

СЕЛИФАНОВА ЕЛЕНА ИВАНОВНА

**КЛИНИКО-МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОРАЖЕНИЯ СЛЮННЫХ
ЖЕЛЕЗ И СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ И
СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА НА ФОНЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

3.1.7. Стоматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва — 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Академик РАН, д. м. н., проф. **Валерий Константинович Леонтьев**

Официальные оппоненты:

Иорданишвили Андрей Константинович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии

Тиунова Наталья Викторовна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая кафедрой клинической стоматологии Института клинической медицины

Походенько-Чудакова Ирина Олеговна - доктор медицинских наук, профессор, Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», заведующая кафедрой хирургической стоматологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «26» июня 2025 года в 10:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.1.079.02 при ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16 (конференц-зал)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16 и на сайте www.cniis.ru

Автореферат разослан « 23 » мая 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

к.м.н.

Гусева Ирина Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования

На долю заболевания слюнных желез приходится, по данным разных авторов от 3,0 до 24% всей стоматологической патологии (Ромачева И.Ф., 1973; Солнцев А.М., Афанасьев В.В. и соавт., 2012, 2019). Несмотря на значительное количество имеющихся методов исследования слюнных желез и определенные успехи, достигнутые в последнее время, диагностика различных форм заболеваний, особенно находящихся на стыке междисциплинарных исследований (ревматологических, офтальмологических, иммунологических и онкогематологических и др.), остается затруднительной. Наибольшие затруднения для дифференциального диагноза вызывают формы хронического сиаладенита связанные с общесоматической патологией, а также изменения в слюнных железах при аутоиммунных процессах. В первую очередь, это относится к таким иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям, как болезнь Шегрена и синдром Шегрена, являющихся яркими примерами полиорганной патологии с ключевым значением поражения слюнных желез.

Болезнь Шегрена (БШ) – системное иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся поражением многих секретирующих эпителиальных (экзокринных) желез, главным образом, слюнных и слезных, с развитием паренхиматозного паротита и сухого кератоконъюнктивита.

Выделяют также синдром Шегрена (СШ) ассоциирующийся с широким спектром заболеваний, включая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), различные гепатобилиарные заболевания, реже другие иммуновоспалительные ревматические заболевания (Юдина Ю.В., 1975; Симонова М.В., 2010; Васильев В.И. и др., 2009, 2017, 2019; Гайдук И.В., 2021; Пожарицкая М.М., 2016; Bloch K.J., 1965; 2011; Shiboski S.C, 2012 и др.).

При болезни Шегрена и синдроме Шегрена основным признаком, приводящим к отсутствию слюны (ксеростомии), хроническому сиаладениту и увеличению слюнных желез является лимфоидная инфильтрация, которая повреждает в первую очередь, протоки, а затем ацинусы слюнных желез (Симонова М.В., 2010; Пожарицкая М.М., 2016; Гайдук И.В. 2005, 2021; Афанасьев В.В. 2010). Снижение слюноотделения при болезни Шегрена и синдроме Шегрена приводит к существенным качественным и количественным изменениям биоциноза полости рта, прогрессированию кариозного процесса и его осложнений (Симонова М.В., 2010; Джанаев Т.И. 2008; Гринин В.М. 2011). Дисбактериоз, имеющиеся очаги одонтогенной инфекции, оказывающие влияние на снижение местной сопротивляемости тканей полости рта, сенсбилизацию организма и тем самым осложняют течение заболевания у пациентов, с болезнью и синдромом Шегрена (Джанаев, Т. И. 2008; Вечеркина Ж. В 2020; Царев, В. Н. 2023). Изучение связей между степенью выраженности дисбиотических изменений, качественным составом слюны и проводимым патогенетическим лечением у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями представляется крайне важным.

В настоящее время болезнь и синдром Шегрена рассматривают в рамках аутоиммунных нарушений, в пользу чего свидетельствует присутствие гиперпродукции органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, таких как антитела к эпителию слюнных протоков, ревматоидный фактор (РФ), антиядерные антитела Ro/SS-A и La/SS-B (направленных на белки, связанные соответственно с РНК Y1-Y5 в составе сплайсосомы и с РНК-полимеразой-3). Обсуждается, что антитела к антигену La/SS-B, появляющиеся в слюне, синтезируются непосредственно тканями слюнной железы (Moutsopoulos H.M. 2004; Berman N. 2019; Goules A.V. 2017 и др.). Присутствие антиядерных антител Ro/SS-A и La/SS-B в паротидной слюне у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями недостаточно изучено.

Изменение тактики лечения больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями в последние годы, в первую очередь связанное с разработкой и внедрением иммуносупрессивных препаратов, способно оказывать влияние на состояние слюнных желез и полость рта в целом.

Изучение многообразных патологических процессов в слюнных железах должно базироваться как на фундаментальных основах их нормальной анатомии и физиологии, так и анализе морфологических и функциональных изменений, возникающих в ответ на развитие заболевания и вторичные факторы, включая медикаментозное лечение. Дифференцированный подход к решению вопросов происхождения патологических процессов в слюнных железах и полости рта при болезни и синдроме Шегрена может способствовать улучшению ранней диагностики, оптимизации методов лечения.

Таким образом, важной междисциплинарной задачей в диагностике и лечении БШ и СШ (стоматологической, офтальмологической, ревматологической и др.) является совершенствование комплекса клинических, функциональных, иммунологических, морфологических методов исследования секреторных желез на разных стадиях патологического процесса.

Принимая во внимание все вышесказанное, вопросы оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики болезни и синдрома Шегрена с использованием возможностей стоматологического обследования представляются крайне актуальными.

Степень разработанности темы исследования

Поражение больших слюнных желез встречается в рамках большого числа различных состояний: ревматологических (БШ/СШ), инфекционных, эндокринных, онкологических и онкогематологических (неходжкинские лимфомы, AL-амилоидоз), гранулематозных заболеваний (саркоидоз), доброкачественных поражений слюнных желез (сиалоз, слюно-каменная болезнь и др.) (Афанасьев В.В. 2012, 2019; Коротько Г.Ф. 2006; Щипский, А. В. 2001; Чернецова, О. В. 1994; Фахрисламова, Л. Р. 2003; Чальцев Б.Д. 2021; Daniels, T. E. 1994; Thomson, W. M. 2007 и др.) И несмотря на длительную историю изучения иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в состав которых входит болезнь и синдром Шегрена, в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о длительном наблюдении за этой категорией

больных с учетом проводимой патогенетической терапии. Используемые в настоящее время критерии болезни и синдрома Шегрена до сих пор затрудняют дифференциальную диагностику данных состояний между собой и другими иммуновоспалительными заболеваниями. Не представлены клинико-лабораторные изменения, протекающие в паротидной слюне, околоушных слюнных железах и полости рта. Практически отсутствуют единые критерии оценки состояния зубочелюстной системы у больных с болезнью и синдромом Шегрена, а также принципы оказания им стоматологической помощи с учётом проводимой патогенетической терапии.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на основании изучения морфофункциональных и клинических особенностей поражения слюнных желез и состояние органов полости рта на фоне патогенетического лечения.

Задачи исследования

1. Провести комплексное общеклиническое, стоматологическое, рентгенологическое обследование пациентов с болезнью и синдромом Шегрена и оценить влияние проводимой иммуносупрессивной терапии на характер и тяжесть поражения слюнных желез и органов и тканей рта.
2. Повести патоморфологическое исследование малых слюнных желез и проанализировать зависимость выявленных изменений от проводимого патогенетического лечения у больных с болезнью и синдромом Шегрена.
3. Оценить состав и характер микрофлоры слизистой оболочки рта, и паротидного секрета у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена в зависимости от проводимого иммуносупрессивного лечения.
4. Изучить биохимические, иммунохимические, цитологические характеристики паротидного секрета у больных болезнью и синдромом Шегрена и проанализировать связь выявленных изменений с выраженностью локального воспаления
5. Усовершенствовать клинико-диагностический алгоритм у больных болезнью и синдромом Шегрена с учетом проводимого патогенетического лечения.
6. Оценить необходимость своевременной стоматологической помощи и системы профилактики у больных болезнью и синдромом Шегрена с учетом проводимого патогенетического лечения.

Научная новизна работы

1. Обобщены и дополнены особенности стоматологического статуса и состояния слюнных желез у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, болезнью и синдромом Шегрена.
2. У пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне иммуносупрессивной терапии выявлены особенности в динамике развития иммуновоспалительного процесса в слюнных железах.
3. В биоптатах малых слюнных желез у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне иммуносупрессивной терапии установлено развивается

положительная морфологическая динамика, заключающаяся в существенном уменьшении лимфоцитарной инфильтрации.

4. Дана оценка морфологическим изменениям малых слюнных желез на фоне патогенетического лечения, а именно в зоне дезорганизации паренхимы, протоков и ацинусов выявлены атрофия и склероз, в этих зонах функция железы полностью утрачивается без восстановления ткани.

5. Впервые исследован паротидный секрет у больных с болезнью и синдромом Шегрена на наличие аутоантител РФ, SS-B/LA и SS-A/Ro.

6. Впервые проведено иммунофенотипирование клеточного состава паротидного секрета у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена, при БШ в отличие от СШ в исследуемом секрете выявлялось преобладание общей популяции Т-клеток CD3+, преимущественно за счет увеличения числа цитотоксических клеток CD8+.

7. Впервые проведено изучение состава микрофлоры полости рта и паротидной слюны у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне проведения патогенетического лечения, выявлены существенные видовые и количественные сдвиги в составе микрофлоры рта, на основании полученных данных разработана классификация дисбактериоза рта.

8. Усовершенствован алгоритм диагностики болезни и синдрома Шегрена и разработаны принципы стоматологической помощи.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведённого исследования позволили расширить представление о непосредственном активном участии слюнных желез в системном иммуновоспалительном патологическом процессе. Проявления иммуновоспалительного заболевания в челюстно-лицевой области, также являются не только стоматологической проблемой, но и частью общего патологического процесса. А также исследование представляет подробную характеристику клинических и лабораторных особенностей болезни, синдрома Шегрена, которая позволит улучшить подходы к терапии данных заболеваний.

Изучены клинические особенности стоматологических проявлений у больных болезнью и синдромом Шегрена, распространенность и интенсивность кариеса зубов, некариозных поражений.

Усовершенствованная схема комплексного клиничко-лабораторного обследования позволила осуществлять раннюю диагностику и дифференциальную диагностику между болезнью, синдромом Шегрена, различными иммуновоспалительными заболеваниями, а также хроническим паренхиматозным и протоковым сиаладенитом в условиях стоматологической поликлиники.

Продемонстрирована значимость исследования паротидной слюны для оценки стадии течения и степени клиничко-лабораторной активности иммуновоспалительного процесса на фоне проводимого иммуносупрессивного лечения.

Выявленные признаки скрытопротекающего хронического сиаладенита на разных этапах проводимой патогенетической терапии позволили своевременно

скорректировать лечение и предотвратить прогрессирование аутоиммунного заболевания.

На основании полученных данных создана универсальная система дифференциальной диагностики болезни и синдрома Шегрена, дополнен алгоритм проведения профилактики и лечения очагов хронической одонтогенной инфекции и его осложнений, поражений слизистой оболочки рта и слюнных желез с учетом патогенетической терапии.

Методология и методы исследования

В теоретическом плане: научная литература, патентные разработки, документы МЗ РФ и международных организаций по вопросам диагностики и лечения пациентов имеющих ревматическое заболевание без поражения слюнных желез и ревматическое заболевание в сочетании с поражением слюнных желез, а также с использованием современной лабораторной аппаратура, классические и инновационные цифровые методы диагностики (тест объекты слюнные железы, слюна, слизистая полости рта, микробосодержащий материал и биопсийный материал малых слюнных желез). В клиническом плане: пациенты с установленным диагнозом синдром и болезнь Шегрена (ксеростомия, ксерофтальмия, паренхиматозный паротит, множественный кариес и его осложнения, патология слизистой оболочки полости рта); стоматология, как сфера медицинской деятельности, совершенствование диагностики и оказания медицинской помощи, в том числе на основе применения современных лабораторных технологий. Предмет исследования: женщины и мужчины с наличием ревматического заболевания без поражения слюнных желез и с поражением слюнных желез (пациенты клинического центра НИИ ревматологии РАМН), тест: - микробиологические, иммунологические, биохимические, цитологические исследования слюны, плазмы крови, стоматологическое обследование, рентгенологическое исследование СЖ, морфологическое исследование малых слюнных желез, санация очагов одонтогенной инфекции по показаниям.

Научные положения, выносимые на защиту

1. Клинический полиморфизм поражения челюстно-лицевой области при болезни и синдроме Шегрена взаимосвязан со степенью лабораторной активности, характером течения и длительностью заболевания.
2. Проводимое лечение иммуносупрессантами оказывает сдерживание лимфопрлиферативного процесса в тканях слюнных желез, уменьшение доли клеточного инфильтрата и уменьшение очага поражения от диффузного до очагово-диффузного.
3. Результаты биохимических, цитологических, иммунологических методов исследования паротидного секрета демонстрируют активность патологического процесса в слюнной железе при болезни и синдроме Шегрена, меняется качество выделяемой слюны, ее биохимический и клеточный состав.
4. Выделенная у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями условно-патогенная и патогенная микрофлора имеет высокий потенциал персистенции на фоне развивающейся ксеростомии.

5. Усовершенствованный дифференциально диагностический алгоритм позволит осуществлять раннюю диагностику, а адаптированные схемы лечения и профилактики стоматологических проявлений поражения органов и тканей рта у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена способствуют эффективности проводимой терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена проведением проспективного, комплексного, обследования, включенных в исследование 224 пациента с использованием современных методов сбора и обработки первичных материалов, адекватным применением современных методов статистической обработки информации, которую осуществляли с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP. Для проведения исследования применяли современные методики, а использованные лабораторные исследования проводили по рекомендациям производителей на сертифицированном, откалиброванном оборудовании, которое применяется в клинической практике НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой.

Результаты исследования доложены на следующих конференциях: «Технологии XXI века в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (Санкт-Петербург, 2008), «Новые технологии в стоматологии» XIV Международная конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов (Санкт-Петербург, 2008); науч.-практ. конф. с международным участием, посвященная 1-му съезду сиалологов Российской Федерации (Москва, 2009); науч.-практ. конф. с международным участием, посвященная 65-летию профессора В. В. Афанасьева (Москва, 2012); научно-практическая конференция «Стоматология XXI века. Эстафета поколений» (Москва, 2012); науч.-практ. конф. «Чтения, посвященные памяти профессора Г. Н. Троянского» (Москва, 2012); III Евроазиатский конгресс ревматологов (Республика Беларусь, 2016); Съезд стоматологических гигиенистов России (Москва, 2017); VIII научно-практическая конференция молодых ученых, посвященная 55-летию Центрального научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (Москва, 2017); 10th International Semposiumon Sjogren Syndrom (Brest, France, 2009); EULAR Congressof Rheumatology (London, 2011); 11th International Semposiumon Sjogren Syndrom (Greece, 2011); FDI – World Dental Congress (Madrid, 2017); «Научная дискуссия: вопросы хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (Екатеринбург, 2022); Съезд стоматологических гигиенистов России (Москва, 2022); Международная научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный опыт и научная кооперация в медицинской практике» (Барнаул, 2023).

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел систематизацию и анализ данных литературы по проблеме стоматологического статуса и состояния слюнных желез у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, сформировал цель и задачи исследования. Самостоятельно осуществлял набор и осмотр пациентов, собирала анамнез и проводил забор материала для

биохимического, морфологического, 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 работы внедрены в учебно-методический процесс на кафедре терапевтической стоматологии Института Стоматологии им. Е. В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 62» ДЗМ.

Публикации

По результатам исследования автором опубликованы 22 научные работы, из них 15 статей, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Получен один патент.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 230 страницах и состоит из введения, 5 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 240 источников, из них 123 отечественных и 117 зарубежных и 3 приложений. Диссертация содержит 25 таблиц и 117 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Основу клинического материала составили 224 пациента находящихся на обследовании и лечении в клинике ФГБНУ НИИ ревматологии РАМН в период с 2014 по 2019 гг. Диагноз основного ревматического заболевания (РЗ) был достоверным и установлен ревматологом на основании соответствующих критериев. В дальнейшем по результатам обследования больные были разделены на основную и группу сравнения. В основную группу обследуемых вошли 85 пациентов с БШ, а группу сравнения 139 - СШ (РА+СШ - 49; СКВ+СШ – 52; ССД+СШ–38). Все группы пациентов, находившиеся под нашим наблюдением, получали комплексную патогенетическая терапию.

Клинико-лабораторные исследования

Общеклинический анализ крови, биохимическое исследование крови, электрофорез белков, коагулограмма и общий анализ мочи всех пациентов проводились унифицированными методами в биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Иммунологическая диагностика пациентов проводилась в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических болезней ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Определение АНФ проводилось в НРИФ с использованием в качестве субстрата HEp-2 клеток человека с помощью коммерческого набора реактивов Immco (США), нормой

считался уровень $<1/320$; АЦА, АМА, антитела к SS-A/Ro, SS-B/La, РНП определялись методом ИФА с помощью коммерческих иммуноферментных наборов Orgentec (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия); для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л); С3-С4-компонентов комплемента в периферической крови и слюне определялись методом проточной цитофлюориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США), с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Beckman Coulter, США. Культуральный метод. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли общепринятыми методами на основании изучения морфологических, культуральных и биохимических свойств. Проводился в лаборатории ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)-ООО НПФ «Генлаб». Офтальмологическое (тест Ширмера, проба Норна, окраска роговицы) обследование пациентов проводилось в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Стоматологическое обследование (сиалометрия, сиалография, биопсия малых слюнных желез нижней губы), патоморфологические и молекулярные исследования, малых слюнных желез (МСЖ) осуществлялось в лаборатории патоморфологии ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнительная характеристика поражения слюнных желез и органов рта у больных с болезнью и синдромом Шегрена с (БШ и СШ)

В данном разделе отображены результаты статистического анализа сравнения всех показателей, у наблюдаемых пациентов с диагнозом: БШ, СШ+РА, СКВ+СШ и СШ+ ССД с числом наблюдений 85 (37,9%), 49 (21,9%), 52 (23,2%) и 38 (17,0%), соответственно. За 100% принимается количество всех пациентов основной группы.

Во всех наблюдаемых группах преобладали женщины, что соответствует эпидемиологическим данным о распространении больных с РЗ по полу. Также пациенты различаются по показателю «Возраст» самые молодые 45 [32-55] в группе СКВ+СШ (в среднем на 23 года; $P < 0,0001$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительные показатели групп БШ и СШ по возрасту и длительности заболевания

Показатель	Диагноз, число обследуемых абс. (n) и %				Степень достоверности (P,df) P(df = 3)
	БШ (n = 85)	РА+СШ (n = 49)	СКВ+СШ (n = 52)	ССД+СШ (n = 38)	
Длительность заболевания	8[7-11]	8[5-9]	9[6-12]	9[7-10]	0,2741
Возраст, лет	61[52-68]	60[53-65]	45[32-55]	59[49-65]	$< 0,0001$

На фоне проводимого лечения отмечалось снижение частоты системных проявлений заболевания, а именно жалобы на постоянную сухость в полости рта,

которая преобладала у пациентов с БШ (42,4%), и с СШ+РА в 29,5%. Постоянные рецидивы хронического паротита сохранялись только у больных с БШ, даже на фоне проводимого патогенетического лечения (Рисунок 1).

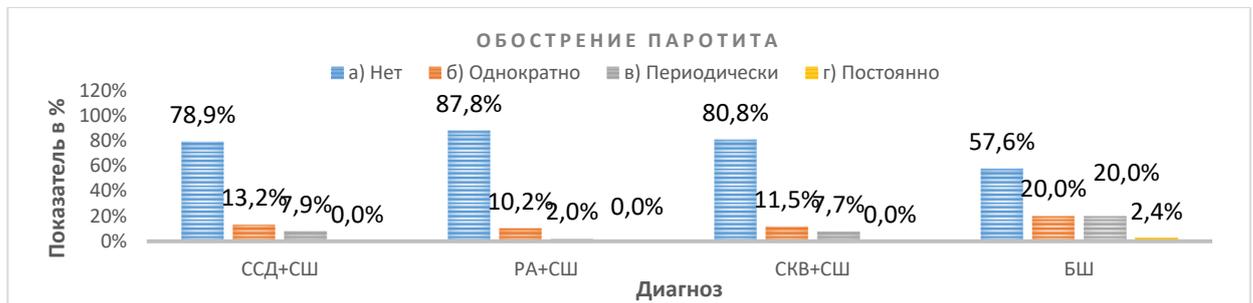


Рисунок 1- Жалобы на наличие обострений хронического паротита у пациентов с БШ и СШ

При внешнем осмотре и пальпаторном обследовании ОСЖ значительное увеличение преимущественно встречается у пациентов с БШ – 37 (43,5%) по сравнению с группой СШ (ССД+СШ - 5 (13,2%); РА+СШ - 9 (18,4%); СКВ+СШ - 5 (9,6%). Однако у всех обследуемых пациентов, как с болезнью, так и с синдромом Шегрена прослеживалось незначительное визуальное и пальпаторное увеличение околоушных слюнных желез (ОСЖ).

В большинстве случаев при осмотре увеличение поднижнечелюстных слюнных желез (ПЧСЖ) отсутствовало, но у единичных пациентов БШ, ССД+СШ, РА+СШ наблюдалось их незначительное увеличение и «Уплотнение» (3,5%, 2,6% и 2,0%, соответственно)

При сопоставлении данных внутри ротового осмотра сравнивались показатели состояния слизистой оболочки полости рта, количества свободной слюны, характер выделяемой слюны из протоков слюнных желез, гигиенического состояния и оценка индекса КПУ.

В большинстве случаев слизистая оболочка полости рта во всех группах пациентов с ССД+СШ, РА+СШ, СКВ+СШ, и БШ была бледно-розового цвета. Наибольшие различия между группами наблюдаются по значению «Гиперемия», которое преимущественно встречается в группе с БШ по сравнению с группой с СШ+СКВ (22,6% vs 13,5%, соответственно). Анализ элементов поражения слизистой оболочки полости рта при групповой оценке данных показал, что статистически значимое различие обнаружено для показателя «Энантемы» в группе с СШ+СКВ. Проявление на слизистой КПЛ: в группах с РА+СШ 3 (6,1%) и СКВ+СШ 2 (3,8%), в остальных группах данное поражение отсутствовало. Грибковые хейлиты встречались только в группах с ССД+СШ и с БШ 2 (5,3%) и 2 (2,4%).

Изменение поверхности языка, в виде слабого увлажнения, «незначительно суховат» и «сухой», атрофия нитевидных сосочков, «складчатость», более характерно для больных БШ при сравнении с пациентами с СШ. Статистически значимое различие обнаружено для показателя «Укороченная уздечка» у пациентов с ССД+СШ по отношению к группе с РА+СШ (на 23,7%; $P < 0,0001$).

Оценка вовлечения в патологический процесс слюнных желез, проводилась по наличию свободной слюны, достаточное количество свободной слюны «озерца» чаще встречалось у пациентов с СШ, а малое и скудное выделение слюны из протока подчелюстной и подъязычной желез у пациентов с БШ 17 (20,0%). Наименьшее различие между группами наблюдается по значению «Умеренное количество».

Анализируя изменения возникающие в твердых тканях зубов мы отметили наиболее значимые различия для показателя «Кариес (обычной локализации)» в группе ССД+СШ по отношению к группе с БШ (на 34,4%; $P = 0,0008$). Наиболее однородные распределения между четырьмя группами пациентов наблюдаются у следующих показателей: «Пришеечный кариес», «Клиновидный дефект» и «Патологическая стираемость эмали» ($P > 0,2886$).

Индексная оценка КПУ несколько отличалась при сравнении групп с БШ и СШ, отмечается незначительное преобладание интенсивности кариеса у пациентов с БШ, наиболее значимые различия обнаружены для показателя «П» в группе с БШ по отношению к группе с ССД+СШ (в среднем на 3,1; $P = 0,0368$); показателя КПУ в группе БШ по отношению к группе с СКВ+СШ (в среднем на 5,5; $P = 0,0021$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Поражение зубов кариозным процессом у пациентов с БШ и СШ

Показатель	Диагноз				Уровень P (df=3)
	ССД+СШ (n=38)	РА+СШ (n=49)	СКВ+СШ (n=52)	БШ (n=85)	
К	8,26 ± 7,55	6,27 ± 5,60	5,78 ± 7,72	7,00 ± 6,85	0,1977
П	4,13 ± 5,61	6,59 ± 5,00	6,53 ± 6,09	7,27 ± 7,03	0,0368
У	9,29 ± 9,70	7,78 ± 8,51	5,67 ± 7,13	9,25 ± 9,63	0,0929
КПУ	21,39 ± 9,07	20,67 ± 7,46	17,98 ± 8,69	23,52 ± 6,77	0,0021

Индексная оценка гигиенического состояния полости рта выявила неудовлетворительный уровень гигиены полости рта во всех группах наблюдаемых, но в группе с БШ преобладала над группой с СШ (на 7,8%) (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Индексная оценка гигиенического состояния полости рта у пациентов с БШ и СШ

При сопоставлении результатов функционального состояния ОСЖ методом сиалометрии отмечено достоверное количественное различие между

группами с БШ 1,3 [0,5;2,1] мл и СШ 2,0 [0,9;3,5] мл. Незначительное снижение секреции и её нормальные значения чаще встречались в группе с СШ+СКВ 2,4 [1,7;4,0] мл, (по отношению к БШ в среднем на 1,3 мл; $P = 0,0003$), это можно связать с молодым возрастом, более ранней диагностикой и назначения адекватной патогенетической терапией. Результаты данных сиалометрии и их сопоставление отражены на Рисунке 3.

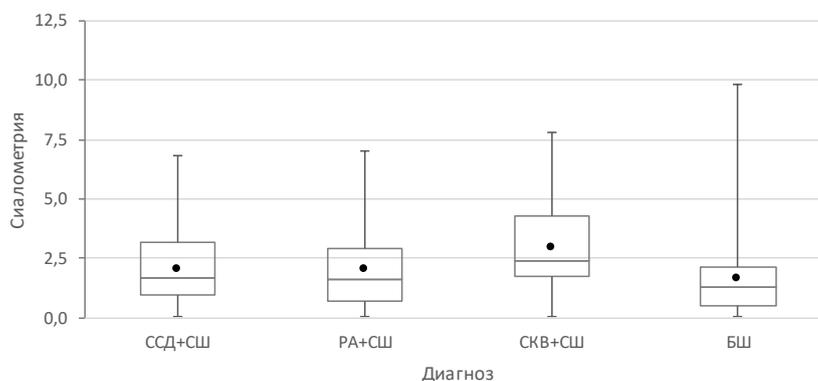


Рисунок 3- Сиалометрия околоушной слюнной железы у пациентов с БШ и СШ

При сопоставлении данных визуальной оценки, получаемой при сиалометрии слюны на наличие в ней разного рода включений, наиболее однородные распределения между четырьмя группами наблюдаются по следующим показателям: «Желеобразная есть/нет», «Воспалительный осадок» и «Ферментативный осадок есть/нет» ($P > 0,4651$). Воспалительный осадок в паротидной слюне определялся в большем проценте у пациентов с БШ - 49 (57,7%) и у 30 (61,2%) пациентов с РА+СШ. Выделение слюны из протока в виде желеобразной капли, отмечалось у пациентов с БШ – 9 (10,6%). По наличию тех или иных включений в паротидной слюне можно предположить о наличие хронического воспаления в железе. Чаще воспалительный осадок и желеобразная слюна появляется при выраженной и поздней стадии поражения в ОСЖ.

Выявлены характерные изменения по данным сиалогрaфии. При сопоставлении данных у пациентов с СШ и БШ паренхиматозный паротит, выявлялся в различных формах и стадиях. У больных с СШ чаще встречалась начальная у 48 (34,8%) пациентов и выраженная стадия - 63 (45,7%), а поздняя стадии отмечалась реже у 15 (10,9%) пациентов. У больных с БШ выраженная - 41 (48,2%) и поздняя- 33 (38,8%) стадии отмечались чаще, реже начальная стадия паротита у 11 (12,9%). Протоковый сиаладенит встречался только у больных с СШ: у 4 (10,5%) с ССД+СШ, у 5 (10,2%) с СШ+РА, у 3 (5,9%) с СШ+СКВ. А у пациентов с БШ не выявлен (Рисунок 4).

У 5 (12,9%) пациентов с БШ в динамике, на фоне проводимого лечения, сиалогрaфическая стабилизация процесса выражалась в улучшении анатомических структур железы, отмечен переход выраженно-поздней стадии паренхиматозного паротита в начально-выраженную (Рисунок 5).



Рисунок 4 – Поражения ОСЖ, выявленные при проведении сиалогграфии у пациентов с БШ и СШ

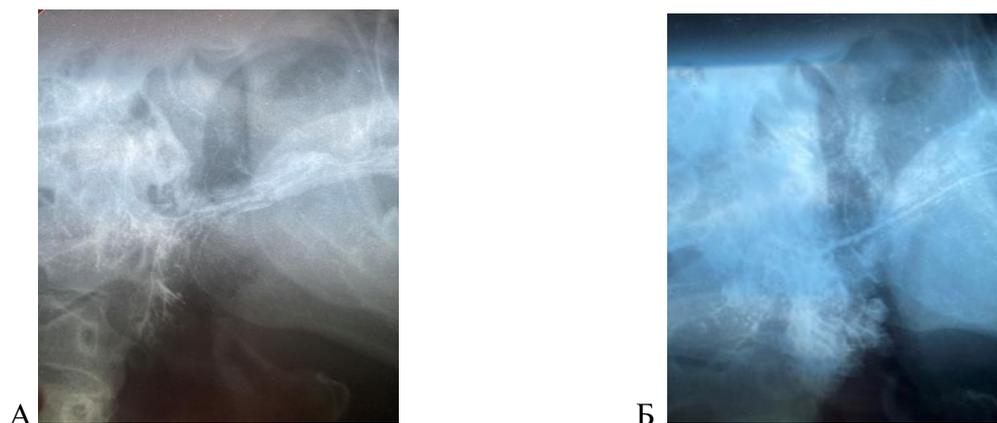


Рисунок 5 – Сиалограмма ОУСЖ при БШ, боковая проекция

Примечание – Поздняя стадия паренхиматозного паротита, картина «плавающей ветки», паренхима железы не определяется (А); повторная сиалограмма, выраженная поздняя стадия паренхиматозного паротита (Б) Отмечается уменьшение выхода контрастного вещества за пределы выводного протока. Местами определяется паренхима железы

Однако у 7 (8,2%) пациентов имелось ухудшение сиалографической картины, переход выраженной стадии в позднюю. У СШ+РА переход выраженной стадии паренхиматозного паротита в начальную или в хронический протоковый сиаладенит отмечен у 10,2% (Рисунок 6).

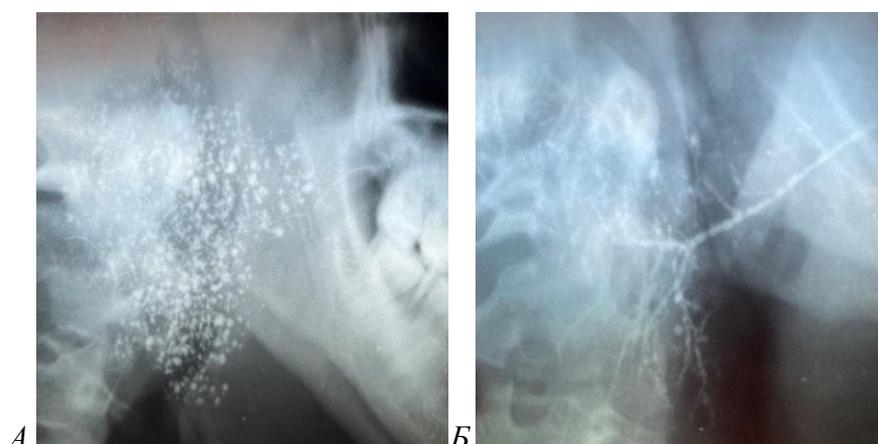


Рисунок 6 – Сиалограмма правой ОУСЖ, боковая проекция при РА+СШ

Примечание – А) выраженная стадия паренхиматозного паротита; Б) начальная стадия паренхиматозного паротита в сочетании с сиалодохитом. Уменьшение размеров и количества полостей

Ухудшение сиалографической картины, отмечалось у 13,4% пациентов, но перехода процесса в позднюю стадию паротита не отмечено. Также такая тенденция перехода выраженной стадии паренхиматозного паротита в начальную или в хронический протоковый сиаладенит наблюдалась у пациентов с СШ+СКВ – 5,7%, и ухудшение состояния у 13,4% пациентов переход выраженной стадии в позднюю. Улучшение сиалографической картины на фоне лечения имели пациенты с СШ+ССД – 10,5%, а также у 13,1% пациентов переход в позднюю стадию паротита.

Патогномоничным морфологическим признаком для БШ и СШ является лимфоидная инфильтрация, так как она участвует в замещении железистой ткани от частичного до полного поражения железы.

При патоморфологическом исследовании малых слюнных желез и сопоставлении результатов по всем группам наиболее значимые различия по наличию лимфогистиоцитарного инфильтрата в биоптатах обнаружены в группе с БШ по отношению к группе с СШ (в среднем на 100 кл.; $P < 0,0001$) (Таблица 3).

Таблица 3 - Количество клеток, лимфоидного инфильтрата, замещающего железистую ткань при БШ и СШ

Показатель	Диагноз				Степень достоверности $P(df = 3)$
	СШ+ ССД (n = 38)	СШ +РА (n = 49)	СШ +СКВ (n= 52)	БШ (n = 85)	
Лимфоидный инфильтрат	100[60-200]	100[60-150]	100[60-140]	150[100-200]	$< 0,0001$

При анализе полученных данных пациентов с БШ и СШ показано, что стоматологические проявления при БШ были более выраженными, чем в остальных сравниваемых группах. Обращает на себя внимание тяжесть отдельных стоматологических признаков при БШ и их достоверное отличие от больных с СШ.

Таким образом были получены достоверные различия по морфологическому, сиалографическому признакам, что может быть использовано для дифференциального диагноза БШ и СШ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Особенности микробиоценоза рта у больных с БШ и СШ

При оценке результатов бактериологического исследования у больных БШ и СШ установлены значительные изменения в составе микробной флоры рта. Наиболее значимые различия отмечены у пациентов с БШ, у которых выявлен более широкий спектр микроорганизмов (Таблица 4).

Наиболее значимые различия обнаружены у пациентов с БШ, у которых присутствовали все исследуемые группы микроорганизмов: *S. viridans* 41,7% с диагностической значимостью (10^7 - 10^8 CFU/ml) доминировал над всеми остальными видами микроорганизмов. У пациентов с СШ данный вид выявлялся значительно реже. Этот вид микроорганизма вызывает закисление рН, что можно считать одним из ведущих факторов в процессе декальцинации эмали

зубов. *S. aureus* считается одним из наиболее патогенных видов. В полости рта здорового человека, встречаются в среднем в 30% случаев, выявлялся у большего числа 13 (15,2%) пациентов с БШ. Практически с той же частотой отмечен и у больных с СШ.

Таблица 4 - Частота встречаемости микроорганизмов во рту больных с БШ и СШ

Показатель	ССД+СШ (N=38)	РА+СШ (N=49)	СКВ+СШ (N=52)	БШ (N=85)	Всего	Уровень P (df=3)
Микрофлора полости рта						
<i>Streptococcus</i> spp. (gr. viridans)	8 (21,0%)	12 (24,4%)	9 (17,%)	35 (41,7%)	62	0,0285
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (13,1%)	5 (10,2%)	6 (11,5%)	13 (15,2%)	29	0,5200
<i>Streptococcus</i> piogenes	0 (0,0%)	2 (14,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2	0,0442
<i>Staphylococcus</i> agalachae	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	3 (8,6%)	4	0,5748
<i>Enterococcus</i> faecalis	1 (2,6%)	3 (6,1%)	2 (16,7%)	12 (14,1%)	18	0,4409
<i>Stenotaphomonas</i> maltophilia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	2 (5,7%)	3	0,6559
<i>Candida</i> albicans	5 (13,1%)	10 (20,4%)	7 (13,4%)	28 (32,9%)	50	0,4570
<i>Candida</i> krusei	0 (0,0%)	1 (2,0%)	1 (1,9%)	3 (3,6%)	5	0,8643
<i>Klebsiella</i> pneumoniae	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (28,6%)	10	0,0099
<i>Klebsiella</i> oxytoca	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (16,7%)	1 (2,9%)	3	0,1348
<i>Neisseria</i> subflava	0 (0,0%)	2 (14,3%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	3	0,1251
<i>Neisseria</i> sicca	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (5,7%)	3 (8,6%)	6	0,1062
<i>Escherichia</i> coli	1 (2,6%)	1 (2,0%)	1 (1,9%)	6 (7,1%)	9	0,7566
<i>Moraxella</i> spp.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (16,7%)	1 (2,9%)	3	0,1348
<i>Lactobacillus</i>	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	2 (5,7%)	3	0,7222
<i>Staphylococcus</i> epidermidis	0 (0,0%)	2 (14,3%)	0 (0,0%)	2 (5,7%)	4	0,3797
<i>Acinetobacter</i> lwoffii	1 (2,6%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)	4 (11,4%)	6	0,6458
<i>Citrobacter</i> freundii	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)	1	0,8047

E. faecalis выявлен у большей части больных БШ у 12 (14,1%) и СКВ+СШ у 2 (16,7%), РА+СШ у 13 (6,1%) и ССД+СШ - 1 (2,6%). *Candida albicans* так же чаще обнаружена при БШ 28 (32,9%), РА+СШ у 10 (20,4%), СКВ+СШ - 7 (13,4%), ССД+СШ - 5 (13,1%). *Candida krusei* редко встречается в полости рта и выявлен: у 3 (3,6%) пациентов с БШ, у 1 (2,0%) с РА+СШ, у 1 (1,9%) СКВ+СШ. В трёх группах БШ, РА+СШ и СКВ+СШ в образцах обнаружены два вида микроорганизмов *Candida albicans*+ *Candida krusei*.

E. coli является обитателем нормальной микрофлоры только кишечника, но не полости рта. В нашем исследовании данный микроорганизм присутствует у всех пациентов основной группы: от 7,1% у БШ до 1,9% при СКВ+СШ. *S.*

agalachae выявлен только у 3 пациентов с БШ (8,6%) и 1-го с СКВ+СШ (1,9%). Этот условно-патогенный микроорганизм в норме в полости рта отсутствует, но колонизирует урогенитальный и нижний отдел желудочно-кишечного тракта. Его появление в полости рта говорит об ослаблении иммунной защиты и снижении общей резистентности организма.

Neisseria subflava и *Neisseria sicca*, обычно встречаются на слизистой оболочке носоглотки, *Neisseria subflava* выявлена у единичных пациентов у 2 с РА+СШ (14,3%) и у 1 с СКВ+СШ (1,9%), а *Neisseria sicca* у 3 пациентов с БШ (8,6%) и 3 с СКВ+СШ (5,7%). Эти два вида бактерий способны вызывать сепсис, пневмонию, воспаления мозговых оболочек и другие заболевания у ослабленных больных. *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca* относятся к условно-патогенным микроорганизмам из семейства *Enterobacteriaceae*, представители данного рода встречаются в фекалиях человека, на коже и слизистых дыхательных путей, но не в полости рта. *Klebsiella pneumoniae* выявлена только у пациентов с БШ -10 (28,6%), а *Klebsiella oxytoca* отмечена также в единичных случаях: у больного с БШ (2,9%) и у 2 с СКВ+СШ (16,7%).

В результате бактериологического исследования посевов с СОР у пациентов с БШ и СШ установлено уменьшение количества стабилизирующих видов микроорганизмов приводит к развитию дисбиоза с высоким уровнем колонизации слизистой рта, патогенными видами микроорганизмов таких как *S. aureus*, *Klebsiella*, *E. faecalis*, *E. coli*, грибы *C. krusei*, что свидетельствует о тяжелой степени нарушений микробиоценоза рта у этой группы пациентов.

Характеристика микрофлоры паротидной слюны у пациентов с СШ и БШ

Учитывая важную роль слюны как основного фактора местной защиты, мы провели анализ видового состава микробной флоры слюны, полученной при проведении сиалометрии из околоушной слюнной железы. В паротидной слюне пациентов с БШ и СШ выявлено большое количество патогенных микроорганизмов (Таблица 5).

Таблица 5 - Сравнительная характеристика частоты выделения микробной флоры из паротидной слюны у пациентов с БШ и СШ

Показатель	ССД+СШ (N=38)	РА+СШ (N=49)	СКВ+СШ (N=52)	БШ (N=85)	Всего	Уровень Р (df=3)
Видовой состав бактерий (% соотношение)						
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (13,1%)	5 (10,2%)	5 (9,6%)	13 (15,2%)	50	0,9790
<i>Candida albicans</i>	8 (21,0%)	9 (18,3%)	8(15,5%)	18 (21,2%)	43	0,4261
<i>Streptococcus</i> spp.(gr.viridans)	10 (26,30%)	10 (20,4%)	12 (23,0%)	17 (20,0%)	49	0,2585
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0,0%)	3 (6,1%)	0 (0,0%)	5 (5,9%)	8	0,6838

Проведенное исследование показывает, что состав микробной флоры при БШ существенно отличается от состава микробной флоры при СШ, установлено

у пациентов с БШ превалирование патогенных видов микроорганизмов и их количества. Микроорганизмы, локализующиеся на поверхности СОР, могут участвовать в качестве потенциального триггера в развитии БШ и СШ. При утяжелении общего состояния, присоединения поражения слюнных желез, снижения слюноотделения, развивается дисбиоз с высоким уровнем колонизации слизистой полости рта и протоков слюнных желез транзиторными видами микроорганизмов, которые в норме не свойственны экологическим условиям в полости рта. Увеличение доли условно-патогенных и патогенных видов микроорганизмов у больных БШ и СШ происходит за счет появления нетипичных видов, но и высоких титров оральных стрептококков, представителей семейства энтеробактерий и дрожжевых грибов. Выявленная нами категория микроорганизмов может вызывать и поддерживать гнойный процесс на слизистой полости рта, давать обострения хронических паротитов у больных с БШ и СШ.

Пациенты с РЗ являются иммунокомпроментированными как в силу нарушений, обусловленных самим заболеванием, так и в связи с проводимой терапией. Что обосновывает необходимость совершенствования комплекса мероприятий по профилактике стоматологических заболеваний и у этой категории пациентов.

Данные полимеразной цепной реакции десневой жидкости и пародонтального кармана у пациентов с БШ и СШ

При изучении микробиоценоза рта у пациентов с БШ и СШ с использованием метода ПЦР в режиме реального времени были получены микробные комплексы, в составе которых обнаружены пародонтопатогенные микроорганизмы: *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*), *Actinomycetae actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythii*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella* (*Bacteroides*) *forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*. Относительная частота выявления пародонтопатогенов основной группе: *Porphyromonas gingivalis* обнаружен у больных с БШ у 29,4%, РА+СШ у 28,6%, СКВ+СШ у 11%. Данный микроорганизм в группе ССД+СШ не идентифицировали. Показатель, значительно превышающий норму (++++) отмечен в группах: БШ (23,5%), РА+СШ (18,2%), СКВ+СШ (11,1%).

К роду *Bacteroides* относят – *Tannerella forsythia*, которая отмечена в группах ССД+СШ, БШ, РА+СШ и СКВ+СШ (60%, 52,9%, 28,6% и 22,2%, соответственно). Значительное превышение нормальной концентрации пародонтопатогена «++++» отмечено у больных БШ 23,5%. Незначительное превышение «+++» отмечено у больных РА+СШ 28,6% и ССД+СШ 20%.

Грамотрицательный, факультативный анаэроб, рода *Actinobacillus*, встречается у всех исследуемых группах пациентов СКВ+СШ, ССД+СШ, РА+СШ и БШ (33,3%, 20%, 14,3% и 11,8%, соответственно). У пациентов СКВ+СШ (11,1%) данный возбудитель отмечен выше нормы («++++»).

Prevotella intermedia встречался у трёх групп пациентов ССД+СШ, БШ, РА+СШ (20,0%, 17,6% и 14,3%, соответственно). Данный микроорганизм у

больных СКВ+СШ не идентифицировали. Значительное превышение концентрации возбудителя «"++++"» отмечено только у больных с БШ у 11,8%.

T. denticola, обнаружена у большего числа больных РА+СШ, ССД+СШ, БШ, и СКВ+СШ (57,1%, 40%, 29,4% и 22,2%, соответственно). Высокая светимость «"++++"» наблюдается только у пациентов с БШ у 5,9%. В небольшом количестве отмечено содержание анаэробных грамотрицательных палочек *Filifactor alocis*, из рода *Peptostreptococcus*. Данный микроорганизм встречался только у пациентов с ССД+СШ и СКВ+СШ (20% и 11,1%, соответственно).

По результатам проведенного бактериологического исследования, выявлены виды парадонтопатогенов в большинстве относящиеся к красному комплексу, характерному для тяжелой степени пародонтита. Эти штаммы обладают высокой вирулентностью за счет токсинов и протеолитических ферментов, вызывающих деструкцию тканей пародонта.

ПЦР-анализ проводился для выявления вирусов в полости рта. В исследуемых образцах у пациентов с РА+СШ, ССД+СШ и БШ присутствие вируса Эпштейна-Барр значительно повышало норму (42,9%, 40% и 16,9%, соответственно). В группе СКВ+СШ данный вирус не отмечен. В группах РА+СШ (14,3%) и БШ (11,1%) вирус присутствовал в значении превышающим норму «"++++"» Рисунок 7.

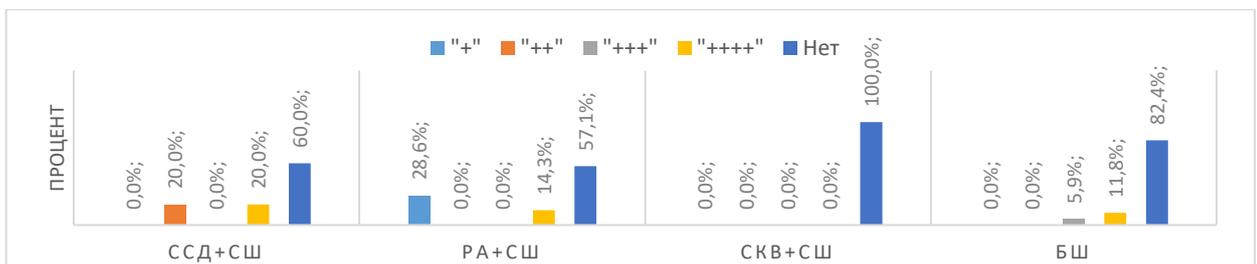


Рисунок 7 - Частота выделения вируса Эпштейна-Барр у пациентов с БШ и СШ

Наличие Цитомегаловируса (CMV) у трёх групп БШ, ССД+СШ и СКВ+СШ (29,4%, 20% и 11,1%, соответственно). Наибольшие различия между группами наблюдаются по присутствию цитомегаловируса в значениях значительно превышающих норму «"++++"», это БШ 17,6% и ССД+СШ (11,1%) Рисунок 8.

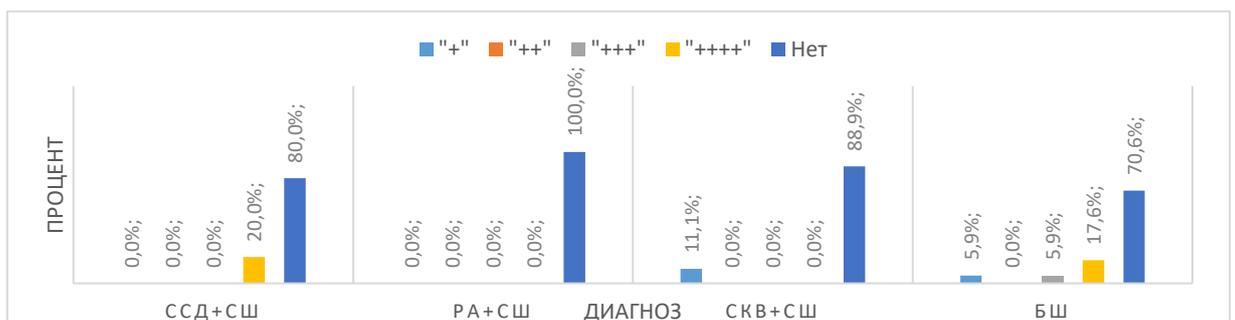


Рисунок 8 - Частота выделения CMV у пациентов БШ и СШ

Вирус простого герпеса I типа определялся только у больных РА+С и БШ (14,3% и 5,9%, соответственно). В группе РА+СШ вирус простого герпеса I типа выявлен заметно выше нормы «"+++» у 14,3% пациентов (Рисунок 9).

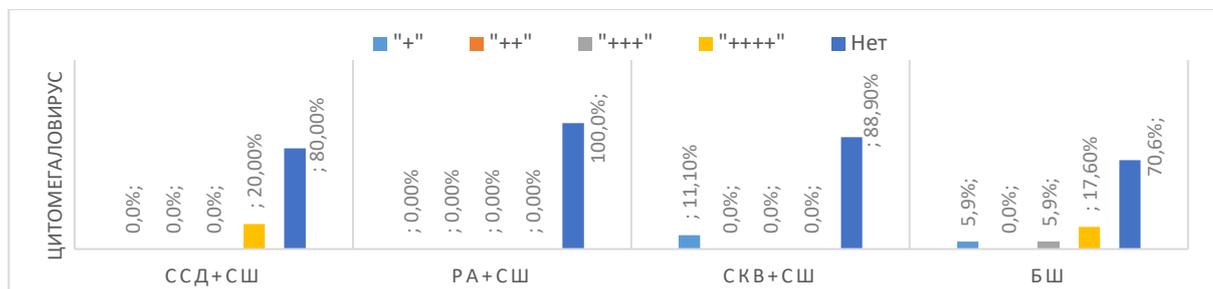


Рисунок 9 - Частота выделения (HVS I) у пациентов с БШ и СШ

При вирусологическом исследовании имеются отличия основной группы от группы сравнения: у основной группы больных отмечен достаточно высокий процент нахождения вируса Эпштейн-Барра, особенно в группах РА+СШ и ССД+СШ (42,9% и 40%, соответственно). У пациентов с БШ преобладал над всеми остальными Цитомегаловирус (29,4%) и в небольшом проценте этот вирус встречался в группе СКВ+СШ (11,1%). Имеются убедительные доказательства в пользу того, что при хронических вирусных инфекциях может формироваться пожизненная иммуносупрессия. Это в первую очередь относится к больным страдающим снижением иммунитета, которые в большинстве случаев имеют осложнения основного заболевания от вторичных инфекций.

Биохимические показатели паротидной слюны у пациентов с БШ и СШ

С помощью методов биохимического анализа мы определяли содержание некоторых органических и неорганических веществ, ферментативную активность (амилазу, щелочную фосфатазу), рН паротидной слюны, так как этот показатель слюны является важнейшим показателем гомеостаза органов полости рта. Так как большую часть органических компонентов слюны составляют белковые соединения, мы определяли количество общего белка слюны, альбумины, глобулины в паротидной слюне. При детальном рассмотрении данных незначительное повышение общего белка отмечено в группах БШ и СКВ+СШ (2,92 г/л и 2,90 г/л), в остальных группах в пределах допустимой нормы. Содержание белков в слюне в норме варьирует в пределах 0,95-2,32 гр/л. Помимо секреторных белков в слюну из плазмы крови поступают альбумины и глобулиновые фракции.

При оценке электрофореграмм нами отмечено увеличение в паротидной слюне концентрации альбуминов и глобулинов. Альбумины в слюне составляют до 10% от суммарного содержания белка ротовой жидкости. В-глобулиновая фракция составляет 40% от всех фракций белков слюны. При нашей оценке полученных результатов значительное повышение титров альбумина отмечено у пациентов ССД+СШ (40,91%), в остальных группах, также имеется повышение значений, но в меньшем объёме. Исследуя органические вещества паротидной слюны пациентов мы отметили значительное повышение значений β-глобулина

в группах БШ и РА+СШ (68,16 ммоль/ли 62,19 ммоль/л, соответственно) (Таблица 6).

Таблица 6 - Содержание органических веществ в паротидной слюне у пациентов с БШ и СШ

Показатель (норма)	Диагноз				Степень достоверности P (df = 7)
	БШ	ССД+СШ	РА+СШ	СКВ+СШ	
Белок общ. (1,5–3,0 г/л)	3,2 [2,0-3,9]	1,8[1,4-2,5]	1,9[1,2-3,3]	2,4[1,8-4,0]	0,5497
Альбумин % (норма –7,6)	0,07[0,05-0,1]	41[30-1]	15[6,0-25]	22[16-22]	0,3970
Альф1 глоб (норма –11,1%)	4,8[4,4-5,9]	3,5[2,5-4,4]	7,1[2,2-7,4]	4[3,3-4,5]	0,1386
Альф2 глоб	10[7,1-13]	7,7[5,4-10]	12[1,2-17]	12[11-16]	0,5969
Гамма глоб (норма –18,5%)	17[16-18]	12[9-15]	10[9-12]	11[8,7-13,3]	0,1492
Бетаглоб (норма – 43%)	68[64-72]	36[32-40]	60[59-65]	45[38-58]	0,3629

Следующие органические вещества, присутствующие в паротидной слюне, это мочевины, мочевая кислота, креатинин, которые являются основными компонентами небелкового азота, также, как и в крови. В норме эти небелковые азотистые соединения представлены в смешанной слюне (1,67-6,68 ммоль/л) мочевины, (до 150 ммоль/л) мочевая кислота. Мочевина в полость рта эскретируется слюнными железами и большая ее часть ОСЖ. Количество выделяемой мочевины зависит от скорости слюноотделения и обратно пропорционально количеству выделенной слюны. Известно, что уровень мочевины в слюне повышается при заболеваниях почек. На содержание мочевой кислоты в слюне влияет её концентрация в сыворотке крови (210-430 мкмоль/л). В ротовой жидкости в норме также присутствует креатинин в количестве 0,018-0,035 мкмоль/л. Все эти вещества определяют уровень остаточного азота в слюне (Таблица 7).

Таблица 7- Наличие компонентов небелкового азота в паротидной слюне у пациентов с БШ и СШ

Показатель (норма)	Диагноз				Степень достоверности P (df = 7)
	БШ	ССД+СШ	РА+СШ	СКВ+СШ	
Мочев. к-та 4,59-451,83 мкмоль/л	153[128-218]	167[142-238]	136[129-148]	130[105-153]	0,9079
Мочевина 1,83 ммоль/л	3,2 [2,8-3,9]	3,6 [3 -5,1]	3,4 [2,9-4]	2,4 [2,0-2,8]	0,4763

Как видно из данных таблицы 7, уровень мочевой кислоты значительно повышен во всех исследуемых групп, наивысшие значения определяются в группах ССД+СШ и РА+СШ (214,50 ммоль/л и 189,81 ммоль/л, соответственно), уровень мочевины у всех групп не снижен. Значительное повышение креатинина отмечается в тех же группах ССД+СШ и РА+СШ (17,00 ммоль/ли 16,00 ммоль/л, соответственно). Мы выявили, что креатинин в группе БШ отмечен значительно ниже нормы (0,60 ммоль/л). По данным литературы патологическое повышение мочевой кислоты в крови может быть связано с распадом клеточной

дезоксирибонуклеиновой кислоты после приема цитостатических лекарственных средств, распространенном злокачественном поражении тканей, тяжелом атеросклерозе, сердечно-сосудистых патологиях и т.д. Поэтому можно предположить, повышение мочевой кислоты у пациентов с БШ и СШ может быть связано с лечением основного заболевания, а также с патологическим состоянием в ОСЖ.

Неорганические компоненты, это катионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Ca , Cl^- . Данные вещества проникают через базолатеральную мембрану внутрь клетки. В смешанную слюну ионы Na^+ и K^+ поступают с секретом околоушных и подчелюстных слюнных желёз. Паротидная слюна в норме по данным литературы содержит ещё большее количество калия – около 12,8 – 25,6 ммоль/л и значительно меньше натрия - 6,6-24,0 ммоль/л. (Таблица 8).

Таблица 8 - Содержание неорганических компонентов в паротидной слюне у пациентов с БШ и СШ

Показатель (норма)	Диагноз				Степень достоверно сти P (df = 7)
	БШ	ССД+СШ	РА+СШ	СКВ+СШ	
Натрий (норма 2-8 ммоль/л.)	28 [22 - 50]	42 [34- 50]	36 [22 - 50]	36 [18 - 49]	0,5812
Калий (25 - 49 ммоль/л)	17,3 [16,1- 9,7]	17,3 [16,4-19]	18,2 [16,7 - 20]	17,6 [17-18]	0,8476
Кальций общий (1,28 + 0,08 ммоль/л)	0,7 [0,5- 0,8]	0,5 [0,3-0,9]	1,1 [0,7 - 1,4]	0,7 [0,5 -1,2]	0,7975
Кальций ионизир. (0,5–0,69 ммоль/л)	1,4 [0,9 - 3,2]	0,7 [0,6 -1,0]	0,4 [0,3 -0,5]	0,4 [0,3 - 0,5]	0,0601
Фосф.неорг. (2,2– 6,5 ммоль/л)	2,7 [2,1 - 3,5]	3,2 [2,4 -3,3]	3,7 [3,1 - 4,5]	3,1 [2,3 - 4,7]	0,4783
Железо (0,9 ммоль/л)	1,3 [1,2 - 35]	4,8 [2,5 - 4,9]	0,9 [0,5 - 2,5]	0,8 [0,4 - 0,9]	0,1477

Особенностью смешанной слюны в норме является преобладание содержания ионов K^+ и низкое содержание ионов Na^+ .

Как видно из таблицы 8, содержание Na^+ , как в группе с БШ, так и в группе с СШ превышает границы нормы. Самый высокий подъём Na^+ отмечен у пациентов с ССД+СШ, СКВ+СШ ($41,60 \pm 13,50$ ммоль/л, $38,80 \pm 27,85$ ммоль/л). Так как катионы слюны (Na^+ и K^+) наряду с другими ионами обуславливают осмотическое давление слюны, ее ионную силу и входят в состав солевых компонентов буферных систем их сдвиг в концентрации и нарушение процесса реадсорбции, по нашему мнению, может приводить к дисбалансу данных систем и влиять на реминерализацию эмали.

В слюне фосфат содержится в двух формах: в виде «неорганического» фосфата и фосфата, связанного с белками. Кальций, как и фосфаты, находится в ионизированной форме или в соединении с белками. Общий кальций в ротовой жидкости составляет 0,75–3,0 ммоль/л, существует коэффициент соотношения

Ca²⁺/Са общий, который равен 0,53-0,69 ммоль/л. В паротидной слюне у сравниваемых групп не выявлено значительного отличия, однако незначительное превышение отмечено у пациентов с СКВ+СШ (2,05 ± 3,52 ммоль/л). Присутствие «неорганического» фосфата в ротовой жидкости составляет 2,2-6,5 ммоль/л, в паротидной слюне в обеих группах «неорганический» фосфат отмечен на нижней границе нормы у пациентов с БШ (2,59 ± 1,32 ммоль/л). Отмечен незначительный перевес концентрации между Ca²⁺/«неорганическим» фосфатом в исследуемых группах, который приходился на долю «неорганического» фосфата. Незначительное снижение экскреции ОСЖ фосфата у пациентов с БШ может свидетельствовать об определенных нарушениях в работе фосфатного буера.

Уровень железа в слюне, в норме составляет 0,001– 0,15 ммоль/л.

Увеличение содержания данного микроэлемента в паротидной слюне выявлено у большей части пациентов. Значительное (в 4 раза) превышение отмечено у пациентов ССД+СШ (4,80 ммоль/л).

Через базолатеральную мембрану внутрь ацинарной клетки поступает глюкоза. Молекула которой подвергается аэробному распаду до конечных продуктов СО₂ и Н₂О с образованием молекул АТФ. Большая часть молекул АТФ используется для работы транспортных систем. Глюкоза преодолевает гемато-саливарный барьер путем активного транспорта или облегченной диффузии. Количество глюкозы в смешанной слюне в норме не превышает 0,06-0,23 ммоль/л.

К ферментам собственно железистого происхождения относятся амилаза, некоторые аминотрансферазы, пероксидаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), кислая и щелочная фосфатазы, лизоцим и др. Из набора ферментов слюны мы определяли количество амилазы, щелочной фосфатазы, ЛДГ, АСТ, АЛТ.

α-Амилаза общей слюны синтезируется главным образом в околоушных слюнных железах, где концентрация ее в норме составляет 77,6 – 489,5 ЕД/мл. *α-Амилаза* развивает свою активность в присутствии ионов хлора и широком диапазоне рН 3,8-9,4 с оптимальным действием при нейтральных значениях рН. Активность альфа-амилазы изменяется при патологических состояниях.

Фосфатазы- в слюне представлены кислой и щелочной. У соматически здоровых лиц в слюне содержание щелочной фосфатазы колеблется от 0,56 - 1,3 (нкат/л).

Важнейшим ферментом является *АСТ* (аспартатаминотрансфераза). Это ключевой фермент обмена веществ, *АЛТ* (аланинаминотрансфераза) обеспечивает работу глюкозо-аланинового шунта. Увеличение активности АСТ в плазме указывает скорее на повреждение клеток, чем на нарушения функции органа (Таблица 9).

Активность *α-Амилазы* у пациентов с БШ и СШ показала, что при статистической обработке данных не отмечено существенной разницы среди величин активности амилазы. Однако, активность амилазы в паротидной слюне у исследуемых групп варьирует от 69 518,50 ЕД/л до 1 217 493,58 ЕД/л. в

исследуемых группах значения активности амилазы приближались к нормальным.

Имеется тенденция повышение активность щелочной фосфатазы у всех пациентов исследуемых групп, но без необходимой степени достоверности. Следует отметить, что значительное отклонение от нормы отмечено у пациентов с БШ более чем 12,4 раза, а более низкие значения определены в группе СКВ+СШ.

Таблица 9 - Ферментативный состав паротидной слюны у пациентов с БШ и СШ

Показатель (норма)	Диагноз				Степень достоверности P (df = 7)
	БШ	ССД+СШ	РА+СШ	СКВ+СШ	
Амилаза (503 Ед/мл)	204 862,50 [203-236]	69 518,50 [64- 70]	218 220,36 [172 -220]	93 556,43 [59 -95]	0,5604
Щелоч.фосфатаза (1,3 нкат/л)	16,2[8,7-24]	4[3-6]	1,7 [0,8-2,1]	0,4[0,2-1,2]	0,2248
ЛДГ	15 [10-21]	6,5[3,9-11]	7[5-8,5]	5[4-5,5]	0,7992
АЛТ (0,41–0,77 ед/л)	1,7[1,4-1,9]	0,9[0,6-1,3]	1,2[0,6-1,4]	0,2 [0,9-0,5]	0,4638
АСТ (0,58–1,36 ед/л)	3,2[2,9-3,5]	1,2[1,1-1,3]	0,8[0,6-1,2]	0,40[0,2-0,6]	0,6360
рН паротидной слюны	7,67 [7,57-7,85]	7,76 [7,73-7,81]	7,75 [7,71-7,8]	7,59 [7,49-7,66]	0,4056

Активность фермента гликолиза лактатдегидрогеназы (ЛДГ) паротидной слюны в контрольной и основной группе варьировала от $3,00 \pm 4,24$ ЕД/л до $15,40 \pm 15,27$ ЕД/л. Полученные нами данные значительно ниже нормы ($96,1 \pm 3,31$). Данные по активности фермента (ЛДГ) не показали статистически достоверных различий. Однако имеются незначительные колебания показателей в двух группах в сторону повышения, это у пациентов с БШ ($15,40 \pm 15,27$ ЕД/л.).

При сопоставлении данных отмечен рост активности ферментов АЛТ и АСТ. Повышение АСТ часто совпадает со снижением АЛТ и наоборот. В нашем исследовании подъём АСТ отмечен у пациентов с БШ и ССД+СШ, значения выше нормы отмечены в группе БШ ($3,20$ Ед/л). Повышение титров АЛТ отмечено в группе РА+СШ ($1,03 \pm 0,67$ Ед/л). А самый низкий титр ферментов по отношению к норме отмечен в группе СКВ+СШ. Увеличение активности АСТ в плазме указывает скорее на повреждение клеток, чем на нарушения функции органа. Изменение активности ферментов в нашем исследовании можно связать с процессом разрушения клеток протоков и ацинусов в слюнных железах.

рН слюны является важнейшим показателем гомеостаза органов полости рта. Значение рН смешанной слюны в норме колеблется от 6,5 до 7,4 ед. В нашем исследовании мы проводили измерения стимулированной слюны. Диапазон рН паротидной слюны у наших пациентов составил от $7,57 \pm 0,42$ до $7,90 \pm 0,96$.

Обобщая полученный материал в паротидной слюне у больных с СШ и БШ наблюдались значительные отклонения в белковом, ионном и ферментативном спектрах. Повышение общего белка и появление большого количества белков плазменного происхождения, а именно альбуминов в паротидном секрете можно связать с изменением проницаемости клеточных мембран паренхимы слюнных

желез. Увеличение концентрации альбуминов в слюне является одним из ранних признаков воспаления слюнных желез. Нами отмечена диспропорция ионного состава паротидной слюны. При нормальной функции слюнных желез характерно высокое содержание H_2CO_3 и K^+ , но низкое содержание Na^+ и Cl^- . У всех исследуемых групп отмечается повышенное выделение ОСЖ ионов Na^+ Cl^- и снижение ионов K^+ , но в группах ССД+СШ, СКВ+СШ наивысшие значения. Накопление катионов натрия и хлора в железистых клетках способствует направленному транспорту в них воды. По коэффициенту K/Na в слюне можно судить о нарушении состояния электролитного обмена в железах. Отмечается накопление в железистых клетках катионов Ca^{++} , у пациентов с БШ. Концентрация фосфатов в паротидной слюне снижена у пациентов с БШ. Снижение экскреции слюнными железами фосфата при БШ может свидетельствовать о нарушении фосфатного буфера. Из микроэлементов отмечено повышение уровня железа.

В слюне растет активность щелочной фосфатазы, её активность увеличивается при воспалении мягких тканей полости рта и кариесе. Также отмечен рост ферментов АЛТ и АСТ изменяется активность лактатдегидрогеназы.

Таким образом, мы имеем значительные нарушения минерального обмена за счёт деструктивного изменения протоковой и ацинарной системы слюнных желез у исследуемых пациентов.

Данные цитологического исследования паротидного секрета у пациентов с БШ и СШ

Цитологическое исследование секрета околоушных слюнных желез проводили у пациентов с БШ и СШ для определения степени патологического состояния в протоках железы.

При исследовании цитологической картины материала, взятого из полученного секрета околоушной слюнной железы путем сиалометрии нами обнаружено: клетки многослойного плоского эпителия, в различных стадиях ороговения, это клетки верхнего слоя эпителиальной выстилки протока, который встречался у больных с БШ, СШ+ССД, СШ+СКВ, СШ+РА (97,1%, 95,5%, 91,7% и 73,9%, соответственно) (Таблица 10). Усиление процесса слущивания эпителия выводных протоков слюнных желез происходит по мере прогрессирования заболевания.

Таблица 10 - Цитологическое исследование осадка в паротидной слюне у пациентов с БШ и СШ

Показатель	Диагноз				Уровень P, (df = 14)
	БШ (n=35)	СКВ+СШ (n=21)	ССД+СШ (n=22)	РА+СШ (n=23)	
Ед. чешуйки плоского эпителия	1 (2,9%)	2 (8,3%)	1 (4,5%)	5 (21,7%)	0,3002
Плоский эпителий	34 (97,1%)	19 (91,7%)	21 (95,5%)	17 (73,9%)	
Сплошной эпителий	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	1 (4,3%)	

Из таблицы 10 видно, что по данному показателю не обнаружены статистически значимые различия между группами, но наибольшие различия наблюдаются по значению «сплошной эпителий», которое преимущественно встречается у пациентов РА+СШ (4,3%).

К клеткам воспалительного происхождения относят – нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, гистиоциты (Таблица 11).

У всех обследуемых пациентов нейтрофильные лейкоциты выявлены в большем проценте. При более подробном рассмотрении препаратов отмечено преобладание нейтрофильных лейкоцитов. У пациентов с БШ и СШ, нейтрофильные лейкоциты составляли более 50% всех клеток в мазке. Значительный процент увеличения лейкоцитов в слюне составил с БШ 83,3% у 29 пациентов, с РА+СШ 71,4% у 16, с ССД+СШ 85,7% у 18 и с СКВ+СШ у 18 87,5%, соответственно.

Таблица 11 - Клеточный состав выявленный при цитологическом исследовании в паротидной слюне у пациентов с БШ и СШ

Показатель	Диагноз				Степень достоверности P (df = 7)
	БШ (N = 35)	СШ+СКВ (N = 21)	СШ +ССД (N = 22)	СШ +РА (N = 23)	
Лейкоциты (все группы)	29 (83,3%)	18 (87,5%)	18 (85,7%)	16 (71,4%)	0,1429
Эритроциты	5 (15,6%)	2 (8,3%)	3 (15,8%)	5 (23,8%)	0,8045
Кокки (флора)	20 (57,1%)	10 (50,0%)	15 (68,2%)	11 (52,4%)	0,7643
Лимфоциты	16 (41,6%)	3 (14,2%)	3 (13,6%)	9 (64,2%)	0,2527
Нейтрофилы	12 (35%)	6 (33,3%)	3 (25%)	8 (34,7%)	0,8427

В препаратах обнаружено незначительное количество лимфоцитов, которые встречались у пациентов с БШ у 16 (41,6%), с РА+СШ у 9 (64,2%), с ССД+СШ у 3 (13,6%) и СКВ+СШ у 3 (14,2%).

Незначительный процент нахождения эритроцитов в исследуемом материале можно расценивать, как попадание клеток крови через разрушенный выводной проток или возможную травму истонченной и обезвоженной слизистой оболочки краями капсулы.

Имелось присутствие кокковой флоры в мазках у всех исследуемых групп от 52,4% до 68,2%. Это говорит о наличии скопления патогенной микрофлоры в выводном протоке слюнной железы и о её негативном влиянии на клеточный состав секрета.

Отмечено появление в мазках слюны у обследуемых пациентов кристаллов солей. Как видно из Таблицы 12, у обследованных, как группы сравнения, так и у основной группы в мазках определялись кристаллы солей: аморфные фосфаты и оксалаты. Основная масса кристаллов в препаратах у небольшого числа пациентов приходилась на аморфные фосфаты и меньшее количество оксалатов. Присутствие аморфных фосфатов выявлено у 6 пациентов с БШ (17,1%), у 3 с СКВ+СШ (15,0%) и с РА+СШ у 2 (8,6%) из 3 (Таблица 12).

Таблица 12 - Содержание кристаллов солей в паротидном секрете пациентов с БШ и СШ

Показатель	Диагноз				Степень достоверности P (df = 7)
	БШ (N = 35)	СШ+СКВ (N = 21)	СШ+ССД (N = 22)	СШ+РА (N = 23)	
Кристаллы солей (есть/нет)	8 (22,8%)	5 (25,0%)	1 (4,5%)	3 (13,0%)	0,1438
Кристаллы солей (оксалаты)	2 (5,7%)	2 (9,5%)	1 (4,5%)	1 (4,3%)	0,0087
Кристаллы солей (аморфных фосфатов)	6 (17,1%)	3(15,0%)	0 (0,0%)	2 (8,6%)	0,6330

При анализе рН паротидного секрета мы отметили, что пациенты, имеющие в препаратах кристаллы аморфного фосфата имели больше щелочную слюну (рН 8,5-9), а пациенты с наличием оксалатов - слабощелочную слюну (рН 7,5- 8).

Полученные данные свидетельствуют о том, что цитологический метод исследования можно применять как вспомогательный при диагностике различных патологических процессов (воспалительного характера) в области околоушной слюнной железы.

Имунофенотипирование клеточного состава паротидного секрета при БШ и СШ

Учитывая, что развитие аутоиммунных и иммунокомплексных процессов связано с нарушением механизмов иммунорегуляции и клиренса иммунных комплексов, в последние годы все больше внимания уделяется изучению и клинической оценке клеточно опосредованного звена иммунитета. Для клинического изучения последнего наиболее широко используется количественное определение Т- и В-лимфоцитов с помощью моноклональных антител. Наибольшее распространение получило исследование Т-хелперов (CD4) и Т-супрессоров (CD8), а также их соотношения.

При изучении клеточного состава слюны у пациентов с БШ и РЗ+СШ выявлено наличие лимфоцитов в паротидной слюне, которые отсутствовали в группе сравнения. При иммунофенотипировании лимфоцитов средняя составляющая общей популяции Т-клеток (CD3+) была 71,7%, для Т-хелперов (CD3+CD4+) - 41,6%, Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+) – 53% (Таблица 13).

При БШ в отличие от СШ в исследуемом секрете выявлялось преобладание общей популяции Т-клеток CD3+ (90% и 64,5- 66,8%, соответственно), преимущественно за счет увеличения числа цитотоксических клеток CD8+ (64% и 51,4- 47,8%, соответственно). Соотношение относительного числа субпопуляций Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических Т лимфоцитов (CD8+) варьировало в диапазоне 0,68- 0,94 (в среднем 0,87). Наиболее низкое соотношение CD4+/CD8+ отмечено у пациентов с БШ (0,68) (Рисунок 10). Естественные клетки киллеры (CD56+) в относительно небольшом количестве

присутствовали только при БШ и РА-СШ (9% и 8,7%), также, как и CD19+ В лимфоциты (9% и 2,2%).

Таблица 13 - Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов паротидного секрета у пациентов с БШ и СШ

Диагноз	n больных	Показатели						
		Т-клетки (CD3+)	Т-хелперы (CD4+)	Т-цитотоксические клетки (CD8+)	Соотношение CD4+/ CD8+	В-клетки (CD19+)	Естественные киллеры (CD56+)	Т-В-N
БШ	12	90%	43,7%	64,0%	0,68	9,0%	9,0%	62,5%
РА+СШ	13	65%	45,0%	47,8%	0,94	2,2%	8,7%	67,5%
СКВ+СШ	8	66,8%	36,4%	51,4%	0,71	0	0	64,5%
ССД+СШ	7	64,5%	41,5%	48,9%	0,85	0	0	63,5%
Итого:	40	71,7%	41,6%	53%	0,87	2,8%	4,4%	64,5%

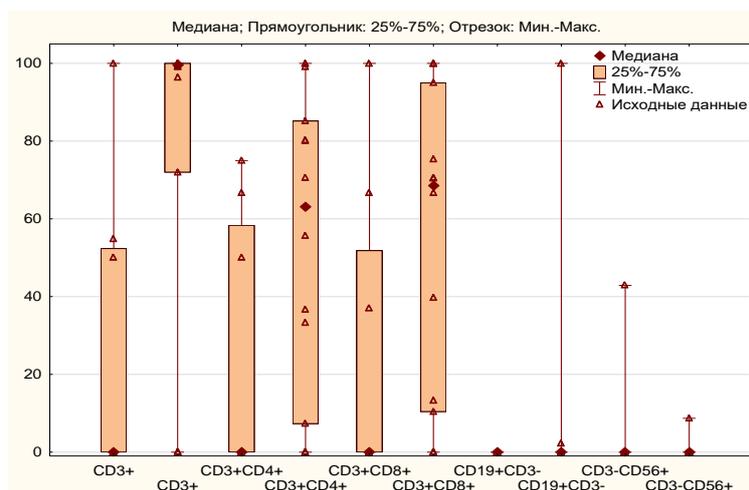


Рисунок 10 - Относительное число субпопуляций Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических Т лимфоцитов (CD8+) у пациентов с БШ/СШ

Наиболее однородные распределения разных видов лимфоцитов между исследуемыми группами наблюдаются у следующих показателей: «В-клетки (CD19+CD3)», «Т-цитотоксические (CD3+CD8+)» и «Т-хелперы (CD3+CD4+)» ($P > 0,7739$) (Таблица 14).

Предполагается, что Т-лимфоциты - это первые клетки, которые проходят через сосудистую стенку. Цитотоксические Т клетки и макрофаги могут вызывать поражение сосудистого эндотелия. Т-хелперы усиливают пролиферацию В-клеток инфильтрата и происходит развитие многоступенчатого процесса, который включает рассеянный небольшой периваскулярный лимфоидный инфильтрат, последовательное развитие типичного очагового перидуктального лимфоидного сиаладенита, далее диффузного лимфоцитарного сиаладенита с образованием эктопических

зародышевых центров, приводящего окончательно к деструкции и замещению пораженной железистой ткани. Тканевые лимфоидные инфильтраты в начале заболевания включают преимущественно активированные CD4+(CD45Ro+) Т-клетки, которые преобладают над Т-супрессорами, кроме того, неизменно присутствуют CD8+Т клетки.

Таблица 14 - Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов паротидной слюны у обследованных пациентов

Показатель	Диагноз				Уровень Р (df=3)
	РА+СШ (N=13)	ССД+СШ (N=7)	СКВ+СШ (N=8)	БШ (N=12)	
Сиалометрия	1,82 ± 1,73	1,90 ± 1,15	1,61 ± 1,79	1,28 ± 1,03	0,7365
Т-клетки (CD3+)	0,53 ± 0,37	0,71 ± 0,45	0,64 ± 0,39	0,60 ± 0,48	0,7613
Т-хелперы(CD3+CD4)	0,41 ± 0,31	0,47 ± 0,35	0,42 ± 0,33	0,42 ± 0,40	0,9957
Т-цитотоксические (CD3+CD8+)	0,48 ± 0,37	0,51 ± 0,38	0,58 ± 0,41	0,51 ± 0,42	0,8567
В-клетки (CD19+CD3-)	0,00 ± 0,01	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,07 ± 0,27	0,7739
Естественные клетки киллеры (CD3-CD56+)	0,08 ± 0,17	0,01 ± 0,03	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,1482
Т-В-NK	0,61 ± 0,42	0,72 ± 0,45	0,62 ± 0,37	0,62 ± 0,48	0,6955
Болен (лет)	7,94 ± 9,36	5,60 ± 4,77	2,00 ± 1,00	7,30 ± 7,62	0,4682

Тяжелое течение сопровождается увеличением популяции В лимфоцитов и макрофагов, в поздних стадиях болезни превалируют В и плазматические клетки, особенно при образовании эктопических зародышевых центров.

По нашим данным присутствие В лимфоцитов (CD19+) в секрете околоушной СЖ отмечено в небольшом количестве только у пациентов с БШ и СШ-РА (9% и 2,2%).

Эпителиальные клетки СЖ имеют активированный статус с нарушенным апоптозом и способностью стимулировать адгезию с функцией антиген-презентирующих клеток и ко-стимуляцией инфильтрирующих CD4+ Т клеток. Однако инфильтрирующие CD4+ Т- и дендритические клетки могут также локально продуцировать широкий спектр цитокинов, ориентированных на В клетки. Плотное взаимодействие между активированными эпителиальными клетками СЖ, инфильтрирующими лимфоцитами и дендритическими клетками ведет к хронизации воспаления и прогрессированию заболевания.

При исследовании паротидного секрета нами отмечено преобладание Т клеток со снижением соотношения субпопуляций CD4+/ CD8+ клеток (в среднем до 0,87), при этом наиболее низкие значения наблюдались у пациентов с БШ (0,68). При исследовании лимфоцитов периферической крови, диапазон значений соотношения CD4+/ CD8+ в норме составляет 1,2–2,6.

Таким образом полученные нами результаты иммунофенотипирования лимфоцитов паротидного секрета можно рассматривать как отражение хронической воспалительной реакции. Снижение соотношения в крови

CD4/CD8 вследствие роста уровня CD8+ считают характерным для ряда опухолей, что особенно актуально при обсуждении лимфопрролиферации БШ, при которой риск развития лимфопрролиферативных заболеваний выше, чем при СШ, РА, СКВ или других системных заболеваниях соединительной ткани. Субпопуляция натуральных киллеров с фенотипом CD3- CD56+ в периферической крови, присутствие которых в относительно небольшом количестве отмечено, по нашим данным, только у пациентов с БШ и СШ-РА (9% и 8,7%, соответственно), может возрастать при гематологических опухолях.

Таким образом, соответствие выявленного нами при иммунофенотипировании лимфоцитов профиля патологических изменений в паротидном секрете с опубликованным ранее результатам иммуногистохимических исследований биоптатов СЖ показывает перспективность исследования слюны как потенциального метода совершенствования диагностики и оценки прогноза БШ и СШ.

Сравнительная характеристика показателей иммунологической активности паротидной слюны у пациентов с БШ и СШ

Ревматоидный фактор (РФ) в паротидной слюне определялся у 102 пациентов разных групп и его присутствие отмечено у 63 (61,7%) обследуемых. При анализе статистических данных мы сделали вывод, что показатель РФ статистически значимо не различаются между во всех сравниваемыми основными группами (Таблица 15). Хотя следует отметить, что в группе СКВ+СШ и БШ появление данного показателя с превышением нормы (1/80 - 1/320) отмечалось гораздо чаще.

Таблица 15 – Наличие РФ в паротидной слюне у пациентов с БШ и СШ

Показатель	ССД+СШ (N=13)	РА+СШ (N=23)	СКВ+СШ (N=28)	БШ (N=38)	Всего	Уровень P (df=3)
Слюна						
РФ	7 (53,8%)	14 (60,9%)	18 (64,3%)	24 (63,2%)	63	0,9277

При оценки концентрации РФ в слюне в основной группе у 6 (15,8%) больных в группе БШ отмечен подъём РФ от 1/80 до 1/160, в группе СКВ +СШ 2 (7,1%) пациентов 1/80, в группе РА+СШ у 4 (17,4%) обследуемых от 1/40 до 1/320 и в группе ССД+СШ у 3 (23,1%) пациентов от 1/80 до 1/320. По показателю РФ нами не обнаружены статистически значимые различия между группами ССД+СШ, РА+СШ, СКВ+СШ и БШ. Наибольшие различия между группами наблюдаются по значению «Выше нормы», которое преимущественно встречается в группе БШ по сравнению с остальными группами.

При анализе данных антиядерные Ro/La антитела в паротидной слюне (Таблица 16), также как и в крови присутствуют одинаково часто, но с различной степенью активности. Повышение степени активности антиядерных Ro антител отмечено в группах БШ у 6 человек от 34,5 ЕД/мл до <200 ЕД/мл (при норме <25ЕД/мл.), СКВ+СШ у 5 пациентов 26,6 ЕД/мл до 44,9 ЕД/мл и у группы РА+СШ у 2 пациентов 35,6 ЕД/мл до 48,8 ЕД/мл. В группе ССД+СШ данный

показатель находился в пределах нормы. По отношению к антиядерному La антителу его повышение отмечено только в группе БШ у 3 человек от 58,2 До <200. При статистической обработке можно сделать вывод о том, что в категории «Ro/La» все показатели статистически значимо не различаются между четырьмя сравниваемыми группами.

Таблица 16 – Содержание антиядерных Ro/La антител в паротидной слюне у основной группы

Показатель	Диагноз				Уровень P (df=3)
	ССД+СШ (N=13)	РА+СШ (N=23)	СКВ+СШ (N=28)	БШ (N=38)	
Показатели в слюне (ЕД/мл):	Слюна				
SS-A(Ro)	1,58 ± 2,63	6,97 ± 14,43	9,52 ± 16,23	24,35 ± 59,86	0,1761
SS-B(La)	1,09 ± 1,32	2,88 ± 4,71	1,04 ± 1,08	10,23 ± 37,36	0,7406

Также, как и в группе сравнения, все пациенты основной группы получали постоянную терапию глюкокортикостероидами и цитостатиками в комбинации с другими препаратами.

Слюнные железы при БШ и СШ являются источником синтеза поликлональных/моноклональных Ig, РФ, Ro/La антиядерных антител и иммунных комплексов, которые способны вызывать системные проявления заболевания.

Рассматривая вышеизложенный материал можно предположить, что появление в слюне ревматоидного фактора и превышение его референсных значений, как и в крови, может являться показателем как местной воспалительной, так и иммунологической активности в околоушных слюнных железах. А появление в слюне Ro/La антиядерных антител характеризует тяжесть поражения сосудов микроциркулярного русла в ткани слюнных желез.

Таким образом, наши результаты указывают на новые дополнительные диагностические возможности при проведении иммунологического исследования паротидной слюны, которые могли бы помочь в уточнении стадии поражения слюнных желез, прогнозирование нарастания иммунологического процесса в железе и влияние проводимой терапии при БШ и СШ+РЗ.

Динамические морфологические изменения в биоптатах МСЖ у пациентов с СШ и БШ

Динамические изменения в биоптатах были прослежены у групп с системными поражениями: СКВ+СШ, ССД+СШ, РА+СШ и БШ.

Следует отметить, что повторный забор материала проводился через 3-6 лет после первичного обследования (Таблица 17). Все пациенты принимали в различных комбинациях ГКС, цитостатики постоянно.

При сопоставлении данных по исследованию МСЖ нами выявлено, что дольковое строение железы сохранено во всех исследуемых подгруппах РЗ+СШ, кроме больных с БШ. При динамическом наблюдении отмечено уменьшение

количества долек в железе у пациентов с БШ на 3,7% и атрофия желез имевшаяся до лечения, в препаратах не определяется.

Таблица 17 – Динамическое наблюдение больных с БШ, РЗ+СШ находящихся на лечении

Показатель	Диагноз				Уровень Р (df=4)
	БШ	СКВ+СШ	РА+СШ	ССД+СШ	
Интервал лечения, лет	6,26 ± 4,05	5,31 ± 1,38	7,00 ± 4,69	8,75 ± 3,33	0,1327

Количественное соотношение ацинусов в биоптатах у обследуемых пациентов с БШ и СШ при повторном исследовании отмечается незначительное восстановление ацинусов у 5 (19%) пациентов с СШ+ССД и с СШ+СКВ у 1 (4,5%), «незначительно снижено» продолжается у 9(16%) в группе БШ. «Значительное снижение», также отмечено у 2 (8,3%) пациентов с СШ+ССД, у 5 (28,9%) с СШ+РА, и у 1% с БШ. У остальных пациентов с СШ+РА и с БШ полностью отсутствует признак «не снижено норма». Значительное прогрессирование процесса отмечено в группе РА+СШ, а восстановление ацинарной ткани в группе СКВ+СШ. Достаточное количество белковых полулуний при повторном исследовании, выросло на 14,5% в группе РА+СШ, на 15,1% СКВ+СШ и на 7,4% в группе БШ и полностью исчез у больных ССД+СШ. Небольшой процент «полного отсутствия белковых полулуний», который отмечалась при первичном исследовании у пациентов с ССД+СШ и с БШ, отсутствует при повторном исследовании. Все показатели статистически значимо не различаются между всеми сравниваемыми группами.

Нормальное состояние протоков МСЖ при первичном обследовании встречалось у больных РА+СШ (21%) и СКВ+СШ (15,2%), у пациентов ССД+СШ и БШ в меньшем проценте (3,6% и 2%). При повторном обследовании норма сохраняется и повышается на 1,5% фоне лечения только в группе СКВ+СШ у 18 пациентов. Признак «умеренно/местами расширены» переходит в признак «значительно расширены», который преобладает над всеми остальными признаками и значительно повышен у 36 больных с РА+СШ на 15,5%, у 35 пациентов с СКВ+СШ на 24,3%, у 25 пациентов с ССД+СШ на 12,2%, но у 42 пациентов с БШ отмечено снижение данного показателя на 26,5% и приближается к показателю «умеренно расширены» на 28,4%.

При динамическом наблюдении на лечении изменение структуры эпителия происходит в группе РА+СШ на 53%. В группах СКВ+СШ и БШ (уплощение) эпителия усиливаются (25,7% и 6,2%, соответственно). «Пролиферация эпителия» меняется в сторону нормализации у всех исследуемых пациентов и полностью данный признак исчезает в группе СКВ+СШ.

В начале исследования ослизнение стромы железы присутствовало у всех обследуемых, в большей степени у пациентов с СКВ+СШ и с БШ. На фоне лечения у пациентов с ССД+СШ – ослизнение стромы отсутствует, при БШ снизилось на 14,3%. А у больных с РА+СШ и с СКВ+СШ отмечается рост данного признака (28,9%, 3%, соответственно).

При оценке состояния сосудов при первичном обследовании «васкулит» отмечен у больных с РА+СШ, СКВ+СШ, БШ и у пациентов с ССД+СШ. При повторном исследовании васкулит отсутствует, но сохраняется в группе СКВ+СШ с незначительным подъёмом (7,6%), возможно патологическое состояние в стенке сосудов сохраняется.

Лимфоидная инфильтрация, до начала лечения «значительно выше нормы» отмечено у всех больных с ССД+СШ, РА+СШ, СКВ+СШ и с БШ (41,7%, 18,4%, 15,2% и 6,6%, соответственно). При повторном исследовании отмечен рост «нормы» у пациентов с ССД+СШ, РА+СШ и с БШ (22,6%, 19,2 и 25,1%, соответственно), только у больных с СКВ+СШ нормальные значения отсутствуют и показатель «выше нормы» повышается на 30,3%. Лимфогистиоцитарная инфильтрация на фоне лечения уменьшается, как видно на Рисунке 11.

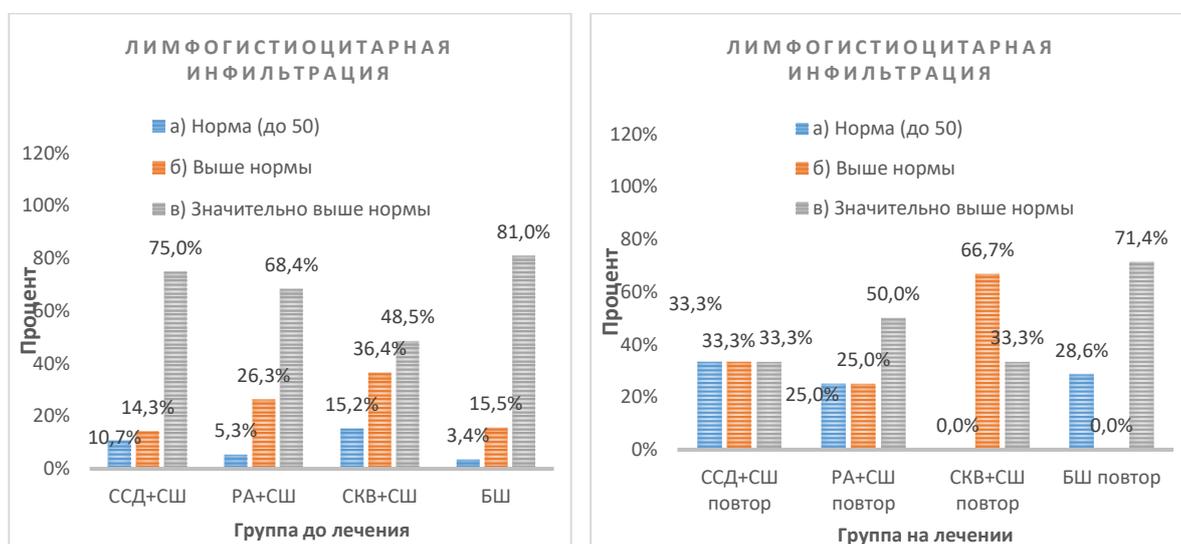


Рисунок 11 – Лимфоцитарная инфильтрация МСЖ у пациентов БШ и СШ, динамика

«Выраженный» междольковый, перидуктальный склероз отмечен у всех пациентов в начале обследования, после начала лечения исчезает у больных СКВ+СШ, снижение данного показателя отмечено в группах ССД+СШ на 38,1%, РА+СШ на 2,6%, а у больных БШ отмечено незначительное повышение на 2,4%. Выраженные склеротические изменения сменяются на умеренно выраженные в группах ССД+СШ на 48,8%, у СКВ+СШ на 41,7%.

В нашем исследовании биоптатов МСЖ на фоне лечения отмечается улучшение в виде лекарственного патоморфоза уменьшение лимфоидного инфильтрата в строме и протоках железы, нарастание поствоспалительного склероза при БШ. Поражение слюнной железы при СШ+СКВ и СКВ складываются из двух процессов. Это лимфоидная инфильтрация, при которой происходит разрушение тканей СЖ и дезорганизация соединительной ткани, васкулит, геморрагии, ядерная патология клеток инфильтрата и эпителиальной выстилки СЖ. На фоне лечения изменения микроциркуляторного русла «васкулиты» присутствовали у пациентов с СШ+СКВ в 33,3%. При СШ+ССД

отмечено усиление процессов склерозирования (атрофия паренхимы и склероз стромы).

Таким образом несмотря на полиморфизм некоторых признаков и положительную динамику морфологических изменений в биоптатах малых слюнных желез на фоне постоянно получаемой терапии ГКС и цитостатиков, изменения в малых слюнных железах носят стабильный воспалительный характер, соответствующий разным стадиям заболевания.

Принципы оказания стоматологической помощи пациентам с БШ и СШ

Важным фактором, повышающим восприимчивость к инфекциям, у больных ревматическими заболеваниями является применение иммуносупрессивных лекарственных препаратов (цитостатиков и глюкокортикоидов).

Оказание стоматологической помощи больным с БШ и СШ осуществлялось как в плановом, так и в экстренном порядке. Плановое лечение проводилось после унифицированного обследования и по данным полученных результатов и совместно с ревматологом составлялся индивидуальный план проведения санации полости рта.

Нами отмечено, что обострение паротита при БШ сохранялось у 17,4% пациентов, а у пациентов с СШ - 11,0% даже на фоне лечения ГК и ЦСТ. Местные методы лечения слюнных желез при БШ/СШ проводили в сочетании с общими методами. При лечении обострения паротита необходима коррекция лечения, после консультации с ревматологом необходимо отменить цитостатики и усилить противовоспалительное лечение.

Местное лечение обострения хронического паротита у пациентов с полным отсутствием слюны, для эвакуации гнойного содержимого при БШ и СШ, проводится введением в проток переносимого пациентом антибиотика (возможно применение β -лактамовых антибиотиков, в количестве 50000 ЕД, растворенного в 1 мл 0,5% раствора анестетика), а также аппликациями на область слюнных желез 30% раствора димексида. Для профилактики обострения рекомендуется курс аппликаций по 15- 20 мин № 20 весной и осенью. Медикаментозная стимуляция слюноотделения при болезни Шегрена/синдроме Шегрена бесполезна, т. к. в поздней стадии заболевания имеется деструкция СЖ, а в выраженной стадии может вызвать выход слюны через разрушенные стенки протоков в интерстициальную ткань и тем самым усилить воспаление. Возможно применение вкусовой и механической стимуляции малых СЖ, например карамелью и жевательной резинкой «Орбит без сахара». Для заместительной терапии, особенно в поздней стадии заболевания, можно использовать препараты «Бенсилон» и «Биотин» – «Оралбаланс». Увлажнение слизистой оболочки полости рта водой мы не применяли, т.к. смывается остаточная слизь и происходит обезвоживание слизистой оболочки.

По мере снижения активности процесса основного заболевания после комплексного лечения, а также в ранней стадии и при хроническом течении, больным ССД+СШ (прогрессирующим системным склерозом) мы применяли лечебную гимнастику и массаж лица. Так как, под влиянием массажа

повышается тонус и эластичность мышц, улучшается их сократительная функция и замедляется наступление амимии и мышечной атрофии. Массаж способствовал увеличению притока кислорода в кожу лица и мышцы, вызывает раскрытие резервных капилляров и тем самым улучшает питание ткани, что крайне необходимо больным системной склеродермией, при которой резко нарушается трофика тканей.

Оказание амбулаторной хирургической стоматологической помощи пациентам с БШ/СШ+РЗ на фоне снижения иммунного статуса больных сопряжено с определёнными сложностями: удаление зубов, вскрытие абсцесса при периостите и т.д. могут вызвать длительную персистенцию гнойно-воспалительного процесса, что требует индивидуального подхода при планировании санации очагов инфекции, также следует отметить о некоторых общих принципах оказания стоматологической помощи больным ревматическими заболеваниями. На фоне проводимой терапии ГК, как правило воспалительный процесс в очагах инфекции течет скрыто, нередко не проявляется в виде болевых ощущений и отёков. Лабораторными показателями обострения воспалительного процесса является повышение С-реактивного белка и антистрептолизина. Очаги хронической одонтогенной инфекции не благоприятно отражались на общем состоянии пациентов с БШ/СШ и при заживлении ран после санации. Это особенно прослеживалось на послеоперационных ранах удаленных зубов. Отмечалось слабое заполнение лунки кровяным сгустком из-за повышенной проницаемости тканей, замедленная ретракция кровяного сгустка после удаления зубов у больных с БШ и РЗ+СШ отражается на сроках заживления лунки и процессе образования грануляционной ткани, на фоне применения антикоагулянтов и последующее вялое заживление раны в течение 3-х недель. Что объясняет состояние мягких тканей вокруг лунки, они выглядели рыхлыми, края альвеолярного отростка зияющими, далее переходящий в вялотекущий остеомиелит. У 10 пациентов из 20 наблюдался послеоперационный альвеолит, который, в свою очередь, представлял очаг (входные ворота) инфекции, требующий общего и местного лечения. Также у 5 пациентов с СКВ+СШ и у 4 пациентов с БШ отмечено образование гематом на слизистой щек, нёба, десен после проведения анестезий и удаления зуба, рассасывание которых отмечалось в течение 5-10 дней.

После проведённых биопсий малой слюнной железы у больных с БШ в 25% и СШ+РЗ 15% случаев отмечалось замедление заживление после операционной раны (Рисунок 12).

Таким образом, в комплексном лечении больных с БШ и РЗ+СШ ликвидация хронических одонтогенных очагов инфекции может рассматриваться, как часть патогенетической терапии. Это особенно важно, так как тяжесть данного заболевания с выраженными иммунологическими нарушениями в сочетании с очагами хронической одонтогенной инфекции может усугубляться на фоне получаемой терапии цитостатиками и глюкокортикостероидами. Цитостатические препараты, применяемые при данной патологии, имеют выраженные побочные эффекты. К таким побочным эффектам можно отнести иммуносупрессию, возникающую на фоне применения

цитостатиков, далее инфекционные осложнения. Также установлено, что при аутоиммунных, а именно, ревматических заболеваниях наблюдается дисбаланс в микробиоценозе организма, как правило, в виде избыточного роста и колонизации биотопов организма факультативными микроорганизмами.



Рисунок 12 - Осложнения возникшие после проведения биопсии МСЖ у пациентов с БШ (а) и СШ+РЗ (б)

При анализе проведенных нами наблюдений и лечение пациентов с БШ и СШ мы предлагаем придерживаться следующих принципов:

1. Комплексное обследование ЗЧС
2. Тщательное изучение анамнеза пациентов с БШ и СШ
3. Выяснение изменения качества жизни, социального поведения и статуса пациентов
4. Особенности диагностики состояния ЗЧС у больных с БШ и СШ
5. Определение состояния слюнных желез и слюны у больных с БШ и СШ
6. Определение состояния зубов, заболеваемость кариесом и особенности патологии
7. Критическая оценка возможностей санации полости рта и сохранения зубов у пациентов с БШ и СШ
8. Возможности стоматологической диспансеризации у пациентов с БШ и СШ
9. Использование методов поддержания здоровья органов полости рта и его сохранения с широким применением различных подходов
10. Использование методов улучшения субъективного состояния полости рта у пациентов с БШ и СШ
11. Изменение принципов взаимоотношения стоматологов с врачами других специальностей в диагностике, лечении и реабилитации пациентов с БШ и СШ.

Подводя итог всему вышеизложенному, мы предлагаем клиничко-диагностический план для управления пациентами, страдающими от БШ и СШ. Этот план направлен на выявление патологии слюнных желез при данных заболеваниях, а также на оценку степени поражения этих желез и выбор наиболее подходящих методов лечения стоматологических проблем.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование продемонстрировало динамические отличия поражения и патологического процесса в слюнных железах на фоне проводимой патогенетической терапии у пациентов болезнью и синдромом Шегрена: отмечено сокращение интервалов или полное отсутствие рецидивов хронического паротита у пациентов с болезнью Шегрена на 22,4%, с ревматоидным артритом + синдром Шегрена на 12,2%, с системной красной волчанкой+синдром Шегрена на 11,5%, системной склеродермией+синдром Шегрена на 15%.
2. Установлено достоверное количественное различие при проведении сиалометрии из околоушных желез при синдроме Шегрена (2,0 [0,9-3,5] мл) и болезни Шегрена (1,3 [0,5-2,1] мл). Незначительное снижение секреции и её нормальное значение чаще встречались у пациентов с системной красной волчанкой с синдромом Шегрена (2,4 [1,7-4,0] мл). Выраженная стадия ксеростомии чаще встречались при синдроме Шегрена, поздняя стадия при болезни Шегрена.
3. Выявлено улучшение сиалографической картины: у 12,9% пациентов с БШ отмечен переход выраженно-поздней стадии паренхиматозного паротита в начальную-выраженную, переход выраженной стадии паренхиматозного паротита в начальную или в хронический протоковый сиаладенит отмечен в группах СШ:(СШ+РА – 10,2%, СШ+СКВ – 5,7%, СШ+ССД – 10,5%).
4. Комплексное стоматологическое обследование пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне проводимого патогенетического лечения доказало, что изменения при болезни Шегрена остаются более выраженными, чем при синдроме, а именно: высокая интенсивность и распространённость кариозного процесса при болезни Шегрена -24 [19-29], чем при синдроме Шегрена - 20 [14-27], ($P < 0,001$). Среднее значение упрощенного индекса гигиены ОНI-S свидетельствует о неудовлетворительном состоянии и незначительно отличалось у пациентов БШ и СШ (1,7 [1,6-1,8]; 1,7 [1,4-2,0]), при оценке пародонтального индекса PI отмечено преобладание пародонтита средне-тяжелой степени у всех пациентов БШ-1,6 [1,5-1-2,0]; СШ-1,7 [1,6-2,5].
5. При патоморфологическом исследовании малых слюнных желез и сопоставлении результатов по всем группам пациентов наиболее значимые показатели по величине лимфогистиоцитарного инфильтрата в биоптатах обнаружены у больных БШ по отношению к группе сравнения (в среднем на 134,5 клеток; $P < 0,0001$), на фоне проводимого лечения отмечено уменьшение лимфоидного инфильтрата при БШ от 250 до 120-100 клеток в поле зрения, при СШ от 120 до 90-70 клеток инфильтрата, однако морфологического перехода БШ и СШ в сиаладенит не наблюдалось.
6. Изменения в слюнных железах при БШ и СШ носят динамический характер: уменьшение доли клеточного инфильтрата и уменьшение очага поражения от диффузного до очагово-диффузного, наблюдаемые изменения в малых слюнных железах носят стойкий хронический воспалительный характер. При этом существующих терапевтических возможностей для устранения как

лимфоцитарной инфильтрации, так и дисфункции слюнной железы недостаточно.

7. На фоне стабилизации воспалительного аутоиммунного процесса у незначительной группы пациентов с СШ и БШ: усиливаются жалобы на постоянную сухость у пациентов с РА+СШ на 22%, у СКВ+СШ на 17% и у пациентов с ССД+СШ на 13%. У пациентов с БШ сохраняются постоянные рецидивы хронического паротита у 2 (2,4%), а у 17 (20,0%) они возникали периодически. У пациентов с СШ обострения паротита были периодическими: у 3 (7,9%) пациентов с СШ+ССД, у 1 (2,0%) с СШ+ РА и у 4 (7,7%) с СШ+СКВ. Отмечено ухудшение сиалографической картины: переход выраженной стадии в позднюю у 8,2% пациентов с БШ и у группы СШ: у 13,4% пациентов с СШ+СКВ и у 13,1% с СШ+ССД.

8. При бактериологическом исследовании установлено снижение колонизационной резистентности, увеличен спектр и количество условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, состав микробной флоры рта и паротидной слюны при БШ существенно отличается от состава микробной флоры при СШ за счет появления нетипичных видов но и высоких титрах оральных стрептококков, представителей семейства энтеробактерий и дрожжевых грибов.

9. При ПЦР исследовании микробный пейзаж у пациентов синдром Шегрена представлен сочетанной бактериально-вирусной микрофлорой: условно-патогенной и/или патогенной бактериальной флорой и представителями герпес группы (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус), что способствует снижению местного иммунитета во рту и в тканях слюнной железы. Изменения в бактериоме и полости рта представляют собой следствие, а не причину дисфункции слюнных желез при БШ и СШ.

10. Отмечены значительные отклонения в белковом, ионном и ферментативном спектрах при биохимическом исследовании паротидной слюны: содержании электролитов, подъём уровня щелочной фосфатазы в паротидной слюне у пациентов с БШ более чем в 12,4 раза. Данные изменения можно связать с разрушением и изменением проницаемости клеточных мембран паренхимы и протокового эпителия слюнных желез и является одним из ранних признаков воспаления слюнных желез.

11. Выявлено присутствие в паротидной слюне ревматоидного фактора и Ro/La антиядерных антител у пациентов с БШ и СШ, что отражает местную хроническую воспалительную активность и характеризует тяжесть поражения сосудов микроциркулярного русла в паренхиме околоушных слюнных желез.

12. Продемонстрировано при иммунофенотипировании клеточного состава паротидной слюны у пациентов с БШ и СШ преобладание содержания лимфоцитов популяции CD8+, что может иметь важное значение для патогенеза возможного риска развития лимфопролиферативных состояний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диспансерное наблюдение пациентов с установленным диагнозом БШ и СШ должно осуществляться не менее одного раза в год. Оценивается

секреторная активность слюнных желез. Сиалография и биопсия малых слюнных желез производится повторно через 3-5 лет после назначения патогенетического лечения.

2. Пациентам с БШ и СШ, имеющих жалобы на сухость в полости рта и дискомфорт в области слюнных желез, необходимо комплексное обследование по предложенной нами универсальной системой дифференциальной диагностики пациентов с болезнью и синдромом Шегрена.

3. При обследовании пациентов с БШ и СШ сиалографически выявляются изменения близкие к паренхиматозному паротиту, а морфологически наблюдается повышение доли лимфоидного инфильтрата более 50 клеток, являются группой риска и требуют дополнительного наблюдения ревматолога и стоматолога.

4. Для профилактики и коррекции воспалительных заболеваний слизистой полости рта и обострений хронического сиаладенита необходимо проводить анализ микробиоценоза.

5. Для диагностики наличия воспалительного процесса в слюнных железах и его стадии необходимо проводить иммуноферментный анализ на наличие ревматоидного фактора (РФ), антиядерных антител Ro/SS-A и La/SS-B.

6. Комплекс мероприятий стоматологической помощи больным БШ и СШ должен учитывать системность и выраженность поражений зубочелюстной системы и оказываться по индивидуальному плану, составленному совместно с ревматологом с учетом получаемой патогенетической терапии.

7. Комплекс местных лечебных и профилактических мероприятий в стоматологических организациях должен проводиться на фоне и в сочетании с общими лечением, местная патогенетическая терапия при БШ/СШ должна быть направлена на преодоление гипосаливации, улучшение регенерации эпителия слизистой полости рта, укрепление стенок протоков слюнных желез, профилактику и санацию очагов вторичной инфекции.

8. Состояние органов полости рта у больных БШ/СШ требует постоянного стоматологического наблюдения специалиста и высокого уровня диспансеризации.

9. Крайне важно повышать информированность врачей-стоматологов и офтальмологов, отоларингологов, терапевтов и других специалистов о клинических проявлениях и методах диагностики синдрома и болезни Шегрена, а диспансерное наблюдение позволит контролировать течение болезни при БШ/СШ и добиваться раннего клинического выявления патологии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Селифанова, Е. И. Одонтогенная инфекция и дисбактериоз полости рта при синдроме и болезни Шегрена / Е. И. Селифанова // Dental Forum. – 2009. – № 2. – С. 61–65.
2. Севбитов, А. В. Болезнь и синдром Шегрена, возможности диагностики в условиях стоматологической поликлиники / А. В. Севбитов, Е. И. Селифанова, М. В. Симонова, В. В. Платонова // Dental Forum. – 2014. – № 3. – С. 42–44.

3. Козлова М.В. Сиалоэхографические признаки изменений больших слюнных желез у пациентов с синдромом Шегрена / М.В. Козлова, И.С. Репин, М.В. Смысленова, **Е.И. Селифанова** // Российский стоматологический журнал. – 2016. - № 6. – С. 314-319.
4. **Селифанова, Е. И.** Диагностика болезни и синдрома Шегрена в условиях стоматологической поликлиники / Е. И. Селифанова, М. В. Симонова, С. Н. Разумова, В. С. Булгаков // Российский стоматологический журнал. – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 218–221.
5. **Селифанова, Е.И.** Сниженное слюноотделение при синдроме Шегрена. Причины и последствия / Е.И. Селифанова, М.В. Симонова // Sciences of Europe (Praha). – 2016. - № 3-1 (3). – С. 29-31.
6. Разумова, С.Н. Опыт сочетанного лечения хронического апикального периодонтита с применением оперативных методов лечения / С.Н. Разумова, **Е.И. Селифанова**, А.С. Манвелян, М.П.Саулин //Эндодонтия Today – 2017. - № 2. - С. 55-58.
7. Разумова, С.Н. Сравнение степени насыщения фтором эмали зуба после применения различных фторидсодержащих препаратов аналитическим методом / С.Н. Разумова, **Е.И. Селифанова**, А.С. Манвелян, М.П. Саулин // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 5. - С. 20.
8. Бекетова, Т.В. Патология периодонта и системные васкулиты: взгляд сквозь призму междисциплинарных исследований / Т.В. Бекетова, **Е.И. Селифанова** // Научно – практическая ревматология. – 2017. - № 6 (55). – С. 685-689.
9. **Селифанова, Е. И.** Показатели местного иммунитета околоушной слюнной железы у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена / Е. И. Селифанова, Т. Б. Сульtimiнова, С. И. Глухова и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 2. – С. 53–58.
10. **Селифанова, Е.И.** Патологические процессы периодонта и пародонта и их роль при ревматических заболеваниях: перспективное направление междисциплинарных исследований / Е.И. Селифанова, Т.В. Бекетова // Эндодонтия Today. – 2018. - №4. – С. 70-72.
11. Сокол, Е.В. Клинико-лабораторная характеристика Ig G-4 связанного заболевания и алгоритм его диагностики / Е. В. Сокол, В. И. Васильев, С. Г. Пальшина, **Е. И. Селифанова** // Терапевтический архив. – 2019. - №5. – С. 40-48.
12. **Селифанова, Е. И.** Стоматологический статус пациентов с системной склеродермией / Е. И. Селифанова, М.К. Макеева, А.Ю. Туркина, М.С. Есян //Стоматология. – 2019. - №3. - С. 104-108.
13. Макеева, И.М. Исследование микрофлоры полости рта у женщин в пре- и постменопаузе / И.М. Макеева, **Е.И. Селифанова**, И.Г. Маргарян, М.М. Гулуа // Российская стоматология. – 2019. - 2019. – С. 16-18.
14. **Селифанова, Е.И.** Вторичный синдром Шегрена у пациентов с системной склеродермией / Е.И. Селифанова, М.С. Есян // Медицинский алфавит. – 2019. - №23. – С. 37-39.
15. Макеева, И.М. Оценка гигиенического и пародонтального статуса полости рта у пациентов с диагнозом вульгарная пузырчатка в период ремиссии и

- обострения / И.М. Макеева, И.Г. Маргарян, **Е.И. Селифанова**, А.И. Гиреева, Н.П. Теплюк // Медицинский алфавит. – 2019. - №12. – С. 24-26.
16. Маргарян, И.Г. Оценка уровня стоматологической грамотности пациентов с диагнозом «вульгарная пузырчатка» по данным анкетирования / И.Г. Маргарян, **Е.И. Селифанова**, А.И. Гиреева, В.Ю. Бахарева // Российская стоматология. – 2020. - №3. – С. 3-6.
17. Есаян, М.С. Состояние микрофлоры полости рта у пациентов с системной склеродермией / М.С. Есаян, **Е.И. Селифанова**, И.Г. Маргарян, Т.В. Бекетова // Современная ревматология. – 2021. - №5. – С. 39-43.
18. Распространенность эрозий зубов на стоматологическом приеме и рекомендации по излечению / М.К. Макеева, С.В. Мартынова, И.В. Гимиш, **Е.И. Селифанова** и др. // Медицинский алфавит. – 2023. - №12. – С. 18-23.
19. Esayan, M.S. Microflora changes of oral cavity in patients with systemic scleroderma and Sjogren's syndrome / M.S. Esayan, **E. I. Selifanova**, E.G.Margaryan, I.M. Makeeva // The New Armenian Medical Journal. – 2020. - Vol. 14, №4 – P. 4- 9.
20. Evstratenko, V.V. The characteristics of crystallization of mixed saliva in patients using heroin and methadone / V.V.Evstratenko, A.K. Sevbilov, V.K. Platonova, **E.I. Selifanova**, A.E. Dorofeev // Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. – 2018. – Vol. 63, № 4. – P. 223-227.
21. **Selifanova, E.** Novel Proposal of Salivary Lymphocyte Detection and Phenotyping in Patients Affected by Sjogren's Syndrome / E. Selifanova, T. Beketova, G. Spagnuolo, S. Leuci, A. Turkina // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, №2. – P. 521.
22. Патент на изобретение 230725 Российская Федерация, В01L 9/00. Штатив для фотографирования пробирок со слюной при выполнении сиалометрии больших слюнных желез / Вишнева Н.В., **Селифанова Е.И.**, Вopilовский П.Н., Вopilовская А.П., Яременко А.И. - №2024118218, заявл. 27.06.2024, опубл. 18.12.2024, Бюл. №35.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЗ — аутоиммунные заболевания
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АНА — антинуклеарные антитела
 Анти-La — антитела к La/SS-B
 Анти-Ro — антитела к Ro/SS-A
 Анти-ДНК — антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте
 АСТ — аспартатаминотрансфераза
 БШ — болезнь Шегрена
 ИФА — иммуноферментный анализ
 ГКС — глюкокортикоиды
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа
 МСЖ — малые слюнные железы
 ОУСЖ — околоушные слюнные железы
 ПНЧСЖ — поднижнечелюстные слюнные железы
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 РА — ревматоидный артрит

РЗ — ревматические заболевания

РФ — ревматоидный фактор

СЖ — слюнные железы

СЗСТ — смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа)

СКВ — системная красная волчанка

СКК — сухой кератоконъюнктивит

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок

ССД — системная склеродермия

СШ — синдром Шегрена

ЩФ — щелочная фосфатаза

EULAR — European League Against Rheumatism (Европейская противоревматическая лига)

IgA — иммуноглобулин класса А

IgG — иммуноглобулин класса G

IgM — иммуноглобулин класса

MALT-лимфома — лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками