

Общая патология, например такая как аутоиммунные заболевания, длительный прием стероидных противовоспалительных препаратов, цитостатиков и других лекарственных средств неизменно приводит к нарушению баланса микрофлоры и является одним из основных факторов дисбиотических сдвигов разной степени тяжести [133,140]. При снижении или полном отсутствии нормальной микрофлоры начинают преобладать патогенные бактерии, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* и *Treponema denticola*. По данным литературы, доказано участие *Actinobacillus actinomycetemcomitans* в патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита, а также описана роль *Porphyromonas gingivalis* при развитии типичных форм пародонтита [13,100,120].

Деструктивные свойства бактерий проявляются различно: во-первых, прямым токсичным воздействием, приводящим к воспалению и деструкции тканей пародонта, во-вторых, опосредованно, когда микроорганизмы запускают целый комплекс иммунопатогенетических механизмов в ответ на их агрессию [8,17,48,61].

Как правило, пародонтопатогенные микроорганизмы имеют несколько факторов вирулентности и, взаимодействуя в составе биопленки, усиливают эффекты друг друга. Кроме того, данные патогены выделяют активные вещества, которые оказывают деструктивное действие. К ним относят:

- эндотоксины, стимулирующие формирование антител;

-ферменты, способные вызывать деструкцию тканей пародонта и участвовать в образовании пародонтального кармана.

Porphyromonas gingivalis, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* часто формируют так называемый «красный» комплекс бактерий, который связан с деструкцией тканей пародонта при различных формах пародонтита, что обуславливает сильную кровоточивость десен и может приводить к образованию пародонтальных карманов [39,41,62,91,100]. Кроме того, по данным литературы, пародонтопатогены могут принимать участие в развитии многих заболеваний различных органов и систем. Они попадают в системный кровоток через любые повреждения слизистой оболочки рта. В частности, *Porphyromonas gingivalis* обладают способностью связывать эритроциты [6,7,14,93,95]. Так например, в атеросклеротических бляшках обнаруживают такие бактерии как, *Tannerella forsythia*, *Prevotella Intermedia* и *Porphyromonas Gingivalis* [118,119]. Также описаны случаи об обнаружении *Porphyromonas gingivalis* в синовиальной жидкости и синовиальных тканях больных ревматоидным артритом. По данным литературы *Porphyromonas gingivalis* может играть важную роль в развитии как пародонтита, так и ревматоидного артрита, приводя к ингибированию местного иммунного ответа с дальнейшей стимуляцией дисбиоза, характерного для пародонтита. [14,141,142].

Все выше перечисленное позволяет говорить об значимой роли состава микрофлоры полости рта в развитии различных заболеваний.

Особенности стоматологического статуса у пациентов с ССД всё ещё остаются мало изученными, что затрудняет детальное уточнение их патогенеза, позволившего бы разработать обоснованные меры профилактики и лечения. Однако в доступной литературе нам практически не удалось обнаружить работы, посвященные ведению пациентов с системной склеродермией. Большая часть исследований носит описательный характер и не направлена на изучение механизмов поражения тканей челюстно-лицевой области, разработку рекомендаций по оказанию стоматологической помощи.

Пациенты с системной склеродермией нуждаются в комплексной реабилитации и совместной работе врачей различных специальностей, в том числе и стоматологов, для достижения стабильных положительных результатов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Научно - клиническую работу выполняли в несколько этапов, для каждого из которых обосновывали выбор материала и методов в соответствии с дизайном исследования, представленным ниже



Рисунок 1 – Дизайн контролируемого клиничко-лабораторного исследования

2.2 Характеристика исследуемых групп пациентов

Материалы работы включают данные обследования 55 пациентов в возрасте от 18 до 77 лет, которые наблюдались в ФГБНУ Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой за период с 2017 по 2020 гг. В зависимости от наличия вторичного синдрома Шегрена пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (ССД) – пациенты с системной склеродермией без вторичного синдрома Шегрена, 30 человек, 2 группа (ССД+СШ) – пациенты с вторичным синдромом Шегрена, 25 человек. Группу сравнения (ГС) составили 30 человек без ревматологической патологии.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании, возраст старше 18 лет, установленный диагноз системная склеродермия.

Критерии невключения пациентов в исследование: возраст младше 18 лет, беременность или период лактации, ограниченная форма системной склеродермии, наличие сопутствующих тяжелых соматических заболеваний (например, рак, туберкулез, психические заболевания, врожденные пороки развития и т.д.)

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, острые респираторные заболевания.

2.3 Клинические методы исследования

Всем больным было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование по схемам, принятым в ФГБНУ Научно-исследовательском институте ревматологии имени В.А. Насоновой.

Клинические методы стоматологического обследования включали методики, применяемые в рамках стандарта во время обследования пациента по основному заболеванию.

Они включали:

1) Сбор анамнеза.

У пациентов спрашивали о наличии и характере стоматологических нарушений. О причинах потери зубов, характере гигиены полости рта (применении дополнительных средств гигиены: флоссов, ершиков, ирригатора, ополаскивателей, монопучковой зубной щетки). Особое внимание акцентировали на том, испытывает ли пациент дискомфорт при приеме пищи, может ли пациент пережевывать сухие продукты питания, возникает ли у пациента необходимость запивать водой пищу, предъявляет ли пациент жалобы на наличие галитоза. Также пациента спрашивали, что из имеющихся стоматологических нарушений вызывает наибольший дискомфорт и снижает качество жизни.

2) Проведение внешнего осмотра.

При проведении внешнего осмотра оценивали конфигурацию лица, состояние региональных лимфатических узлов, состояние кожных покровов.

3) Осмотр полости рта.

Осмотр полости рта заключался в оценке:

- состояния слизистой оболочки рта (цвет, плотность, наличие патологических элементов, телеангиоэктазий);

- глубины преддверия, тяжей и складок слизистой оболочки, прикрепления уздечек;

- оценке величины ротовой апертуры. Оценку величины ротовой апертуры проводили с помощью методики, предложенной Wood GD. и соавт. (1979) [145]. Величину ротовой щели определяли с помощью линейки, измеряя расстояние между центральными резцами верхней и нижней челюсти при максимально открытом рте (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Оценка величины ротовой апертуры

4) Осмотр зубов и зубных рядов.

Осмотр зубов и зубных рядов заключался в оценке:

- прикуса;
- наличие патологической стираемости зубов, клиновидных дефектов, эрозий зубов;
- гигиенического статуса.

Для объективной оценки состояния индивидуальной гигиены полости рта использовали индекс гигиены Грин-Вермильона (ОНИ-S) (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964) и API (Lange, 1977).

Методика определения гигиенического индекса Грин-Вермильона (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964), позволяющая отдельно оценить количество зубного налета и зубного камня [3,11,47]. Для определения индекса с помощью индикаторов зубного налета обследовали вестибулярные поверхности 16, 11, 26, 31 и язычные поверхности зубов 36, 46. При этом использовали следующие критерии оценки:

- 0 – отсутствие зубного налета;
- 1 – налет покрывает не более 1/3 поверхности коронок зубов;
- 2 – налетом покрыто до 2/3 поверхности коронок зубов;
- 3 – налет покрывает более 2/3 поверхности коронок зубов.

После выявления зубного налета оценивали над- и поддесневой зубной камень с помощью стоматологического зонда.

Критерии оценки зубного камня:

0 – зубной камень не определяется;

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 имеются отдельные отложения поддесневого зубного камня в пришеечной области зуба;

3 – наддесневой зубной камень покрывает более 2/3 поверхности зуба или имеются значительные отложения поддесневого камня вокруг пришеечной области зуба.

Значения, полученные для каждого компонента индекса, складывали и делили на количество обследованных поверхностей, затем оба значения суммировали. Качественную оценку гигиенического состояния полости рта пациентов учитывали по среднему индексу значений зубного налета и зубного камня следующим образом:

хорошая гигиена (0 - 1,2 баллов) – низкий индекс гигиены;

удовлетворительная гигиена (1,3 - 3,0 балла) – средний индекс гигиены;

неудовлетворительная гигиена (3,1 - 6,0 балла) – высокий индекс гигиены.

С целью выявления зубного налета на аппроксимальных поверхностях зубов мы использовали индекс API. Мы использовали индикатор зубного налета для оценки индекса, зубы осматривали со стороны оральной поверхности в первом и третьем квадрантах и со стороны вестибулярной поверхности – во втором и четвертом квадрантах.

Оценка индекса проводилась следующим образом:

- наличие налета в межзубном промежутке – 1 балл;

- отсутствие налета в межзубном промежутке – 0 баллов.

Для расчёта индекса API мы использовали формулу:

$$API = (\text{сумма баллов} / \text{число зубов у пациента}) \times 100\%$$

Оценку значения индекса API проводили следующим образом:

оптимальный уровень гигиены полости рта – $API < 25\%$

адекватный уровень гигиены полости рта – $API = 25-39\%$

удовлетворительный уровень гигиены полости рта – $API = 40-69\%$

неудовлетворительный уровень гигиены полости рта – $API = 70-100\%$.

Пациенту необходимо обладать определенными навыками для устранения скопления зубного налета на апроксимальных поверхностях зубов. Используя индекс API, можно определить, насколько адекватно пациент выполняет гигиенические мероприятия, а также степень сотрудничества с лечащим врачом.

Состояние тканей пародонта мы оценивали индексом кровоточивости десневой борозды SBI (Н.Р. Muhlemann и Son, 1971) [34,47]. Степень кровоточивости определяли через 30 секунд после вертикального зондирования десневой борозды с помощью пародонтального зонда. Симптом кровоточивости в каждом межзубном промежутке мы определяли во втором и четвертом квадрантах с оральной стороны, а с вестибулярной стороны – в первом и третьем квадрантах. Оценка индекса проводилась следующим образом:

1 – балл наличие кровоточивости в межзубном промежутке ,

0 – баллов отсутствие кровоточивости в межзубном промежутке.

Для определения значения индекса SBI мы использовали формулу:

$$SBI = (\text{сумма баллов} / \text{число зубов у пациента}) \times 100\%$$

Значение показателя до 10% считали допустимым уровнем индекса SBI. При значении индекса выше 10% мы отмечали необходимость проведения терапевтических мероприятий.

Уровень интенсивности кариеса оценивали с помощью индекса КПУ.

К – количество зубов с кариесом,

П – количество зубов с пломбой,

У – количество зубов удаленных по причине кариеса и его осложнений [5,47].

2.4 Оценка функции слюнных желез

В соответствии с протоколом диагностики нарушения функций слюнных желез, принятым в НИИ Ревматологии им. В.А.Насоновой, первым этапом всем пациентам с системной склеродермией (1 и 2 группы) проводили стимулированную сиалометрию [49].

Для получения секрета околоушных слюнных желез мы проводили канюлирование протоков по методике М.В.Симоновой с помощью капсул Лешли-Красногорского (Рисунок 3) [57]. Для этого мы вводили канюлю в проток околоушных слюнных желёз. Стимуляцию проводили 5% раствором аскорбиновой кислоты в течение 5 минут (Рисунок 4). Скорость секреции рассчитывали в мл/мин. В среднем смешанная слюна без стимуляции выделяется со скоростью от 0,3 до 0,4 мл/мин, после стимуляции данный показатель увеличивается до 1-2 мл/мин. Мы собирали протоковый секрет в течение 5 мин с того момента, как появилась первая капля в пробирке. Далее мы проводили оценку полученного секрета, его количество, а также наличие в нем воспалительного осадка в виде тяжей и комочков слизи (Рисунок 5). Снижение секреции 1-й степени характеризовалось количеством выделившейся слюны составляло от 2,4-2,0 мл, 2-й степени – 1,9-0,9 мл, 3-й степени – 0,8-0,0 мл.



Рисунок 3 – Капсула Лешли-Красногорского

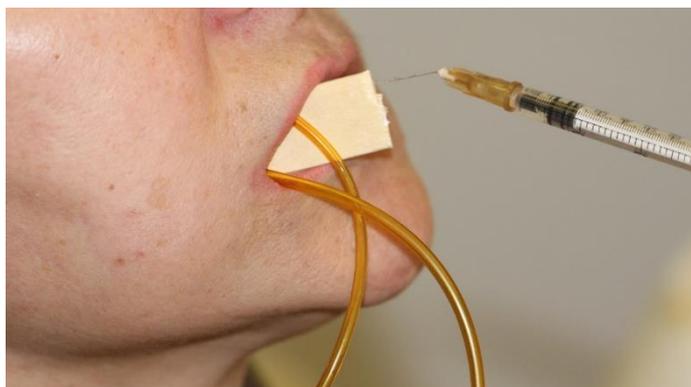


Рисунок 4 – Стимуляция аскорбиновой кислотой



Рисунок 5 – Оценка количества, прозрачности и наличия осадка в полученной слюне

Определение pH смешанной слюны

Кислотность слюны зависит от скорости слюноотделения. Кислотность смешанной слюны в норме составляет 6,8–7,4 pH. Измерение производили 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 0,5-1,0 см над поверхностью и находили наиболее близкий цвет. Полученный результат интерпретировали, используя оценочную шкалу (Рисунок 6).

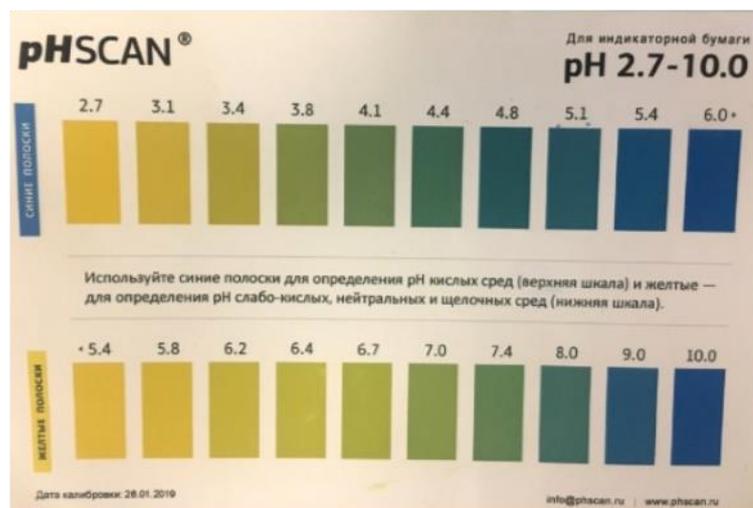


Рисунок 6 – Шкала для определения pH слюны

Диагностическая сиалогграфия

Вторым этапом оценки функции слюнных желез проводилась диагностическая сиалогграфия. Для проведения сиалогграфии мы вводили в главный околоушный проток раствор омнипака (контрастного вещества) с целью заполнения протоковой системы железы контрастом (Рисунок 2.6.) и последующей рентгенографии. Обнаружение диффузных сиалоектазов (в виде точечного характера, полостей или очагов деструкции) без выраженной обструкции больших протоков считалось диагностическим признаком синдрома Шегрена [54,57].



Рисунок 7 – Введение рентгеноконтраста в проток железы



Рисунок 8 – Положение пациента при проведении сиалографии

Биопсия малых слюнных желез

Биопсия малых слюнных желез была 3 этапом оценки, необходимым для уточнения диагноза СШ. Сбор материала осуществляли через продольный разрез слизистой оболочки нижней губы вертикально к переходной складке. Далее тупым путем мы выделяли и удаляли от 4 до 5 малых слюнных желез. Материал помещали в раствор формалина и направляли в гистологическую лабораторию. Наличие лимфогистиоцитарного инфильтрата в количестве более 50 клеток в 4 мм^2 мы определяли как фокус воспаления. Для синдрома Шегрена характерно наличие фокусов воспаления в нескольких дольках железы. При подготовке микропрепарата мы использовали окраску гематоксилин-эозин. Поскольку морфологические изменения в малых слюнных железах аналогичны изменениям в больших слюнных железах, основываясь на данных биопсии мы можем говорить о процессе, протекающем во всех слюнных железах. Этапы проведения биопсии представлены на рисунках 9, 9.1-9.3.



Рисунки 9, 9.1-9.3 – Этапы проведения биопсии малых слюнных желез

2.5 Определение состава микрофлоры полости рта

Всем пациентам первой (ССД), второй (ССД+СШ), а также третьей группы (ГС) было проведено микробиологическое исследование зубного налета и налета со слизистой щек и языка. Соскобы брали утром натощак при помощи одноразовых стерильных зондов в местах наибольшего скопления зубного налета, со слизистой оболочки языка, нёба и щеки.

Для транспортировки материала хвостовик зонда отламывали и помещали в одноразовую пробирку с питательной средой (Рисунок 10). Транспортировка в лабораторию осуществлялась в специальных термоконтейнерах при температуре 4 °С.

Для количественного секторального посева мы использовали среды, предназначенные для культивирования бактерий полости рта. Мы использовали

5% кровяной и шоколадный агары при выделении патогенных и факультативных бактерий, для выделения стрептококков – стрептококковый бульон, для выделения грибов – питательную среду Сабуро, для выделения грамотрицательных и грампозитивных бактерий – трипосо-соевый агар. Затем проводилась инкубация чашек Петри с посевами в течение 24-48 часов при 37 С⁰ в термостате. С целью оценки количественного исследования микрофлоры мы рассчитывали результаты в колониеобразующих единицах – КОЕ/мл. На основании морфологических, тинкториальных, биохимических признаков и изучения антигенной структуры проводилась идентификация по бинарной номенклатуре с определением количества выделенного штамма в материале [39,78].



Рисунок 10 – Одноразовый стерильный зонд для забора материала

2.6 Полимеразная цепная реакция состава десневой жидкости

Мы использовали десневую жидкость и эпителиальные соскобы в полости рта в качестве биоматериала для молекулярно-генетических исследований. Эпителиальные соскобы мы собирали с помощью одноразовых брашей, которые затем помещали в пробирку с физиологическим раствором, которые затем транспортировали в лабораторию.

В работе мы использовали наборы реагентов, которые состоят из специфичных праймеров и специфичной флуоресцентно меченой разрушаемой пробы к шести пародонтопатогенным бактериям (*Porphyromonas gingivalis*,

Prevotella intermedia, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tanarella forsythensis* (*Bacteroides forsythus*), *Candida albicans*, *Treponema denticola*). ПЦР и анализ результатов реакции мы проводили с помощью детектирующего амплификатора с программным обеспечением «ДТ-96». В исследовании мы использовали систему «Мультидент-5» ООО НПФ «Генлаб», которая имеет достаточно высокую информативность и позволяет одновременно выявлять ДНК пяти наиболее значимых пародонтопатогенных бактерий всего в одной пробе [12,60]. Система анализа основана на стандартном ПЦР-анализе и последующей детекции продуктов с помощью электрофореза в агарозном геле.

При анализе результатов клинически значимыми считались концентрации $\geq 10^4$ мл, более низкие значения мы рассматривали как вариант нормы. Положительный контрольный образец (К+) был разработан, основываясь на данном принципе. Яркость ампликонов в контрольном образце считалась ориентировочной и соответствовала клиническому уровню ДНК возбудителя в пробе. В тех пробах, где уровень флуоресценции был меньше контроля, концентрации патогенов считалась невысокой. В пробах, где уровень флуоресценции был на уровне контрольной полосы, результат считался пограничным. В том случае, если яркость полосы ампликона была значительно интенсивнее контроля, результат считался положительным. На Рисунке 11 представлены режимы проведения амплификации. Интерпретация результатов исследования на основании полуколичественной оценки яркости ампликонов была проведена в виде плюсов:

+ – светимость ниже контрольной, в тех случаях, когда возбудитель присутствовал, но его концентрация находилась в пределах нормы;

++ – светимость на уровне контрольной, возбудитель на грани нормы;

+++ – светимость значительно выше контрольной;

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

С целью идентификации соотношения патогенов в исследуемых образцах, количество копий геном-эквивалентов бактерий каждого вида было нормировано относительно общей бактериальной массы.	Режимы проведения амплификации		
	Терцик («ДНК-технология»)		
	Температура	время	циклы
Мультигер-3 <ul style="list-style-type: none"> • Вирус Эпштейн-Барра (ЭБВ)+ • Цитомегаловирус (ЦМВ) + • Вирус простого герпеса, тип 1,2 	95° С	2 мин	1
	95° С	30 сек	42
	62/60° С	30 сек	
	72° С	40 сек	
	72° С	2 мин	1
	Режим - Матрица		
Мультикан-2 <ul style="list-style-type: none"> • Кандида альбиканс, • Кандида глабрата 	95° С	2 мин	1
	95° С	40 сек	40
	62° С	40 сек	
	72° С	50 сек	
	72° С	2 мин	1
	Режим - Матрица		

Рисунок 11 – Режимы проведения амплификации

2.7 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку данных проводили в SPSS Statistica версии 23.0.0.0 (США). Равенство дисперсий между группами ССД, ССД+СШ, ГС определялось непараметрическим однофакторным дисперсионным анализом по Краскелу-Уоллису. При отклонении нулевой гипотезы о равенстве распределений проводили апостериорный анализ с поправкой на парное множественное сравнение методом Данна-Бронфферрони. Для каждой исследуемой группы рассчитывали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

При проведении обработки данных задавали ниже описанные параметры описательной статистики:

- среднее арифметическое (M)
- доверительный интервал для среднего – нами был установлен доверительный интервал, равный 95%;
- стандартная ошибка среднего арифметического (m);
- среднее квадратическое отклонение – является отражением надёжности среднего значения признака.

Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$, то есть в том случае, если вероятность различий превышала 95%.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты клинических исследований

Для реализации поставленных задач нами был проведен осмотр 110 пациентов с установленным диагнозом системная склеродермия на базе ФГБУ НИИ Ревматологии им В.А.Насоновой в возрасте от 18 до 77 лет. Критериям включения в группы исследования соответствовали 55 человек, из которых у 25 присутствовал синдром Шегрена. В исследовании были включены 51 женщина и 4 мужчины. Первую группу составили 30 человек с системной склеродермией (ССД), вторую группу составили 25 человек с системной склеродермией и синдромом Шегрена (ССД+СШ). Третью группу – группу сравнения (ГС), составили пациенты без выраженной соматической патологии, 30 человек в возрасте от 48 до 75 лет, из них 3 мужчин и 27 женщин. Распределение по полу в трех группах обследуемых наглядно представлено на Рисунке 12.

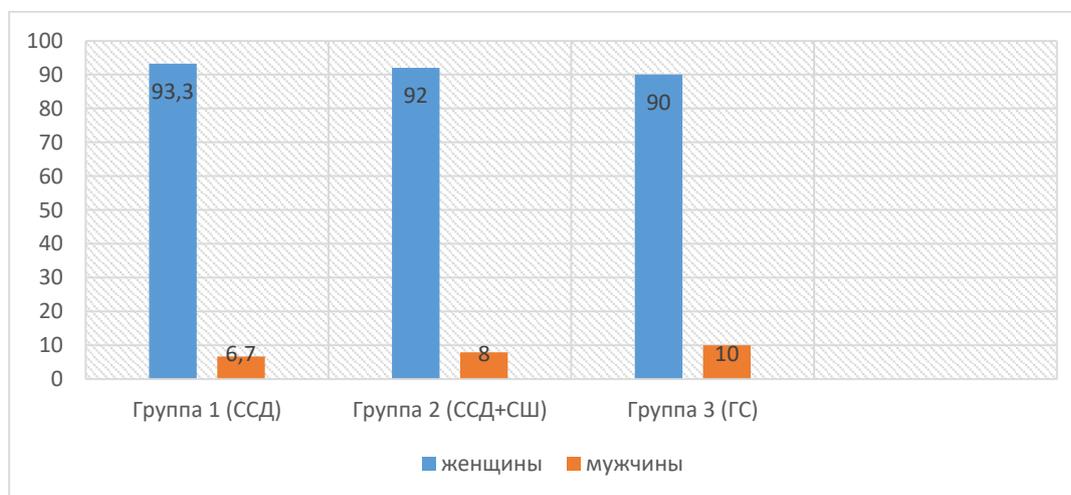


Рисунок 12 – Распределение по полу в трех группах обследуемых, %

Средний возраст пациентов в группе (ССД) составил $51,5 \pm 11,6$, средний возраст пациентов в группе (ССД+СШ) составил $53,6 \pm 10,3$. Средний возраст пациентов третьей группы (ГС) составил $54,6 \pm 10,5$.

Таким образом, все три группы исследования были сопоставимы. Возраст пациентов во всех трех группах был более 50 лет, большую часть участников исследования составили женщины (93,3%, 92%, 90% – по группам соответственно).

Результаты сбора анамнеза пациентов

Для выявления характерных стоматологических нарушений нами был проведен опрос пациентов 1 и 2 группы. По данным опроса в 1 группе было выявлено, что в 46,6% случаев пациенты отмечали дискомфорт и трудности при пережевывании сухой пищи, в 46,6% – наличие галитоза, в 26,6% – сухость в полости рта (ксеростомию), в 23,3% – необходимость запивать пищу водой, в 40% – жалобы на множественный кариес зубов, в 53,3% – нарушение открывания рта, в 3,33% – патологические боли в околоушной слюнной железе, в 16,6% – поражения слизистой оболочки рта, в 23,3% – ангулярный хейлит. По данным опроса пациентов второй группы (ССД+СШ) в 92% случаев пациенты отмечали дискомфорт и трудности при пережевывании сухой пищи, в 60% – наличие галитоза, в 100% – жалобы на сухость в полости рта, в 92% – необходимость запивать пищу водой, в 60% – жалобы на множественный кариес зубов, в 56% – нарушение открывания рта, в 36% – патологические боли в околоушной слюнной железе, в 32% – поражения слизистой оболочки рта, в 60% – ангулярный хейлит. Данные по опросу представлены в Таблице 3. Как видно из представленных данных, наиболее часто встречающимися нарушениями в группе 1 были дискомфорт при пережевывании пищи (46,6%), галитоз (46,6%), нарушения открывания рта (53,3%).

В группе 2 в 100% случаев пациенты отмечали сухость полости рта, в 92% – дискомфорт при пережевывании пищи и необходимость запивать пищу водой.

Таблица 2 – Стоматологические нарушения, выявленные при опросе пациентов 1 (ССД) и 2 (ССД+СШ) группы

Жалобы пациентов	Группа ССД (n=30)		Группа ССД+СШ (n=25)	
	абс.	%	абс.	%
Дискомфорт при пережевывании сухой пищи	14	46,6	23	92
Необходимость запивать водой пищу	7	23,3	23	92
Ксеростомия	8	26,6	25	100
Галитоз	14	46,6	15	60
Множественный кариес зубов	12	40	15	60
Нарушение открывания рта	16	53,3	14	56
Периодические боли в области околоушной слюнной железы	1	3,33	9	36
Поражения слизистой оболочки рта	5	16,6	8	32
Ангулярный хейлит	7	23,3	15	60

Для выявления стоматологических нарушений, причиняющих наибольший дискомфорт и снижающих качество жизни, был проведен дополнительный опрос пациентов 1 и 2 групп.

Исходя из полученных данных, представленных в таблице 3, наибольший дискомфорт пациентам 1 группы приносит нарушение открывания рта (56,6%), множественный кариес зубов (53,3%), галитоз (46,6%). Пациентам 2 группы – ксеростомия (96,6%), дискомфорт при пережевывании сухой пищи (72%), нарушение открывания рта (60%).

Таблица 3 – Стоматологические нарушения, причиняющие наибольший дискомфорт, выявленные при опросе пациентов 1 (ССД) и 2 (ССД+СШ) групп

Жалобы пациентов	Группа ССД (n=30)		Группа ССД+СШ (n=25)	
	абс.	%	абс.	%
Дискомфорт при пережевывании сухой пищи	5	16,6	18	72
Необходимость запивать водой пищу	4	13,3	11	44
Ксеростомия	12	40	24	96
Галитоз	14	46,6	10	40
Множественный кариес зубов	16	53,3	12	48
Нарушение открывания рта	17	56,6	15	60
Периодические боли в области околоушной слюнной железы	1	3,3	9	36
Поражения слизистой оболочки рта	6	20	5	20
Ангулярный хейлит	3	10	7	28

Пациенты 1 (ССД) и 2 (ССД+СШ) группы также отвечали на вопросы об использовании дополнительных средств гигиены. При проведении индивидуальной гигиены 36% пациентов 1 группы использовали флоссы, 10% использовали межзубные ершики, 6,6% – ирригатор, 43,3% – ополаскиватели, 6,7% – электрическую зубную щетку и 3,3% – монопучковую зубную щетку.

Во второй группе 20% пациентов использовали флоссы, 8% – межзубные ершики, 12% – ирригатор, 48% – ополаскиватели, 4% – электрическую зубную щетку и 4% – монопучковую зубную щетку. Все пациенты как 1, так и 2 группы использовали обычную зубную щетку 2 раза в день для осуществления индивидуальной гигиены. Данные об использовании дополнительных средств гигиены отражены на Рисунках 13 и 14.

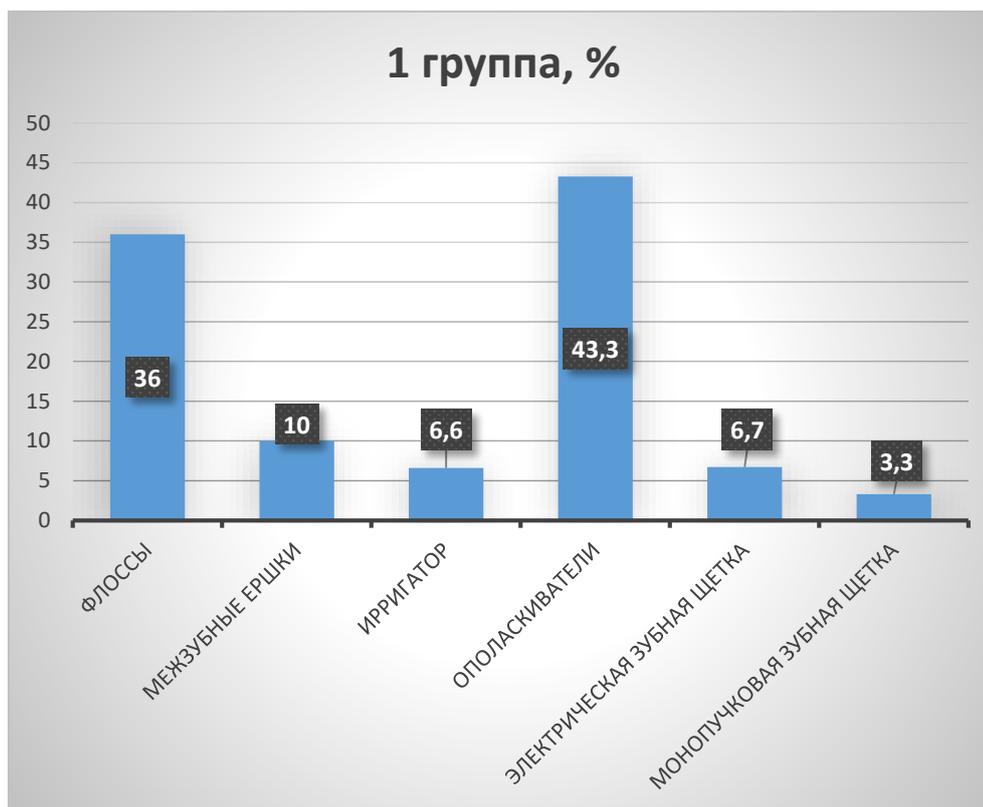


Рисунок 13 – Использование дополнительных средств гигиены пациентами 1 группы (ССД)

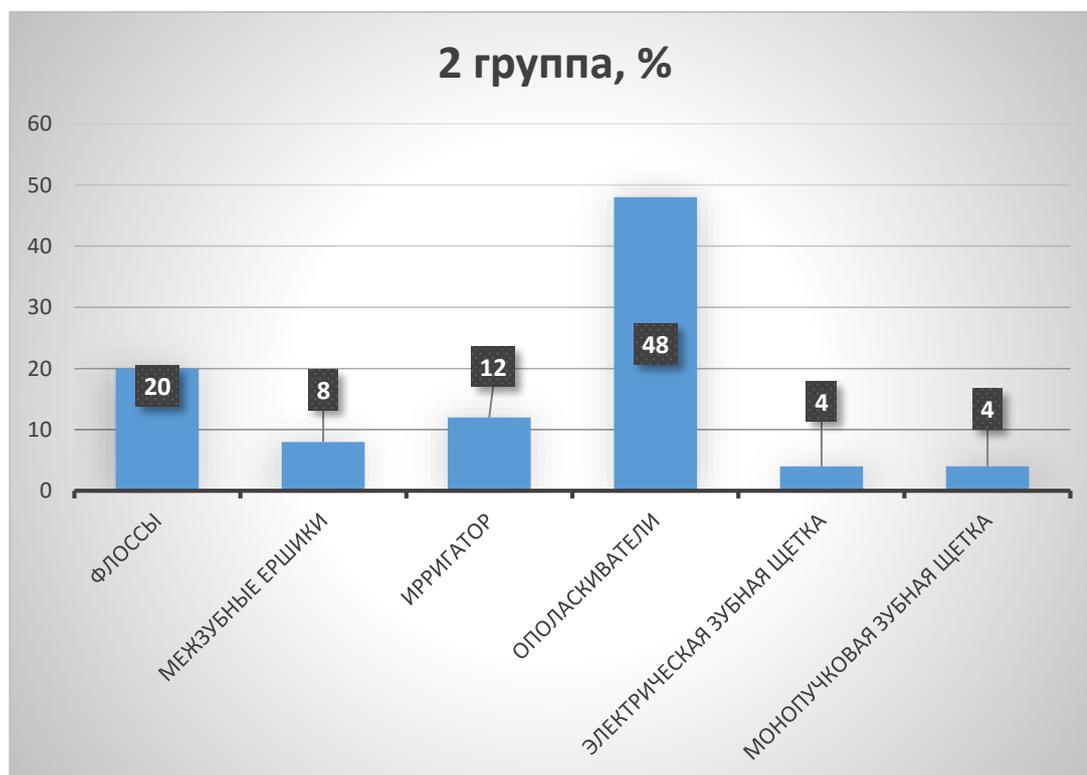


Рисунок 14 – Использование дополнительных средств гигиены пациентами 2 группы (ССД+СШ)

Существенных различий по использованию дополнительных средств гигиены пациентами 1 и 2 группы выявлено не было. В обеих группах как дополнительные средства гигиены электрическую зубную щетку и монопучковую зубную щетку использовали редко. Пациенты обеих групп предпочитали использование в качестве дополнительного средства гигиены ополаскиватели (43,3% и 48 % по группам соответственно), что вероятно связано с наличием ксеростомии у пациентов с системной склеродермией.

Результаты внешнего осмотра пациентов

Для выявления характерных особенностей поражения ЧЛО у пациентов с ССД был проведен внешний осмотр пациентов 1 и 2 группы. В 1 группе (ССД) снижение нижней трети лица отмечали у 30 % обследуемых, региональные лимфатические узлы (поднижнечелюстные, подбородочные, околоушные) были изменены у 6,7% (увеличены, подвижны, плотно-эластичной консистенции, безболезнены при пальпации), у 60% отмечали характерный для склеродермии симптом «кисета» (Рисунок 15). Ангулярный хейлит наблюдался у 20% пациентов 1 группы, истончение кожных покровов – у 23,3%.

Во 2 группе (ССД+СШ) снижение нижней трети лица отмечалось у 16% обследуемых. Ангулярный хейлит наблюдался у 24% пациентов (Рисунок 17), истончение кожных покровов – у 24%. Региональные лимфатические узлы (подбородочные, поднижнечелюстные, околоушные) были изменены (увеличены, подвижны, плотно-эластичной консистенции, безболезнены при пальпации) у 48% обследуемых, симптом «кисета» наблюдали у 52%.

При внешнем осмотре у 8 пациентов (32%) 2 группы было отмечено визуальное увеличение больших слюнных желёз: у одного пациента наблюдалось одностороннее увеличение околоушной железы и у 7 пациентов (28%) – увеличение как околоушных, так и поднижнечелюстных слюнных желёз. У 13 (52%) пациентов отмечалось незначительное увеличение и уплотнение

околоушных слюнных желёз, определяемое пальпаторно. У 8% обследованных 2 группы было отмечено пальпаторное увеличение околоушных и поднижнечелюстных слюнных желёз. У 100% обследованных лиц 1 группы большие слюнные железы не пальпировались.

Все пациенты как 1, так 2 группы связывали начало клинических проявлений склеродермии с появлением синдрома Рейно, характеризующимся спазмом концевых артерий и артериол, приводящим к ишемии тканей. Пациенты отмечали чувство онемения и покалывание пальцев рук, кончика носа, иногда губ. Характерным является периодически повторяющиеся атаки синдрома Рейно в процессе развития заболевания.



Рисунок 15 – Симптом «кисета» у пациента с ССД. Уменьшение величины ротовой апертуры



Рисунок 16 – Истончение кожи в области кончика носа, симптом «кисета»



Рисунок 17 – Ангулярный хейлит

Таблица 4 – Результаты внешнего осмотра пациентов 1 группы (ССД) и 2 группы (ССД+СШ)

Изменения ЧЛО	Группа 1 (ССД)		Группа 2 (ССД+СШ)	
	абс.	%	абс.	%
Снижение нижней трети лица	9	30	4	16
Ангулярный хейлит	6	20	6	24
Изменение региональных лимфатических узлов	2	6,7	12	48
Истончение кожных покровов ЧЛО	7	23,3	6	24
Симптом «кисета»	18	60	13	52

Как видно из представленных данных региональные лимфатические гораздо чаще были изменены у пациентов 2 группы (ССД+СШ) – 48%. Кожные покровы пациентов с системной склеродермией часто бывают уплотнены, утолщены и натянуты, кончик носа становится заостренным, вокруг рта появляются вертикальные складки и морщины, собранные по типу кисета (симптом «кисета»), происходит сужение ротовой апертуры (Рисунки 15 и 16). Именно поэтому симптом «кисета» наблюдали более чем у половины пациентов 1 и 2 группы (60% и 52% соответственно).

Оценка величины ротовой апертуры

Пациентам 1 (ССД) и 2 (ССД+СШ) групп была проведена оценка величины ротовой апертуры. Средние значения величины ротовой апертуры в двух группах были практически идентичны. В 1 группе средняя величина составила $4,3 \pm 0,6$ см, во 2 группе – $4,2 \pm 0,6$ см. Также был проведен анализ величины открывания рта в зависимости от длительности заболевания (Таблица 5). Начало заболевания считали с момента постановки диагноза.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что величина ротовой апертуры зависит от длительности заболевания. С прогрессированием склеродермического процесса величина ротовой щели уменьшается (Рисунок 18).

Таблица 5 – Зависимость величины ротовой апертуры в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания	Величина ротовой апертуры (среднее значение, см)				p
	Группа 1 (ССД)		Группа 2 (ССД+СШ)		
От 1 года – 5 лет	n=9	5,2	n=10	5,0	0,155
От 5 лет- 10 лет	n=14	4,6	n=11	4,7	0,57
Более 10 лет	n=7	4,0	n=4	3,9	0,145

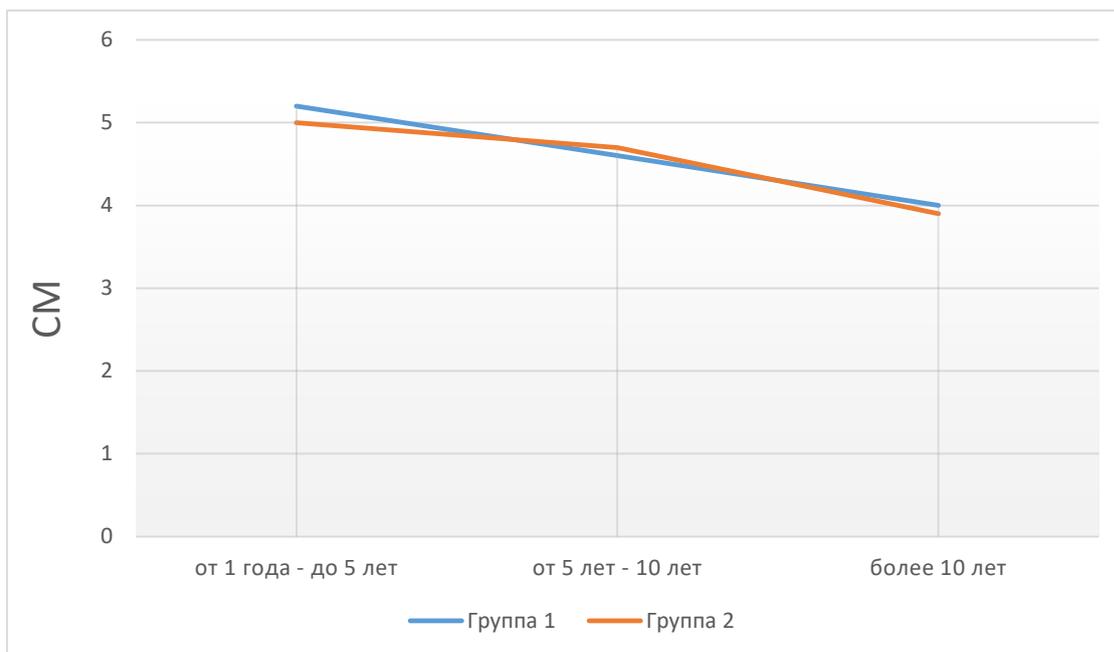


Рисунок 18 – Зависимость величины ротовой апертуры в зависимости от длительности заболевания

Таким образом, результаты внешнего осмотра пациентов с ССД выявили, что наиболее характерными особенностями являлись: симптом «кисета», истончение кожных покровов, изменение лимфатических узлов у пациентов 2 группы. В обеих группах отмечено уменьшение величины ротовой апертуры, находящейся в прямой зависимости от длительности заболевания.

Для решения вопроса о целесообразности включения в план стоматологического лечения пациентов с ССД комплекс миогимнастики была проведена оценка величины ротовой апертуры у 20 пациентов до и после комплекса упражнений. В исследование были включены 11 человек из 1 группы и 9 человек из 2 группы. Разработанный комплекс упражнений пациенты осуществляли 2 раза в день на протяжении 16 недель. Измерение проводилось по методике, предложенной Wood GD. и соавт. (Рисунок 19) [145]. Средняя величина ротовой апертуры до комплекса миогимнастики составила $4,4 \pm 0,2$ см, после комплекса миогимнастики – $4,7 \pm 0,3$ см ($p=0,123$).

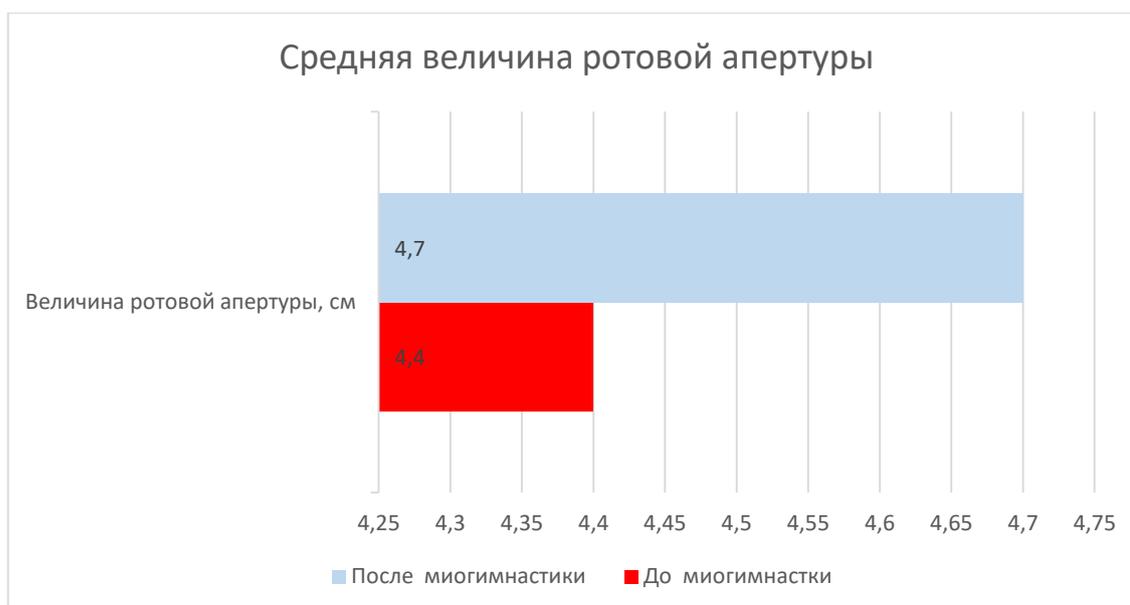


Рисунок 19 – Изменение средней величины ротовой апертуры после проведения комплекса миогимнастики

В исследуемой группе пациентов произошло увеличение средней величины ротовой апертуры (на 0,3см). Таким образом, комплекс миогимнастики может быть включен в схему профилактики и лечения стоматологической патологии у пациентов с ССД.

Результаты осмотра полости рта

Для выявления характерных особенностей поражений полости рта при системной склеродермии был проведен осмотр пациентов 1 и 2 групп врачом-стоматологом на базе НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой. По данным стоматологического осмотра было выявлено: в 1 группе (ССД) изменение слизистой оболочки рта у 50% пациентов, кандидозный глоссит – 26,6% случаев, эрозии СОР – в 3,33% (Рисунок 22), афтозные поражения – в 10%, телеангиоэктазии - в 33,3% (Рисунок 21). Уменьшение глубины преддверия – в 53,3%, укорочение уздечки языка – в 56,6%. Данные изменения являются следствием склероза и являются характерными проявлениям системной склеродермии. Во 2 группе (ССД+СШ) афтозные поражения СОР встречались в 8%, кандидозный глоссит – в

36%, эрозии – в 4%, телеангиоэктазии – в 32%, уменьшение глубины преддверия – в 36%, укорочение уздечки языка – в 44%.



Рисунок 20 – Укорочение уздечки языка

Таблица 6 – Результаты осмотра полости рта пациентов 1 группы (ССД) и 2 группы (ССД+СШ)

Элементы поражения	Группа 1 (ССД)		Группа 2 (ССД+СШ)	
	абс.	%	абс.	%
Кандидозный глоссит	8	26,6	9	36
Эрозии	1	3,33	1	4
Афтозные поражения	3	10	2	8
Телеангиоэктазии	10	33,3	8	32
Уменьшение глубины преддверия	16	53,3	9	36
Укорочение уздечки языка	17	56,6	11	44

Исходя из полученных данных осмотра полости рта, можно говорить о том, что пациенты 1 и 2 группы принципиального различия не имели ($p>0,05$). В обеих

группах наиболее часто наблюдали уменьшение глубины преддверия рта, укорочение уздечки языка, а также телеангиоэктазии. Телеангиоэктазии, как проявления сосудистой патологии, встречали как на кожных покровах челюстно-лицевой области, так и на слизистой оболочке рта, особенно часто на боковой поверхности языка (Рисунок 21). Таким образом, у пациентов с ССД наиболее часто встречались укорочение уздечки языка, уменьшение глубины преддверия полости рта и телеангиоэктазии.



Рисунок 21 – Телеангиоэктазии на боковой поверхности языка и слизистой щеки у пациентов с системной склеродермией



Рисунок 22 – Эрозия слизистой щеки у пациента с системной склеродермией

3.2. Результаты осмотра зубов и зубных рядов

Для сравнительного анализа изменений стоматологического статуса пациентов с системной склеродермией и пациентов без ревматологической патологии был проведен осмотр зубов и зубных рядов пациентов 1 группы (ССД), 2 группы (ССД+СШ) и 3 группы (ГС).

Патологический прикус был выявлен в 86,6% случаев в 1 группе, в 92% случаев во 2 группе, в 66,6% в 3 группе. В 1 группе пациентов патологическую стираемость зубов отмечали в 63,3% случаев (Рисунок 23), клиновидные дефекты в 33,3%, эрозии эмали зубов в обеих группах не отмечались. Во 2 группе пациентов патологическая стираемость зубов отмечалась в 76% случаев, клиновидные дефекты в 28%. В третьей группе пациентов патологическую стираемость зубов выявлена в 70% случаев, клиновидные дефекты - в 33,3% случаев. (Таблица 7). Разница между 1 и 2, а также между 1,2 и 3 группой считалась статистически не значимой ($p > 0,05$).

Таблица 7 – Результаты осмотра зубов и зубных рядов пациентов 1 группы (ССД), 2 группы (ССД+СШ), 3 группы (ГС)

Патологические изменения зубов и зубных рядов	Группа 1 (ССД)		Группа 2 (ССД+СШ)		Группа 3 (ГС)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Патологическая стираемость зубов	19	63,3	19	76	21	70
Клиновидные дефекты	10	33,3	7	28	10	33,3
Патологический прикус	26	86,6	23	92	20	66,6



Рисунок 23 – Патологическая стираемость зубов у пациента с системной склеродермией

Оценку интенсивности кариеса проводили в 3 группах. В первой и во второй группах отмечали очень высокий уровень интенсивности кариеса, в 1 группе он составил $18,8 \pm 7,0$, во 2 группе – $21,7 \pm 7,4$. В группе контроля индекс КПУ также имел высокое значение $15,03 \pm 5,06$, однако он был ниже, чем в 1 и во 2 группе (Рисунок 24). Разница между 1 и 2, а также между 1,2 и 3 группой считалась статистически не значимой ($p > 0,05$).

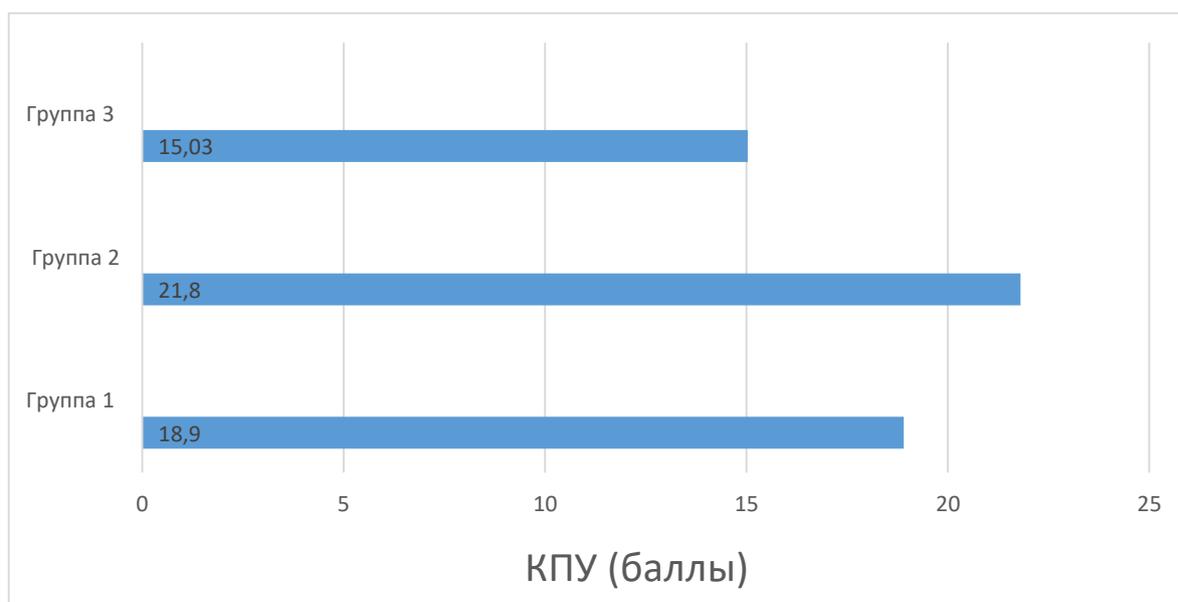


Рисунок 24 – Значение индекса КПУ в 1 (ССД), 2 (ССД+СШ) и в 3 (ГС) группах

Таким образом, результаты осмотра зубов и зубных рядов выявили, что у пациентов с системной склеродермией индекс КПУ имел более высокое значение чем в контрольной группе. По другим исследуемым параметрам значимых различий не выявлено. Разница между 1 и 2, а также между 1, 2 и 3 группой считалась статистически не значимой ($p > 0,05$).

Оценка гигиенического статуса

При осмотре полости рта в 1 (ССД) и во 2 (ССД+СШ) группах нами был выявлен неудовлетворительный уровень гигиенического состояния полости рта: наличие мягкого светлого или пигментированного зубного налета на вестибулярных и аппроксимальных поверхностях всех групп зубов. Также отмечали наличие над- и поддесневого зубного камня, особенно в области лингвальной поверхности резцов нижней челюсти (Рисунок 25).



Рисунок 25 – Наличие над-и поддесневых зубных отложений в области центральных резцов нижней челюсти

Индексная оценка гигиенического состояния рта выявила неадекватный уровень гигиены полости рта, средние значения индексов в 1 группе составили:

индекс ОНІ-S ($3,0 \pm 0,9$), API ($38,6 \pm 15,2\%$), индекс SBI ($5,3 \pm 3,5$). Средние значения во 2 группе составили: индекс ОНІ-S ($2,7 \pm 0,8$), API ($27,2 \pm 15,3\%$), индекс SBI ($4,4 \pm 3,4$).

В контрольной группе средний индекс гигиены ОНІ-S составил $2,5 \pm 0,9$, что позволяет сделать вывод о том, что пациенты контрольной группы лучше проводили индивидуальную гигиену полости рта, также среднее значение индекса API было меньше, чем в 1 и во 2 группе ($15,3 \pm 2,2$) (Таблица 8). Индекс кровоточивости десневой борозды SBI во всех 3 обследуемых группах был меньше 10%, что говорит о том, что кровоточивость десны встречали достаточно редко (Рисунок 26).

В первой и во второй группах данные изменения могут быть связаны с тем, что у пациентов с системной склеродермией в большей степени преобладают процессы склероза в области десневого сосочка и тканей пародонта. Достоверно выше было значение индекса API в 1 группе обследуемых ($p < 0,05$), что говорит о значительном скоплении налета на апроксимальных поверхностях зубов в данной группе, это может быть связано с отсутствием мануальных навыков и соответствующих дополнительных средств гигиены у данной группой пациентов, а также о невозможности осуществлять адекватную гигиену засчет склеродермического поражения пальцев рук.

Таблица 8 – Среднее значение индексов ОНІ-S, API, SBI в 1 группе пациентов (ССД) и во 2 группе (ССД+СШ), в 3 группе (ГС)

Индекс	1 группа (ССД)	2 группа (ССД+СШ)	3 группа (ГС)	p	p ₁	p ₂
ОНІ-S (баллы)	3,0	2,7	2,5	0,17	0,11	0,3
API (%)	38,6	27,2	15,3	0,007	0,003	0,004
SBI (%)	5,3	4,4	4,6	0,3	0,32	0,4

p – достоверные различия между 1 и 2 группой

p_1 – достоверные различия между 1 группой (ССД) и 3 группой (ГС)

p_2 – достоверные различия между 2 группой (ССД+СШ) и 3 группой (ГС)

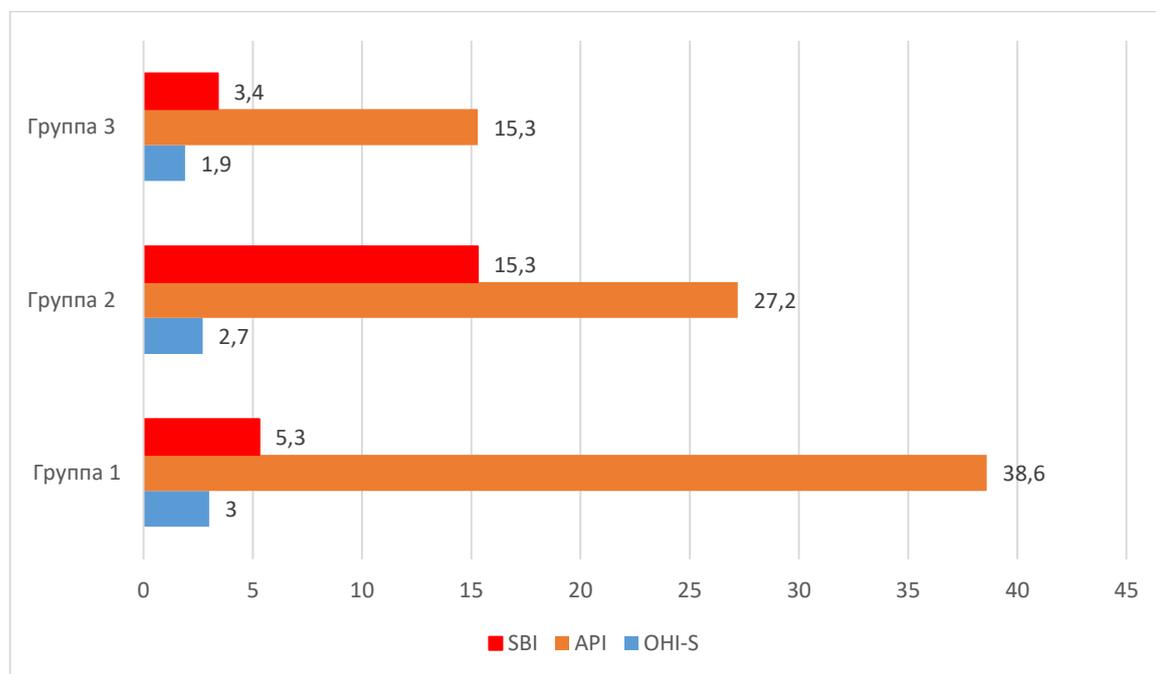


Рисунок 26 – Сравнение индексов ОНІ-S, API, SBI в 1(ССД), 2(ССД+СШ) и в 3(ГС) группах

Таким образом, гигиенический статус пациентов с системной склеродермией был хуже, чем в группе сравнения по всем исследуемым индексам. Достоверные различия между группами отмечались по индексу API (оценки налета на аппроксимальных поверхностях).

Для коррекции гигиенического статуса у больных с ССД (1 и 2 групп) и подбора оптимальных средств с учетом основного заболевания пациентам были предложены средства индивидуальной гигиены в различных комбинациях в зависимости от степени склеродермического поражения рук.

В первую группу было включено 10 пациентов, которые не испытывали затруднений при осуществлении индивидуальной гигиены, им было рекомендовано использование обычной зубной щетки средней степени жесткости и межзубных ершиков 2 раза в день. Тип щетки подбирался в зависимости от

степени микростомии. У пациентов с выраженной микростомией вместо обычной зубной щетки предлагали использовать детскую зубную щетку и монопучковую зубную щетку.

Во вторую группу было включено 10 пациентов, которые также не испытывали затруднений при осуществлении индивидуальной гигиены, им было рекомендовано использование электрической зубной щетки и межзубных ершиков 2 раза в день. У пациентов с выраженной микростомией мы предлагали использовать электрическую зубную щетку с детской насадкой.

В третью группу вошли 10 пациентов, у которых было выраженное склеродермическое поражение пальцев рук. Им было рекомендовано использование электрической зубной щетки и ирригатора 2 раза в день. У пациентов с выраженной микростомией мы предлагали использовать электрическую зубную щетку с детской насадкой.

Индексы гигиены определяли (ОНИ-S, API) в начале исследования и через 2 недели после коррекции индивидуальной гигиены. Данные представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительная оценка индексов гигиены (ОНИ-S, API) в 3 группах до и после коррекции гигиенического статуса

Группа	Среднее значение ОНИ-S (баллы)		Среднее значение API,%	
	До коррекции	После коррекции	До коррекции	После коррекции
1 группа	3,4	1,9	39	25
2 группа	3,2	1,8	45	18
3 группа	4,2	3,6	62	43

Во всех трех группах исследования были получены положительные результаты. В первой группе среднее значение индекса ОНI-S уменьшилось на 0,9 баллов, индекса API на 14%. Во второй группе среднее значение индекса ОНI-S уменьшилось на 1,4 баллов, индекса API на 27%, в третьей группе среднее значение индекса ОНI-S уменьшилось на 0,6 баллов, индекса API на 19%. Таким образом, наиболее значительное улучшение гигиены полости рта было выявлено в группе, где пациенты использовали электрическую зубную щетку и межзубные ершики. Данные наглядно представлены на Рисунках 27 и 28.

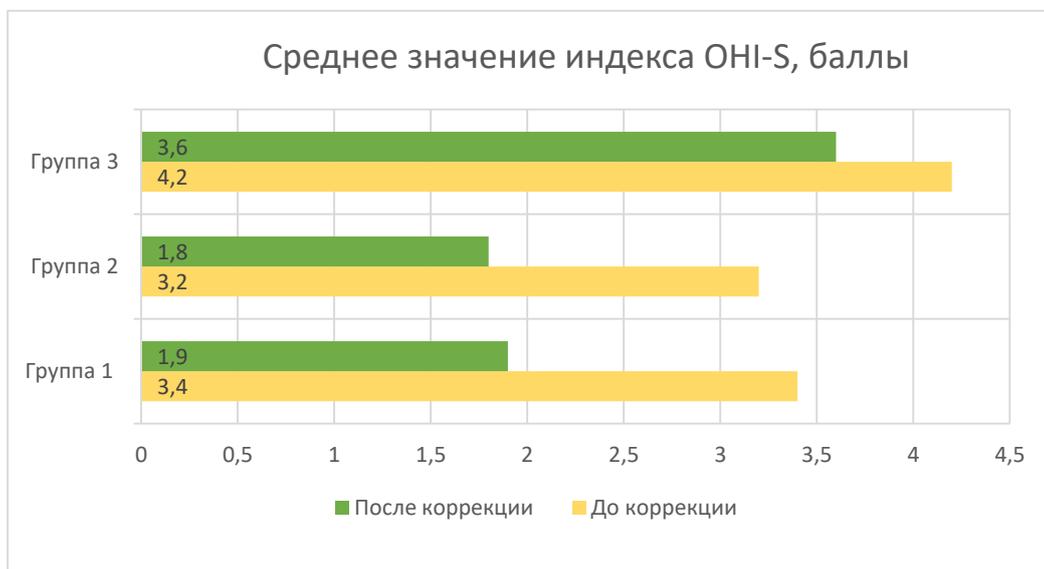


Рисунок 27 – Среднее значение индекса ОНI-S

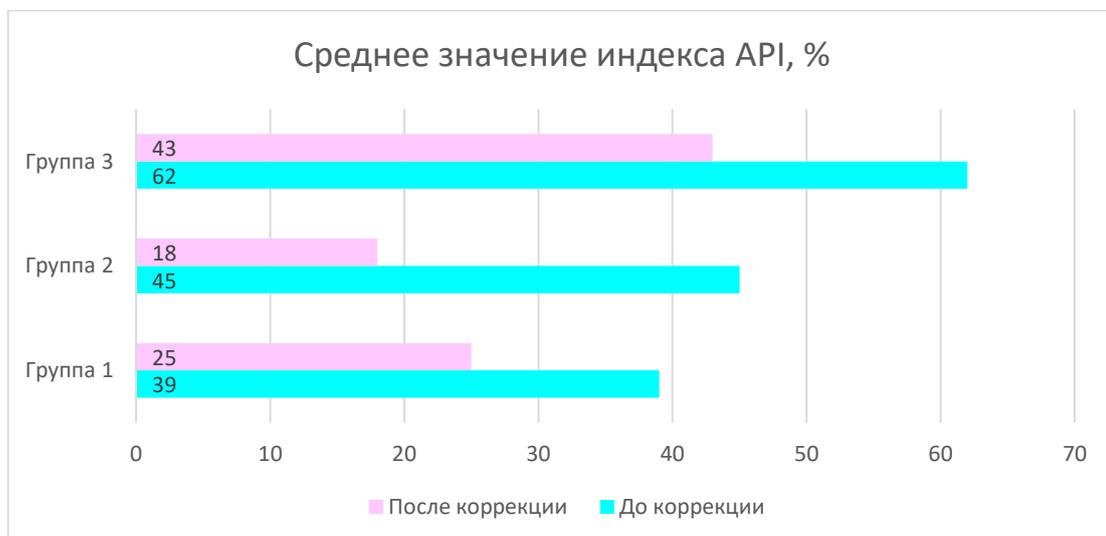


Рисунок 28 – Среднее значение индекса API

3.3 Результаты данных стимулированной сиалометрии и определение pH смешанной слюны

Стимулированную сиалометрию проводили пациентам 1 (ССД) и 2 (ССД+СШ) групп с целью диагностики функции слюнных желез. По данным проведенной сиалометрии, среднее значение полученной стимулированной слюны было значительно меньше у пациентов 2 группы и составило $1,7 \pm 0,7$ мл. В первой группе пациентов (ССД) среднее значение составило $2,6 \pm 0,5$ ($p=0,0001$). Статически значимое снижение секреции слюны во второй группе связано с вторичным синдромом Шегрена у пациентов 2 группы (Рисунок 29).

При объективном осмотре полости рта мы отмечали уменьшение количества смешанной слюны, а также наблюдали увеличение её вязкости.

Пациентам 1 (ССД) и 2 (ССД+СШ) групп также определяли pH смешанной слюны с целью оценки кислотно-щелочного баланса ротовой полости. Среднее значение pH слюны было идентично в обеих группах и составило $6,4 \pm 0,4$ (Таблица 10).

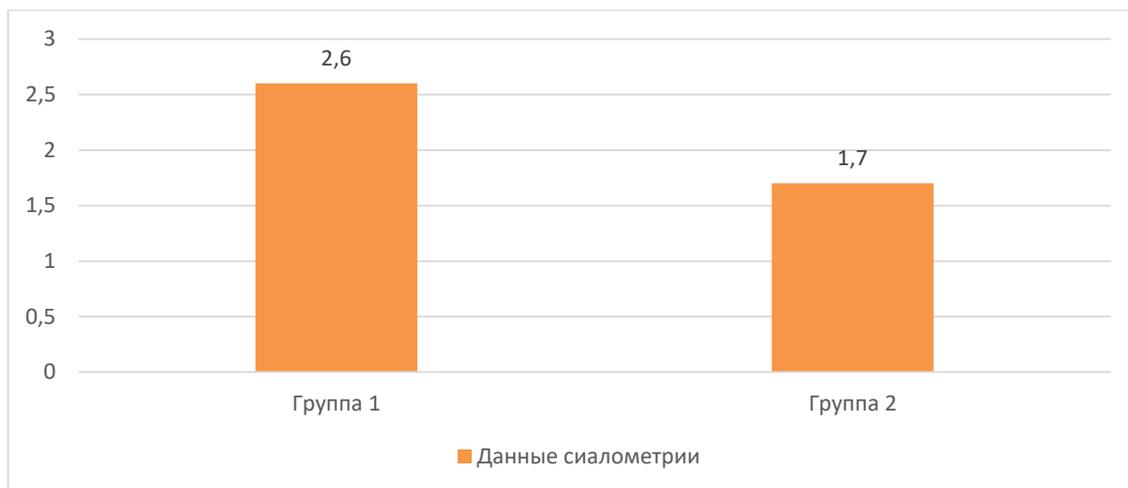


Рисунок 29 – Показатели секреции слюны при проведении стимулированной сиалометрии у пациентов 1 и 2 групп

Таблица 10 – Значение рН смешанной слюны у пациентов 1 (ССД) и 2 (ССД+СШ) групп

Значение рН	Среднее значение	р
1 группа (ССД)	6,4	0,91
2 группа (ССД+СШ)	6,4	0,91

Таким образом, у пациентов с синдромом Шегрена отмечалось статистически значимое снижение секреции стимулированной слюны ($p=0,0001$). В обеих группах было выявлено смещение кислотно-щелочного баланса в кислую сторону ($pH=6,4$). Разница в значении рН между 1 и 2 группой отсутствовала ($p=0,91$).

Снижение рН у пациентов с системной склеродермией может быть вызвано многими факторами: стрессом, дисфункцией ЖКТ, нарушением функцией слюнных желез и т.д. Повышенная кислотность смешанной слюны может приводить к деминерализации твердых тканей зубов, нарушению баланса микрофлоры полости рта и другим стоматологическим нарушениям.

3.4 Результаты анализа данных сиалогграфии

Для оценки состояния слюнных желез у пациентов со сниженной секрецией стимулированной слюны (2 группы) проводили диагностическую сиалогграфию. Описание снимков проводилась по методике, предложенной И.Ф.Ромачевой [52]. Оценка 25 сиалограмм выявила следующие изменения (Таблица 11).

Таблица 11 – Оценка полученных сиалограмм пациентов 2 группы

Данные сиалограмм	Диаметр полостей в паренхиме		Протоки железы					Главный околоушный проток				
	> 3	≤ 3	сужение	расширение	не определяются	нечеткие контуры	прерывистость	сужение	расширение	нечеткость контуров	неровность контуров	без изменений
Абс.	13	2	8	9	3	2	3	4	2	3	6	7
%	52	48	32	36	12	8	12	16	20	12	24	28

Хронический паренхиматозный паротит, проявляющийся на сиалограмме в виде наличия одиночных или множественных полостей, заполненных контрастным веществом, является одним из основных диагностических критериев при вторичной синдроме Шегрена [27,55]. Наличие полостей в паренхиме околоушных слюнных желёз было выявлено у всех обследованных больных второй группы (ССД+СШ), полости до 3 мм в диаметре отмечены у 52% больных (Рисунок 30), полости свыше 3 мм в диаметре – у 48%. Расширение протоков наблюдалось у 36% обследованных, сужение выводных протоков разного калибра выявлено у 32% больных ССД+СШ, прерывистость протоков (дефекты заполнения контрастным веществом) – 12% больных (Рисунок 31). Протоки разных порядков не определялись вообще у 12% обследованных больных и у 8% больных имели нечёткие контуры, что говорит о деструкции клеточных мембран ацинарных клеток (Рисунок 32). Более чем у 72% обследованных больных второй группы наблюдали патологию главного околоушного протока. Сужение протока

определяли у 16% пациентов, расширение – у 20%. Нечёткость контуров наблюдалась у 12% пациентов, неровность контуров главного протока - у 24% обследованных. Нечеткую сетчатую структуру паренхимы слюнной железы наблюдали у 48% обследованных. Таким образом, вторичный синдром Шегрена у больных с ССД подтверждался результатами сиалографии у всех обследованных пациентов второй группы. Выявленные нарушения указывали на различную степень поражения слюнных желез.

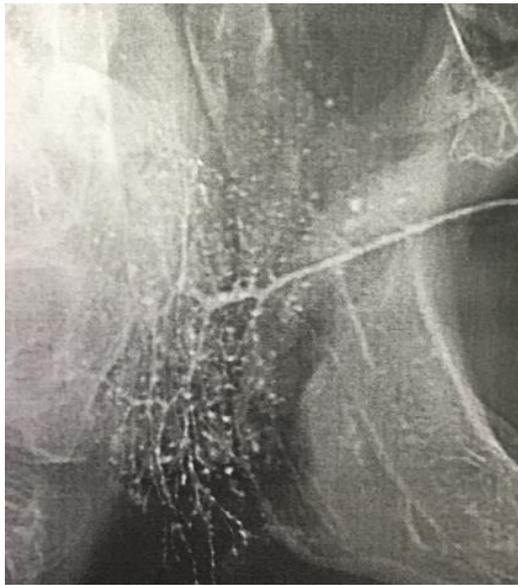


Рисунок 30 – Паренхиматозный паротит у пациента с ССД+СШ с формированием полостей

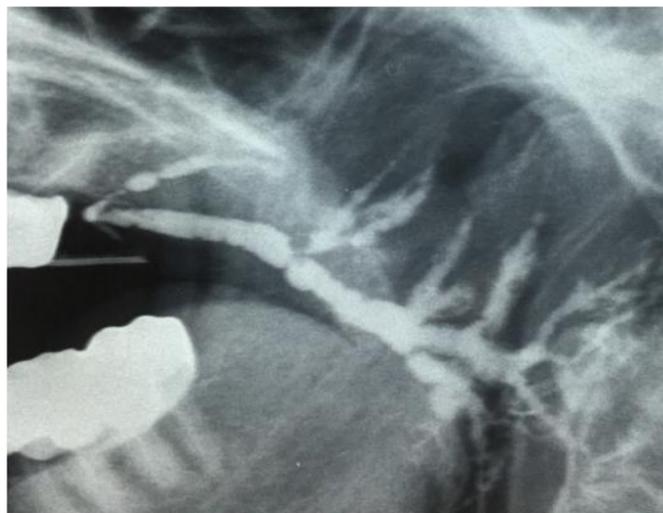


Рисунок 31 – Расширение главного околоушного протока



Рисунок 32 – Выраженная стадия паренхиматозного паротита у пациента с ССД+СШ, выход контраста за пределы протока, прерывистость всех протоков

3.5 Результаты биопсии малых слюнных желез

Морфологическое исследование малых слюнных желез было проведено у 10 пациентов 2 группы. Изменение соединительной ткани выражались в мукоидном набухании, фибриноидном изменении, гиалинозе и склерозе, характерные для склеродермического процесса. Данные изменения мы наблюдали в базальных мембранах ацинусов и протоков, в перидуктальной и периваскулярной соединительной ткани, а также внутридольковой и междольковой соединительной ткани.

Начальная стадия заболевания характеризовалась выраженным перидуктальным склерозом в виде «колец» с умеренной лимфоидной инфильтрацией и незначительной пролиферацией протокового эпителия. Деструкция стенки протока в начальной стадии не наблюдалась.

В поздней стадии наряду с процессами склероза соединительной ткани были ярче выражены признаки деструкции стенки протока на фоне очаговой и очагово-диффузной лимфоидной инфильтрации. В другом препарате мы наблюдали преобладание перидуктального склероза, при этом стенка протока была сохранной, происходила деформация просвета протока с кистозным, отмечался распад инфильтрата. В двух других биоптатах было выявлено резкое разрастание соединительной ткани с частичной облитерации просвета протоков и сосудов, мы наблюдали очаговую инфильтрацию лимфоидных клеток. Диффузная инфильтрация присутствовала на поздней стадии заболевания. Таким образом, можно сделать вывод, что степень лимфоидной инфильтрации соответствовала стадии заболевания. В целом, в морфологической картине биоптатов при ССД и СШ отмечалось нарастание деструктивных процессов в малых слюнных железах в зависимости от клинической картины СШ. Деструкция стенки протока зависела от степени лимфоидной инфильтрации, но была выражена значительно меньше, чем при болезни Шегрена.

Особенностью морфологических изменений в малых слюнных железах при ССД и СШ были выраженные процессы дезорганизации соединительной ткани, а также невыраженная пролиферация собственного эпителия протоков на фоне усиленного перидуктального склероза, охватывающего проток гомогенным кольцом (Рисунок 33).

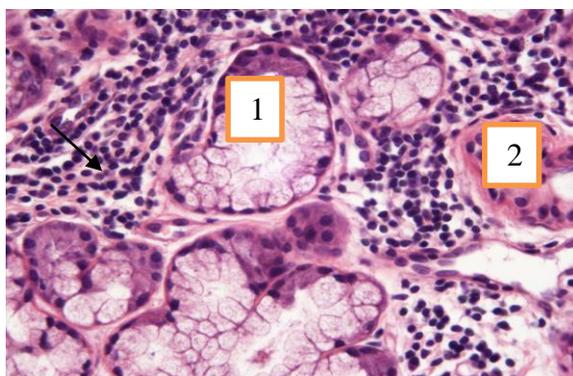


Рисунок 33 – Гистологический аппарат. Малая слюнная железа. Лимфо-плазмоцитарная воспалительная инфильтрация. 1. Ацинус. 2. Внутридольковый выводной проток

3.5 Результаты бактериологического исследования

Одним из дополнительных методов исследования было проведение бактериологического исследования микрофлоры полости рта пациентам 1 (ССД), 2 (ССД+СШ) и 3 группы (ГС). Исследование состава микрофлоры проводили в сравнении с 3 группой (ГС) с целью диагностики характерных изменений микробиоценоза полости рта у пациентов с системной склеродермией.

Частота встречаемости отдельных бактерий высчитывали относительно числа всех высеянных микроорганизмов. (Таблица 12)

Таблица 12 – Частота встречаемости различных представителей микрофлоры

Группа	Все бактерии		
	Условно - патогенные бактерии и представител и нормальной микрофлоры	Патогенные бактерии и условно - патогенные в этиологически значимых концентрациях	Общее число бактерий
Группа 1 (ССД), n	38	46	84
%	45,24%	54,76%	
Группа 2 (ССД+СШ), n	27	40	67
%	40,30%	59,70%	
Группа 3 (ГС), n	45	25	70
%	64,28%	35,71%	

Как видно из представленных данных, в группе 1 и 2 количество патогенных бактерий в этиологически значимых концентрациях (54,76% – в 1 группе, 59,70% – во 2 группе) было значительно выше, чем в группе контроля (35,71%).

По данным бактериологического обследования первой (ССД) и второй (ССД+СШ) групп пациентов разница в составе микрофлоры полости рта была

незначительной, поскольку в обеих группах наблюдали схожую бактериологическую картину (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота встречаемости различных видов бактерий в 1 группе (ССД), во 2 группе (ССД+СШ) и в 3 группе (ГС)

Бактерии	Группа 1 (ССД)	Группа 2 (ССД+СШ)	Группа 3 (ГС)
<i>Delftia acidovorans</i>	2 (2,38%)	3 (1,49%)	3 (4,28%)
<i>Acinetobacter junii</i>	6 (7,14%)	3 (4,48%)	3 (4,28%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	19 (22,62%)	19 (28,36%)	5 (7,14%)
<i>Candida albicans</i>	18 (21,43%)	14 (20,90%)	6 (8,57%)
<i>Streptococcus viridans</i>	9 (10,71%)	9 (13,43%)	10 (14,28%)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	5 (5,95%)	4 (5,97%)	1 (1,42%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (2,38%)	1 (1,49%)	2 (2,85%)
<i>Serratia marcescens</i>	4 (4,76%)	1 (1,49%)	2 (2,85%)
<i>Streptococcus oralis</i>	3 (3,57%)	2 (2,99%)	7 (10%)
<i>Aeromonas caviae</i>	2 (2,38%)	1 (1,49%)	1 (1,42%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (3,57%)	3 (4,48%)	-
<i>Streptococcus salivarius</i>	2 (2,38%)	2 (2,99%)	9 (12,8%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (2,38%)	1 (1,49%)	1 (1,42%)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,19%)	4 (5,97%)	1 (1,42%)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	0	0	7 (10%)
<i>Lactobacillus brevis</i>	0	0	5 (7,14%)

У обследованных пациентов первой и второй групп были обнаружены в количестве, превышающем норму, *Streptococcus viridans* (у 10,71% случаев в 1 группе, и 13,43% случаев во 2 группе) и *Staphylococcus aureus* (22,62% случаев в 1 группе, и в 28,36% случаев во 2 группе), *Candida albicans* (21,43% – в 1 группе,

20,90% – во 2 группе), *Klebsiella pneumonia* (5,95% в 1 группе, 5,97% – во 2 группе), *Enterobacter cloacae* (2,38% – в 1 группе, 1,49% – во 2 группе), *Enterococcus faecalis* (3,57% – в 1 группе, 4,48% – во 2 группе), *Escherichia coli* (1,19% – в 1 группе, 5,97% – во 2 группе) (Таблица 14).

При этом, стоит отметить, что у всех пациентов первой (ССД) и второй (ССД+СШ) групп полностью отсутствовали лактобактерии, а представители нормальной микрофлоры, такие как *Streptococcus salivarius* встречались только в 2,38% и 2,99% (группа 1 и 2 соответственно), *Streptococcus oralis* -3,57% и 2,99% (группа 1 и 2 соответственно).

Выраженные отличия в составе микрофлоры полости рта были выявлены у пациентов с системной склеродермией в сравнении с третьей группой (ГС). Так, например, у пациентов 3 группы присутствовали представители нормальной микрофлоры *Lactobacillus acidophilus* (10%), *Lactobacillus brevis* (7,14%), *Streptococcus salivarius* (12,8%), *Streptococcus oralis* (10%). Такой представитель патогенной микрофлоры, как *Enterococcus faecalis* в группе контроля не высеивался, а *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* встречались значительно реже, чем в 1 и во 2 группах (Рисунок 34).

Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что у пациентов с системной склеродермией был выражен дисбиоз полости рта, при этом наблюдали отсутствие нормальных представителей микрофлоры, возникающей на фоне основного заболевания, приема гормональных противовоспалительных препаратов, неудовлетворительной гигиены полости рта. Наиболее часто у пациентов с ССД высеивались следующие микроорганизмы в этиологически значимых концентрациях: *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

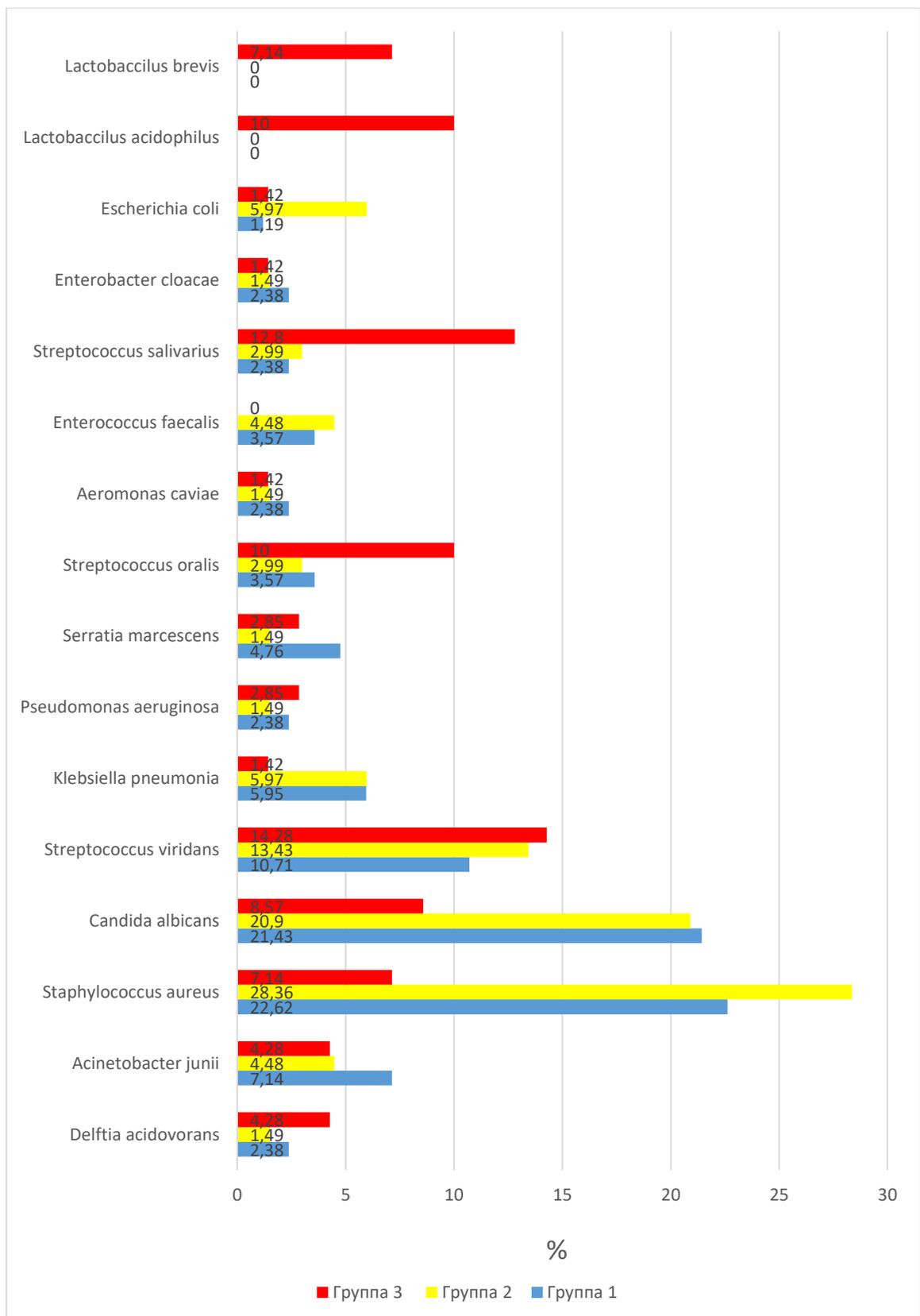


Рисунок 34 – Показатели частоты встречаемости отдельных видов бактерий в 1 (ССД), во 2 (ССД+СШ) и в 3 группе (ГС)

3.6 Данные полимеразной цепной реакции десневой жидкости

Для выявления пародонтопатогенных бактерий и представителей вирусов семейства Herpesviridae у пациентов первой и второй групп с системной склеродермией был проведен ПЦР-анализа проб десневой жидкости с использованием тест-системы «Мультидент-5» ООО НПФ «Генлаб». При исследовании были выявлены положительные образцы специфических фрагментов ДНК следующих пародонтопатогенов: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*.

При молекулярно-генетическом исследовании пациентов всех трех групп были выявлены пародонтопатогенные бактерий, количество которых варьировало в пределах от 10^4 до 10^6 мл, что значительно превышало норму. Частота встречаемости отдельных видов патогенных представителей микрофлоры, выявленных у пациентов 1 (ССД) и 2 (ССД+СШ) группы, представлена в Таблице 14. Среди бактерий, обладающих наивысшим патогенным потенциалом, встречались: *Porphyromonas gingivalis* – в 40% случаев в 1 группе, в 80% случаев – во 2 группе, *Tannerella forsythia* в 73,3% случаев – в 1 группе, в 80% – во 2 группе, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* встречался в 50% случаев в 1 группе, 68% – во 2 группе. Из представителей пародонтопатогенов 2 порядка – *Treponema denticola* была выявлена 46,7% в 1 группе, в 28% во 2 группе, *Prevotella intermedia* в 53,3% была обнаружена в 1 группе, в 72,2% – во 2 группе.

Как видно из полученных результатов, во 2 группе (ССД+СШ) достоверно чаще выявляли наиболее агрессивный пародонтопатоген, *Porphyromonas gingivalis* ($p=0,0027$). По полученным данным можно говорить о высокой частоте встречаемости остальных пародонтопатогенных бактерий как в первой, так и во второй группе (Рисунок 35).

Таблица 14 – Данные ПЦР-диагностики десневой жидкости в 1 (ССД) группе пациентов и во 2 группе (ССД+СШ)

Виды микроорганизмов	1 группа (ССД)		2 группа (ССД+СШ)		p
	абс.	%	абс.	%	
Tannerella forsythia (Bacteroides forsythus)	22	73,3	20	80	0,56
Porphyromonas gingivalis	12	40	20	80	0,0027
Treponema denticola	14	46,7	7	28	0,149
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	15	50	17	68	0,178
Prevotella intermedia	16	53,3	18	72,2	0,155

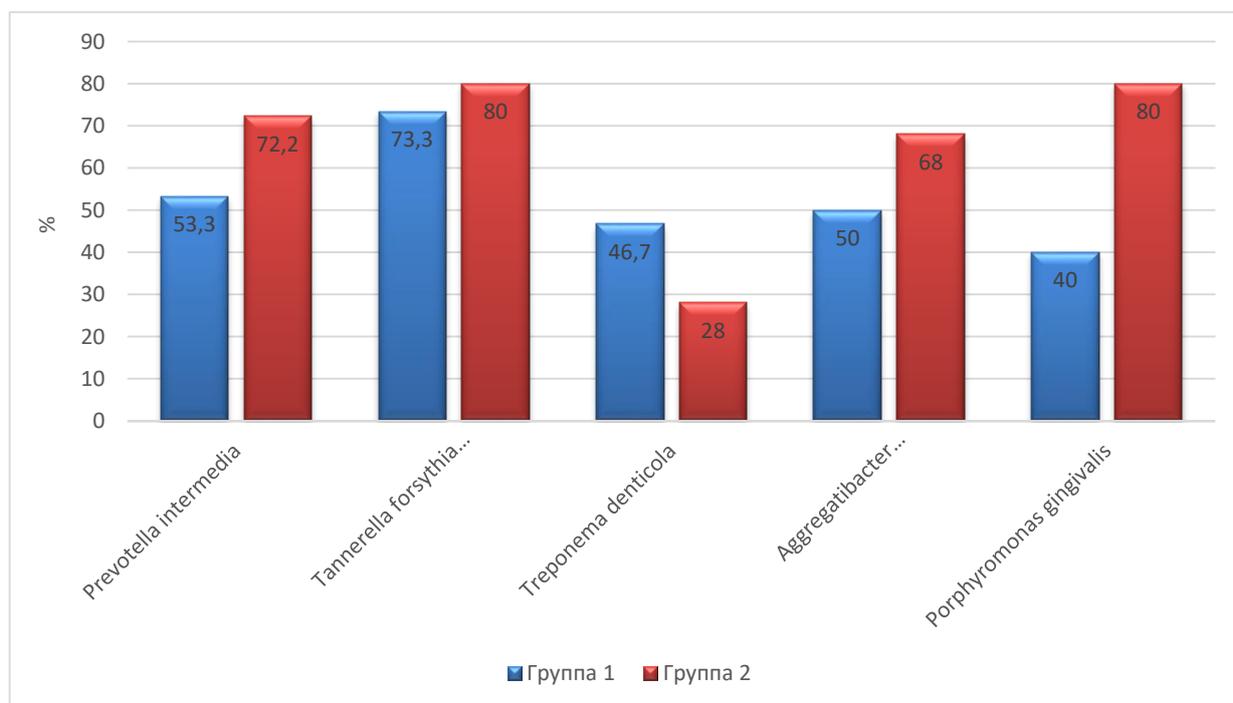


Рисунок 35 – Сравнение частоты встречаемости отдельных видов пародонтопатогенов у пациентов 1 (ССД) и 2 (ССД+СШ) групп

Также с помощью ПЦР-анализа в 1 и во 2 группе определяли наличие в десневой жидкости отдельных представителей семейства Herpesviridae: вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1, 2. Достоверно чаще ($p < 0,05$) в 1 группе пациентов определяли вирус Эпштейн-Барра (43,3% случаев в 1 группе, 16% случаев во 2 группе), вирус простого герпеса 1,2 типа достоверно чаще был выявлен у больных 2 группы (44% случаев). Цитомегаловирус был обнаружен у 46,6% пациентов 1 группы и у 28% – 2 группы, достоверных различий между группами не выявлено. Данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Частота встречаемости представителей семейства Herpesviridae в 1 и во 2 группах

Вирусы семейства	1 группа (ССД)		2 группа (ССД+СШ)		p
	абс.	%	абс.	%	
Herpesviridae					
Вирус Эпштейн-Барра	13	43,3	4	16	0,0291
Цитомегаловирус	14	46,6	7	28	0,149
Вирус простого герпеса 1,2	5	16,7	11	44	0,0284

Таким образом, во 2 группе (ССД+СШ) достоверно чаще выявляли пародонтопатоген *Porphyromonas gingivalis*, а также вирус простого герпеса 1, 2 типа. В первой группе достоверно чаще выявлялся вирус Эпштейн-Барра.

Исходя из полученных данных ПЦР-анализа десневой жидкости, можно говорить о повышенной концентрации пародонтопатогенных бактерий, приводящих не только к деструкции тканей пародонта, но и к аллергической сенсibilизации всего организма у пациентов с системной склеродермией

[14,36,45,136]. Необходимо также отметить, что повышенная концентрация вирусов семейства *Herpesviridae* может приводить к снижению как общего, так и местного иммунитета и оказывать влияние на течение основного заболевания [10, 26,48,71,117,130].

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным отечественной и зарубежной литературы, проблема нарушений стоматологического статуса у пациентов с системной склеродермией остается одним из актуальных вопросов современной медицины и привлекает внимание не только стоматологов, но и врачей-ревматологов. Изменения в челюстно-лицевой области являются проявлением общего склеродермического процесса и приводят к целому ряду патологий, которые влияют не только на здоровье пациента, но и на его психо-эмоциональный статус [9,67,96,113]. Данные нарушения часто проявляются в начале заболевания, поэтому могут иметь важное диагностическое значение.

При отборе 55 пациентов с системной склеродермией, у 25 был выявлен вторичный синдром Шегрена, что составляет 45,4%. Полученные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных авторов, указывающих на высокую частоту встречаемости вторичного СШ у больных с ССД. Так Saliot С. и соавт. (2007) среди 118 пациентов с системной склеродермией выявили, что у 84 пациентов присутствовал вторичный СШ, что составило 71,2%. Наибольший процент развития вторичного СШ при различной ревматологической патологии определяли у женщин старше 45 лет [132]. Данное утверждение не противоречит, полученным конкретно нами данным, так как из 25 человек во 2 группе исследования, 92% были женщины, их средний возраст составил $53,6 \pm 10,3$.

Вторичный синдром Шегрена нередко сопровождает другие ревматологические заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка. По данным зарубежных авторов вторичный синдром Шегрена встречается у одной трети пациентов с РА [68]. В 2008 году научная работа была проведена отечественными авторами: Симоновой М.В., Грининым В.М., Джанаевым Т.И. [27,55]. Авторы провели выявили особенности стоматологической заболеваемости пациентов с ревматоидным артритом (РА) и сопутствующим СШ. В исследование были включены 81 пациент с РА и 54 пациента РА+СШ. По данным

исследования было установлено, что неудовлетворительный уровень гигиены полости рта, нарушение процессов реминерализации, сдвиг микробного баланса полости рта в сторону преобладания патогенных штаммов бактерий приводит к высокому уровню интенсивности кариеса зубов при ревматоидном артрите и сопутствующем синдроме Шегрена. Именно поэтому присоединение СШ у пациентов с различной аутоиммунной патологией требует особого внимания врачей-клиницистов, для создания адаптированных схем ведения данной группы пациентов.

Стоит особенно отметить, что анализ жалоб пациентов нашего исследования позволил впервые выявить наличие жалоб на ксеростомию не только у пациентов с ССД+СШ, но и без сопутствующего СШ (40% в 1 группе). Похожие данные были получены и Baron M. и соавт. (2015), из 163 обследуемых пациентов с ССД, 76,2% принимали препараты для стимуляции секреторной функции слюнных желез, однако вторичный СШ присутствовал у гораздо меньшего количества пациентов [75]. Эти изменения могут происходить за счет склеротических изменений, как в малых, так и в больших слюнных железах у пациентов с ССД, которые опосредованно приводят к снижению функциональной активности слюнных желез и как следствие, к ксеростомии [52,54].

Ксеростомия также приводит к целому ряду симптомов, значительно снижающих качество жизни: дисфонии, возникающей на фоне снижения количества увлажняющих голосовую щель, сухости полости рта, смене пищевого рациона из-за невозможности пережевывания сухой и твердой пищи, нарушению сна. По мнению Chu СН. и соавт. (2011), ксеростомия также может приводить к галитозу [86]. Данные, проведенного нами исследования, подтверждают результаты зарубежных авторов. Нами также был выявлен сдвиг рН смешанной слюны у пациентов с ССД (рН=6,4). Снижение рН у пациентов с системной склеродермией может быть вызвано многими факторами: стрессом, дисфункцией ЖКТ, нарушением функции слюнных желез и т.д. Повышенная кислотность смешанной слюны может приводить к деминерализации твердых тканей зубов, нарушению баланса микрофлоры полости рта и другим

стоматологическим нарушениям. По данным Hadj S. и соавт. (2016) снижение pH может наблюдаться на фоне ГЭРБ, которая часто встречается у пациентов с ССД [96].

Данные изменения ведут к депрессивному синдрому и оказывают негативное влияние на психо-эмоциональный статус пациента. Анализ полученных нами результатов опроса пациентов 1 и 2 группы выявил, что наибольший дискомфорт причиняли: трудность при пережевывании сухой пищи (72% во 2 группе), ксеростомия (96% во 2 группе, 40% – в 1), микростомия (56,6% в 1 группе, 60% – во 2).

На сегодняшний день, достоверных данных об эффективности местной терапии у пациентов с ксеростомией (при использовании ополаскивателей полости рта, гелей, увлажняющих спреев) получено не было [43,44,81,83]. Некоторые авторы рекомендуют использовать жевательную резинку без добавления сахара для увеличения секреции слюнных желез [86], однако нет никаких данных об эффективности ее применения, кроме того у пациентов с ССД нередко наблюдается поражение пищеварительной системы, в частности ГЭРБ [101], поэтому повышенная секреция соляной кислоты на фоне длительного использования жевательной резинки может негативно сказаться на общем состоянии организма.

По данным литературы, наиболее характерное поражение ЧЛЮ у пациентов с ССД является сужение ротовой полости за счет атрофии и склероза кожи в области рта, что закономерно приводит к трудностям в осуществлении индивидуальной гигиены полости рта, сложности стоматологической реабилитации, а также к снижению качества жизни данных пациентов [67,74, 96]. Baron M. и соавт. (2015) провели обследование 163 пациентов с ССД и определили среднюю величину открытия ротовой апертуры, которая составила $3,77 \pm 0,84$ см [75], что коррелирует с данными, полученными нами (средняя величина ротовой апертуры составила $4,3 \pm 0,6$ см). Нами также впервые было выявлено, что величина ротовой апертуры уменьшается с развитием заболевания. Стоит также отметить, что Baron M. и соавт. выявили взаимосвязь между наличием определенных

циркулирующих антител и степенью микростомии. Антитела к топоизомеразе I (АТА) ассоциировались с более выраженной степенью микростомии, а антитела к центромерам (АЦА), напротив, с менее выраженной. Поскольку, по данным отечественных авторов [1], АТА являются диагностическими маркерами лимитированной формы ССД, а АТА – диффузной, можно сделать вывод о том, у пациентов с диффузной формой ССД более выражены процессы склероза и атрофии кожных покровов и мышц ЧЛО. Однако, уровень определенных АТ, ассоциированных с ССД, не может изолированно быть критерием оценки тяжести склеродермического процесса [1, 49, 75].

Также известно, что микростомия ведет к целому ряду стоматологических нарушений, отражающихся на течении основного заболевания. Eversole L. и соавт. (1984) выявили прямую связь между низким уровнем гигиены и степенью микростомии [91]. Некоторые авторы рекомендуют проведение миогимнастики для профилактики микростомии, Pizzo G. и соавт. (2003) получили достоверные положительные результаты после 18 недель проведения комплекса миогимнастических упражнений, увеличение ротовой апертуры в среднем произошло на $1,07 \pm 0,2$ см [124, 128]. Данные авторов не противоречат полученными нами результатам. Мы оценивали величину ротовой апертуры до и после комплекса миогимнастики: средняя величина ротовой апертуры до проведения миогимнастики составила $4,4 \pm 0,2$ см, после проведения комплекса упражнений – $4,7 \pm 0,3$ см. В работе Pizzo G. и соавт. увеличение ротовой апертуры произошло в большем объеме, однако в их исследование было включено 10 человек, что в 2 раза меньше по сравнению с нашим.

Поскольку стоматологическое лечение пациентов с выраженной микростомией значительно затруднено, а в некоторых случаях невозможно, особое внимание следует уделять профилактике стоматологических заболеваний и обучению индивидуальной гигиене рта, подбирая адаптированные схемы и средства дополнительной гигиены [86]. В нашем исследовании было установлено, что пациенты обеих групп в основном использовали ополаскиватели полости рта ($43,3\%$ и 48% по группам соответственно), в то время как другие средства гигиены,

такие как электрическая зубная щетка, монопучковая зубная щетка, межзубные ершики использовались крайне редко. Нон К. и соавт. (2014) исследовали 178 пациентов с ССД с целью выявления факторов, влияющих на проведение индивидуальной гигиены полости рта. По данным опроса пациентов было выявлено, что 37,1% пациентов использовали ополаскиватели полости рта, 40,4% – дентальный флосс, 36,4% – механическую зубную щетку и только 7% пациентов – ирригатор. Также авторы обнаружили, что 54,6% испытывают затруднения при использовании дентального флосса, что связано с склеродермическим поражением рук у данных пациентов [82, 101]. Следует отметить, что по данным зарубежных авторов 36,4% пациентов использовали электрическую зубную щетку, что значительно больше по сравнению с полученными нами данными (6,7% – 1 группы (ССД), 4% – 2 группы (ССД+СШ)). Исходя из полученных нами данных, можно сделать вывод об эффективности использования электрической зубной щетки у пациентов с ССД, так как в группах наблюдения произошло улучшение уровня гигиены после использования электрической зубной щетки в течение 2 недель (изменение индекса с ОНI-S 3,2 до 1,8, индекса, уменьшение индекса API практически в 2 раза). Из этого можно сделать вывод, что пациентам с ССД, особенно с выраженным поражением рук и нарушением их функции, следует рекомендовать использование электрической зубной щетки. Неудовлетворительный уровень гигиены, по мнению авторов, у большинства пациентов с ССД был тесно связан с наличием депрессивного синдрома [101].

В свою очередь неадекватная гигиена полости рта у пациентов с ССД ведет к различным стоматологическим патологиям: множественный кариес, гингивит, пародонтит, нарушение микробного баланса и другим изменениям. [2,19, 21,22,27,40, 64,76, 126,131]. Высокий уровень интенсивности кариеса у пациентов с ССД описывается многими авторами [1,29, 68,69,73,89, 109, 123,129,135]. Данные изменения обусловлены множеством факторов: снижением секреции слюнных желез, неадекватном уровне гигиены полости рта, приемом лекарственных препаратов и др. Полученные нами результаты подтверждают ранее проведенные исследования, мы выявили, что в 1 группе пациентов индекс интенсивности

кариеса составил $18,8 \pm 7,0$, во 2 группе – $21,7 \pm 7,4$. В второй группе пациентов индекс был незначительно выше, что может быть связано с гипосаливацией на фоне вторичного СШ.

Отдельно изучается вопрос поражения тканей пародонта у пациентов с ССД. Baron M. и соавт. (2016) установили связь между количеством зубов с расширенной периодонтальной щелью и тяжестью заболевания [74]. Эти данные схожи с полученными Auluck A. и соавт. (2007), которые предположили, что повышенное образование коллагена приводит к гипертрофии жевательных мышц, как следствие, к повышенной окклюзионной нагрузке, вызывающей расширение периодонтальной щели и поражению тканей пародонта [72]. Нарушение микроциркуляции в тканях происходит также на фоне общих склеротических изменений, приводящих к развитию пародонтита [36,37,135]. В нашей работе факторы, влияющие на поражение тканей пародонта при ССД, а также нарушения, выявляемые при их оценке, рассмотрены не были, поскольку данный вопрос уже подробно рассматривался в работах Бадалян Г.Д., Гринина В.М., Базикина Э.А. [2,20].

По данным литературы, одним из наиболее характерных признаков ССД является симптом «кисета», возникающий как следствие общего патологического процесса, связанного с повышением коллагено- и фиброобразования, что согласуется с полученными нами данными [96,108]. В нашем исследовании наиболее часто при внешнем осмотре пациентов выявлялись изменения по типу симптома «кисета» (60% – в 1 группе, 52% – во 2 группе). По мере прогрессирования заболевания появляются характерные изменения лица: происходит истончение кожных покровов, теряется выражение лица из-за уменьшения подвижности щек, век, носа и рта в процессе разговора (амимия). Истончение губ, периоральный подкожный фиброз и поражение височно-челюстных суставов приводят к уменьшению ротовой апертуры и появлению характерных морщин (симптом «кисета») вокруг рта, значительному ограничению при открывании рта. Поражение кожных покровов, по данным многих исследований, являются первыми признаками заболевания, именно поэтому они

имеют высокую диагностическую ценность [58,114,146].

Помимо поражения кожных покровов, у пациентов с ССД, отмечается поражение слизистой оболочки рта. По данным зарубежных авторов наиболее часто у пациентов с ССД отмечаются телеангиоэктазии. Телеангиоэктазии, возникают за счет расширения капиллярных петель и венул, которые часто появляются на лице, груди, шее, спине, конечностях и на слизистых оболочках губ, языка, твердого неба [68,70,90]. Наши данные согласуются с работами зарубежных авторов, телеангиоэктазии мы наблюдали у пациентов 1 (33,3%) и 2 группы (32%), особенно часто телеангиоэктазии локализовались в области боковой поверхности языка и слизистой щеки.

Отдельно стоит отметить нарушение подвижности языка у пациентов с ССД, которое также возникает на фоне разрастания соединительной ткани. Происходит фиброз уздечки языка, также склеротический процесс может привести к фиброзу уздечки верхней и нижней губы. [96, 116]. Авторы описывают, что данные изменения также приводят к снижению качества жизни пациентов с ССД [68,70,74]. Нами данные поражения были выявлены у 56,6% пациентов 1 группы и 44% пациентов 2 группы, что говорит о высокой частоте встречаемости данной патологии у пациентов с ССД. Среди редких проявлений ССД в ЧЛО, можно выделить невралгию тройничного нерва, которую наблюдал Scardina G. и соавт. (2005), остеолитическое поражение нижней челюсти, выявленные Haers P. и соавт. (1995), Baron M. и соавт. (2015).

В результате проведенного исследования у больных ССД выявлено нарушение состава микрофлоры полости рта. На фоне роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры до этиологически значимых цифр происходило уменьшение нормальной флоры, вплоть до полного ее отсутствия (у 90% обследуемых). Дисбактериозу полости рта сопутствовал очень высокий уровень интенсивности кариеса, что может быть связано с низким уровнем гигиены полости рта, отмеченным у обследованных. Кроме того, данные пациенты получают иммуносупрессивную терапию, что в свою очередь способствует патологическим

изменениям. При исследовании микрофлоры полости рта нами было выявлено присутствие *Candida albicans* у больных в 21,3% случаев пациентов 1 группы, и в 20,9% случаев у пациентов 2 группы. Поражение слизистой оболочки рта у пациентов с ССД по нашему мнению возникают из двух основных механизмов, снижения гидрофилизации слизистой за счет склеротических изменений в области протоков слюнных желез и активации вторичной инфекции, возникающей при изменении количества и качества слюны, а также снижения её защитных свойств [17,18].

Так, у обследованных пациентов были обнаружены в количестве, превышающем норму, *Streptococcus viridans* (у 10,71% случаев в 1 группе, и 13,43% случаев во 2 группе) и *Staphylococcus aureus* (23% случаев в 1 группе, и в 28% случаев во 2 группе). Дисбиотические сдвиги микрофлоры, способные вызывать и поддерживать локальное воспаление, потенциально могут влиять на течение основного заболевания [19,20].

Интересно, что при другом ревматологическом заболевании, гранулематозе с полиангиитом, получены свидетельства важной роли *Staphylococcus aureus* в инициации и рецидивирования патологического процесса [14]. *Streptococcus viridans* и стафилококки являются ведущими этиологическими агентами инфекционного эндокардита. К вирулентным видам, способным поддерживать воспалительный процесс в полости рта, кожных покровов, легких следует также отнести и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Кроме того, у пациентов ССД в нашем исследовании не были выявлены лактобактерии, поддерживающие нормальный баланс микрофлоры и препятствующие росту патогенных штаммов. Можно предполагать, что развитие воспалительно-деструктивной патологии пародонта и СОР, а также их выраженность, зависят от качественного и количественного состава микрофлоры полости рта. Полученные нами данные схожи с другими исследованиями, проведенными отечественными авторами (Григорьев С.С., 2011; Джанаев Т.И., 2008), которые изучали изменения состава микрофлоры при других ревматологических патологиях [23,27].

Таким образом, можно говорить о выраженных дисбиотических изменениях микрофлоры полости рта у пациентов с ССД и сопутствующим синдромом Шегрена, которые характеризуются выявлением патогенной микрофлоры при резком снижении количества или полном отсутствии представителей нормальной (физиологической) микрофлоры. Схожие изменения наблюдал Джанаев Т.И. (2008) при обследовании пациентов с РА+СШ, им не было выявлено ни у одного пациента представителя нормальной микрофлоры *S.salivarius*, что согласуется с полученными нами данными.

Также следует учитывать, что микробиоценоз как в норме, так и при патологии представлен не только бактериями, но и вирусами, грибковой микрофлорой, бактероидами, поэтому нарушение баланса между различными видами микроорганизмов ротовой полости может создавать благоприятную среду для увеличения амплификации вирусов и других патогенных бактерий, способных оказывать деструктивное действие на ткани ЧЛЮ и собственно полости рта. Дисбаланс микрофлоры и проявления основной болезни следует рассматривать в единстве. Устранение дисбиотических нарушений в комплексной терапии позволит улучшить результаты лечения первичного заболевания [71,79].

ПЦР-диагностика состава микрофлоры ротовой полости является одним из актуальных направлений в современной стоматологии. В доступной литературе данных по относительному содержанию пародонтопатогенов достаточно мало. А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова (2007) [24] проводили оценку состава пародонтопатогенной микрофлоры у пациентов с хроническим пародонтитом с использованием ПЦР - анализа.

Зарубежные авторы определяли относительное содержание *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tanerella forsythensis* и *Treponema denticola* в слюне пациентов с пародонтитом в сравнении с контрольной группой относительно здоровых людей. Статистически значимых различий ими выявлено не было [100,106,121]. Зориной О.А. (2011) впервые были разработаны комплексные тест-системы, основанные на использовании ПЦР «в

реальном времени», для диагностики воспалительных заболеваний пародонта [32].

По результатам нашего исследования, у пациентов с ССД в 53,3% случаев высеивалась *Prevotella intermedia*, в 73,3% случаев – *Tanarella forsythensis*, в 46,7% случаев – *Treponema denticola*, в 50% случаев – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* высеивалась у 40% обследуемых. Вирус Эпштейн-Барра были выявлены у 43,3% обследуемых, вирус простого герпеса 1, 2 типа обнаруживали в 16,7% случаев. Данные схожи с имеющимися в литературе исследованиями [6,23,24]. Большое количество работ посвящено изучению связи ревматоидного артрита и *Porphyromonas gingivalis*. Особенно интересным в связи с этим представляется исследование, проведенное американскими учеными (Mikuls T. и соавт., 2012). Авторы оценивали, существует ли взаимосвязь между наличием в крови *P. gingivalis* и аутоантител, типичных для РА. Авторы выявили, что концентрация антител к *P. gingivalis* в крови при высоком риске развития РА и у положительных по аутоантителам людей была выше, чем в группе контроля. Эти результаты еще раз подтвердили гипотезу о том, что *P. gingivalis* может играть ведущую роль в потере толерантности к собственным антигенам и приводить к развитию РА в будущем [118].

В последние годы отмечается большой прогресс в изучении сложной клинической картины заболевания. Однако, особенности поражения челюстно-лицевой области изучены достаточно мало [30,96]. Мониторинг и ранняя диагностика пациентов с ССД позволит улучшить эффективность лечения как местной, так и общей патологии.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что более 90 процентов пациентов, включенных в исследование, составили женщины с системной склеродермией, имевшие стоматологические нарушения. Средний возраст пациентов составил 52,5 года. При проведении внешнего осмотра было выявлено, что у пациентов с ССД и ССД и СШ встречался симптом кисета (60% и 52%) и истончение кожных покровов (23,3% и 24%). Изменения региональных лимфатических узлов в высоком проценте случаев (48%) встречались при нарушении функции слюнных желёз. Также установлено, что величина ротовой апертуры находится в прямой зависимости от длительности заболевания. Средняя величина ротовой апертуры составила $4,2 \pm 0,6$ см. Было доказано, что по результатам внешнего осмотра наиболее часто у пациентов с ССД и ССД и СШ встречался симптом кисета (60% и 52%) и истончение кожных покровов (23,3% и 24%). Изменения региональных лимфатических узлов в высоком проценте случаев (48%) встречались при нарушении функции слюнных желёз.

2. При сборе анамнеза было установлено, что у 100% пациентов с ССД присутствует нарушение стоматологического статуса: нарушения открывания рта (56,6%), множественный кариес зубов (53,3%), галитоз (46,6%). При ССД и СШ: ксеростомия (96%), дискомфорт при приеме сух пищи (72%), нарушения открывания рта (60%). По результатам осмотра полости рта было выявлено, что у пациентов с ССД независимо от функции слюнных желёз наиболее часто встречаются укорочение уздечки языка (56,6% и 44%), уменьшение преддверия полости рта (53,3% и 36%) и телеангиоэктазии (33,3% и 32%).

3. Было доказано, что у пациентов с ССД, как с нарушением функции слюнных желёз, так и без неё, присутствовал неадекватный уровень гигиены. Достоверные различия по группам имели место по индексу API, который используется для оценки налёта на апроксимальных поверхностях зубов. Достоверно выше было значение индекса API у пациентов ССД+СШ.

4. При проведении оценки кислотно-щелочного баланса ротовой полости было выявлено смещение кислотно-щелочного баланса у пациентов с ССД в кислую сторону ($pH = 6,4 \pm 0,4$). У пациентов с нарушением функции слюнных желёз имело место статистически значимое снижение секреции стимулированной слюны ($p=0,0001$).

5. По данным сиалографии было установлено, что вторичный синдром Шегрена подтвердился у всех пациентов 2 группы. Наиболее часто выявлялись: патология главного околоушного протока (72%) и полости в паренхиме околоушных желёз (48% и 52%).

6. Было установлено, что состав микрофлоры полости рта у пациентов с ССД характеризовался полным отсутствием ее нормальных представителей: (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*) и значительным снижением *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus oralis*. Наиболее часто из патогенных микроорганизмов у пациентов с ССД в полости рта высеивались *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Было определено, что в десневой жидкости пациентов с ССД отмечался высокий уровень пародонтопатогенных бактерий. У пациентов с синдромом Шегрена достоверно чаще определялся наиболее агрессивный пародонтопатоген *Porphyromonas gingivalis* ($p=0,0027$). В десневой жидкости больных ССД с высокой частотой встречались представители семейства *Herpesviridae*. У пациентов с ССД без нарушения функции слюнных желёз достоверно чаще определялся вирус Эпштейн-Барра, в группе с СШ – вирус простого герпеса 1 и 2 типа.

7. Было доказано, что комплекс миогимнастики у пациентов с ССД приводит к увеличению ротовой апертуры и может быть включен в адаптированную схему профилактики и лечения стоматологической патологии у пациентов с ССД. Средняя величина ротовой апертуры до проведения миогимнастики составила $4,4 \pm 0,2$ см, после проведения комплекса упражнений – $4,7 \pm 0,3$ см ($p=0,123$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Практические рекомендации представлены в виде алгоритма оказания первичной амбулаторной стоматологической помощи пациентам с системной склеродермией. Схема алгоритма включает основные звенья диагностического и лечебного процессов. Условно схему алгоритма можно разделить на три основных этапа:

1. Сбор анамнеза и осмотр
2. Диагностика и дополнительные методы обследования
3. Подбор симптоматической и патогенетической терапии

В основу алгоритма положены особенности стоматологической заболеваемости при ССД, факторы, отягощающие течение патологии, на которые нужно обратить особенное внимание врачу-стоматологу.

Данная схема предназначена для выявления пациентов с вторичным СШ, а также для диагностики степени поражения слюнных желез и подбора адаптированных схем коррекции стоматологической патологии.

Для создания адаптированных схем индивидуальной гигиены пациенты были разделены на группы с умеренной степенью микростомии (величина ротовой апертуры ≥ 4 см) и выраженной (величина ротовой апертуры < 4 см).

ЭТАП СБОРА АНАМНЕЗА И ОСМОТРА

1) Сбор анамнеза с выявлением следующих нарушений:

- Ксеростомии
- Дискомфорта при пережевывании сухой и твердой пищи
- Необходимости запивать пищу водой
- Нарушении восприятия вкуса
- Изменения голоса
- Эпизодический болей в области околоушной слюнной железы
- Наличие в анамнезе паротита
- Ограничение открывания рта
- Наличие галитоза

2) Внешний осмотр:

- Оценка атрофии кожных покров
- Степень микростомии
- Пальпация околоушной слюнной железы, наличие болезненности при пальпации
- Пальпация лимфатических узлов (плотность, размер, болезненность при пальпации, подвижность)

3) Осмотр полости рта:

- Количество свободной слюны в полости рта и ее характеристика (пенистость, вязкость)
- Наличие налета на языке
- Укорочение и склеротические изменения уздечек языка, верхней и нижней губ
- Наличие патологических изменений СОР (эрозии, телеангиоэктазии, участки истончения СОР)
- Оценить уровень гигиены (по индексам ОНІ-S, API, SBI)

- Наличие кариеса и некариозных поражений
- Наличие ангулярного хейлита

По результатам опроса и осмотра выделить 2 группы пациентов: с ССД без признаков поражения слюнных желез и ССД с признаками вторичного СШ.

ЭТАП ДИАГНОСТИКИ

1) Пациентам с признаками вторичного СШ:

- Сиалометрия
- Сиалография
- Биопсия мсж (при наличии показаний)
- Определение специфических анти-SSA/Ro и (или) анти-SSB/La антиядерных антител (консультация ревматолога)
- Посев микрофлоры полости рта
- ПЦР-диагностика десневой жидкости
- Консультация офтальмолога

2) Пациентам без признаков вторичного СШ:

- Посев микрофлоры полости рта
- ПЦР -диагностика десневой жидкости

ЭТАП ПОДБОРА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ И СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Умеренная степень микростомии

1. Без выраженного склеродермического поражения рук:

А. Симптоматическая терапия:

- Подбор обычной зубной щетки (средней степени жесткости)
- Подбор межзубных ершиков

- Подбор ополаскивателей
- Увлажняющих спреев и гелей

Б. Патогенетическая терапия:

- Подбор зубных паст (с высоким содержанием наногидроксиапатита кальция, лактобактерий, кислорода)
- Использование ирригатора
- Подбор реминерализующих гелей или пенки
- Применение препарата Бактоблис (препарат с содержанием бактерий *S.salivarius*) для нормализации микробного баланса
- Подбор местных антисептиков (при необходимости)
- Подбор кератопластиков (при необходимости)
- Комплекс миогимнастики:

1 упражнение – поместить большие пальцы рук в углы рта и растягивать в противоположные стороны.

2 упражнение – произносить звуки «э» и «у» максимально широко растягивая мышцы лица

3 упражнение – пение, распевание слова «роза»

2. С выраженным склеродермическим поражением рук и нарушение их функций

А. Симптоматическая терапия:

- Подбор электрической щетки (обычная насадка)
- Подбор ополаскивателей
- Увлажняющих спреев и гелей

Б. Патогенетическая терапия:

- Подбор зубных паст (с высоким содержанием наногидроксиапатита кальция,

лактобактериями, кислорода)

- Использование ирригатора
- Подбор реминерализирующих гелей или пенек
- Применение препарата Бактоблис (препарат с содержанием бактерий *S.salivarius*) для нормализации микробного баланса
- Подбор местных антисептиков (при необходимости)
- Подбор кератопластиков (при необходимости)
- Комплекс миогимнастики: (Упражнения 2 и 3)

Выраженная степень микростомии

1. Без выраженного склеродермического поражения рук:

А. Симптоматическая терапия:

- Подбор детской зубной щетки и монопучковой зубной щетки
- Подбор межзубных ершиков
- Подбор ополаскивателей
- Увлажняющих спреев и гелей

Б. Патогенетическая терапия:

- Подбор зубных паст (с высоким содержанием наногидроксиапатита кальция, лактобактерий, кислорода)
- Использование ирригатора
- Подбор реминерализирующих гелей или пенек
- Применение препарата Бактоблис (препарат с содержанием бактерий *S.salivarius*) для нормализации микробного баланса
- Подбор местных антисептиков (при необходимости)
- Подбор кератопластиков (при необходимости)
- Комплекс миогимнастики:

1 упражнение – поместить большие пальцы рук в углы рта и растягивать в противоположные стороны.

2 упражнение – произносить звуки «э» и «у» максимально широко растягивая мышцы лица

3 упражнение – пение, распевание слова «роза»

2. С выраженным склеродермическим поражением рук и нарушением их функций.

А. Симптоматическая терапия:

- Подбор электрической щетки (детская насадка)
- Подбор ополаскивателей
- Увлажняющих спреев и гелей

Б. Патогенетическая терапия:

- Подбор зубных паст (с высоким содержанием наногидроксиапатита кальция, лактобактерий, кислорода)
- Использование ирригатора
- Подбор реминерализирующих гелей или пенки
- Применение препарата Бактоблис (препарат с содержанием бактерий *S.salivarius*) для нормализации микробного баланса
- Подбор местных антисептиков (при необходимости)
- Подбор кератопластиков (при необходимости)
- Комплекс миогимнастики: (Упражнения 2 и 3)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антитела

АТА – антитела к топоизомеразе 1

АЦА – антитела к центромерам

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГЭРБ – гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

МСЖ – малая слюнная железа

РА – ревматоидный артрит

СОР – слизистая оболочка рта

ССД – системная склеродермия

СШ – синдром Шегрена

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЧЛО – челюстно-лицевая область

ОНИ-S – индекс гигиены Грин-Вермильона

API – индекс зубного налета на аппроксимальных поверхностях по Lange

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алшибая, М.М. Пародонтопатогенная микрофлора в атеросклеротической бляшке у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием / М.М. Алшибая, М.В. Витович, Е.Н. Николаева, В.Н. Царев // Атеросклероз и дислипидемии. – 2019. – Т.4. – №.37. – С. 67-68.
2. Ананьева, Л.П. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение / Л.П. Ананьева // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т.54 – №.1. – С.91.
3. Базилян, Э.А. Хирургические аспекты при лечении патологии пародонта у больных системной склеродермией / Э.А. Базилян, В.М. Гринин, Г.Д. Бадалян // Стоматология для всех. – 2004. – №.3. – С.26-28.
4. Барер, Г. М. Пародонтит у больных сахарным диабетом 1 типа (обзор литературы) / Г. М. Барер, К. Р. Григорян // Пародонтология. – 2006. – Т. 39 – №. 2. – С. 6-10.
5. Барер, Г.М. Использование стоматологических измерений качества жизни / Г.М. Барер, К.Г. Гуревич, В.В. Смирнягина, Е.Г. Фабрикант // Стоматология для всех. – 2006. – №. 2. – С. 4-7.
6. Бекетова, Т.В. Патология периодонта и системные васкулиты: взгляд сквозь призму междисциплинарных исследований / Т.В. Бекетова, Е.И. Селифанова // Научно-практическая ревматология. – 2017 – Т.55 – №.6 – С. 685-689.
7. Борисов, Л.Б. Микробиология и иммунология стоматологических заболеваний. / Л.Б. Борисов, И.С. Фрейдлин // Медицинская микробиология, вирусология; иммунология – Медицинское информационное агентство. – 2001 – С. 684-712.
8. Боровский, Е.В. Клиническая эндодонтия – Изд. 2-е, доп. и испр. изд. «Стоматология». – 2003, 176 с.
9. Боттичелли, А.Т. Опыт – лучший учитель: руководство по

- стоматологической гигиене / А.Т. Боттичелли – «Азбука». – 2006, 216 с.
10. Быковская, С.Н. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний. / С.Н. Быковская, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. –2005. – №.4. – С. 16-19.
 11. ВОЗ. Стоматологическое обследование. Основные методы. – Женева, 1997. – 76 с.
 12. Волков, А.Н. Апробация тест-системы для одновременного ПЦР-анализа пяти пародонтопатогенных микроорганизмов в биологическом образце. / А.Н. Волков // Медицина в Кузбассе. – 2014 – Т.13 – №.4. – С.16.
 13. Воложин, А.И. Воспалительные процессы в тканях пародонта, обусловленные патогенной микрофлорой. / А.И. Воложин, В.К. Ильин, Г.Ф. Вольф // Пародонтология. М.:МЕДпресс-информ». – 2008, 548 с.
 14. Гайдук, И.В. Изменения в слюнных железах у больных ревматоидным артритом и системно красной волчанкой. Автореф. дис. канд. мед. наук / Гайдук Игорь Викторович – М., 2003.
 15. Гордеев, А.В. Пародонтит – предвестник ревматоидного артрита? /А.В. Гордеев, Е.А. Галушко, Н.М. Савушкина, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2018 – Т.56 – №.5. – С. 613-621.
 16. Григорян, А.С. Болезни пародонта – М: МИА. – 2004; 320 с.
 17. Григорян, А.С., Грудянов, А.И. Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение. Руководство для врачей. М.,МИА,2004.- 320 с.
 18. Григорян, А.С. Морфофункциональные основы клинической симптоматики воспалительных заболеваний пародонта / А.С. Григорян, О.А. Фролова // Стоматология. – 2006 – №.3. – С. 11-18.
 19. Гринин, В.М., Гришкян, А.Р. Эффективность стоматологической диспансеризации у больных ревматоидным артритом без поражения слюнных желёз // Сб. научных трудов «Здоровье, безопасность и здравоохранение», М., Изд.МГМСУ, 2006, – С. 42-44.

20. Гринин, В.М. Клинические особенности патологии пародонта при системной склеродермии / В.М. Гринин, Г.Д. Бадалян // Стоматологический форум. – 2004 – №.1. – С.15-17.
21. Гринин, В.М. Структура и клинические особенности патологии пародонта при системной склеродермии / В.М. Гринин, В.Т. Караханян // Российская стоматология. – 2009. – №.2. – С. 53-55.
22. Гринин, В.М. Факторы, влияющие на поражаемость зубов кариесом и его осложнений у больных ревматоидным артритом / В.М. Гринин, А.А. Скворцова // Стоматология для всех. – 2011. – №.1. – С. 30-31.
23. Григорьев, С.С. Комплексная стоматологическая реабилитация больных с синдромом Шегрена. Автореф. дис. канд. мед. наук / Григорьев Сергей Сергеевич – Ек., 2011. – 101 с.
24. Грудянов, А.И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007 – 80 с.
25. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия – мультидисциплинарная проблема / Н.Г. Гусева // Научно-практическая ревматология. – 2011. – №. 2. – С.10-14.
26. Дмитриева, Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии. – М.: МЕДпресс, 2001. – 128 с.
27. Джанаев, Т.И. Микробиологический состав ротовой жидкости у больных ревматоидным артритом, сочетающимся с синдромом Шегрена / Т.И. Джанаев, М.В. Симонова, В.М. Гринин, В.Н. Царев // Кафедра. – 2008. – №.7. – С. 34-37.
28. Есаян, М.С. Вторичный синдром Шегрена у пациентов с системной склеродермией / М.С. Есаян, Е.И. Селифанова // Медалфавит. – 2019. – Т.3– №.23 – С. 37-39
29. Есаян, М.С. Гигиена полости рта у пациентов с системной склеродермией / М.С. Есаян, Е.И. Селифанова // Медалфавит. – 2019. – Т.1. – №. 5. – С.35-36

30. Есяян, М.С. Особенности стоматологического статуса пациентов с системной склеродермией / М.С. Есяян, Е.И. Селифанова, М.К. Макеева, А.Ю. Туркина // Стоматология. – №.3. – С.104-109.
31. Жолудев, С.Е. Дисбиотические изменения в полости рта у лиц, пользующихся зубными протезами / С.Е. Жолудев, М.Л. Маренкова, В.П. Новикова // Панорама ортопедической стоматологии. – 2007. – №3. – С. 22-26.
32. Зорина, О.А. Взаимосвязь качественного и количественного состава биоценозов ротовой полости и индивидуального генетического профиля на фоне воспалительных заболеваний пародонта. Автореф. дисс. док. мед. наук / Зорина Оксана Александровна – М., 2011. – 23 с.
33. Иванов, В.С. Заболевания пародонта. М.: Медицина – 2001; 300 с.
34. Иконников, Г.Г. Клинико-функциональная диагностика и обоснование применения лазерной терапии в комплексном лечении хронического пародонтита у лиц пожилого возраста. Автореф. дисс. канд. мед. наук / Иконников Геннадий Геннадьевич – М., 2017. – 44 с.
35. Катола, В.М. Влияние микробиоты полости рта на развитие воспаления и соматических заболеваний / В.М. Катола, С.В. Тарасенко, В.Е. Комогорцева // Российский стоматологический журнал. – 2018. –Т.22. – №.3. – С.162-165.
36. Кречина, Е.К. Критерии оценки нарушений гемодинамики тканевого кровотока в тканях десны в норме и при заболеваниях пародонта / Е.К. Кречина // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т.4. – №.1. – С. 84.
37. Кречина, Е.К. Влияние полыни горькой (*Artemisia absinthium*) на состояние гемомикроциркуляции на состояние тканей пародонта при лечении хронического генерализованного катарального гингивита / Е.К. Кречина, В.В. Белокуров // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т.17. –№.2. – С. 12.

38. Кузнецов, Е.В. Микробная флора полости рта и ее роль в развитии патологических процессов / Е.В. Кузнецов, В.Н. Царев / Терапевтическая стоматология: Уч. пособ. М.: МЕДпресс-информ, 2003. – С. 178-212.
39. Ламонт, Р. Дж. Микробиология и иммунология для стоматологов. / Р.Дж. Ламонт, М.С. Лантц, Р.А. Бернье, Д.Дж. Лебланк. М.: Практическая медицина, 2010 – С. 504.
40. Левончук, Е. А. Кандидозы слизистых оболочек полости рта / Е. А. Левончук // Современная стоматология. – 2006. – № 3. – С. 27-31.
41. Лукиных, Л.М. Болезни пародонта. / Л.М. Лукиных, Е.Н. Жулев, И.Н. Чупрунова. Нижний Новгород: НГМА, 2005. – С. 322.
42. Мазуров, В.И. Клиническая ревматология. СПб: Фолиант, 2005 – С. 520.
43. Макеева, И.М. Комплекс лечебных и профилактических мероприятий у пациентов с сухостью полости рта / И.М.Макеева, М.Г. Аракелян // Фарматека. – 2014. – №.8. – С. 14.
44. Маргарян, Э.Г Половые особенности слюноотделения /Э.Г. Маргарян, М.Г. Аракелян // Стоматология. – 2017. – №5. - С. 37.
45. Мартынова, Е.А. Полость рта как локальная экологическая система / Е.А. Мартынова, И.М. Макеева, Е.В. Рожнова // Стоматология. – 2008. – Т. 87. – №. 3. – С. 68-75.
46. Молоков, В.Д. Индексная оценка кариеса зубов и заболеваний пародонта. Методическое пособие. – Иркутск, 2008. – 5-10 с.
47. Морозова, Л.В. Особенности микроэкологии полости рта и пародонтального кармана при хроническом генерализованном пародонтите / Л.В. Морозова, М.М. Пожарицкая, Г.М. Мельничук // Материалы научной сессии ЦНИИС, посвященной 35-летию института. – М., 1998. – С.151-154.
48. Мюллер, Х.П. Пародонтология. – Львов: Галдент, 2004. – 256 с.
49. Насонов, Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство –

М.ГЭОТАР-Медиа – 2008, 737 с.

50. Образцов, Ю.Л. Стоматологическое здоровье: сущность, значение для качества жизни, критерии оценки / Ю.Л. Образцов // Стоматология. – 2006. – №.4. – С. 41-43.
51. Орехова, Л.Ю. Современныетехнологии бактериологического исследования пародонтальных пространств / Л.Ю. Орехова , М.Д. Жаворонкова, Т.Н. Суборова // Пародонтология. –2013. – Т.2. – №.18. – С. 9–13.
52. Ромачёва, И.Ф. Синдром Шёгрена в клинике коллагеновых болезней / И.Ф. Ромачёва, М.В. Симонова // Стоматология. –1980. –№.2. – С.46–48.
53. Ронь, Г.И. Одонтогенные очаги инфекции при ревматоидном артрите / Г.И. Ронь, Н.Н. Колотова // Проблемы стоматологии. – 2010. –№.5. – С.12-14.
54. Селифанова, Е.И., Симонова М.В., Платонова В.В., Севбитов А.В. Болезнь и синдром Шегрена, возможности диагностики в условиях стоматологической поликлинике / Е.И. Селифанова, М.В. Симонова, В.В. Платонова, А.В. Севбитов // Dental Forum. – 2014. –№ .3. – С. 42 – 44.
55. Симонова, М.В. Интенсивность кариеса зубов у больных ревматическими заболеваниями / М.В. Симонова, В.М. Гринин, В.А. Насонова, Т.Г. Робустова // Научно-практическая ревматология. – 2001 –№.3. – С. 104.
56. Симонова, М.В. Клинические факторы, влияющие на интенсивность кариеса зубов у больных ревматическими заболеваниями / М.В. Симонова, В.М. Гринин, В.А. Насонова, Т.Г. Робустова // Стоматология. – 2002 –№.2. – Т.81. – С.15-20.
57. Симонова, М.В., Раденска-Лоповок С.Г. Поражение слюнных желез при синдроме и болезни Шегрена. Диагноз. Дифференциальный диагноз. Практические рекомендации для врачей-стоматологов. М.: 2010 –149 с.
58. Старовойтова, М.Н. Поражение кожи при системной склеродермии / М.Н. Старовойтова // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №.2. – С. 83-86.

59. Токмакова, С.И. Микрофлора слизистой оболочки полости рта у пожилых лиц при общесоматической патологии / С.И. Токмакова, Л.Ю. Бутакова, Г.Г. Ефремушкин, О.В. Бондаренко, О.В. Сысоева // *Стоматология*. – 2001. – №4. – С. 24-27.
60. Трофимов, Д.Ю., Ребриков Д.В., Саматов Г.А. Метод повышения точности ПЦР «в реальном времени» / Д.Ю. Трофимов, Д.В. Ребриков, Г.А. Саматов // *Доклады Академии Наук*. – 2008. – Т.419. – №3. – С.421-424.
61. Утянская, Е.В. Влияние местных факторов на развитие воспалительных заболеваний тканей пародонта / Е.В. Утянская, С.Н. Ларионов, Л.Н. Горбатова // *Российский стоматологический журнал*. – 2004. – №6. – С.42-45.
62. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Микрофлора полости рта и ее роль в развитии стоматологических заболеваний / Ушаков Р.В., Царев В.Н. // *Стоматология для всех*. – 1998. – №3(4). – С. 22-25.
63. Фоломеева, О.М. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах Российской Федерации / Фоломеева О.М., Ш. Эрдес // *Научно- практическая ревматология*. – 2006. – №2. – С.2 –7.
64. Цепов, Л. М. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта / Л. М. Цепов., Н.А. Голева // *Пародонтология*. – 2009. – Т.50. – №1. – С. 7 –11.
65. Шардина, Л.А. Качество жизни и психическое состояние пациенток с болезнью Шегрена / Л.А. Шардина, Е.Ю. Ган, С.А. Шардин. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. – 2013. – Т.46. – №. 4. – С. 79 – 83.
66. Янушевич, О.О. Заболевания пародонта. Современный взгляд на клинико-диагностические и лечебные аспекты. / О.О. Янушевич, В.М. Гринин, В.А. Почтаренко, Г.С. Рунова и др.// М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010, – 160 с.
67. Albilal J.B., Lam D.K., Blanas N., Clokie C.M., Sandor G.K. Small mouths ... big problems? A review of scleroderma and its oral health implications // *J Can Dent*

- Assoc. – 2007. – Vol.73. – P.6.
68. Abrão A.L., Caroline M.S., Bezerra A.C., Amorim R.F., Silva M.B., Mota L.M., Falcao D.P. What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases // *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* – 2016. – Vol. 56. – №.5. – P.441-450.
69. Alexandridis C., White S.C. Periodontal ligament changes in patients with progressive systemic sclerosis // *Oral Surg Oral Med.* – 1984.
70. Aliko A., Alushi A., Tafai A., Leva F. Oral mucosa involvement in rheumanoid arthritis, systemic erythematosus and systemic sclerosis // *Int Dent J.* – 2010. – Vol. 60. – №. 5. – №. 353-358.
71. Ambili R., Preeja C., Archana V. et al. Viruses: are they really culprits for periodontal disease? A critical review // *J. Investig. Clin. Dent.* – 2013.
72. Auluck A. Widening of periodontal ligament space and mandibular resorption in patients with systemic sclerosis // *Dentomax Radiol.* – 2007. – Vol. 36. – P. 441-442.
73. Avouac J., Sordet C., Depinay C., Ardizonne M., Vacher-Lavenu M.C., Sibia J. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol.54. – P.9.
74. Baron M., Hudson M., Tatibouet S., Steele R., Lo E., Gravel S., Gyger G., El Sayegh T., Pope J., Fontaine A., Masetto A., Matthews D., Sutton E., Thie N., Jones N., Copete M., Kolbinson D., Markland J., Nogueira G., Robinson D., Fritzler M., Gornitsky M. Relationship between disease characteristics and orofacial manifestations in systemic sclerosis: Canadian Systemic Sclerosis Oral Health Study III // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2015. – Vol. 67(5). – P. 681-690.
75. Baron M., Hudson M., Dagenais M., Macdonald D., Gyger G., El Sayegh T., Pope J., Fontaine A., Masetto A., Matthews D., Sutton E., Thie N., Jones N., Copete M.,

- Kolbinson D., Markland J., Nogueira-Filho G., Robinson D., Fritzler M., Wang M., Gornitsky M. Relationship Between Disease Characteristics and Oral Radiologic Findings in Systemic Sclerosis // Results From a Canadian Oral Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. –2016. – Vol. 68(5). – P. 673-680.
76. Bartold P.M., Marshall R.I., Haynes D.R. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review // *J Periodontol*. – 2005. – Vol. 76. – P.2066-2074.
77. Berezne A., Seror R., Morell-Dubois S., de Menthon M., Fois E., Dzeing-Ella A., et al. Impact of systemic sclerosis on occupational and professional activity with attention to patients with digital ulcers // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2011. – Vol. 63. – P. 277–285.
78. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Book Review // *Int. J. of Syst. Bact.* – 1985. – P. 408.
79. Berthelot J.M., Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease // *Joint Bone Spine* – 2010. – Vol. 77 (6). – P. 537—541.
80. Betram U. Xerostomia: clinical aspects, pathology, and pathogenesis // *Acta Odontol Scand*. – 1967. – Vol. 25 – P. 15–21.
81. Brosky M.E. The role of saliva in oral health: strategies for prevention and management of xerostomia. *J Support Oncol*. – 2007. – Vol. 5. – P. 215-225.
82. Brower L.M., Poole J.L. Reliability and validity of the Duruoz Hand Index in persons with systemic sclerosis (scleroderma) // *Arthritis Rheum*. – 2004. – Vol. 51. – P. 805-809.
83. Cipoletti J.F., Buckingham R.B., Barnes E.L., Peel R.L., Mahmood K., Cignetti F.E., Pierce J.M., Rabin B.S., Rodnan G.P. Sjogren's syndrome in progressive systemic sclerosis // *Ann Intern Med*. – 1977. – Vol. 87 – P. 535–541.
84. Contreras A., Slots J. Typing of herpes simplex virus from human periodontium: // *Oral Microbiol: Immunol* – 2001. – Vol.16. – №1. – P.63-64.
85. Contreras A., Umeda M., Chen C. et al. Relationship between herpesviruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria // *J. Periodontol*. – 1999. –

Vol.70. – №5. – P. 478-484.

86. Chu C.H., Yeung C.M.K., Lai I.A., Leung W.K., Mok M.Y. Oral health of Chinese people with systemic sclerosis *Clinical Oral Investigations*. – 2011. – V. 15. – P. 931-939.
87. Detert J., Pischon N., Buttgeret F. Pathogenesis of parodontitis in rheumatic diseases // *Rheumatol.* – 2010. – Vol. 69. – 2. – P. 109-112.
88. Detert J., Pischon N., Burmester G.R., Buttgeret F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease // *Arthritis Resther.* – 2010. – Vol. 12. – №.5. – P. 218.
89. Ebersole J.L., Cappelli D., Mathys E.C., Steffen M.J., Singer R.E., Montgomery M., Mott G.E., Novak M.J. Periodontitis in humans and non-human primates: oral-systemic linkage inducing acute phase proteins // *Ann Periodontol.* – 2002. – Vol. 7(1). – P.102-111.
90. Enwemeka S.C. Visible 405-nm SLD light photo-destroys meticillin- resistance *Staphylococcus aureus* in vitro // *Lasers Surg. Med.* – 2008. – Vol. 40. – P. 734-737.
91. Eversole L.R., Jacobsen P.L., Stone C.E. Oral and gingival changes in systemic sclerosis (scleroderma) // *J Periodontol.* – 1984. – Vol. 55. – P.175-178.
92. Fine D.H., Kaplan J.B., Kachlany S.C. et al. How we got attached to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: A model for infectious diseases // *Periodontol.* – 2006. - Vol.42. - P. 114-157.
93. Fujinaka H., Takeshita T., Sato H. et al. Relationship of periodontal clinical parameters with bacterial composition in human dental plaque // *Arch. Microbiol.* – 2013. – Vol. 195. – №6. – P. 371-383.
94. Garib B.T., Qaradaxi S.S. Temporomandibular joint problems and periodontal condition in rheumatoid arthritis patients in relation to their rheumatologic status // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2011. – Vol. 69 (12). – P. 2971—2978.
95. Gajardo M., Silva N., Gómez L., León R., Parra B., Contreras A., Gamonal J.

- Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a Chilean population // *J Periodontol.* – 2005. – V. 76(2). – P. 289–94.
96. Hadj Said M., Foletti J.M., Graillon N., Guyot L., Chossegros C. Orofacial manifestations of scleroderma. A literature review // *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* – 2016. – Vol. 17(5) – P. 322-326.
97. Han Y., Shi W., Huang G. et al. Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells // *Infect. Immunol.* – 2000. – Vol.68. – P.3140-3146.
98. Hanookai D., Nowzari H., Contreras A. et al. Herpesviruses and periodontopathic bacteria in Trisomy 21 periodontitis // *JT Periodontol.* – 2000: – Vol.71, №3. – P.376-384.
99. Haers P.E., Sailer H.F. Mandibular resorption due to systemic sclerosis. Case report of surgical correction of a secondary open bite deformity // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – Vol. 24. – P. 261-267.
100. Holt S.C., Ebersole J.L. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the "red complex", a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis // *Periodontol.* – 2005. – V.38. – P. 72–122.
101. Hon K., Faye N. Hant, Corey Hatfield D.O., Lisa M. et al. Factors associated with oral hygiene practices among adults with systemic sclerosis // *Int J Dent Hyg.* – 2014. – Vol. 12(3). – P. 180–186.
102. Hudson M., Steele R., Lu Y., Thombs B.D., Baron M. Canadian Scleroderma Research Group. Work disability in systemic sclerosis // *J Rheumatol.* –2009. – Vol. 36. – P. 2481–2486.
103. Hudson M., Pope J., Mahler M., Tatibouet S., Steele R., Baron M. et al. Clinical significance of antibodies to Ro52/TRIM21 in systemic sclerosis // *Arthritis Res Ther.* – 2012. –P.14.

104. Hughes S., Agbaje O., Bowen R.L. et al. Matrix metalloproteinase single-nucleotide polymorphisms and haplotypes predict breast cancer progression // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol.15. – P.6673-6680.
105. Huynh-Ba G., Lang N.P., Tonetti M.S. et al. The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review // *J. Clin. Periodontol.* – 2007. – Vol.34. – №4. – P.305-317.
106. 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.
107. Inagaki K., Krall E.A., Fleet J.C. et al. Vitamin D receptor alleles, periodontal disease progression, and tooth loss in the VA dental longitudinal study // *Ji Periodontol.* – 2003. – Vol.74. – P. 161-167.
108. Isola G., Williams R.C., Lo Gullo A., Ramaglia L., Matarese M., Iorio-Siciliano V., Cosio C., Matarese G. Risk association between scleroderma disease characteristics, periodontitis, and tooth loss // *Clinical Rheumatology.* – 2017. – Vol. 36 (12). – P. 2733–274.
109. Juarez-Beltran M., Henry-Ruiz D.R., Cardoso-Ramon J.M., Criales-Cortes J.L. Case report of lymphocytic interstitial pneumonia associated with Sjogren syndrome // *Gac MedMex.* – 2007. – Vol. 143(5) – P.437.
110. Jung S., Martin T., Schmittbuhl M., Huck O. The spectrum of orofacial manifestations in systemic sclerosis: a challenging management // *Oral Dis.* – 2017. – Vol.23(4). – P.424-439.
111. Kaufman I., Schwartz D., Caspi D., Paran D. Sjogren's syndrome - not just Sicca: renal involvement in Sjogren's syndrome // *Scand J Rheumatol.* – 2008. – Vol. 37(3). – P.213-218.
112. Knaś M., Zalewska A., Waszkiewicz N., Szulimowska J., Dziezciół J.,

- Sierakowski S., Waszkiel D. Salivary: flow and proteins of the innate and adaptive immunity in the limited and diffused systemic sclerosis // *J Oral Pathol Med.* – 2014. – Vol. 43(7). – P. 521-529.
113. Kobak S., Oksel F., Aksu K., Kabasakal Y. The frequency of sicca symptoms and Sjogren's syndrome in patients with systemic sclerosis // *Int J Rheum Dis.* – 2013. – Vol.16. – P. 88–92.
114. Marmary Y., Glaiss R., Pisanty S. Scleroderma: oral manifestations // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* – 1981. – Vol. 52. – P.32–37.
115. Medsger T.A., Jr Bombardieri S., Czirjak L., Scorza R., Della Rossa A., Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis // *Clin Exp Rheumatol.* – 2003. – Vol.21. – P. 42–46.
116. Mehra A. Periodontal space widening in patients with systemic sclerosis: a probable explanation // *Dentomax Radiol.* –2008. – Vol. 37. – P. 183.
117. Michalowicz B.S., Ronderos M., Camara-Silva R. et al. Human herpesviruses and *Porphyromonas gingivalis* are associated with juvenile periodontitis // *J. Periodontol.* – 2000. – Vol.71. – P.981-988.
118. Mikuls T.R., Thiele G.M., Deane K.D. et al. *Porphyromonas gingivalis* and Disease-Related Autoantibodies in Individuals at Increased Risk of Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64(11). – P. 3522-3530.
119. Miranda L.A., Fischer R.G., Sztajn bok F.R., Figueredo C.M., Gustafsson A. Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis // *J Clin Periodontal.* – 2003. – Vol. 30(11). – P.969-974.
120. Mitchell H. L., Dashper S. G. *Treponema denticola* biofilm-induced expression of a bacteriophage, toxin-antitoxin systems and transposases // *Micriobiology.* – 2010. – Vol. 156. – P. 774-788.
121. Moen K., Brun J.G., Valen M., Skartveit L., Eribe E.K., Olsen I., Jonsson R. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs // *Clin Exp Rheumatol.* –

2006. – Vol. 24(6) – PP.656-663.
122. Muzyka B. Oral fungal infections // *Dent. Clin. North Am.* – 2005. – Vol.49. – №1. –P.49-65.
123. Nagy G., Kovács J., Zeher M., Czirják L. Analysis of the oral manifestations of systemic sclerosis // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* – 1994. –Vol. 77. – P.141–146.
124. Naylor W.P. Oral management of the scleroderma patient // *J Am Dent Assoc.* –1982. – Vol. 105. – P. 814–817.
125. Ogrendik M., Kokino S., Özdemir F., Bird P.S., Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis // *MedGenMed.* – 2005. – Vol. 7(2). – P.2.
126. Page R.C., Eke P.I. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis // *J Periodontol.* – 2007. – V.78. – P.1387–1399.
127. Palmer R.J. Supragingival and subgingival plaque: paradigm of biofilms // *Compend Contin Educ Dent.* – 2010. – V.31(2). –P. 104–106.
128. Pizzo G., Scardina G.A., Messina P. Effects of a nonsurgical exercise program on the decreased mouth opening in patients with systemic scleroderma // *Clin Oral Investig.* –2003. – Vol. 7. – P. 175–178.
129. Poole J.L., Brewer C., Rossie K., Good C.C., Conte C., Steen V. Factors related to oral hygiene in persons with scleroderma // *Int J Dent Hyg.* – 2005. – Vol. 3. – P. 13–17.
130. Preshaw P.I., Seymour R., Heasman P. Current concepts in periodontal pathogenesis // *Dent. Update.* – 2004. – Vol.31 (№10). – P.570-572.
131. Rout P.G., Hamburger J., Potts A.J. Orofacial radiological manifestations of systemic sclerosis // *Dentomaxillofac Radiol.* – Vol. 25. – P. 193–196.
132. Salliot C., Mouthon L., Ardizzone M., Sibilia J., Guillevin L., Gottenberg J.E., Mariette X. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to

- systemic sclerosis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007. – Vol. 46(2). – P. 321-326.
133. Sbordone L., Bortolaia C. Oral microbial biofilms and plaque related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease // *Clin. Oral Invest.* – 2003. – Vol.7. – №4. – P.181-188.
134. Scardina G.A., Messina P. Systemic Sclerosis: description and diagnostic role of the oral phenomena // *Gen Dent.* – 2004. – Vol. 52. – P. 42–47.
135. Scardina G.A., Pizzigatti M.E., Messina P. Periodontal microcirculatory abnormalities in patients with systemic sclerosis // *J Periodontol.* – 2005. – 76. – P. 1991–1995.
136. Sharma A., Inagaki S., Honda K. et al. *Tannerella forsythia* induce alveolar bone loss in mice involves leucine-rich-repeat BspA protein // *J. DeM.Res.* – 2005. – Vol.84. – P.462-467.
137. Shiboski S.C., Shiboski C.H., Criswell L.A., Baer A.N., Challacombe S., Lanfranchi H. et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2012. – Vol. 64. – P. 475–487.
138. Silman A., Holligan S., Brennan P., Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice // *BMJ.* – 1990. – P. 590–592.
139. Slots J. Update on human cytomegalovirus in destructive periodontal disease // *Oral. Microbiol. Immunol.* – 2004. – V.19. – P.217-223.
140. Socransky S.S., Haffajee A.D. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective // *Periodontol.* – 2000. – 1994. – V. 5. – P. 7–25.
141. Socransky S.S., Haffajee A.D. Periodontal Microbial Ecology // *Periodontol.* – 2005. – V.38. –P. 135–187.
142. Soukos N.S., Socransky S.S., Mulholland S.E., Lee S., Doukas A.G. Photomechanical drug delivery into bacterial biofilms. // *Pharm Res.* – 2000. – V.17. – P. 405–409.

143. Thombs B.D., Hudson M., Bassel M., Taillefer S.S., Baron M. Canadian Scleroderma Research Group. Sociodemographic, disease, and symptom correlates of fatigue in systemic sclerosis: evidence from a sample of 659 Canadian Scleroderma Research Group Registry patients // *Arthritis Rheum.* – 2009. –61. – P. 966–973.
144. Vincent C., Agard C., Barbarot S., N'Guyen J.M., Planchon B., Durant C., Pistorius M.A., Dreno B., Ponge T., Stalder J.F., Mercier J.M., Hamidou M. Orofacial manifestations of systemic sclerosis: a study of 30 consecutive patients // *Rev Med Interne.* – 2009. – Vol. 30(1). – P. 5-11.
145. Wara-Aswapati N., Boch J.A., Auron P.E. Activation of interleukin 1- beta gene transcription by human cytomegalovirus: molecular mechanisms and relevance to periodontitis // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2003. – Vol.18. – №2. – P.67-71.
146. Wood G.D., Branco J.A. A comparison of three methods of measuring maximal opening of the mouth // *J Oral Surg.* – 1979. – Vol.37. – P. 175–177.