

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Хамзина Гульнара Ринатовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И КОМПЛЕКСНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПУЗЫРЧАТКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**

14.01.14 - стоматология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор
медицинских наук, профессор

Булгакова А. И.

Научный консультант: доктор
медицинских наук, профессор

Хисматуллина З.Р.

Уфа – 2019

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПУЗЫРЧАТКИ.....	9
1.1 Распространенность, этиологические аспекты и клинические проявления пузырчатки	9
1.2 Комплексная терапия пузырчатки.....	14
1.3 Изменения качества жизни пациентов при стоматологических заболеваниях	17
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	21
2.1 Общая характеристика исследования.....	21
2.1.1 Клинические методы исследования	22
2.1.2 Клинико-социологические методы исследования	26
2.2 Лабораторные методы исследования	27
2.3 Гистоморфологические методы исследования.....	29
2.4 Иммунологические методы исследования.....	31
2.5 Статистические методы исследования.....	32
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	34
3.1 Результаты ретроспективного анализа заболеваемостью пузырчаткой с 2012 по 2016 гг. ...	34
3.2 Результаты общих клинических проявлений и лабораторных исследований у больных пузырчаткой.....	37
3.3 Клинико-иммунологическая характеристика слизистой полости рта у больных с пузырчаткой.....	45
3.4 Результаты исследования качества жизни у пациентов с пузырчаткой.....	52
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПУЗЫРЧАТКИ.....	56
4.1 Клинические результаты комплексного лечения.....	56
4.1.2 Результаты иммунологического исследования у пациентов с пузырчаткой.....	61
4.2 Исследование качества жизни больных пузырчаткой после проведенного комплексного лечения	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
ВЫВОДЫ.....	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Диагностика, лечение и профилактические мероприятия при заболеваниях СОР остаются сложными вопросами в стоматологии (Романенко И.Г., Дударь Д.В., 2012; Мандра Ю.В., Жегалина Н.М., Береснева О.Ю., 2015, Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., 2016). Аспекты ранней диагностики, лечения, профилактики, а также изменения качества жизни у пациентов с пузырчаткой остаются актуальными по причине малой распространенности и недостаточной изученности патогенеза данного заболевания (Чеботарев В.В. и соавт., 2014; Булгакова А.И., Хисматуллина З.Р., Габидуллина Г.Ф., 2016). По данным отечественных и зарубежных специалистов пузырчатка занимает 0,15% от всех дерматозов и проявляется в двух основных формах – вульгарной и листовидной (Успенская О.А., 2017; В.В. Чеботарев и соавт., 2014; Giannetti L., Generali L., Bertoldi C., 2018). В РФ вульгарная пузырчатка составляет 85% всех случаев пузырчатки. Этиология и патогенез данного заболевания носит аутоиммунный характер. В развитии патологического процесса пузырчатки лежит присутствие циркулирующих антител к антигенам эпидермиса в крови и наличие аутоантител группы IgG, вызывающим нарушение строения и функций десмосом (Махнева Н.В., Теплюк Н.П., 2017). В 90% случаев пузырчатка проявляет себя впервые в слизистой оболочке рта и на красной кайме губ, долгое время это может быть единственным признаком пузырчатки.

Субъективные проявления, невозможность полноценно питаться, невозможность проявлять улыбку, негативно отражается на эмоциях пациентов и в последующем приводят к отрицательным изменениям в психике, приводя к комплексу неудовлетворенности при различных заболеваниях слизистых оболочек рта (СОР), в том числе при пузырчатке (Гилева О.С., 2015; Салеев Р.А., 2014; Булгакова А.И., Дюмеев Р.М., 2015).

С помощью оценки критериев качества жизни пациентов со стоматологической заболеваемостью возникла новая возможность более точно оценить нарушения стоматологического здоровья пациентов с многообразной стоматологической патологией и определить наиболее верный метод лечения, а также выявить его предполагаемые результаты лечения (Булгакова А.И., Исламова Д.М., Дюмеев Р.М., 2013). В литературе практически отсутствуют данные стоматологические критерии качества жизни у пациентов с пузырчаткой.

В связи с этим **целью настоящей работы** явилось повышение эффективности диагностики и комплексного лечения у пациентов с пузырчаткой СОР и повышение их качества жизни.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ заболеваемости различных форм пузырчатки в Республике Башкортостан за 5 лет.
2. Изучить и выявить топографические зоны локализаций клинических проявлений пузырчатки.
3. Оценить структуру стоматологического статуса и местный гуморальный иммунитет у больных с пузырчаткой.
4. Оценить стоматологические показатели качества жизни у пациентов с пузырчаткой и определить возможность использования их для оценки результатов комплексного лечения.
5. Усовершенствовать алгоритм диагностики и комплексных лечебно-гигиенических мероприятий у пациентов с пузырчаткой.

Научная новизна исследования. Впервые проведен анализ заболеваемости пузырчаткой в Республике Башкортостан и определено соотношение проявлений вульгарной, вегетирующей, себорейной (эритематозной) и листовидной форм данного заболевания.

Выявлены топографические зоны проявления пузырчатки, а также изучены объективные и субъективные признаки до и после лечения у пациентов с пузырчаткой. Впервые на основании комплексных клинических исследований детально изучена характеристика стоматологического статуса и местного гуморального иммунитета у пациентов с пузырчаткой.

Впервые доказана возможность прогнозирования характера течения аутоиммунной акантолитической пузырчатки у больных с изолированной формой пузырчатки полости рта.

В результате использования специализированного валидированного опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» OHIP-14-RU впервые продемонстрировано ухудшение стоматологических критериев качества жизни у пациентов с пузырчаткой.

Разработаны и внедрены диагностические и лечебно-гигиенические мероприятия в полости рта. Доказана и эффективность комплексного лечения у больных с пузырчаткой для повышения стоматологических показателей качества жизни

Практическая значимость результатов исследования. Результаты проведенных исследований указывают на различную частоту топографической выявляемости пузырчатки в полости рта (в область зева 24%, слизистая оболочка щек 68%, мягкое небо 32%, твердое небо 24%, язык 48%), что необходимо учитывать для усовершенствования алгоритма диагностики пузырчатки на стоматологическом приеме. Проведенные исследования стоматологических критериев качества жизни позволяют улучшить диагностику пациентов с пузырчаткой. В работе врача-стоматолога наиболее эффективно использование специализированного стоматологического опросника качества жизни OHIP-14-RU для достижения более эффективного комплексного лечения пациентов с пузырчаткой и достижения принципа индивидуального подхода к пациенту.

Клинико-иммунологическая характеристика состояния полости рта у пациентов с пузырчаткой установила возможность использования разработанного алгоритма лечебно-гигиенических мероприятий, для повышения эффективности лечения. Для поддержания уровня гигиены слизистой оболочки рта рекомендован гигиенический комплекс: натуральная зубная паста R.O.C.S. Bionica оказывающая противовоспалительное действие, подавляющая активность широкого спектра микроорганизмов и кровоточивость десен в сочетании с ополаскивателем «Мексидол Дент» уменьшающим воспаление тканей и активизирующим энергетические процессы на клеточном уровне.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Установлены диагностические критерии проявления пузырчатки в слизистой оболочке рта - топографические зоны поражений - области зева 24%, слизистой оболочки щек 68%, мягкого неба 32%, твердого неба 24%, языка 48%; субъективные признаки (галитоз –75%, изменение вкусовых ощущений–63%, выраженный болевой синдром при разговоре–61%, выраженный болевой синдром при приеме пищи–60%) и объективные признаки (обильное слюноотделение – 71%, нарушение рельефа языка–71%, изменение цвета и размеров эрозии–73%).

2. Определены наихудшие стоматологические показатели качества жизни по ОНП-14-RU: «Ограничение функции» - 4,1 балла; «Физический дискомфорт» - 3,8; «Психологический дискомфорт» - 3,8 балла; «Психологические расстройства» - 4,0 балла.

3. Реализация лечебно-гигиенического алгоритма при лечении пациентов с пузырчаткой с применением разработанного алгоритма

позволила улучшить клинико-иммунологический статус слизистой оболочки рта, а также улучшить качество стоматологического здоровья.

Личный вклад диссертанта в выполнение исследования.

Диссертант проводил клинико-социологическое исследование у пациентов с пузырчаткой на базе кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПОФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Автор самостоятельно проводил стоматологическое обследование и комплексные лечебно-гигиенические мероприятия полости рта у пациентов с пузырчаткой, самостоятельно анализировал результаты исследований с учетом статистической обработки.

Внедрение результатов исследования в практику. Работа выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России на кафедрах пропедевтики стоматологических заболеваний (зав. каф. д.м.н., проф. Булгакова А.И.), дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО (зав. каф., д.м.н., проф. Хисматуллина З.Р.) ФГБОУ ВПО БГМУ (ректор, член-корр. РАН., д.м.н., проф. Павлов В.Н.). Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр пропедевтики стоматологических заболеваний, дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, в практику лечебной работы АУЗ «Республиканская стоматологическая поликлиника» (глав. врач, к.м.н. Дюмеев Р.М.), МБУЗ «Стоматологическая поликлиника №4» (глав.врач, к.м.н. Зубаирова Г.Ш.), ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника №9» , стоматологической профессорской клиники «САНОДЕНТ» (директор, к.м.н. Валеев И.В.), стоматологической клиники «WaitStar» (директор, к.м.н. Солдатова Е.С.) г.Уфы.

Апробация работы и публикации

Основные положения работы доложены на: заседаниях кафедр пропедевтики стоматологических заболеваний и дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа, 2017-2018); на секции РБ пародонтологов Российской пародонтологической ассоциации (2016-2017), Международной научно-практической конференции «Стоматология 21 века», «Безопасная стоматология» (Санкт-Петербург, 2018); Международный конгресс «Стоматология Большого Урала-2018» (Екатеринбург, 2018); на заседании Проблемной комиссии по Стоматологии и межкафедральном заседании ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №от 18.12.2018.) (Уфа, 2018).

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, из них 6 в ведущих научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией; получены приоритетные справки на 2 патента: «Способ прогнозирования характера течения акантолитической пузырьчатки у больных с изолированной формой пузырьчатки полости рта» и «Способ оценки эффективности лечения акантолитической пузырьчатки у больных с изолированной формой пузырьчатки полости рта».

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена рукописью на русском языке объемом 138 машинописных страниц и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 207 источников, в том числе 121 отечественных и 86 зарубежных авторов, приложения. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 10 таблицами.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПУЗЫРЧАТКИ

1.1 Распространенность, этиологические аспекты и клинические проявления пузырчатки

Истинная акантолитическая пузырьчатка – это разновидность буллезного дерматоза, приводящая к летальному исходу в отсутствии своевременной и адекватной терапии. Заболевание пузырьчатка проявляется образованием пузырей и эрозий на неизмененных поверхностях слизистых оболочках и/или коже, гистологически - интраэпидермальными пузырями, обусловленными акантолизом [27, 96,29,122, 142, 190, 39, 144]. В Российской Федерации в 2015 году заболеваемость пузырьчаткой составила - 1.9 случаев на 100000 населения, а распространенность - 4,8 случаев на 100000 взрослого населения. По результатам исследований заболеваемость в разных странах варьирует на 100 000 населения - в Финляндии составляет 0,08, во Франции — 0,17, в Болгарии — 0,47, в Греции — 0,93 случая [196, 205]. В Израиле заболеваемость пузырьчаткой достигает 1,62, что выше, чем в Европе [136]. В Тегеране заболеваемость составляет 1,6, в Иране в целом — 1, в Тайланде 0,9 случаев [130,150, 170, 174, 187, 189, 204]. Наиболее тяжелое течение отмечается в возрасте от 30 до 45 лет [186]. Соотношение мужчины – женщины чаще составляет 1:1, у других авторов -1:2 [33, 45, 145, 146].

До сих пор нет единого мнения, относительно этиологии пузырьчатки. В настоящее время признана ведущей роль патологического процесса - акантолиза, развивающихся в ответ на различные провоцирующие факторы (нарушение обменных процессов, длительный прием лекарственных препаратов, наследственность, аллергические реакции) [13, 18, 26, 171, 172]. В литературе описаны примеры пузырьчатки, спровоцированной вирусами (вирус герпеса, вирус Коксаки) [17, 47, 80, 123, 128, 153, 158, 182]. Существует мнение, что этиология пемфигуса связана с развитием другой сопутствующей аутоиммунной патологии [34, 54, 60, 61, 70, 74, 91, 93, 103,

124, 127]. Некоторыми учеными рассматривается генетическая предрасположенность к данной патологии [59, 165].

Выделяют клинические формы пузырчатки: листовидная (эксфолиативная), эритематозная, вульгарную и вегетирующую [15,102, 137, 157, 203], другие же относят вегетирующую форму к варианту вульгарной пузырчатки, а эритематозную редкой разновидностью листовидной [14, 16,193]. Клинические проявления на коже и полости рта различаются в зависимости от формы [6, 7, 10, 95].

Вульгарная форма пузырчатки является самой распространенной. Чаще заболевают в возрасте 50 – 60 лет, но отмечены случаи заболевания у детей и у молодых людей от 18 до 25 лет [25,30, 46, 115, 132, 180, 183, 184]. Первичный очаг поражения при вульгарной пузырчатке (ВП) представляет собой пузырь, который быстро лопается и образуется эрозивная поверхность. Вульгарная пузырчатка в 70-83% случаев первые очаги поражения появляются на слизистых оболочках рта (СОР) и ротоглотки, твердого и мягкого неба, слизистая оболочка щек, ретромолярная область [32, 45, 46, 51, 185, 195, 201]. Появляются боли при глотании, жевании, разговоре. Характерна гиперсаливация [43, 54, 29, 64]. Описаны случаи присутствия специфического запаха из полости рта больных ВП – его можно определить как сладковатый запах "вареного картофеля" [75, 76]. Вульгарная пузырчатка поражает не только слизистую оболочку рта, но и слизистых оболочек других органов (глотка, гортань, пищевод, конъюнктива, шейка матки) [153, 193]. Впоследствии, а в некоторых случаях и одновременно заболевание поражает кожу, с определенным предпочтением туловища, в местах повышенного трения (подмышечная область, области под молочными железами, паховая область, сгибы конечностей) и волосистой части головы, однако может поражаться любой участок [163, 199]. Описаны случаи поражения ногтевой пластины. Пузыри могут возникать в околоногтевом пространстве и вызывать дистрофию матрикса [83, 84, 85]. Зуд и боль

проявляются в разной степени, а в тяжелых случаях заболевание переходит в генерализованную форму. ВП может осложниться присоединением кандидозной инфекции, в результате чего поверхность эрозий покрывается характерным белым налетом, что маскирует картину пузырчатки и ведет к неправильной диагностике [63, 83, 84, 88, 101, 175]. При присоединении бактериальной инфекции клиническая картина также видоизменяется, остатки покрывок пузырей могут иметь белесый или серый цвет [36, 49, 153, 86].

Прогноз всегда серьезный, с возможным фатальным исходом в течение 1-3 лет вследствие неконтролируемой потери жидкости и белка или оппортунистической инфекции. В настоящее время смертность от вульгарной пузырчатки снизилась благодаря применению кортикостероидов [96, 115, 116].

Вегетирующая пузырчатка это редкий вариант ВП, клинически характеризующаяся бородавчатыми бляшками, возникающими преимущественно в кожных складках. На месте вскрывшихся пузырей появляются склонные к периферическому росту эрозии, на поверхности которых развиваются сочные мелкие вегетации. В результате слияния эрозий образуются бляшки и при длительном течении экссудат ссыхается в толстые корки, покрытые бородавчатыми наслоениями. Заболевание не склонно к генерализации [15, 199]. Выделяют два варианта клинического течения - тип Нойманна и тип Аллопо. Вегетирующая пузырчатка по типу Нойманна напоминает вульгарную пузырчатку с эрозиями и редкими целостными пузырями на лице, волосистой части головы, туловище, кожных складках и слизистых поверхностях. Первичные очаги заболевания по типу Аллопо представляют собой пустулы, а не пузыри. Вегетации в полости рта редкие, но иногда возникает «складчатость» языка, что типично для этого состояния. Заболевание по типу Аллопо протекает доброкачественно

и лучше реагирует на лечение, чем тип Нойманна, клиническое течение которого больше похоже на вульгарную пузырчатку [16, 2, 193, 199] .

Листовидная пузырчатка (ЛП) в начале заболевания высыпания неспецифичны и напоминают различные дерматозы – себорейный дерматит, экзему и т.д. Различают sporadicкую и эндемичную ЛП. Sporadicкая может возникать в любой период жизни, но чаще в среднем возрасте. ЛП в типичных случаях поражает себорейные участки лица, волосистой части головы, верхней части спины и груди. Пузыри появляются в эпидермисе на высоком уровне, поэтому они очень хрупкие и редко остаются нетронутыми. Для ЛП характерно повторное образование пузырей под корками на месте прежних эрозий. При локализованной форме очаги на лице часто напоминают очаги красной волчанки [100, 190]. При генерализации состояние больного резко ухудшается, повышается температура, присоединяется вторичная инфекция, развивается кахексия. На туловище типичны круглые эрозии диаметром до 2 см, которые покрываются корками и заживают, не образуя рубца, хотя типична поствоспалительная депигментация. В некоторых очагах присутствует гиперкератоз [50]. Изъязвление слизистых встречается редко [114, 148].

Эритематозная пузырчатка более редкая разновидность ЛП, которая имеет некоторое клиническое и иммунологическое сходство с красной волчанкой и себорейным дерматитом. Сведения относительно диагностических критериев достаточно противоречивы [52, 53, 55, 58, 71, 203]. Сенир и Ашер впервые описали это состояние на основании напоминающей волчанку клинической картины высыпаний в центре лица. Позднее были описаны пациенты со сходной клинической картиной и иммунологическими признаками красной волчанки, и эта разновидность в настоящее время называется эритематозной пузырчаткой [100, 193]. Локализованная форма может существовать ограниченно на лице длительное время и лишь позже распространяться на кожу туловища. При насильственном отторжении корок на их внутренней поверхности заметны

фолликулярные шипики, сходные с таковыми при красной волчанке. У пациентов присутствуют, как правило, лишь субклинические признаки волчанки (положительные титры антинуклеарных антител (АНА)). У некоторых больных ухудшение наступает под воздействием солнца. Эритематозная пузырьчатка считается более доброкачественным заболеванием, чем вульгарная или листовидная пузырьчатка, имеет более высокую степень ремиссии и хороший прогноз [33, 39, 69].

Обследование пациентов с пузырьчаткой основывается на клинических и лабораторных данных. Характерны: 1) положительный симптом Никольского; 2) симптом Асбо-Хансена (при надавливании на пузырь площадь его увеличивается. Для более точной диагностики проводят лабораторное исследование: 1) цитодиагностика-изучение мазков-отпечатков, на выявления акантолитических клеток - метод Тцанка, 2) непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ), 3) иммунофлюоресцентное исследование, направленное на обнаружение методом прямой флюоресценции фиксированного IgG в межклеточном веществе эпителия [76, 116, 138, 159, 168, 206]. Этот метод является наиболее эффективный в диагностике пузырьчатки, который дает возможность различать ее от различных схожих дерматозов [40, 68, 160, 169, 194].

Как правило, пациент с первичными проявлениями на СОР, лечится у врача стоматолога по поводу различных форм стоматита, гингивита, многоформная экссудативная эритема и других патологий [14, 48, 66,80, 107, 129, 140, 141, 173].Безуспешность местной терапии или присоединение проявлений пузырьчатки со стороны других органов, ведет к необходимости консультации специалистов-дерматологов [149, 139, 188, 191].

Таким образом, в этиологии, патогенезе, ранней диагностике пузырьчатки имеются аспекты, по которым нужно проводить дополнительные исследования для более высокой эффективности лечения больных с пузырьчаткой [73, 90, 143, 192, 200]. Несмотря на редкость заболевания,

врачи-стоматологи должны проявлять настороженность относительно пузырчатки, так как они чаще первыми сталкиваются с проявлениями этого злокачественного заболевания [31, 72, 75, 112, 151].

1.2 Комплексная терапия пузырчатки

Общая терапия больных П, учитывая патогенетические звенья данного заболевания, сводится к назначению глюкокортикостероидных препаратов такие как преднизолон [42] в комбинации с цитостатиками (метотрексат и др.) и иммунодепрессантами (циклоsporин и др.) [35, 57, 152].

В лечении пузырчатки на первом этапе проводится лечение максимальными дозами системных ГКС (80 – 100мг в сутки, но не менее 1мг на кг массы тела больного) в течение 3 недель [81].

Следующий этап терапии разделен на 7 ступеней снижения дозы с 65мг до 20мг в сутки. На третьем этапе доза системных ГКС снижается начиная с 20мг в сутки [81, 87, 119, 154].

Дополнительно для улучшения лечебного эффекта и удлинения периода ремиссии ВП в схему включают факторы детоксикации в виде внутривенного плазмафереза [91, 98, 120, 156].

В слизистой оболочке рта поражения обрабатывают растворами анилиновых красителей [51, 78, 120, 161, 164].

Риск недостаточности питания всегда присутствует у больных с острым и обострением хронических заболеваний слизистой оболочки рта (СОР), в том числе и при пузырчатке. Не полноценное питание возникает вследствие резко выраженных болевых ощущений при приеме пищи. При этом происходит замедление процессов выздоровления, увеличиваются сроки заживления эрозивных и язвенных поверхностей СОР. Клиническими

проявлениями недостаточности питания являются дисфункции иммунной системы, проявляющиеся в присоединении вторичной инфекции, плохое заживление ран [114]. Недостаточность питания приводят к замедлению заживления эрозивных поражений, увеличению времени пребывания в болезни. Даже при проведении рациональной терапии время эпителизации десквамированных поверхностей растягивается до больших сроков и весь этот период пациенты находятся на «голодном» пайке. Патологические изменения охватывают и органы желудочно-кишечного тракта, особенно толстый кишечник, в котором накапливаются бактерии и токсины, что неблагоприятно действует на весь организм в целом [152].

Данные проблемы можно решить, зачастую даже избежать с помощью проведения оценки нутритивного статуса и применения высококачественных продуктов медицинского питания. При выборе энтеральных продуктов следует учитывать метаболические потребности, состояние или статус пациента, предшествующие состояния, функционирование желудочно-кишечного тракта, содержание в продукте питания пребиотиков (растворимые пищевые волокна, ферментируемые нормальной микрофлорой – короткоцепочечные жирные кислоты (SKFAs-КЦЖК)). КЦЖК снижает pH в толстом кишечнике, являются субстратом для клеток толстого кишечника, поддерживая целостность и функционирование желудочно-кишечного тракта, препятствуя транслокации патогенных бактерий кишечника. Большинству пациентов подходит стандартная формула на основе цельного белка, хорошие вкусовые качества энтерального продукта поддерживают его прием пациентами [120].

Таким образом неполноценное питание возникает вследствие резко выраженных болевых ощущений при приеме пищи. При этом происходит замедление процессов выздоровления, увеличиваются сроки заживления эрозивных и язвенных поверхностей СОР.

Эншур 2 (Abbott) представляет полноценное сбалансированное медицинское питание, созданное на основе научных разработок и клинических исследований, обеспечивает оптимальное поступление питательных веществ и улучшает нутритивный статус, способствуя восстановлению организма и выздоровлению [57].

Эншур 2 содержит большое количество калорий, белка, 14 витаминов и 14 минералов, антиоксиданты, а также пищевые волокна в виде натуральных пребиотиков, способствующих регуляции процесса пищеварения и поддержанию иммунитета.

Эншур 2 показан для энтерального питания пациентов с нарушением питания, обеспечивает особые потребности пациентов в период реконвалесценции, является оптимальной поддержкой процессов регенерации.

Лечение проявлений ВП на СОР представляет большой сложностью, в связи, с чем специалисты стоматологического профиля работают над совершенствованием методов лечения. Так в литературе описаны случаи успешного лечения проявлений ВП в полости рта и на красной кайме губ специально разработанной комбинированной поликомпонентной адгезивной пастой, обладающей обезболивающим, противовоспалительным и кератопластическим действиями [104, 162].

Таким образом, в этиологии и патогенезе, а соответственно и комплексной терапии пузырчатки имеются аспекты, по которым необходимо проводить мультикомплексные дополнительные исследования для повышения эффективности лечения и качества жизни данной категории больных [56, 62, 68, 167]. Несмотря на редкость заболевания, врач-стоматологи должны проявлять настороженность относительно ВП, так как чаще первыми сталкиваются с проявлениями этого злокачественного заболевания. Ранняя диагностика и вовремя начатое лечение пемфигуса

способствуют более благоприятному течению заболевания и длительной, стойкой ремиссии [121, 171].

1.3 Изменения качества жизни пациентов при стоматологических заболеваниях

Качество жизни в медицине – категория, которая включает в себя различные стороны жизни человека: общее удовлетворение жизни, в том числе здоровьем, работой, занятостью, персональной безопасностью, образованием. Наука об исследовании качества жизни связанного со здоровьем, не только заняла определенную ступень в современной медицине, но и продолжает прогрессивно развиваться. Его составляющими являются: психологическое благополучие, физическое благополучие, духовное благополучие [8, 12, 28, 41, 77, 79, 89, 106, 155].

Динамический анализ показателей КЖ должен максимально использоваться для оценки результативности лечения пациентов с различной патологией [38, 44].

Главными рычагами качества жизни являются «профили» для оценки по профилю каждого из отдельных компонентов КЖ и «анкеты» (для комплексной оценки качества жизни). Специализированные анкеты отражают вопросы, важные для конкретной нозологии [28, 79, 84, 121].

По мнению большинства зарубежных стоматологов, ОНIP является максимально полным и информативным инструментом изучения КЖ но наличие 49 пунктов в опроснике значительно усложняет и продлевает процедуру заполнения и анализа материала. Поэтому в 1997 году Slade G. Модифицировал ОНIP-49 в ОНIP-14S (сокращенный вариант), который впоследствии стал широко использоваться в работах современного периода стоматологии [19, 20, 99, 177, 171, 207].

В отечественных исследованиях наиболее часто встречается индекс ОНПР-14 – русскоязычная версия, валидированная Смирнягиной В.В. [37].

По итогам исследования было выявлено, что при заболеваниях пародонта основное снижение показателей КЖ происходит за счет влияния параметров физической боли, психологической и социальной нетрудоспособности. После проведенного лечения показатели КЖ достоверно улучшались по всем показателям, что указывало на значимость стоматологических показателей КЖ для динамической оценки эффективности лечения.

Влияние отсутствия зубов на показатели КЖ было изучено Allen (2006), Awad (2000). В рандомизированных исследованиях при изучении влияния утраты зубов на КЖ пациентов с адентией в процессе протезирования с использованием имплантатов было показано, что пациенты с низкими показателями, вследствие отсутствия зубов, фиксировали улучшение всех показателей КЖ после лечения в отличие от тех, кому было проведено съемное протезирование [9, 41, 121, 178].

Проводились исследования влияния заболеваний СОР на состояние КЖ пациентов [105]. На основе валидизированной русскоязычной версии ОНПР-49-RU доказано влияние на КЖ язвенно-некротических поражений СОПР и красной каймы губ.

В детской практике Ferreira (2004) показал влияние кариеса на социальный параметр КЖ.

Одним из наиболее важным научным исследованием российских исследованиях изучение влияния стоматологической патологии на КЖ ВИЧ-инфицированных пациентов [105]. Доказана эффективность проводимого лечения повышением показателей КЖ.

Проведенный анализ литературы по таким приоритетным направлениям, как общемедицинские и стоматологические аспекты некариозных поражений твердых тканей зубов; изменения качества жизни при данном заболевании; принципы современного лечения; влияние проводимого лечения на стоматологические показатели КЖ, создал предпосылки для проводимого исследования.

Влияние вторичной адентии на показатели КЖ было изучено Allen (2006), Awad (2000). В рандомизированных исследованиях при изучении влияния утраты зубов на КЖ пациентов в процессе протезирования с использованием имплантатов было показано, что пациенты с низкими показателями, вследствие отсутствия зубов, фиксировали улучшение всех показателей КЖ после лечения в отличие от тех, кому было проведено съемное протезирование [28, 81, 94, 118, 147, 179].

Лечения с применением дентальных имплантов на качество жизни больных с отсутствием зубов в различных сегментах изучал Подгорный Р.В. (2010). Структурно-функциональные и эстетические нарушения челюстно-лицевой области у пациентов с протяженными дефектами зубных рядов имели низкий уровень КЖ по интегральному показателю и его пошкаловых значений, которые отражают ограничение функциональных возможностей, появления психологического и физического дискомфорта, боли и физических нарушений. Достоверно выявлено более значимое снижение качества жизни у женщин и лиц, с высоким образовательным уровнем [99, 110, 197].

Гилева О.С. и соавт. (2011) провели исследования влияния заболеваний СОПР на состояние КЖ пациентов. Исследование валидизированной русскоязычной версии ОНП-49-RU доказало влияние на КЖ язвенно-некротических поражений СОПР и красной каймы губ [105]. В работе изложено, что осложненные формы красного плоского лишая сопровождаются достоверно более выраженным снижением качества жизни по интегральному показателю. К более значимой утрате стоматологических

показателей КЖ ведет наличие воспалительного процесс десны и КПЛ [81, 94, 118, 147, 148]. Своевременная диагностика и лечение эрозивно–язвенных заболеваний является одним из главных условий улучшения качества жизни пациентов. В то же время новые исследования и разработки в области улучшения качества жизни пациентов при эрозивно-язвенных заболеваниях позволяют повысить уровень лечения таких пациентов [44, 99, 197, 202].

На сегодняшний день оценка пациентом своего состояния, воспринимается наряду с традиционными критериями определения результатов лечения: физическими, лабораторными и инструментальными исследованиями. Традиционные методы не способны охватить всех критериев определенного заболевания, и возникает не возможность оценить состояние пациента. На сегодняшний день исследование КЖ интенсивно проводится практически во всех направлениях медицины: онкологии, кардиологии, гастроэнтерологии, урологии и других [20, 41].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Мы провели двухэтапное исследование 216 пациента с пузырчаткой в возрасте от 18 до 69 лет. На первом этапе в соответствии поставленной целью у пациентов с пузырчаткой – нами было проведен и изучен ретроспективный анализ 120 историй болезни, 51 из них первичных пациентов и 69 повторных за период с 2012 по 2016г. На базе Республиканского кожно-венерологического диспансере и городском кожно-венерологического диспансера г.Уфы. Изучили данные выявления жалоб, сбор анамнеза заболевания и анамнеза жизни, а также изучили дополнительные методы обследования- общий анализ крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи, анализы мазков-отпечатков клеток Тцанка. Пациенты с пузырчаткой были поделены на 5 групп: первая от 18 до 29 лет, вторая от 30 до 39 лет, третья от 40 до 49лет, четвертая от 50 до 59 лет, пятая от 60 до 69 лет с учетом гендерных признаков.

На втором этапе в обследовании приняли участие 61 (средний возраст $50,1 \pm 3,7$) человек с пузырчаткой, 27 из них были первичными и 34 повторными, которое получили общее лечение по стандартной схеме в стационаре.

В зависимости от проводимого нами местного лечения обследуемые пациенты (61 человек) были разделены на две группы:

- 1) Группа сравнения (29 пациента), получавшие традиционное местное лечение по поводу пузырчатки в СОР
- 2) Основная группа (32 пациента), было предложен усовершенствованный алгоритм местных лечебно-профилактических мероприятий в СОР

Критериями включения пациентов в группы проведенного лечения явились: согласие пациента на участие в проведении исследования (информационное согласие пациента), возраст пациентов 50-60 лет и более, заболевание ЖКТ и ССС вне рецидивов.

2.1.1 Клинические методы исследования

Всем (61 пациент) было проведено комплексное обследование. При сборе анамнеза у пациентов с пузырчаткой обращали внимание на длительность основного и сопутствующего заболеваний, провоцирующие факторы (сезонность, прием раздражающей пищи, нервно-психическое напряжение (стресс)). Выявляли наличие сопутствующих заболеваний. Выясняли о приеме пациентами медикаментозных препаратов. Собирали аллергологический анамнез. При комплексном стоматологическом обследовании пациентов использовались стандартные схемы на основе рекомендаций ВОЗ (1985). Пациентам с пузырчаткой рассчитывались индексы КПУ, ИГР – У(ОHI-S) по Green J.C., Vermillion J.K. (1964), РМА, SPITN.

Клиническое обследование пациентов включало выявление жалоб, внешний осмотр, оценку состояния преддверия рта и слизистой оболочки рта, зубов, пародонта, наличие или отсутствие зубных протезов. При обследовании слизистой оболочки рта отмечали форму и цвет, наличие патологических очагов и их топографию. Отмечали СОР полости рта вокруг очага (измененная или не измененная). Особое внимание при осмотре полости рта обращали на наличие местных травматических факторов, таких как острые края зубов, пломб, некачественно изготовленных коронок и протезов, дефекты зубного ряда. Обращали внимание на субъективные (жжение языка, изменение вкусовых ощущений, запах изо рта) и на объективные признаки (изменение цвета, степени увлажненности слизистой

оболочки рта, нарушение рельефа языка, появление налета, трещин, заеды углов рта и губ (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Клинический стоматологический осмотр пациента с пузырчаткой.

Для оценки стоматологического статуса использовали показатели распространенности и интенсивности поражения кариесом. Интенсивность поражения кариесом определяли с помощью КПУ. Для оценки тяжести гингивита использовали папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс РМА. Для оценки и распространенности и интенсивности заболеваний пародонта у пациентов с пузырчаткой использовали индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта – СРІТN.

Суммарное выражение (КПУ) К-кариес, П-число постоянных пломб, У-число удаленных зубов – эти данные предоставляли информацию о том, с какой интенсивностью развивается кариес у пациентов с пузырчаткой.

Для определения ОНІ – S исследовали щечную поверхность 16 и 26 зубов, губную поверхность 11 и 31 зубов, язычную поверхность 36 и 46 зубов, перемещая кончик зонда от режущего края в направлении десны.

Отсутствие зубного налета обозначали как 0, зубной налет до 1/3 поверхности зуба – 1, зубной налет от 1/3 до 2/3 – 2, зубной налет покрывает более 2/3 поверхности эмали – 3. Затем определили зубной камень по такому же принципу.

Для расчета использовали формулу:

$$\text{ОНІ – S} = \sum (\text{ЗН}/n + \sum (\text{ЗК}/n))$$

Где n – количество зубов, ЗН – зубной налет, ЗК – зубной камень.

Значение показателей индекса: 0,0-0,6 – хорошая гигиена полости рта; 0,7-1,6-удовлетворительная гигиена полости рта; 1,7-2,5-неудовлетворительная гигиена полости рта; 2,6 – 3,0 – плохая гигиена полости рта.

Оценку индекса РМА проводили по следующим кодам и критериям: 0-отсутствие воспаления, 1- воспаление только десневого сосочка, 2 – воспаление маргинальной десны (М), 3 – воспаление альвеолярной десны (А).

Индекс РМА рассчитывали по формуле:

$$\text{РМА} = \text{сумма баллов} / 3 \text{ число зубов} \times 100\%.$$

Оценивали критерии индекса РМА: 30% и менее – легкая степень тяжести гингивита, 31-60% - средняя степень тяжести, 61% и выше – тяжелая степень.

Для определения индекса СРІТN зубной ряд условно делили на 6 частей (сектантов) 17/14, 13/23, 24/27, 34/37, 43/33, 47/44.

При кровоточивости выставлялся - код1; при наличии зубного камня и другие факторы задерживающий налет (нависающие края пломб и др.) - код2; при патологическом кармане 4-5мм-код3; при патологический карман 6мм и выше-код4; когда в сектанте присутствует только один зуб или нет ни одного зуба-код X.

Для оценки результатов использовали следующие показатели:

код 0 (здоров);

код 1 (данным пациентам необходимо улучшить гигиеническое состояние полости рта;

код 2 (указывало на необходимость проведения профессиональной гигиены и устранения факторов, способствующих задержанию налета);

код 3 (указывало на необходимость гигиены полости рта и кюретажа).

Проводили дифференциальную диагностику с эрозивными формами лейкоплакии, эрозивной формой красным плоским лишаем, хроническим рецидивирующим герпесом, травматические поражения слизистой оболочки рта (визуально, люминесцентная диагностика, лабораторные анализы).

Использовали три варианта методики определения симптома Никольского:

1) Захватывали пинцетом покрывку пузыря слой эпителия у края эрозии и тянули при этом происходило расслоение эпителия на видимо здоровой ткани.

2) Потирали неизмененную на вид СОР между очагами поражения, что приводило к образованию пузыря или эрозии.

3) Потирали участки, расположенные далеко от очага поражения происходило сдвигание верхних слоев эпителия.

Проводили люминесцентную диагностику. Для этого нами был использован осветитель для люминесцентной диагностики дерматологический ОЛДД-01 (лампа Вуда). Принцип действия заключается в возникновении свечения очагов поражения под воздействием длинноволнового УФ излучения диапазона 320-400 нм. Работа осветителем проводилась в затемненном помещении. Исследуемую поверхность освещали на расстоянии 25-30см., при этом фиксировали границы и характер свечения у каждого пациента. Согласно характеру свечения дифференцировались виды поражений.

2.1.2 Клинико-социологические методы исследования

Для проведения клинико-социологического исследования нами был использован опросник «Профиль влияния стоматологического здоровья ОНП-14». Данный индекс - объективное средство измерения, оценивающее стоматологическое здоровье в терминах его влияния на качество жизни.

Мы исследовали влияние пузырчатки на качество жизни до лечения и оценивали эффективность проводимого лечения после проведенного лечения. Испытуемым было предложено заполнить анкету опросника 2 раза – до проводимого лечения, через 1 месяц после проведенного лечения.

Опросник OralHealthImpactProfile «Профиль влияния стоматологического здоровья ОНIP-14» состоит из 14 вопросов и включает 7 основных шкал, оценивающих наиболее существенные стоматологические параметры измерения качества жизни: ограничение функции (ОФ), физический дискомфорт (ФД-Б), психологический дискомфорт (ПД), физические нарушения (ФН), психологические расстройства (ПР), социальные ограничения (СО), ущерб (У). Ответы на вопросы построены по типу Ликертовской шкалы, ранжированы по 5 баллов соответственно ответам: «никогда» - 0 баллов, «крайне редко» - 1 балл, «часто» - 2 балла, «очень часто» - 3 балла, «постоянно» - 4 балла. Процедура подсчета индекса предполагает суммирование отдельно по шкалам (пошкаловые показатели) и в целом по опроснику (интегральный показатель ОНIP-14 RU (от 0 до 56 баллов)). Высокие значения индекса соответствуют низким показателям качества жизни.

2.2 Лабораторные методы исследования

Пациентам с пузырчаткой проводили лабораторные методы исследования. Общий анализ и биохимический анализ крови производили в одно и тоже время при одинаковых условиях, до приема пищи. Кровь брали из вены посредством пункции локтевой вены при моем участии; кровь смешивали в пробирке с противосвертывающим веществом. Забор крови из вены осуществляли с целью количественного изучения биохимического

показателей крови. Объем забираемой из вены крови брали из расчета 1-2мл на каждый вид анализа. Этот анализ крови включал определение концентрации гемоглобина, количества лейкоцитов и подсчет лейкоцитарной формулы, определение количества эритроцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), глюкозы и С-реактивный белок.. После получения результатов производится подробная расшифровка анализа крови на биохимическом анализаторе крови GLOBAL 600 (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Биохимический анализатор крови GLOBAL 600.

Проводили общий анализ мочи - комплексное лабораторное исследование, которое выявляет ряд физических и химических характеристик субстанции. Данный анализ являлся неотъемлемой составляющей нашего исследования, выявляли на наличие глюкозы в моче и белок. Общий анализ мочи включал в себя следующие: цвет – моча любого

оттенка желтого цвета, от очень светлого до темного. Однако коричневый цвет считается отклонением от нормы, прозрачность – оценивалась наличие сгустков, крупиц, замутненность материала, показатели рН и удельный вес важны для определения различных патологий почек, осадок мочи – рассматривается под микроскопом на предмет различных включений (эпителий, эритроциты, лейкоциты, цилиндры, микроорганизмы), в которых в норме быть не должно. Подготовку к общему анализу мочи начинали за сутки до сбора мочи: не рекомендовали есть никаких окрашивающих продуктов типа моркови, цитрусов, черники, свеклы, черной смородины и т.д., за сутки до сбора мочи прекращали прием лекарственных средств, рекомендовали пить обычные чай и простую воду.

2.3 Гистоморфологические методы исследования

Для своевременного диагностирования пузырчатки и клинического разграничения с другими дерматологическими заболеваниями проводили цитологическое исследование (на выявление клеток Тцанка) на бинокулярном микроскопе для определения РН – клеток, Микромед 2 (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Бинокулярный микроскоп Микромед 2 для определения pH-клеток.

Проведение исследования необходимо при наличии у пациента эрозий или пузырных высыпаний на кожных и слизистых покровах неустановленной этиологии.

Взятие образца биологического материала производили в условиях стационара. Мы выполняли следующие действия: 1) осматривали больного и выбирали свежие эрозии, 2) брали стерильный кусочек ученической резинки и прикладывали (плотно прижимали) к выбранным дефектам на СОР, 3) на предметных (3-5 стеклах) стеклах делали мазки-отпечатки-прикасались резиной к стеклу, 4) высушивали (3-5 мин.), 5) после просыхания биоматериала наносили несколько капель 96%спирта (1-2 мин.) для его фиксации, 6) окрашивали по Романовскому-Гимзе (1/10 дистиллированной водой), окунали стекло в среднем на 7 минут, 7) промывали водой и высушивали до полного высыхания. Отсутствие в исследуемых мазках-

отпечатках со дна эрозий акантолитических клеток и наличие у пациента схожих с пузырьчаткой клинических симптомов может наблюдаться при лейкоплакии, травматических эрозивных поражений, красном плоском лишае и пр. Наличие на дне эрозий клеток Тцанка, имеющих характерную морфологию свидетельствовало о пузырьчатке (Рисунок 4).

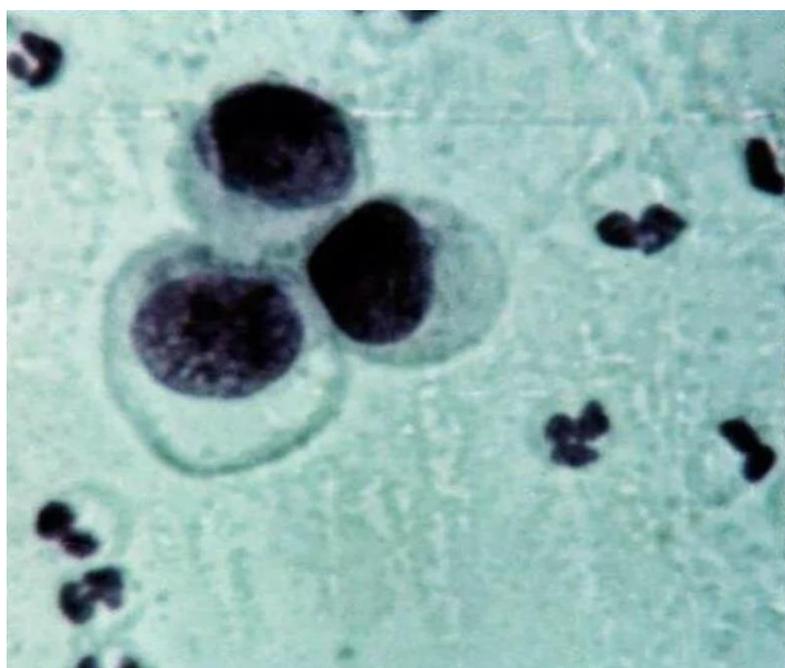


Рисунок 4 – Акантолитические клетки в мазках отпечатках под микроскопом (ЕА 100;1.25; 160/0.17).

2.4 Иммунологические методы исследования

Иммунологические исследования проводили на базе иммунологической лаборатории Республиканской клинической больницы им. Куватова г. Уфы. Иммунологическое исследование проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с изучением содержания в ротовой жидкости интерлейкинов – ИЛ-4, ИЛ-6. Забор РЖ проводили до и после

лечения после лечения. Пациенту предлагали сполоснуть слизистую оболочку рта. В стерильные пенициллиновые флаконы пациенты наполняли своей РЖ до 1/3 общего объема, после чего материалом замораживались в морозильной камере и хранились с температурой минус 20°C. После этого наборы размораживали очень быстро посредством тепловой обработки в водяной бане при температуре 37°C. При иммуноферментном анализе ротовой жидкости использовали вспомогательные материалы: наборы планшет, наконечников и дозаторов для забора исследуемого материала и иммуноферментный комплекс, включающий в себя: термошейкер «PST-60HL-4» (BIOSAN, Латвия), вошер «WELLWASH 4 МК 2» Проведение раскапывания биологического материала и спектрофотометр «LabsystemsMultiskan MS» (Thermo, США).

2.5 Статистические методы исследования

С помощью статистической обработки определяли идентичность групп и эффективность лечения. Для статистической обработки полученных результатов мы использовали пакеты прикладных программ Microsoft Office Excel и STATISTICA 6.0 в среде MS Windows.

Проводили сравнение показатели исходных данных и данные после лечения одних и тех же пациентов до лечения, через 1 месяц. Для сравнения этих переменных, относящихся к одной и той же выборке, мы использовали t-критерий для зависимых выборок. Непараметрическими альтернативными тестами явились критерий знаков и критерий Вилкоксона, если переменные категориальны – то хи-квадрат Макнемара.

Итоги измерений представлены в виде количественных признаков, то для анализа мы применили t-тест для независимых выборок. Однако, диапазон результатов-измерений мало обширен, вследствие чего к этому тесту мы добавили анализ с помощью критерия серий Вальда-Вольфовица, Манна-Уитни U-теста и двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова.

Критерий Манна-Уитни – непараметрический критерий, предназначенный для сравнения независимых выборок. В отличие от t-критерия Стьюдента, U-критерий не требует проверки на нормальность распределения, с его помощью можно сравнивать маленькие выборки объемом от 3-х наблюдений.

Поскольку каждый из критериев имеет как свои недостатки, так и свои достоинства, поэтому решили проверить каждый из клинических показателей по всем возможным критериям, чтобы получить наиболее достоверные результаты и сформулировать верные выводы.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты ретроспективного анализа заболеваемости пузырчаткой с 2012 по 2016 гг.

По данным ретроспективного анализа заболеваемость пузырчаткой в Республике Башкортостан за 2012-2016 г. нами была выявлена у 120 пациента, из них в 2012 г. - 16 пациентов (что составило 13% от общего количества заболевших), в 2013 г. – 16 пациентов (13%), в 2014г. – 30 пациентов (25%), в 2015г. – 43 пациента (35%), в 2016 г. – 15 пациентов (12%) ($\chi^2=4.835$, $p=0,305$) (Рисунок 5).



Рисунок 5 - Динамика заболеваемости пузырчатки с 2012 по 2016 гг.

При исследовании возраста пациентов (120 человек) с пузырчаткой определили, в возрасте пациентов от 18 до 29 лет больных было четверо (3,3%), в возрастных группах 30-39 и 40-49 количество человек составило по

8(по 5,9%). Наибольшее число лиц с данной патологией было отмечено в возрастных группах 50-59 лет – 46 человек (38,3%), в группе 60 лет и более – 56 пациентов (46,6%) ($\chi^2=5.186$, $p=0,263$).

Между возрастом больных и количеством пациентов с пузырчаткой выявлена корреляционная зависимость ($\rho=0,925$, $p>0,05$).

В результате анализа мы выявили, что наиболее часто болели женщины – 97 человек (80,8%), намного реже болели мужчины – 23 человека (19,2%) ($z=5,492$, $p<0.001$). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распространенность различных форм пузырчатки у пациентов в зависимости от возраста и пола за период 2012-2016гг.

Возраст и гендерность	Возрастные группы										
	18-29 лет		30-39 лет		40-49 лет		50-59 лет		60-69 лет		
Формы заболевания											
Пузырчатка обыкновенная		1		3				4	2		8
Пузырчатка эритематозная		2		3	1		3				5
Пузырчатка листовидная				2	1		2				
Пузырчатка вегетирующая		1									
Итого		4		8	2		9	6		2	3

Анализируя распространенность различных форм пузырчатки у 120 пациента, мы выявили, что чаще встречается вульгарная пузырчатка у 87(71,3%) пациента. Клинические проявления при данной форме заключались в появлении первичного очага, в виде вялого пузыря, возникающего на внешне здоровой коже и слизистой оболочке рта. Себорейная (эритематозная) форма пузырчатки отмечена у 20 (16,7%) пациентов. Листовидная пузырчатка была диагностирована всего у 5 (4,6%) пациента. Пузыри возникали на коже волосистой части головы и туловища. Пузыри располагались в поверхностных слоях эпителия, поэтому при вскрытии пузырей экссудат ссыхается в тонкие корочки, напоминающие листы слоеного теста. Вегетирующая пузырчатка была выявлена у 8 (7,4%) пациента (Таблица 2). Вегетирующая пузырчатка проявлялась в виде мелких разрастаний (вегетаций) на дне эрозии после вскрытия пузыря. Пузыри проявлялись в складках кожи (между ягодицами, в подмышечных впадинах, в паховых складках, под молочными железами, за ушами) ($\chi^2=13,976$, $p=0,007$).

Таблица 2 - Частота выявления форм пузырчатки с 2012-го по 2016 год

Форма Период	Вульгарная	Себорейная	Листовидная	Вегетирующая
2012	15	1	1	1
2013	16	1		2
2014	17	7	2	1
2015	21	10	1	2
2016	18	1	1	2
	87	20	5	8

Примечание. ($\chi^2=13,976$, $p=0,007$).

3.2 Результаты общих клинических проявлений и лабораторных исследований у больных пузырчаткой

Проводя обследование пациентов с пузырчаткой в 2017 и 2018 гг при внешнем осмотре у 96 пациентов мы выявили изменения на кожных покровах в виде пузырей, наполненных экссудатом и болезненных эрозий с одновременным поражением СОР (61 пациент), у двух пациентов были эрозии только на СОР.

В результате нашего исследования в 2017 и 2018 гг. мы определили, что из 61 первичных пациентов с пузырчаткой женщины преобладали и составили 55 человек, а мужчин – 6 человек ($z=4,306$, $p<0.001$) (Рисунок 6).

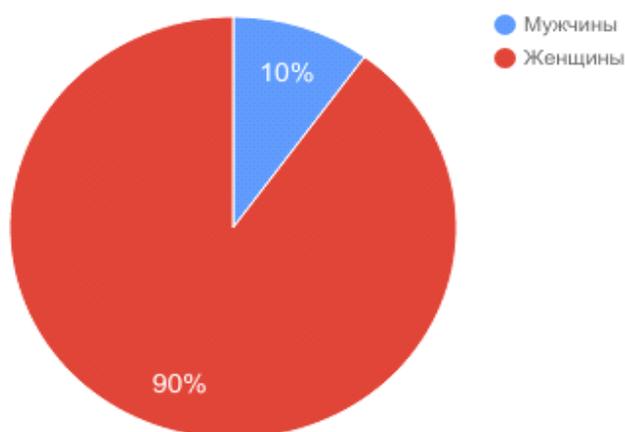


Рисунок 6 - Гендерное распределение больных с пузырчаткой.

В результате углубленного исследования локализации клинических проявлений пузырчатки мы выявили, что заболевание имеет

предпочтительные топографические зоны, нами установлены 11 топографических зон: грудь, живот, задняя половина туловища, аногенитальная область, верхние конечности, нижние конечности, лицо, волосистая часть головы, шея, губы, ротовая полость (Рисунок 7).

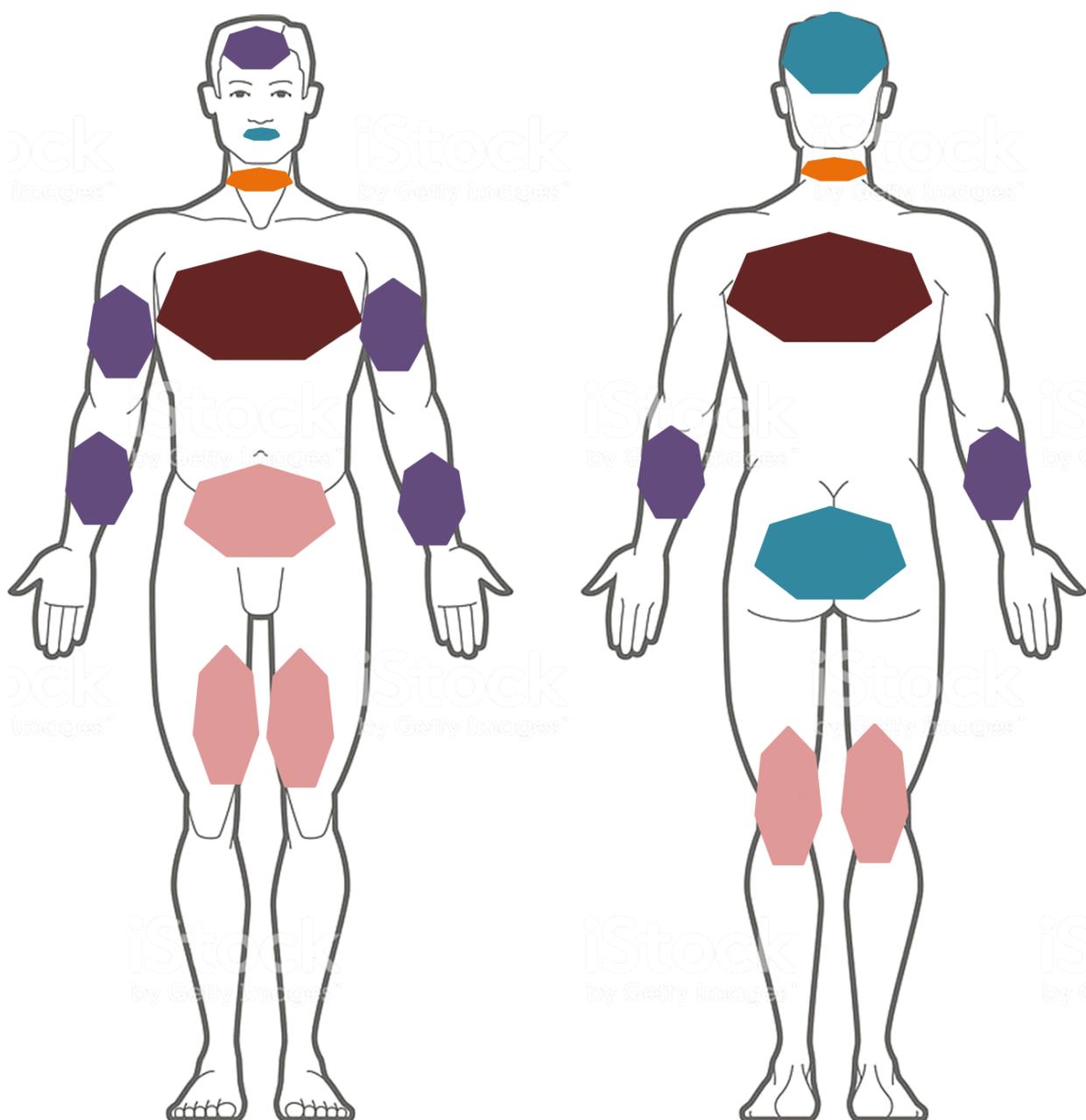


Рисунок 7 - Топографические зоны выявления проявлений пузырчатки.

Нами установлено, что количество пациентов в топографической зоне «Грудь» составило 56 человек (18,7%); в топографической зоне «Живот» - 15 человек (5,1%); в топографической зоне «Задняя половина туловища» - 47 человек (15,7%); в топографической зоне «Аногенитальная область» - 15 человек (5,1%); в топографической зоне «Верхние конечности» - 25 человек (8,3%); в топографической зоне «Нижние конечности» - 20 человек (6,7%); в топографической зоне «Лицо» - 21 человек (7,2%); в топографической зоне «Волосистая часть головы» - 9 человек (3,1%); «Ротовая полость» - 85 человек (28,5%); «Шея» - 5 человек (1,6%)($p < 0.001$)(Рисунок 8).

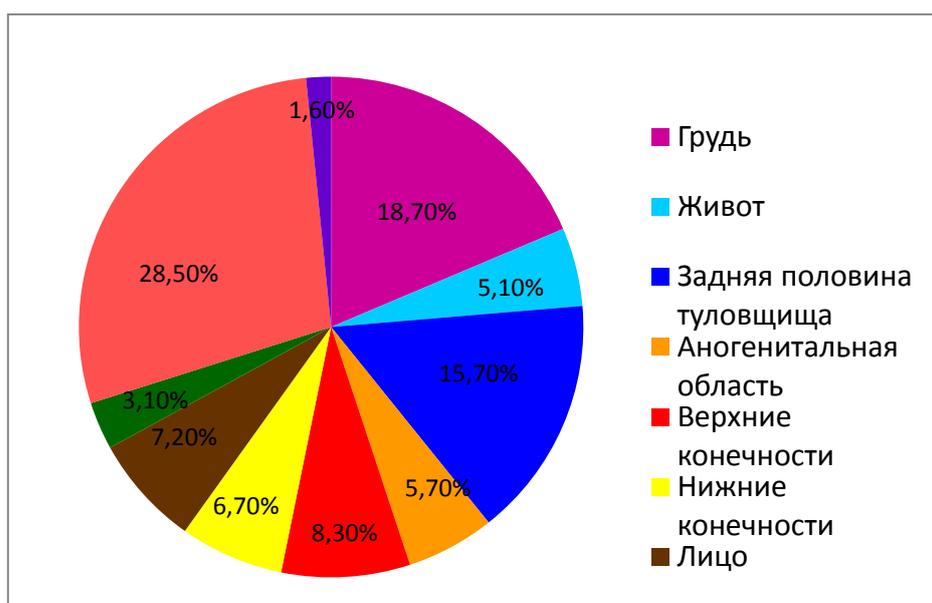


Рисунок 8 – Топографические зоны поражения пузырьчаткой.

Нами было выявлено локализации клинических проявлений в зависимости от формы заболевания ($p < 0.001$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Локализация клинических проявлений пузырчатки у пациентов в топографических зонах в зависимости от формы заболевания

Формы заболевания	Пузырчатка обыкновенная	Пузырчатка листовидная	Пузырчатка эритематозная	Пузырчатка вегетирующая
Области поражения				
Грудь	29	6	17	4
Живот	9	3	3	
Задняя половина туловища	25	3	15	4
Аногенитальная область	6		6	3
Верхние конечности	19	3	3	
Нижние конечности	14	3	3	
Лицо	6	3	12	
Волосистая часть головы	3		6	
Ротовая полость	85			
Шея			3	2
	87	5	20	9

Все клинические формы пузырчатки имеют предпочтительные зоны поражения. При всех формах заболевания отмечались проявления в области груди и задней половины туловища. При пузырчатке обыкновенной поражалась грудь 75%, задняя половина туловища 68%, ротовая полость 59%, верхняя конечность 40%, нижняя конечность 32%, живот и губы 24%, лицо и аногенитальная область 18%, волосистая часть головы 9% (Рисунок 9). При эритематозной пузырчатке больше всего поражались грудь и задняя половина туловища 70%, лицо 58% (Рисунок 10). При листовидной

поражалась грудь 100% и живот, задняя половина туловища, верхняя и нижняя конечности, лицо 50% (Рисунок 11). При вегетирующей форме заболевания клинические проявления были на груди, задней половине туловища, аногенитальной области и шеи 33% (Рисунок 12).

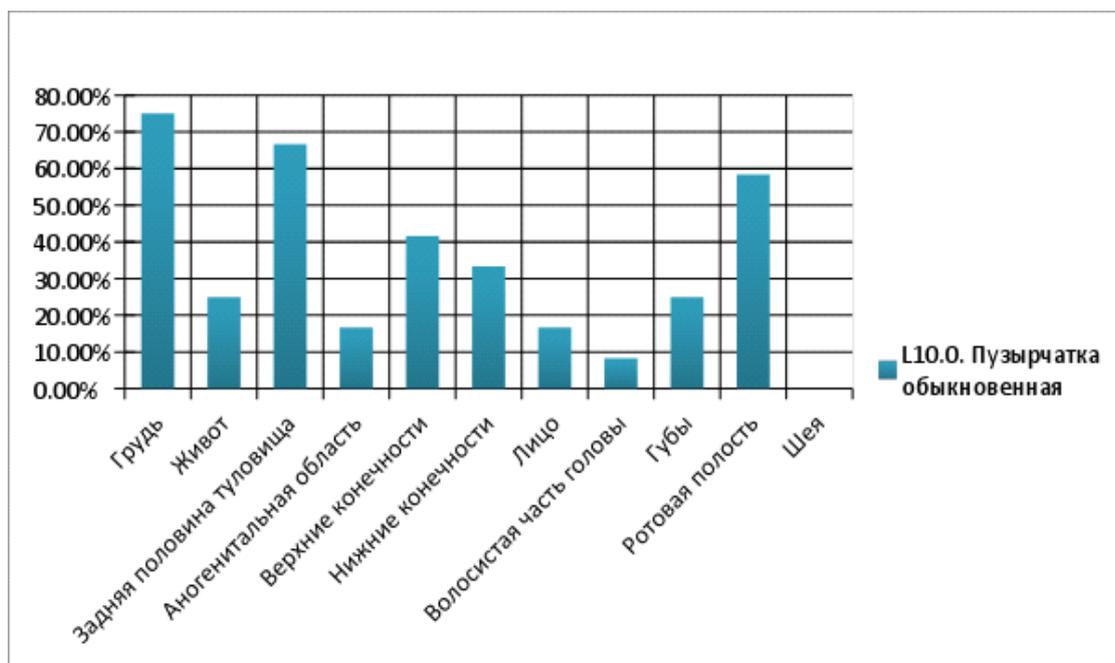


Рисунок 9 - Топографические зоны клинических проявлений при вульгарной пузырчатке.

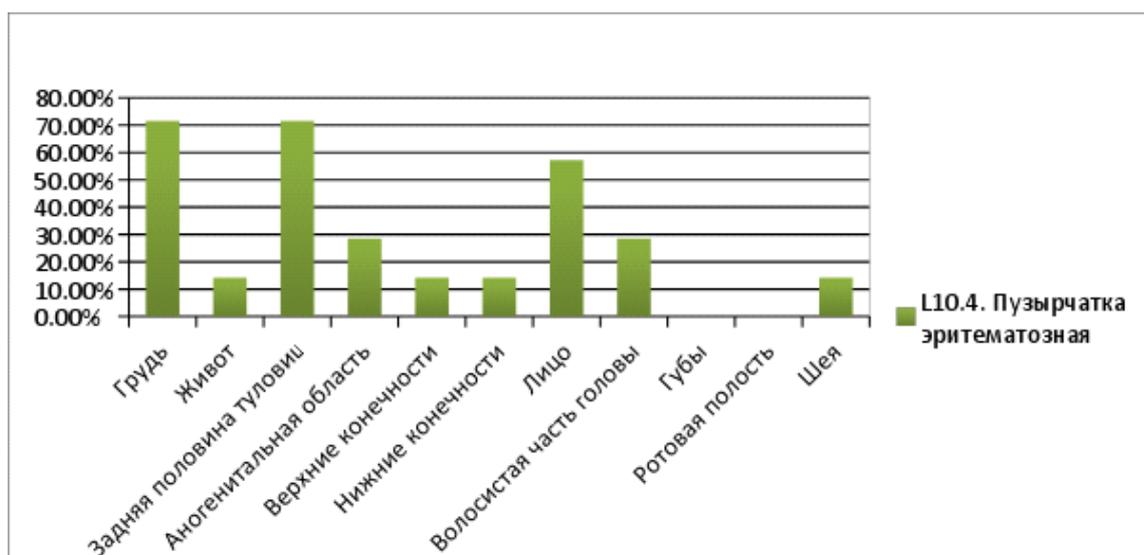


Рисунок 10 - Топографические зоны клинических проявлений при эритематозной пузырчатке.

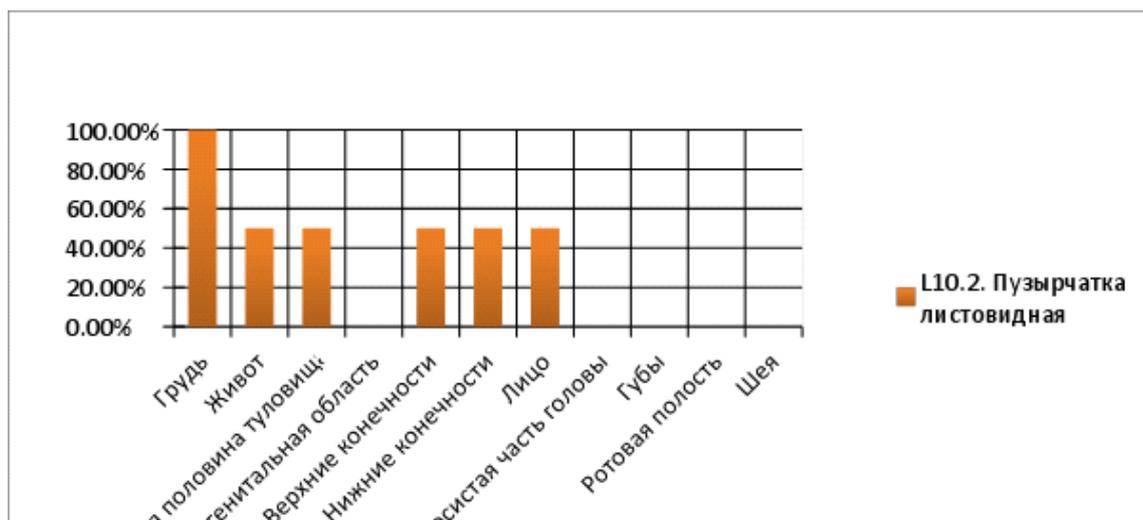


Рисунок 11 - Топографические зоны клинических проявлений при листовидной пузырчатке.

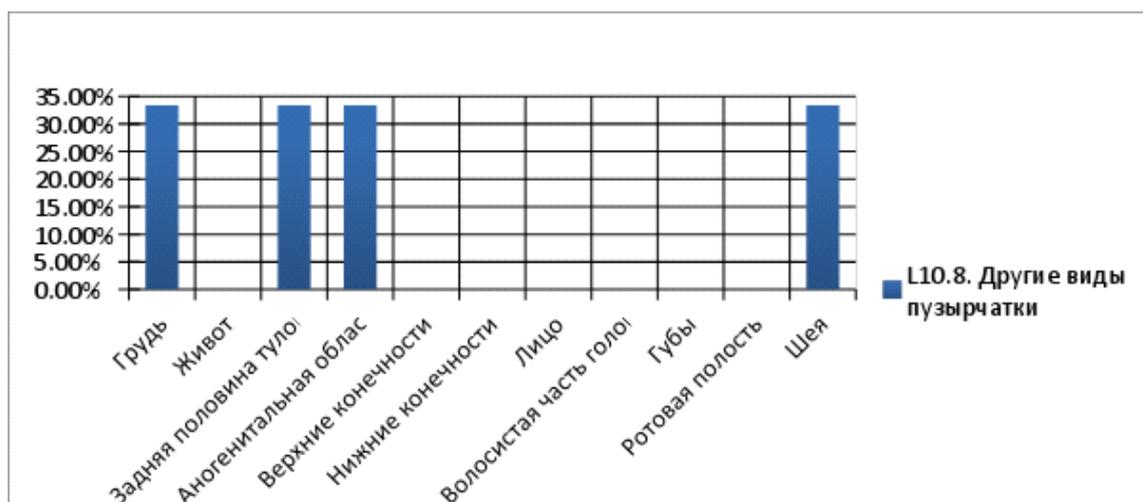


Рисунок 12 - Топографические зоны клинических проявлений вегетирующей формы пузырчатки.

При вульгарной форме пузырчатки (87 человек) с поражением только СОР наблюдалось у двух человек (2,3%), сочетанные поражения у 85 человек (97,7%).

Анализируя лабораторные показатели: ОАК, Б/Х крови, ОАМ у 61 пациента с пузырчаткой мы выявили изменения количества в

лейкоформуле по таким показателям как – лейкоцитов, моноцитов, гранулоцитов, лимфоцитов у 91% пациента. Лейкоциты были увеличены у 72.7%(при норме $4,0-8,8 \times 10^9/\text{л}$ наивысший показатель достигал 25,7 г/л),лимфоциты у 77.2% (при норме 9,0% (4,3-13,) наивысший показатель достигал 25,7 г/л),гранулоциты у 27.2% (при норме 50-70% наивысший показатель достигал 25,7 г/л),моноциты у77.3% (при норме 1,9% (0,7-3,1)наивысший показатель достигал 25,7 г/л).

У всех 61 пациента с пузырьчаткой получены отрицательные результаты: реакция Вассермана, реакции на ВИЧ.

При изучении биохимических анализов крови у пациентов с пузырьчаткой выявили С-реактивный белок у 17 пациентов (27.8%) пациентов, который достигал 15.9ед. (в норме С-реактивный белок не определяется).При обследовании также были обнаружены различные изменения в общем анализе мочи у 22 пациентов (36%) с пузырьчаткой, в том числе относительная плотность у 14пациентов (22.9%) превышала норму.

В результате гистоморфологического исследования у всех пациентов (100%) были выявлены акантолитические клетки (клетки Тцанка) - они были меньше обычных клеток, имели интенсивно окрашенное крупное ядро (занимающие почти всю клетку), наличие 2-3 ядрышек, цитоплазма была резко базофильна, нередко в клетках встречались несколько ядер располагающихся изолировано или скоплениями. Вокруг ядра образуется светло-голубая зона, а по периферии – сгущение окраски в виде

интенсивного синего ободка. При вульгарной и вегетирующей пузырьчатке полости располагались супрабазально, а при листовидной и эритематозной в зоне зернистого слоя. Клетки рh (Тцанка) обнаружены в эрозиях на СОР у всех пациентов.

3.3 Клинико-иммунологическая характеристика слизистой полости рта у больных с пузырчаткой

В результате комплексного стоматологического обследования 96 пациентов из них 61 пациент вульгарной пузырчатки с проявлениями на коже и СОР, обратившихся с жалобами на поражение слизистой оболочки полости рта в виде язв с неровными контурами и выраженное покраснение десен. Жалобы были на резко болезненные эрозии, на запах изо рта, кровоточивость при приеме пищи или при дотрагивании, ограничение в выборе продуктов, невозможность легко и открыто улыбаться и разговаривать. Жалобы были на невозможность полноценного приема пищи голодание, слабость, плохой сон, вязкую слюну.

При внешнем осмотре пациентов с пузырчаткой регионарные лимфатические узлы (околоушно-жевательные, щечные, поднижнечелюстные-передние, поднижнечелюстные-средние, поднижнечелюстные-задние, подбородочные, зачелюстные, боковой поверхности шеи, подбородочные, заушные) были не увеличены. У 17 пациентов отмечен хруст в ВНЧС. Цвет губ с застойной гиперемией и отдельными эрозивными поражениями.

При всех четырех формах пузырчатки (вульгарная, вегетирующая, эритематозная, листовидная) поражения слизистой оболочки полости рта наблюдалось только при вульгарной форме (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Клинические проявления вульгарной пузырчатки в виде пузырей на боковой поверхности языка.

Нами было определено что, у 61 пациента с пузырчаткой локализация поражений на СОР была выявлена на следующих участках: область зева - 8 человек (13,1%), слизистая оболочка щек - 15 человек (24,5%), мягкое небо – 7 человек (11,4%), твердое небо – 6 человек (9,8%), язык – 13 человек (21,3%), губы – 12 человек(19,9%) (Рисунок 14).



Рисунок 14 - Локализация поражений при пузырчатке на слизистой оболочке рта.

При осмотре полости рта отмечались эрозии неправильно округлой и овальной формы (от 3-5 элементов) на неизменной слизистой различной локализации, при пальпации болезненны, мягкие по консистенции с размерами от 0.5мм до 2см и более. По периферии эрозии видны были обрывки покрышек пузырей, при потягивании за которые наблюдался симптом Никольского.

При осмотре эрозий не выявили явлений гиперкератоза характерного для КПЛ и лейкоплакии и системной красной волчанки, что подтвердили данные люминесцентной диагностики (лампа Вуда).

При детальном обследовании стоматологического статуса мы выявили патологический прикус: глубокий у 29 пациентов (47%), прямой у 5 пациентов (24%).

В ходе комплексного стоматологического обследования у 61 пациента распространенность кариеса составила 100%; значение индекса КПУ составило $19 \pm 7,25$ с преобладанием компонентом «У» ($11,26\% \pm 7,54$), что связано с возрастными изменениями. Несъемные конструкции были у 4 пациентов и 57 пациентов нуждались в ортопедическом протезировании 40 из них в частично-съемном и 17 в несъемном протезах). Рациональное протезирование у пациентов с пузырчаткой постоянно откладывалось из-за рецидивов заболевания. В удаление зубов нуждались 23 пациента (37%). Частичная адентия зубов у 37 пациентов (29%).

При исследовании тканей пародонта у пациентов с пузырчаткой выявили хронический гингивит 5 пациентов (8,3%) - легкую степень, у 12 пациентов (19,6%) - среднюю степень и у 44 пациентов (72,1%) - тяжелую степень по индексу РМА (Рисунок 15).

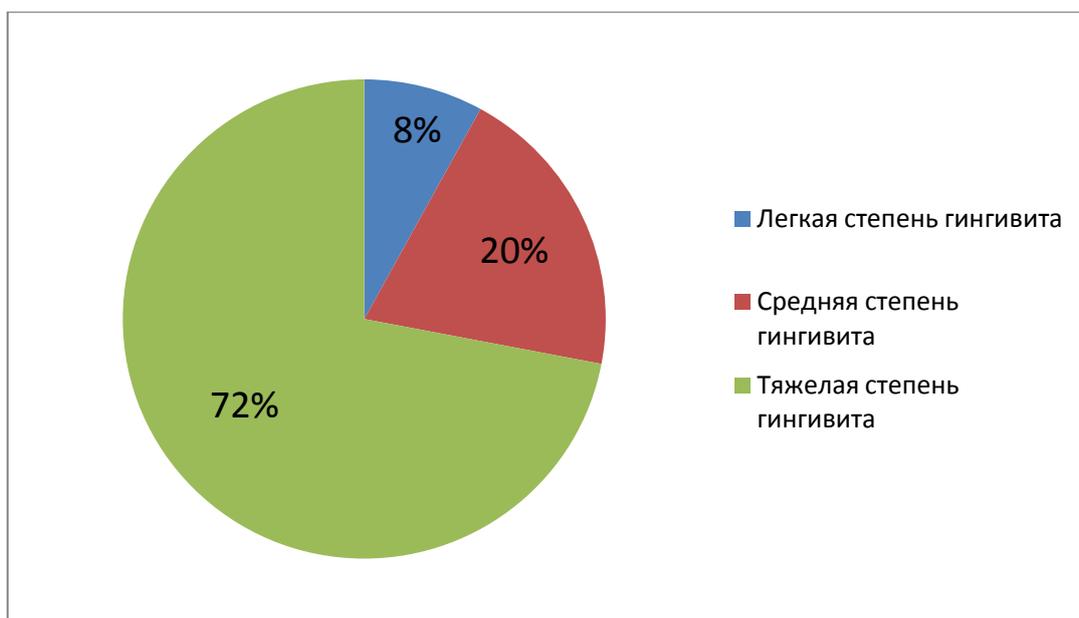


Рисунок 15 - Степень тяжести хронического гингивита у пациентов с пузырчаткой.

Согласно индексу SPITN все пациенты нуждались в профессиональной гигиене полости рта и комплексном лечении тканей пародонта.

Нами выявлено, что у пациентов с пузырчаткой гигиена полости рта была неудовлетворительной. Значение упрощенного индекса гигиены полости рта–ИГР-У (ОНИ – S) $3,38 \pm 0,87$, что соответствует плохому уровню гигиены. Составляющие индекса гигиены у пациентов свидетельствовали о значительном количестве зубного налета и зубного камня – компонент зубного камня составил $1,47 \pm 0,34$, компонент зубного камня – $1,8 \pm 0,54$.

Обобщенные данные индексной оценки отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Индексная оценка состояния зубов и тканей пародонта у пациентов с пузырчаткой, $M \pm m$

Показатели состояния полости рта	Пациенты с пузырчаткой полости рта, $M \pm m$
Индекс КПУ	19,75±3,25
Компонент «К»	3,72±1,95
Компонент «П»	4,77±1,64
Компонент «У»	11,26±1,45
Индекс РМА	52,04±4,26
Индекс SPITN	54,03±5,28
Индекс ИГР - У	3,38±0,87

Субъективное и объективное состояние пациентов с пузырчаткой.

В процессе опроса исследуемой группы предъявляемые жалобы чаще всего характеризовались повышенным болевым синдромом во время приема, пережевывания пищи – 61 человек (100%); нарушением вкусовых ощущений – 46 человек (75%). Клинические проявления в полости рта оценивались по следующим критериям: наличие болезненных эрозий – 61 человек (100%); галитоз – 61 человек (100%); нарушение рельефа языка – 44 человека (71%); наличие зубного налета – 61 человек (100%). Данные субъективных и объективных критериев представлены на рисунке 16.

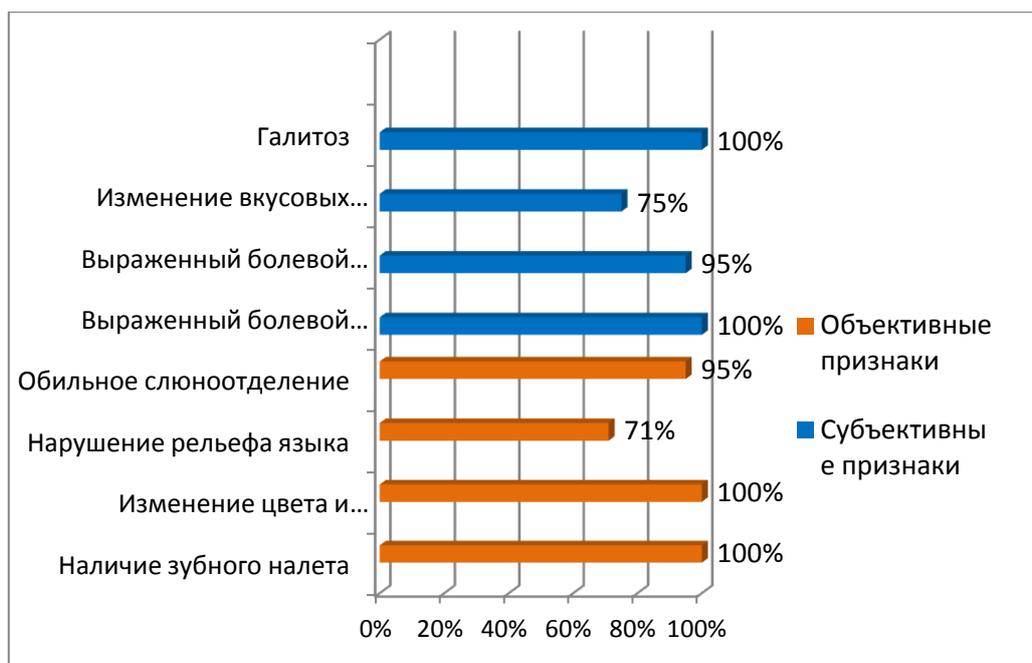


Рисунок 16 – Структура объективных и субъективных признаков пациентов с пузырчаткой до лечения.

Результаты исследования местного гуморального иммунитета полости рта у пациентов с пузырчаткой. В ходе проведенных нами исследований результатов иммунологического обследования 61 больных с изолированной формой акантолитической пузырчатки полости рта до лечения у пациентов без негативной динамики развития процесса и с последующей трансформацией процесса в тяжелый вариант течения (прогрессирование и диссеминация поражения) показал у последних достоверно более низкие показатели концентрации ИЛ-6 (1,9 пг/мл и ниже) и ИЛ-1 β (87 пг/мл и ниже) и более высокие показатели концентрации ИЛ-4 (46 пг/мл и выше) в ротовой жидкости. Данные результаты могут указывать на истощение способности иммунной системы больных пузырчаткой продуцировать провоспалительные цитокины (ИЛ-6 и ИЛ-1 β), что ведет к

утяжелению хронического процесса и неблагоприятному течению, а также активации выработки иммуномедиатора ИЛ-4 (обеспечивающего течение гуморального иммунного ответа) при длительном воздействии антигенной стимуляции.

Таблица 5 - Содержание цитокинов ИЛ-4, ИЛ-1, ИЛ-6 в ротовой жидкости у пациентов с пузырчаткой

Исследуемые группы \ Цитокины	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл
Пациенты с пузырчаткой, n=61	46,1 \pm 0,3	1,9 \pm 0,10	87,20 \pm 20,01
Здоровые лица, n=61	42,1 \pm 8,34	2,24 \pm 0,10*	93,02 \pm 21,65

Примечание:* - различие статистически значимо при $p \leq 0,05$.

3.4 Результаты исследования качества жизни у пациентов с пузырчаткой

В результате нашего исследования мы провели анкетирование пациентов (61 человек). Опросник содержал 14 вопросов о том, как состояние зубов, протезов или слизистой оболочки рта сказывается на питании и приеме пищи, коммуникативной и трудовой деятельности, отдыхе и самочувствии. Сбор данных осуществляли путем анкетирования. После разъяснений целей и задач нашего исследования опросник ОНП-14-RU – заполнялся пациентами самостоятельно.

В результате исследования стоматологических показателей качества жизни у 61 пациента нами было проанализированы интегральные и

пошкаловые значения ОНП-14- RU. Вопросы анкеты позволили оценивать влияние состояния полости рта на качество жизни в стоматологии по следующим критериям: 1- 6 вопросы повседневная жизнь; 7-10 вопросы на пережевывание пищи; 11-14 вопросы на способность общаться.

Установлено, что такие показатели как «Психологические расстройства» составили 4,1 и 3,3 балла; «Физический дискомфорт» 3,8 и 3,6 балла; «Ограничение функции» - 4,1 и 3,8 балла. Это свидетельствует о том, что более страдают функции пережевывание пищи или ограничения, эстетическая неудовлетворенность, дефекты дикции, ощущение болезненности (Таблица 5).

Обследуемые пациенты – 61 человек вульгарной пузырчаткой отметили, что проблемы с зубами, слизистой полости рта или зубными протезами мешали полноценному отдыху, являлись причиной раздражительности, вызывали затруднение в обычной работе, а также ставили их в неловкое положение при общении с родственниками, друзьями и коллегами по работе. Пациенты с пузырчаткой предъявляли жалобы на нарушение общего состояния: слабость, вялость, потерю веса, тошноту, запоры, симптомы интоксикации.

Стеснения в общении и в произношении слов, а также не мешали полноценному отдыху из-за проблем связанные с заболеваниями слизистой оболочки рта не испытывали 4 человека. Наше анкетирование также показало, что на качество жизни больных с пузырчаткой оказывают

эндогенные и экзогенные факторы риска: стресс (92,9%), плохая гигиена полости рта (92,1%), частота обращаемости к стоматологу (85,43% по мере необходимости), частые применения лекарственных препаратов (47%).

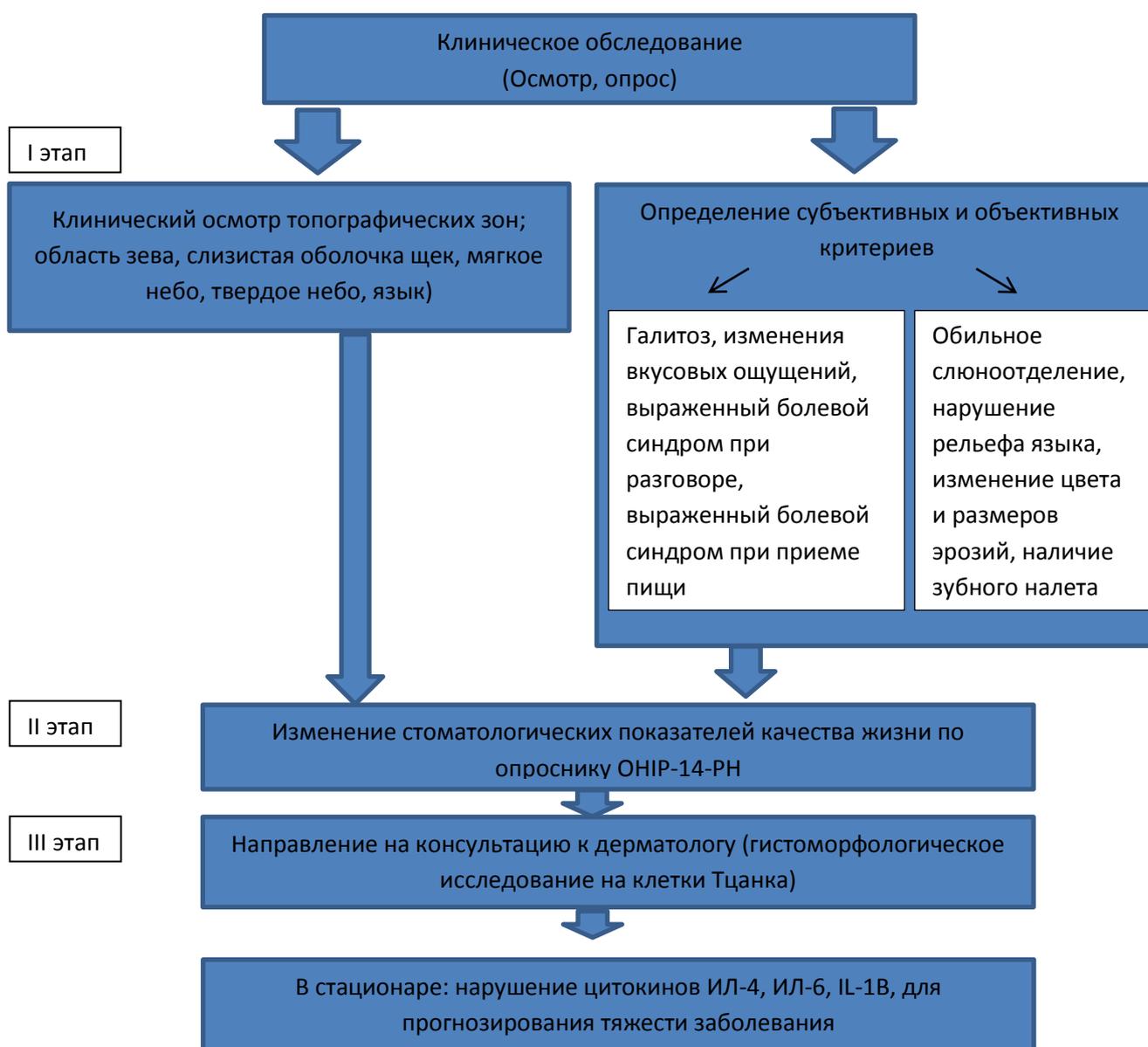
В результате анализа шкал качества жизни ОНIP-14- RU выявлены наиболее худшие показания по шкалам: ОФ (ограничение функции) - 4,1; ФД (физический дискомфорт) – 3,8; (ПД) психологический дискомфорт – 3,8; ПР (психологические расстройства) – 4,0., что явилось подтверждением того, что, пациенты с пузырчаткой часто беспокоились из-за зубов и воспалительных проявлений в слизистой оболочке рта в аспекте труда, общения, отдыха и часто в аспекте питания и приема пищи. На качество жизни оказывали следующие социальные факторы: возраст, условия работы, восприятие собственного состояния здоровья (Таблица 6).

Таблица 6 - Показатели качества жизни по шкале ОНIP-14- RU у пациентов с пузырчаткой, $M \pm m$

Показатели качества жизни по шкале ОНIP-14- RU	Пациенты с пузырчаткой, n=61
ОНIP-14-RU	22,0±0,15
Ограничение функции (ОФ)	4,1±0,19
Физический дискомфорт (ФД)	3,8±0,63
Психологический дискомфорт (ПД)	3,8±1,01
Физические нарушения (ФН)	3,8±1,03
Психологические расстройства (ПР)	4,0±0,87
Социальные ограничения (СО)	2,8±1,03
Ущерб (У)	2,8±0,23

На основании проводимых клинико-иммунологических исследований слизистой оболочки рта и стоматологических критериев качества жизни нами разработан диагностический алгоритм для пациентов с пузырчаткой для использования врачами-стоматологами в практическом здравоохранении.

УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПУЗЫРЧАТКОЙ



ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПУЗЫРЧАТКИ

4.1 Клинические результаты комплексного лечения

Всем 216 пациентам с пузырчаткой было проведено общее и местное лечение на базе Республиканского кожно-венерологического диспансера и городском кожно-венерологического диспансера г.Уфы.

Системная терапия заключалась в назначении пациентам стандартной схемы лечения с назначением глюкокортикостероидных препаратов.

Анализ данных историй болезни подтверждает, что местная терапия при лечении пузырчатки полости рта сводилась к традиционному алгоритму: полосканий растворами антисептиков и тушированию эрозий раствором метиленового синего 1% и их обработке облепиховым маслом.

В 2017-2018 гг. проведено общее клиническое и стоматологическое обследование 96 пациентов с пузырчаткой (мужчин - 9, женщин – 87) в возрасте от 50 – 60 лет и более, из них у 61 (6 – мужчин, женщин – 55) пациента после обследования выставлен диагноз вульгарная пузырчатка. У всех пациентов проводилось стандартное общее лечение.

У всех 61 пациентов с вульгарной пузырчаткой в условиях стационара Городского кожно-венерологического стационара и Республиканского кожно-венерологического диспансера г.Уфы было проведено общее стационарное лечение по утвержденной схеме и традиционное местное лечение в группе сравнения (29 человек) и в основной группе (32 человека) по

я дней. В результате лечения по собственной методике сроки эпителизации на СОР составил 8 день().

По окончании традиционного курса лечения (1,5мес.) у пациентов с пузырьчаткой клинического выздоровления не было отмечено ни у одного пациента; частичное улучшение клинического фона выявлено у 11 пациентов (37,9%), в процессе лечения пациенты этой группы жалоб не предъявляли. Через 2 месяца наблюдений полное заживление эрозий отмечено у 6 (11,4%) пациентов, у 23 пациентов (88,6%) частичное уменьшение эрозивных поражений. Через 3 мес. полное клиническое выздоровление отмечено у 6 пациентов (13,1%), у 23 пациентов (86,9%) было отмечено частичное выздоровление.

На рисунке 18 представлены обобщенные данные по результатам лечения обеих группах.

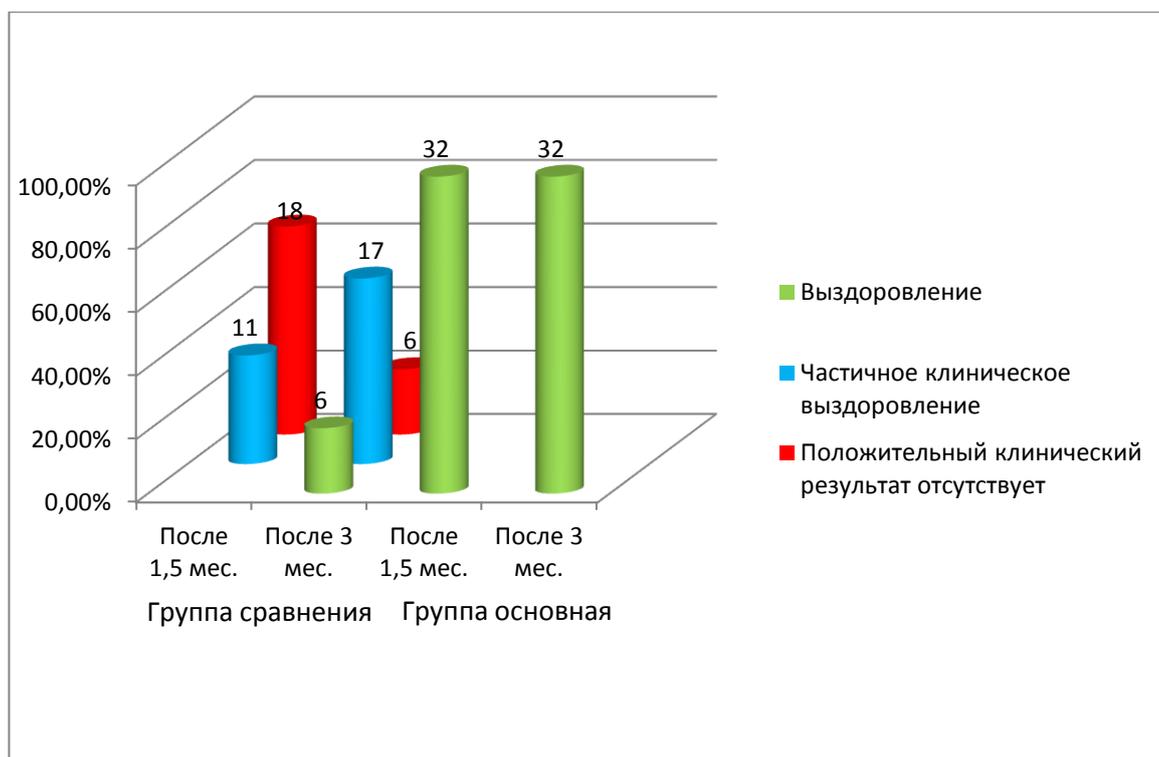


Рисунок 18 – Результаты лечения пузырчатки слизистой оболочки рта в группе сравнения и в основной группе.

У пациентов основной группы (32 пациента) эпителизация эрозий была отмечена независимо от локализации и размеров поражений. Частичное клиническое выздоровление (при котором очаг поражения уменьшался на 30% и более) было отмечено уже у 13 (37,5%) пациентов после 14 дней наблюдения; к 28 дню наблюдения полное клиническое выздоровления было отмечено у 28 пациентов (84,3%), частичное заживление у 4 пациентов (15,7%); к 1,5 мес. наблюдений во 2 группе отмечена полная эпителизация у всех пациентов. Последующее клиническое наблюдение данной группы пациентов через 4 месяцев не выявило рецидивов.

Динамика заживлений эрозий у пациентов с пузырьчаткой в обеих группах представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Сроки заживления очагов в полости рта у пациентов с пузырьчаткой

Сроки наблюдений	через 3 дня		через 7 дней		через 14 дней		через 28 дней		спустя 60 дней	
	основная группа	группа сравнения								
ПКВ	0	0	0	0	32	0	32	0	32	6
ЧКВ	0	0	13	0	0	3	0	8	0	11
ПКРО	32	29	19	29	0	26	0	21	0	12

Примечание: ПКВ – полное клиническое выздоровление (эпителизация эрозии на 100%); ЧКВ – частичное клиническое выздоровление (уменьшение эрозии на 30%); ПКРО – положительный клинический результат отсутствует.

Анализ сроков заживления очагов в полости рта у пациентов с пузырьчаткой показал, что через 3 дня после лечения по стандартной методике (группа сравнения) и методике, разработанной нами (основная группа), мы не отмечали положительного клинического результата. Через 7 дней частичное клиническое выздоровление (уменьшение эрозии на 30%)(ЧКВ) наблюдалось только в основной группе. Статистически значимые различия в сроках заживления очагов в полости рта у пациентов с пузырьчаткой в основной группе и группе сравнения наблюдались через 14

дней ($\chi^2=52,58$, $p<0,001$), через 28 дней ($\chi^2=50,31$, $p<0,001$) и через 60 дней ($\chi^2=40,74$, $p<0,001$).

Оценка субъективного и объективного состояния пациентов с пузырчаткой после проведенного лечения. В конце основного курса лечения (3 недели) лечения в группе сравнения предъявляемые жалобы на дискомфорт во время приема, пережёвывания пищи осталось у 17 человек (60%); нарушения вкусовых ощущений у 22 человек (75%); наличие болезненных эрозий у 21 человек (73%); обильное слюноотделение (галитоз) у 22 человека (75%); нарушение рельефа языка у 20 человек (71%); наличие зубного налета у 29 человек (100%). Данные субъективных и объективных критериев представлены на рисунке 19.

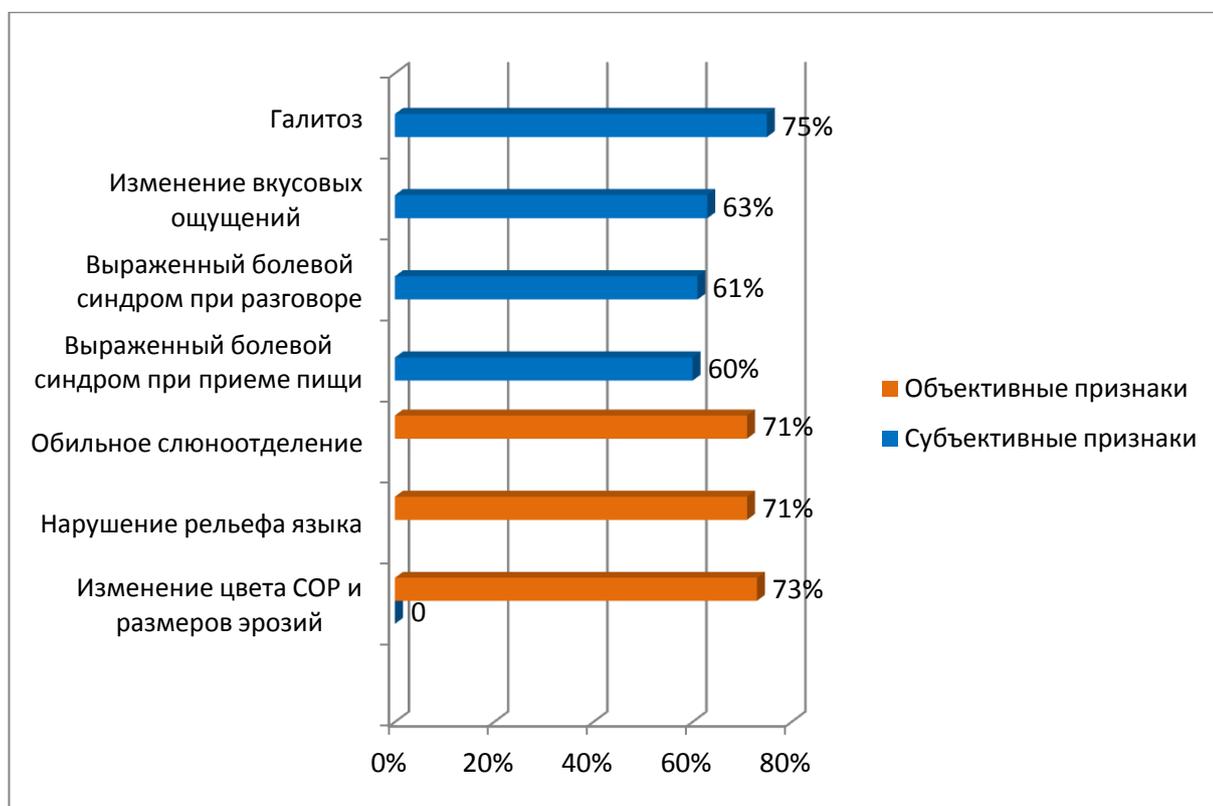


Рисунок 19 – Объективные и субъективные признаки пациентов с пузырчаткой в группе сравнения.

В основной группе мы установили, что «выраженный болевой синдром во время приема пищи» и «выраженный болевой синдром при разговоре» отсутствовали у всех пациентов; «изменение цвета и размеров эрозий» отсутствовали у всех пациентов; «галитоз» у 5 пациентов (17%); наличие зубного налета у 2 пациентов (6,8%).

4.1.2 Результаты иммунологического исследования у пациентов с пузырчаткой

В ходе проведенных нами исследований анализ результатов иммунологического обследования у 61 больных с изолированной формой акантолитической пузырчатки полости рта до лечения, на 14 день лечения и в конце лечения с высокой и низкой эффективностью лечения показал у последних достоверно более низкие показатели концентрации ИЛ-6 (1,5 пг/мл и ниже) и ИЛ-1 β (85 пг/мл и ниже), и более высокие показатели концентрации ИЛ-4 (46 пг/мл и выше) в ротовой жидкости на 14 день лечения.

При исследовании цитокинового профиля в полости рта мы выявили тенденцию к нормализации ИЛ-4, регулирующего антителогенез; ИЛ-1 β , ИЛ-6, который активировал синтез макрофагов в полости рта, в ротовой жидкости у пациентов с пузырчаткой в основной.

Таблица 8 - Содержание цитокинов ИЛ-4, ИЛ-1 β , ИЛ-6 в ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп

Иссл. \ Цитокины	ИЛ-4, пг/мл		ИЛ-6, пг/мл		ИЛ-1 β , пг/мл	
	До	После	До	После	До	После
Группа сравнения, n=29	46,10 \pm 9,10	44,10 \pm 9,00	1,9 \pm 0,10	1,9 \pm 0,20	87,20 \pm 20,6	87,20 \pm 21
Группа основная, n=32	46,10 \pm 9,10	43,10 \pm 8,9	1,9 \pm 0,10	2,20 \pm 0,20	87,20 \pm 20,6	90,20 \pm 21
Контрольная группа, n=21	42,10 \pm 8,34		2,24 \pm 0,10		93,02 \pm 21,65	

Примечание:* - различие статистически значимо при $p \leq 0,05$

4.2 Исследование качества жизни больных пузырчаткой после проведенного комплексного лечения

В процессе исследования все наши больные с пузырчаткой (61 пациент) до начала лечения и через 1мес, прошли анкетирование с помощью опросника ОНП-14, определяющего уровень качества жизни, связанного со стоматологическим здоровьем.

Оценка качества жизни больных с пузырчаткой проводилось до лечения и через три недели после завершения активной фазы лечения

При повторном анкетировании наблюдалось улучшение оценки качества жизни пациентов. Степень изменения качества жизни зависело проводившегося лечения.

Для двух исследуемых групп: группа сравнения (29 пациента) и основная группа (32 пациента) с пузырчаткой был построен общий график по средним показателям анкетирования для оценки особенностей динамики роста качества жизни.

Лечение пациентов с пузырчаткой в основной группе (32 человека) показывает, что лечение по разработанной нами алгоритму способствует более быстрому восстановлению качества жизни, связанного со стоматологическим здоровьем через улучшение стоматологических показателей качества жизни по шкале ОНIP-14- RU (табл.9).

Таблица 9 – Стоматологические показатели качества жизни по шкале ОНIP-14- RU у пациентов с пузырчаткой в основной и в группе сравнения

Стоматологические показатели качества жизни по шкале ОНIP-14- RU	Основная группа после лечения, n=32	Группа сравнения после лечения, n=29	Уровень значимости, р
ОНIP-14-RU	19,0 \pm 0,13	24,0 \pm 0,12***	0,001
Ограничение функции (ОФ)	3,1 \pm 1,01	4,0 \pm 0,12***	0,001
Физический дискомфорт (ФД)	3,1 \pm 1,02	4,1 \pm 0,63	0,419
Психологический дискомфорт (ПД)	2,1 \pm 1,19	4,1 \pm 1,19	0,241
Физические нарушения (ФН)	3,2 \pm 1,01	3,8 \pm 1,04	0,681
Психологические расстройства (ПР)	3,1 \pm 0,67	3,7 \pm 0,77	0,494
Социальные ограничения (СО)	2,1 \pm 1,01	3,0 \pm 1,02	0,534
Ущерб (У)	1,8 \pm 0,98	2,6 \pm 0,15	0,445

Примечание: ***-статистически значимые различия в показателях с уровнем значимости $p < 0,001$.

В результате наших исследований мы определили, что значения интегрального показателя качества жизни (Σ ОНIP-14-RU) пациентов с

пузырчаткой до лечения не отличаются: в основной группе - $39,51 \pm 3,13$ балла, в контрольной группе - $39,03 \pm 4,07$ балла ($p > 0,05$).

Интегральный показатель качества жизни (Σ ОНIP-14-RU) пациентов с пузырчаткой после лечения снизился и составил в основной группе $19,0 \pm 0,13$ ($p < 0,05$), в контрольной группе $24,0 \pm 0,12$ ($p < 0,001$).

Мы проанализировали показатели по шкалам опросника. В группе сравнения (29 пациент) самые высокие показатели были по шкалам «Ограничение функции (ОФ)» - $4,0 \pm 0,12$ балла и «Физический дискомфорт» - $4,1 \pm 0,63$ балла. При отсутствии зубов наиболее всего страдает такая функция как общение и больной акцентирует внимание на собственных ощущениях боли. Также высокий показатель был отмечен по шкале «Психологический дискомфорт (ПД)» - $4,1 \pm 1,19$ балла и «Психологические расстройства (ПР)» - $3,7 \pm 0,77$ балла. Самые низкие показатели были по шкалам «Социальные ограничения (СО)» - $3,0 \pm 1,02$ и «Ущерб» - $2,6 \pm 0,15$ балла, соответственно, это говорит о том, что пациент не может полноценно выполнять трудовую деятельность.

В основной группе (32 пациента) самые высокие показатели были по шкалам «Физические нарушения (ФН)» - $3,2 \pm 1,01$ балла и «Физический дискомфорт» - $3,1 \pm 1,02$ балла. Также высокий показатель был отмечен по шкале «Психологические расстройства» - $3,1 \pm 0,67$ балла. Самые низкие показатели также по шкалам «Психологический дискомфорт» и «Ущерб» - $2,1 \pm 1,19$ балла и $1,8 \pm 0,98$ балла. Пошкаловые показатели качества жизни пациентов с пузырчаткой после лечения представлены на рисунке 21.

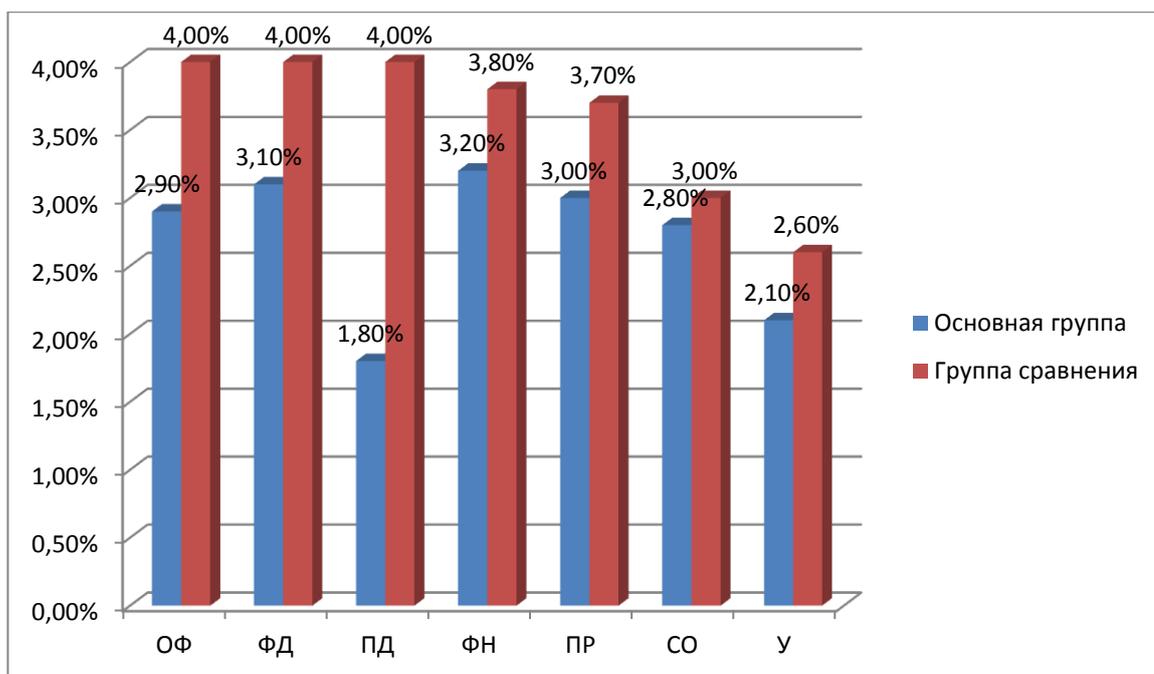


Рисунок 21 - Пошкаловые показатели качества жизни пациентов с пузырчаткой.

Клинический пример 1

Пациент Н., 66. Диагноз: вульгарная пузырчатка губ и СО щеки. Состояние до лечения показано на рисунке 15,16.

Больной поступил на стационарное лечение в Республиканский кожно-венерологический диспансер г. Уфы с диагнозом – вульгарная пузырчатка в полости рта. Болен около полугода. Впервые высыпания появились в области слизистой правой щеки в виде пузырька с серозным содержимым. Пузырек (со слов больного) самостоятельно вскрывался, долго «заживал» и вновь появлялся. Постепенно процесс распространился на другие участки СОР и ККГ.

При поступлении - общее состояние больного удовлетворительное. Ведущие жалобы больного: на момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на наличие резко болезненных незаживающих эрозий в области щеки слева и на верхней и нижней губах, боли при разговоре и приеме пищи, обильное слюноотделение, слабость, запоры. В анамнезе ранее кожными заболеваниями не болела, выявлено впервые. Пациентка подтвердила, что некоторое время назад на губе сформировался волдырь, который быстро лопнул. Хронические заболевания ЖКТ (гастрит), повышенное артериальное давление. Вредные привычки алкоголь, табакокурение, прием сильно холодной или горячей пищи отсутствуют.

Данные объективного осмотра: конфигурация лица не изменена, кожные покровы физиологической окраски, трети лица пропорциональны. Региональные лимфоузлы не пальпируются.

При осмотре: на верхней и нижней губе - болезненные эрозии ярко-красным сочным дном до 5 мм – 9мм в диаметре, и видимыми обрывками покрывок пузырей по периферии эрозий. Гладкая кожа и кожа волосистой части головы свободны от высыпаний.



Рисунок – 22 Пациент Н., Клинические проявления вульгарной формы пузырчатки до лечения

Прикус: Прямой. 1 класс по Энгля.

Зубная формула:

О	К	П		С							К	О	О		О
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
О	П	П									О	О	С		О

Индекс КПУ=9 ; К=2, П=3 , У=4 .

ИГР-У (ОИ-S) =3,6.

Площадь очага поражения = 9мм (на нижней губе).

Люминесцентная диагностика – не выявлены явления гиперкератоза вокруг эрозии.

Лабораторные показатели:

При **ОАК** у данного пациента были увеличены показатели лейкоформулы (лейкоциты— $10,5 \times 10^9/\text{л}$.; лимфоциты—23,2%; гранулоциты—80%; моноциты 5,4%). При **Б/Х анализе крови** у данного пациента был выявлен С-реактивный белок. При **ОАМ**, относительная плотность превышала норму 1,07. Получены отрицательные результаты реакции Вассермана, реакции на Вич. При **цитологических исследованиях** содержимого дна эрозий полости рта обнаружены акантолитические клетки (клетки Тцанка). На основании полученных данных больному выставлен диагноз: изолированная вульгарная форма акантолитической аутоимунной пузырчатки полости рта.

Пациенту была назначено стандартное лечение по схеме (лечение ГКС) и традиционное местное лечение (обезболивание лидокаином 1%, частые антисептические полоскания 0,05% перманганата калия, смазывание эрозий раствором 1% метиленового синего).

На 14 день проводимой терапии в ротовой жидкости полости рта пациента были получены следующие показатели количественного содержания цитокинов: ИЛ-6 1,3 пг/мл, ИЛ-1 β 85 пг/мл, а ИЛ-4 48 пг/мл, что указывало на низкую эффективность лечения. Последнее коррелировало с клинической картиной - эрозии в полости рта не эпителизировались, появлялись новые пузыри с вялой покрывкой. Была назначены кортикостероиды с цитостатиками. После чего была отмечена положительная динамика у пациента, и больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

Клинический пример 2

Пациент Н., 66. Диагноз: вульгарная пузырчатка губ и СО щеки.
Состояние до лечения показано на рисунке 15,16.

Больной поступил на стационарное лечение в Республиканский кожно-венерологический диспансер г. Уфы с диагнозом – вульгарная пузырчатка в полости рта. Болен около полугода. Впервые высыпания появились в области слизистой правой щеки в виде пузырька с серозным содержимым. Пузырек (со слов больного) самостоятельно вскрывался, долго «заживал» и вновь появлялся. Постепенно процесс распространился на слизистую полости рта.

При поступлении общее состояние больного удовлетворительное. Ведущие жалобы больного: на момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на наличие резко болезненных незаживающих эрозий в области щеки слева и на верхней и нижней губах, боли при разговоре и приеме пищи, обильное слюноотделение, слабость, запоры. В анамнезе ранее кожными заболеваниями не болела, выявлено впервые. Пациентка подтвердила, что некоторое время назад на губе сформировался волдырь, который быстро лопнул. Хронические заболевания ЖКТ (гастрит), повышенное артериальное давление. Вредные привычки алкоголь, табакокурение, прием сильно холодной или горячей пищи отсутствуют.

Данные объективного осмотра: конфигурация лица не изменена, кожные покровы физиологической окраски, трети лица пропорциональны. Региональные лимфоузлы не пальпируются.

При осмотре: на верхней и нижней губе - болезненные эрозии ярко-красным сочным дном до 9мм – 1,5см в диаметре, и видимыми обрывками покрывок пузырей по периферии эрозий.



Рисунок 23 – Пациент Н., Клинические проявления вульгарной формы пузырчатки на нижней губе (до лечения).



Рисунок 24 - Пациент Н., Клинические проявления вульгарной формы пузырчатки до лечения.

Прикус: глубокая зубная окклюзия. 1 класс по Энгло.

Зубная формула:

О				С					П	К	К	О	О		О
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
О											О	О			О

Индекс КПУ=9 ; К=2, П=3 , У=4 .

ИГР-У (ОHI-S) =3,4.

Площадь очага поражения = 5мм-9мм (две на верхней губе и две на нижней).

Люминесцентная диагностика – не выявила явлений гиперкератоза вокруг эрозий.

Лабораторные показатели:

При **ОАК** у данного пациента были увеличены лейкоциты-15,2x10⁹/л; лимфоциты-23,2%; гранулоциты-84%; моноциты 9,01%.. При **Б/Х анализе крови** у данного пациента был выявлен С-реактивный белок. Изменения также были обнаружены в **ОАМ**, относительная плотность превышала норму 1,05. Получены отрицательные результаты реакции Вассермана, реакции на Вич. При **цитологических исследованиях** содержимого дна эрозий полости рта обнаружены акантолитические клетки (клетки Тцанка). На основании полученных данных больному выставлен диагноз: изолированная вульгарная форма акантолитической аутоимунной пузырчатки полости рта.

После чего было проведено общее стационарное лечение по стандартной схеме и местное по усовершенствованному алгоритму: 1) назначено сбалансированное питание Эншур плюс, 3 раза в день, 2) обезболивание Лидокаином 1%, 3) антисептические полоскания хлоргекседином 0,05%, 4) дексаметозоновая мазь 0,1% (3-4 дня,3-4 раза в сутки) на участки эрозий и ККГ, 5) мазь Репорэф-1 (с 5 дня, 2 раза в сутки, 5-

7мин., в течение 14 дней), на ночь облепиховое масло. Динамика уменьшения размеров эрозии представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Динамики изменения площади очага эрозии

	До лечения	Через 3 дня	Через 7 дней	Через 14 дней	Через 30 дней	Через 1,5 месяца	Через 4 месяца
Площадь очага	1,5	1,5	0,9	0	0	0	0

На 14 день проводимой терапии в ротовой жидкости полости рта пациента были получены следующие показатели количественного содержания цитокинов: ИЛ-6 $2,20 \pm 0,20$ пг/мл, ИЛ-1 β - 91,20 пг/мл, а ИЛ-4 43,10 пг/мл, что указывает на тенденцию к нормализации лечения.

Усовершенствованный алгоритм комплексного лечения показал положительные как клинических результаты, так и данные лабораторных показателей. Отмечено отсутствие негативных субъективных и объективных ощущений, полной элиминации очага поражения пузырьчаткой. На рисунке 25 показано состояние пациентки Н. после лечения.



Рисунок 25 - Пациент Н., после лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевание акантолитическая пузырчатка относится к хроническим буллезным дерматозам. Клинически пузырчатка проявляется образованием пузырей и эрозий на неизмененных слизистых оболочках и/ или коже, гистологически – интраэпидермальными пузырями, обусловленными акантолизом.

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности диагностики и комплексного лечения стоматологического здоровья у пациентов с пузырчаткой. Для достижения поставленной цели нами были сформированы следующие задачи:

1. Провести ретроспективный анализ заболеваемости различные формы пузырчаткой в Республике Башкортостан за 5 лет.
2. Оценить структуру стоматологического статуса у больных с пузырчаткой
3. Изучить общие клинические проявления в организме у пациентов с пузырчаткой
4. Оценить стоматологические показатели качества жизни у пациентов с пузырчаткой и определить возможность использования их для оценки результатов комплексного лечения
5. Усовершенствовать алгоритм диагностики и комплексных лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с пузырчаткой.

Для решения поставленных задач было двухэтапное исследование 216 пациента с пузырчаткой от 18 до 69 лет. На первом этапе в соответствии поставленной целью у пациентов с пузырчаткой – нами было проведено и изучен ретроспективный анализ 120 историй болезни, 51 из них первичных пациентов и 69 повторных за период с 2012 по 2016г. на базе

Республиканского кожно-венерологического диспансере и городском кожно-венерологического диспансера г.Уфы. Изучили данные выявления жалоб, сбор анамнеза заболевания и анамнеза жизни, а также изучили дополнительные методы обследования - общий анализ крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи, анализы мазков-отпечатков клеток Тцанка. Пациенты с пузырчаткой были поделены на 5 групп: первая от 18 до 29 лет, вторая от 30 до 39 лет, третья от 40 до 49 лет, четвертая от 50 до 59 лет, пятая от 60 до 69 лет и разделены по гендерному признаку.

На втором этапе мы проводили обследование 61(средний возраст $50,1 \pm 3,7$) человек с пузырчаткой, 27 из них были первичными и 34 повторными.

Обследуемые пациенты (61 человек) были разделены на две группы:

- 1) Группа сравнения (32 пациента), получавшие традиционное лечение по поводу пузырчатки.
- 2) Основная группа (29 пациента), было предложен усовершенствованный алгоритм лечебно-профилактических мероприятий.

Критериями включения пациентов в группы проведенного лечения явились: согласие пациента на участие в проведении исследования (информационное согласие пациента), возраст пациентов 50-60 лет и более, заболевание ЖКТ и ССС вне рецидивов.

При исследовании возраста по данным истории болезни пациентов (120 человек) с 2012-2016 гг. с пузырчаткой мы определили, в возрасте пациентов от 18 до 29 лет больных было четверо (3,3%), в возрастных группах 30-39 и 40-49 количество человек составило по 8 (по 5,9%). Наибольшее число лиц с данной патологией было отмечено в возрастных группах 50-59 лет – 46 человек (38,3%), в группе 60 лет и более- 56 пациентов(46,6%). В результате

анализа мы выявили, что наиболее часто болели женщины – 97 человек (80,8%), намного реже болели мужчины – 23 человека (19,2%). При вульгарной форме пузырчатки (87 человек) с поражением только СОР наблюдалось у двух человек (2,3%), сочетанные поражения у 85 человек (97,7%).

Анализируя распространенность различных форм пузырчатки у 120 пациента, мы определили, что наиболее часто встречается вульгарная пузырчатка у 87 (71,3%) пациента. Себорейная (эритематозная) форма пузырчатки отмечена у 20 (16,7%) пациентов. Листовидная пузырчатка была диагностирована всего у 5 (4,6%) пациента. Пузыри возникали на коже волосистой части головы и туловища. Пузыри располагались в поверхностных слоях эпителия, поэтому при вскрытии пузырей экссудат ссыхается в тонкие корочки, напоминающие листы слоеного теста. Вегетирующая пузырчатка была выявлена у 8 (7,4%) пациента. Вегетирующая пузырчатка проявлялась в виде мелких разрастаний (вегетаций) на дне эрозии после вскрытия пузыря.

Проводя обследование пациентов с пузырчаткой в 2017 и 2018 гг. при внешнем осмотре у 96 пациентов мы выявили изменения на кожных покровах в виде пузырей, наполненных экссудатом и болезненных эрозий с одновременным поражением СОР (61 пациент), у двух пациентов были эрозии только на СОР.

В результате гистоморфологического исследования у всех пациентов (100%) были выявлены акантолитические клетки (клетки Тцанка).

В ходе проведенных нами исследований результатов иммунологического обследования 61 больных с изолированной формой акантолитической пузырчатки полости рта до лечения у пациентов без негативной динамики развития процесса и с последующей трансформацией процесса в тяжелый вариант течения (прогрессирование и диссеминация поражения) показал у последних достоверно более низкие показатели концентрации ИЛ-6 (1,9 пг/мл и ниже) и ИЛ-1 β (87 пг/мл и ниже) и более высокие показатели концентрации ИЛ-4 (46 пг/мл и выше) в ротовой жидкости. Данные результаты могут указывать на истощение способности иммунной системы больных пузырчаткой продуцировать провоспалительные цитокины (ИЛ-6 и ИЛ-1 β), что ведет к утяжелению хронического процесса и неблагоприятному течению, а также активации выработки иммуномедиатора ИЛ-4 (обеспечивающего течение гуморального иммунного ответа) при длительном воздействии антигенной стимуляции.

В результате нашего исследования в 2017 и 2018 гг. мы определили, что из 61 первичных пациентов с пузырчаткой превалировало и составило 55 человек, а мужчин - 6 человек.

В процессе опроса исследуемой группы предъявляемые жалобы чаще всего характеризовались повышенным болевым синдромом во время приема, пережевывания пищи (стомалгия) – 61 человек (100%); нарушением

вкусовых ощущений – 46 человек (75%). Клинические проявления в полости рта оценивались по следующим критериям: наличие болезненных эрозий – 61 человек (100%); обильное слюноотделение (галитоз) – 61 человек (100%); нарушение рельефа языка – 44 человека (71%); наличие зубного налета – 61 человек (100%).

В результате углубленного исследования локализации клинических проявлений пузырчатки мы выявили, что заболевание имеет предпочтительные топографические зоны.

При углубленном исследовании локализации клинических проявлений мы определили, что при различных формах заболевания есть изменения в топографических зонах. При всех формах заболевания отмечались проявления в области груди и задней половины туловища. При пузырчатке обыкновенной поражалась грудь 75%, задняя половина туловища 68%, ротовая полость 59%, верхняя конечность 40%, нижняя конечность 32%, живот и губы 24%, лицо и аногенитальная область 18%, волосистая

часть головы 9%. При эритематозной пузырчатке больше всего поражались грудь и задняя половина туловища 70% , лицо 58%. При листовидной поражалась грудь 100% и живот, задняя половина туловища, верхняя и нижняя конечности, лицо 50%. При вегетирующей форме заболевания клинические проявления были на груди, задней половины туловища, аногенитальной области и шеи 33% .

Всем пациентам было проведено общее лечение: системная и местная терапия.

Системная терапия пузырчатки была по стандартной схеме лечения, которая заключалась в назначении пациентам:

1. Глюкокортикостероидные препараты (преднизолон).

2. Цитостатические препараты для повышения эффективности терапии ГКС и уменьшения их курсовой дозы в виде метотрексат (С) 20мг, при хорошей переносимости до (25-30мг) 1 раз в неделю внутримышечно. Длительность терапии определяли индивидуально.

3. Иммунодепрессанты применяли при недостаточной терапевтической эффективности ГКС и наличии противопоказаний к применению цитостатиков: циклоспорин (С) 5 мг на кг массы тела в сутки перорально в 2 приема до получения клинического эффекта, затем дозу препарата снижали до минимальной поддерживающей. Также назначали препараты калия, кальция, витамины (С, рутин, В2, пантотеновую и фолиевые кислоты).

Анализ данных историй болезни подтверждает, что местная терапия при лечении пузырчатки полости рта сводится к традиционному алгоритму: полосканий растворами антисептиков и тушированию эрозий раствором метиленового синего 1% и их обработке облепиховым маслом.

В 2017-2018 гг. проведено общее клиническое и стоматологическое обследование 96 пациентов с пузырчаткой (мужчин -9, женщин – 87) в

возрасте от 50 – 60 лет и более, из них у 61 (6 – мужчин, женщин – 55) пациента после обследования выставлен диагноз вульгарная пузырчатка.

У 29 пациентов (3 мужчин и 26 женщин) в 2017 году с вульгарной пузырчаткой получили местное традиционное лечение (с курсом 15 дней и более) и составили группу сравнения.

У 31 пациента (3-мужчин и 28 женщин) проведено местное лечение по разработанной нами методике. Они составили основную группу.

Обе группы пациентов с вульгарной пузырчаткой были сопоставимы по возрасту и гендерным отличиям.

В обеих группах были устранены травматические факторы в полости рта (острые края зубов, дефекты пломб, некачественные протезы). Удаление непригодных для протезирования корней зубов.

В группе сравнения (29 пациента) с поражением слизистой оболочки рта использовали традиционную схему лечения: 1) Обезболивание Лидокаин 1%; 2) Антисептические полоскания рта фурацилина в разведении 1:5000; 3) смазывание эрозий раствором 1% метиленового синего (губы); 4) аппликации облепиховым маслом 3 раза в сутки.

В основной группе (32 пациента) с поражением слизистой оболочки рта использовали собственный подход к лечению: 1) Эншур плюс; 2) Хлоргекседин 0,05%; 3) Обезболивание Лидокаином 1%; 4) Мазь Репорэф-1 (2 раза в сутки, 5-7мин., в течение 7 дней); 5) Дексаметозоновая мазь (3-4

раза в сутки 7 дней). Обучали рациональной гигиене полости рта, с подробной демонстрацией методик очищения зубов на модели, коррекция навыков ухода за полостью рта. После снятия острых явлений и отсутствия болевых ощущений проводили профессиональную гигиену полости рта (механическое, ультразвуковое удаление микробного налета, с постоянным орошением 0,05% раствором хлоргексидина), полирование зубов.

Результаты лечения пузырчатки на СОР в 1 и 2 группе оценивали по жалобам пациентов, изменениям площади очагов поражения, срокам заживления между группами. В 1 группе пациентов с пузырчаткой проводили традиционное лечение. 2 группа пациентов с пузырчаткой получала лечение по разработанной нами методике, которая включала нутритивное питание Эншур 2 и применение мази Рэпорэф 1и Дексаэтазон 0,1%. В результате традиционного метода лечения сроки эпителизации эрозий на слизистой оболочке рта – не ранее 18 дней. В результате лечения по собственной методике сроки эпителизации на коже составил 8 день.

По окончании традиционного курса лечения (1,5мес.) пациентов с пузырчаткой клинического выздоровления не было отмечено ни у одного пациента; частичное улучшение клинического фона выявлено у 11 пациентов (37,9%), в процессе лечения пациенты этой группы жалоб не предъявляли. Через 2 месяца наблюдений полное заживление эрозий отмечено у 6 (11,4%) пациентов, у 23 пациентов (88,6%) частичное уменьшение эрозивных поражений. Через 3 мес. полное клиническое выздоровление отмечено у 6

пациентов (13,1%), у 23 пациентов (86,9%) было отмечено частичное выздоровление.

У пациентов 2 (основной) группы хорошее заживление было отмечено независимо от локализации и размеров поражений. Частичное клиническое выздоровление (при котором очаг поражения уменьшался на 30% и более) было отмечено уже у 13 (37,5%) пациентов после 14 дней наблюдения; к 28 дню наблюдения полное клиническое выздоровления было отмечено у 28 пациентов (84,3%), частичное заживление у 4 пациентов (15,7%); к 1,5 мес. наблюдений во 2 группе отмечено полное клиническое выздоровление у всех пациентов.

Оценка качества жизни больных с пузырчаткой проводилась до лечения и через три недели после завершения активной фазы лечения.

При повторном анкетировании наблюдалось улучшение оценки качества жизни пациентов. Степень изменения качества жизни зависела от возраста и проводившегося лечения.

Динамика изменения показателей качества жизни показывает, что в первой группе наблюдаются более высокие показатели в течение всего периода лечения (качество жизни ниже), чем в основной группе.

Лечение пациентов с пузырчаткой в основной группе (32 человека) показывает, что способствует более быстрому восстановлению качества жизни, связанного со стоматологическим здоровьем.

Усовершенствованный алгоритм лечения помог достичь положительных как клинических результатов, так и лабораторных показателей. Отмечено отсутствие негативных субъективных и объективных ощущений, полной элиминации очага поражения пузырьчаткой. На рисунке 18 показано состояние пациентки Н. после лечения.

ВЫВОДЫ

1. По результатам ретроспективного анализа, проведенного на базе Республиканского кожно-венерологического диспансера и городском кожно-венерологического диспансера г.Уфы, распространенность пузырчатки в Республике Башкортостан с 2012 по 2016гг выявлена у 120 человек: вульгарная форма пузырчатки – 87 человек ($72,5 \pm 5,0\%$), эритематозная пузырчатка - 20 человек ($16,7 \pm 8,5\%$), листовидная - 5 человек ($4,2 \pm 8,9\%$), вегетирующая – 8 человек ($6,7 \pm 8,8\%$), и в том числе 49 ($40,8 \pm 7,0\%$) пациентов установленных впервые.

2. В результате углубленного исследования локализации клинических проявлений пузырчатки выявлено, что различные формы заболевания имеют предпочтительные топографические зоны: при вульгарной поражалась грудь в 75%, задняя половина туловища в 68%, ротовая полость у 59%, верхняя конечность 40%, нижняя конечность 32% и губы 24%; при эритематозной форме грудь и задняя половина туловища 70%; при листовидной - грудь 100%; при вегетирующей форме - грудь, шея 33%; при осмотре слизистой оболочке рта наиболее частая локализация выявлена: область зева - 24%, слизистая оболочка щек – 68%, мягкого неба – 32%, твердого неба – 24%, языка – 48%.

3. В результате проведенных клинико-иммунологических исследований СОР выявлена 100% нуждаемость в лечении кариеса, профессиональной гигиене полости рта и комплексном лечении тканей пародонта; выявлены изменения субъективных ощущений (галитоз-100%, изменение вкусовых ощущений-75%, выраженный болевой синдром при разговоре -95%, выраженный болевой синдром при приеме пищи-100%) и объективных ощущений (обильное слюноотделение-95% , нарушение рельефа языка – 71%, изменение цвета и размеров эрозии – 100%, наличие зубного налета - 100%), а также установлен дисбаланс местного гуморального иммунитета слизистой оболочки рта.

4. На качество жизни больных с пузырчаткой оказывают влияние экзогенные и эндогенные факторы риска: стресс ($92,9 \pm 3,3\%$), плохая гигиена полости рта ($21,3 \pm 5,2\%$ чистят зубы нерегулярно), частота обращаемости к стоматологу ($82,4 \pm 4,9\%$ «по мере необходимости»), чрезмерное употребление лекарственных препаратов ($37,0 \pm 6,2\%$). Определены наихудшие стоматологические показатели качества жизни «Ограничение функции- $4,1 \pm$ », «Физический дискомфорт- $3,8 \pm$ », «Психологический дискомфорт- $3,8 \pm$ », «Психологические расстройства- $4,0 \pm$ ».

5. Улучшена диагностика раннего выявления пузырчаткой в СОР на основании наиболее частых топографических зон в слизистой оболочке рта; установленных изменений субъективного и объективного состояния СОР.

6. Установлен дисбаланс местного гуморального иммунитета слизистой оболочки рта и рекомендована возможность прогнозирования характера течения аутоиммунной акантолитической пузырчатки у больных с изолированной формой пузырчатки полости рта на основании исследования местного гуморального иммунитета, содержания ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-1 β .

7. Усовершенствованный лечебно-гигиенический алгоритм у пациентов с пузырчаткой позволил улучшить эффективность комплексного лечения по объективным и субъективным показателям: по завершению основного курса лечения в группе сравнения «изменение цвета и размеров эрозий» осталось у $73,0 \pm 8,2\%$ и в основной группе $4,6 \pm 3,7\%$; «выраженный болевой синдром при приеме пищи» $60,0 \pm 9,0\%$ в группе сравнения и у $6,5 \pm 4,4\%$ в основной группе; «выраженный болевой синдром при разговоре» $61,0 \pm 9,1\%$ в группе сравнения и у $6,5 \pm 4,4\%$ в основной группе. Интегральный показатель по опроснику качества жизни в группе сравнения изменился на $3,0 \pm$ баллов, в основной группе на $8,0 \pm$ баллов, что подтверждает улучшение качества стоматологических показателей в условиях использования разработанного алгоритма комплексного лечения пациентов с пузырчаткой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременной и точной диагностики пузырчатки в полости рта рекомендуем обращать внимание на наиболее частые зоны проявления: область зева.
2. Рекомендуем использовать опросник ОНIP-49-RU для улучшения клинико-гигиенических критериев и качества жизни пациентов.
3. В рацион питания пациентов с пузырчаткой на СОР следует включить полноценное сбалансированное питание «Эншур плюс» для оптимального поступления питательных веществ.
4. Для улучшения эффективности и комплексного лечения пузырчатки рекомендуем применять усовершенствованный алгоритм лечения пузырчатки в слизистой оболочке рта: 1) Нутритивное питание Эншур плюс; 2) обезболивание Лидокаином 1%; 3) Антисептические полоскания СОР хлоргексидином 0,05%; 4) Повязка с дексаметазоновой мазью, 3-4 раза в день, 3-4 дня; 5) с 5 дня повязка с мазью Рэпареф – 1, 3-4 раза в день, 5-7 мин, в течение 14 дней; 5) ротовые ванночки облепиховым маслом на ночь; 6) рекомендовано использовать гигиенические средства по уходу за полостью рта (зубная паста R.O.C.S. Вiоnіса и ополаскиватель Мексидол Дент).
5. Рекомендуем соблюдать режима труда, сна и отдыха. Пациентам с пузырчаткой находящимся на поддерживающих дозах ГК приступать к работе не требующей чрезмерного физического и умственного

перенапряжения, переохлаждениями, для уменьшения инсоляции с постоянно использовать солнцезащитные кремы с высокой степенью защиты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВП – вульгарная пузырчатка

ЛП – листовидная пузырчатка

ВЗП – воспалительные заболевания пародонта

ГИ – гигиенический индекс

КПУ – индекс

PDI – индекс пародонтальных заболеваний

КЖ – качество жизни

OHIP-14-RU (OralHealthImpactProfile)–профиль влияния
стоматологического здоровья

ОФ – ограничение функции

ФД – физический дискомфорт

ПД – психологический дискомфорт

ФН – физические нарушения

ПР – психологические расстройства

СО – социальные ограничения

У – ущерб

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альсаггаф, С.А.Х. Определение адекватности специальной анкеты для оценки качества жизни у пациентов с повышенной стираемостью зубов декомпенсированной формы / С.А.Х. Альсаггаф, Ф.Ф. Маннанова, Р.Т. Насыров // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - Т. 9, № 3. - С. 26-29.
2. Балтабаев, М.А.К.А. Клиническое применение ганцикловира в комплексной терапии истинной акантолитической пузырьчатки / М.А.К.А. Балтабаев, А.М. Балтабаев // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. - 2014. - Т. 14, № 12. - С. 92-95.
3. Балтабаев, М.К. Клинический опыт применения ганцикловира в комплексной терапии различных форм истинной акантолитической пузырьчатки / М.К. Балтабаев, А.М. Балтабаев // Вестник дерматологии и венерологии. - 2015. - № 3. - С. 124-130.
4. Биохимические аспекты стероидной резистентности при аутоиммунной пузырьчатке / А.С. Духанин, Н.П. Теплюк, А.А. Лепехова, О.В. Земскова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2014. - № 3. - С. 25-31.
5. Борисова, Э.Г. Влияние неврологических осложнений, возникших после стоматологических вмешательств, на качество жизни пациентов / Э.Г. Борисова, Х.О. Ягмуров, Э.С. Грига // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2018. - № 1 (61). - С. 95-97.
6. Булгакова, А.И. Иммунологические аспекты пародонтита / А.И. Булгакова, Ю.А. Медведев, Г.Ш. Зубаирова. - Германия, 2012. – 125 с.
7. Булгакова, А.И. Клиническая характеристика состояния полости рта у лиц с табакозависимостью / А.И. Булгакова, Ю.О. Солдатова, Г.Ш. Зубаирова // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 60-63.

8. Булгакова, А.И. Клиническая эффективность лечения малоимущих лиц с учетом качества жизни / А.И. Булгакова, Р.М. Дюмеев // Стоматология для всех. – 2013. - № 2. – С. 40-42.
9. Булгакова, А.И. Оптимизация лечебно-профилактических мероприятий у малоимущих лиц с вторичной адентией / А.И. Булгакова, Р.М. Дюмеев, Д.М. Исламова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 549-553.
10. Булгакова, А.И. Оптимизация лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, инфицированных герпесвирусом / А.И. Булгакова, Ф.Р. Хисматуллина. – Уфа, 2014. – 120 с.
11. Булгакова, А.И. Оценка качества жизни пациентов с клиновидным дефектом зуба и оптимизация методов лечения / А.И. Булгакова, Р.М. Дюмеев, Д.М. Исламова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 5. – С. 24–28.
12. Булгакова, А.И. Оценка качества жизни у пациентов стоматологического профиля / А.И. Булгакова, Р.М. Дюмеев, Д.М. Исламова // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 3. - С. 22-24.
13. Булгакова, А.И. Распространенность, этиология и клинические проявления пузырчатки / А.И. Булгакова, З.Р. Хисматуллина, Г.Ф. Габидуллина // Медицинский вестник Башкортостана. - 2016. - Т. 11, № 6 (66). - С. 86-90.
14. Булгакова, А.И. Результаты исследования заболеваемости и клинических проявлений в полости рта многоформной экссудативной эритемы / А.И. Булгакова, З.Р. Хисматуллина, М.В. Зацепина // Стоматология для всех. – 2017. - № 3. - С. 24-29.
15. Вегетирующая пузырчатка с дебютом во время беременности: описание клинического случая / П.Н. Трофимов, А.Л. Маслянский, Г.М. Ханталипа, М.В. Коробкова // Трансляционная медицина. - 2014. - № 4. - С. 51-54.

16. Вегетирующая пузырьчатка, имитирующая рак кожи / В.Т. Базаев, М.Б. Цебоева, М.С. Царуева, В.Ф. Джанаев // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017. - Т. 20, № 3. - С. 146-150.

17. Взаимосвязь состояния слизистой оболочки полости рта с количеством выделяемого угарного газа в выдыхаемом воздухе у табакозависимых пациентов / А.И. Булгакова, Ю.О. Солдатова, Х.Х. Ганцева, Ф.Р. Хисматуллина // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2016. – № 2. - С. 35-40.

18. Вирус эпштейна - барр и цитомегаловирус при аутоиммунной пузырьчатке: действительно ли их роль случайна? Предварительное сообщение / Н.В. Махнева, Н.И. Сюч, В.В. Воронова, Л.В. Белецкая // Альманах клинической медицины. - 2016. - Т. 44, № 1. - С. 13-17.

19. Влияние кариеса на качество жизни пациентов / О.В. Федоткина, И.М. Шишкина, Е.А. Дмитриева [и др.] // Эндодонтия Today. - 2014. - № 1. - С. 25-29.

20. Влияние клиновидного дефекта зубов и симптома гиперестезии зуба на качество жизни пациента / Д.М. Исламова, А.И. Булгакова, И.В. Валеев, Р.М. Дюмеев // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 59–63.

21. Влияние стоматологического хирургического лечения на качество жизни пациентов и оценка их комплаентности / М.В. Пешков, К.Г. Гуревич, В.Д. Вагнер, Е.Г. Фабрикант // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2015. - Т. 14, № 3. - С. 601-606.

22. Гилева, О.С. Консервативно-профилактическая стоматология: современные тренды развития / О.С. Гилева // Пермский медицинский журнал. - 2018. - Т. 35, № 6. - С. 61-72.

23. Гилева, О.С. Междисциплинарные подходы к комплексному лечению больных с распространенным красным плоским лишаем кожи и слизистой оболочки рта: роль протетического лечения / О.С. Гилева, Е.А.

Городилова, С.В. Кошкин // Вятский медицинский вестник. - 2016. - № 4 (52). - С. 20-26.

24. Гилева, О.С. Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай / О.С. Гилева, С.В. Кошкин, Т.В. Либик // Пародонтология. - 2017. - Т. 22, № 3 (84). - С. 9-14.

25. Глебова, Л.И. Ошибки в диагностике вульгарной пузырчатки врачами-практиками при локализации ее на слизистой полости рта / Л.И. Глебова // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2016. - № 1. - С. 46-48.

26. Гуморальный ответ и антитела против ряда белковых компонентов вируса эпштейна-барр при аутоиммунной пузырчатке / Н.В. Махнева, Н.И. Сюч, В.В. Воронова, Л.В. Белецкая // Аллергология и иммунология. - 2016. - Т. 17, № 1. - С. 71-72.

27. Диагностика буллезных дерматозов с поражением слизистой оболочки рта / А.А. Кубанов, Е.В. Иванова, Е.Г. Сабанцева, Т.В. Абрамова // Стоматология. - 2015. - Т. 94, № 4. - С. 49-52.

28. Динамика качества жизни пациентов при ортопедическом лечении в стоматологии / В.А. Лопухова, И.В. Тарасенко, Л.И. Светый [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2014. - Т. 12, № 1. - С. 76-80.

29. Дороженок, И.Ю. Истинная акантолитическая пузырчатка с позиции психосоматической медицины. Обзор литературы / И.Ю. Дороженок, Н.П. Теплюк, Д.Г. Катранова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017. - Т. 20, № 3. - С. 157-163.

30. Дрождина, М.Б. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение вульгарной пузырчатки. Презентация случаев / М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2017. - № 3. - С. 68-74.

31. Духанин, А.С. Персонализированный подход в лечении стероидрезистентных форм истинной акантолитической пузырчатки / А.С.

Духанин, Н.П. Теплюк, А.А. Лепехова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2016. - № 4. - С. 24-26.

32. Изучение дендритных клеток крови у больных вульгарной пузырчаткой / Ю.В. Карачева, А.С. Наумова, А.А. Савченко [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. - 2015. - № 6 (96). - С. 59-62.

33. Иммунологические индикаторы активности иммунопатологического процесса при истинной пузырчатке в стадии клинической ремиссии / Н.В. Махнева, Е.С. Черныш, В.В. Воронова, В.А. Зайденов // Аллергология и иммунология. - 2017. - Т. 18, № 3. - С. 187-188.

34. Иммунофлюоресцентная диагностика и анализ образцов ее изображений при аутоиммунной пузырчатке / А.А. Довганич, А.В. Насонов, А.С. Крылов, Н.В. Махнева // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2016. - Т. 19, № 1. - С. 31-35.

35. Индивидуальные механизмы стероидной резистентности при истинной акантолитической пузырчатке на рецепторном уровне / А.С. Духанин, Н.П. Теплюк, А.А. Лепехова, Н.Л. Шимановский // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2015. - Т. 78, № 5. - С. 21.

36. Интересное наблюдение цитологической диагностики пузырчатки / Т.Э. Кочегарова, П.Ф. Савин // Новости клинической цитологии России. - 2014. - Т. 18, № 3-4. - С. 31.

37. Использование стоматологических измерений качества жизни / Г.М. Барер, К.Г. Гуревич, В.В. Смирнягина, Е.Г. Фабрикант // Стоматология для всех. – 2006. – № 2. – С. 4-7.

38. Исследования качества жизни до и после стоматологического лечения малоимущих, проживающих в Республике Башкортостан / А.И. Булгакова, Р.М. Дюмеев, И.В. Валеев, Д.М. Исламова // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2014. - № 4. – С. 10-13.

39. К вопросам диагностики истинной (акантолитической) пузырчатки / А.А. Кубанов, Л.Ф. Знаменская, Т.В. Абрамова, С.И. Свищенко // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - № 6. - С. 121-130.

40. К вопросу о классификации буллезных дерматозов / С.Б. Ткаченко, Н.П. Теплюк, А.С. Алленова, А.А. Лепехова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2015. - Т. 18, № 2. - С. 11-14.

41. Кабак, Д.С. Общее представление о качестве жизни, качество жизни в стоматологии. Обзор литературы / Д.С. Кабак // Клиническая стоматология. - 2018. - № 1 (85). - С. 76-79.

42. Карачева, Ю.В. Изучение взаимосвязи акантолиза и апоптоза в патогенезе вульгарной пузырчатки / Ю.В. Карачева, А.А. Гайдаш, В.И. Прохоренков // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - № 2. - С. 31-37.

43. Катранова, Д.Г. Психические нарушения при истинной акантолитической пузырчатке / Д.Г. Катранова, Н.П. Теплюк, И.Ю. Дороженок // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2016. - Т. 19, № 2. - С. 90.

44. Качество жизни стоматологического пациента после проведенного ортопедического лечения / Е.В. Ререн, Э.И. Тома, А.А. Шарифов [и др.] // Российская стоматология. - 2017. - Т. 10, № 2. - С. 62-65.

45. Клинический случай вульгарной пузырчатки в пожилом возрасте / Э.Г. Бахмутова, А.Р. Умерова, Т.А. Ткаченко, И.П. Дорфман // РМЖ. - 2015. - Т. 23, № 19. - С. 1187-1190.

46. Клинический случай ювенильной вульгарной пузырчатки / А.П. Музыченко, М.В. Качук, Т.А. Сикорская [и др.] // Медицинский журнал. - 2017. - № 3 (61). - С. 156-160.

47. Козловская, В.В. Дерматозы, сопровождающиеся отслойкой эпидермиса / В.В. Козловская, А. Бёер-Ауер // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2014. - № 4. - С. 24-27.

48. Колос, Ю.В. Буллезные дерматозы: диагностическое значение определения аутоантител методом иммуноферментного анализа / Ю.В. Колос, А.М. Лукьянов // Здоровоохранение (Минск). - 2014. - № 3. - С. 55-61.

49. Колос, Ю.В. Роль серологических методов исследования в диагностике акантолитической пузырчатки / Ю.В. Колос // Лабораторная диагностика Восточная Европа. - 2014. - № 4 (12). - С. 107-119.

50. Комплексная терапия кератозов слизистой оболочки рта с детоксикацией и дренажом и ее влияние на качество жизни / Т.С. Чемикосова, М.Ф. Кабирова, А.А. Голубь, И.Н. Усманова // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. - 2014. - № 3 (16). - С. 5.

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

52. Кубанов, А.А. Диагностическая значимость методов исследования при обследовании больных акантолитической пузырчаткой / А.А. Кубанов, Т.В. Абрамова // Медицинская иммунология. - 2017. - Т. 19, № S. - С. 364.

53. Кубанов, А.А. Дифференциальная диагностика пузырных дерматозов / А.А. Кубанов, Л.Ф. Знаменская, Т.В. Абрамова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016. - № 6. - С. 43-56.

54. Кубанов, А.А. Исследование фиксации аутоантител в коже больных вульгарной пузырчаткой при изолированном поражении слизистой оболочки полости рта / А.А. Кубанов, О.Р. Катунина, Т.В. Абрамова // Цитокины и воспаление. - 2014. - Т. 13, № 3. - С. 109-110.

55. Кубанов, А.А. Применение клинико-диагностических индексов в оценке тяжести пузырчатки (сравнительный анализ) / А.А. Кубанов, Т.В. Абрамова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016. - № 3. - С. 36-45.

56. Кубанов, А.А. Распознающие рецепторы врожденного иммунитета (толл-подобные рецепторы) в патогенезе заболеваний кожи /

А.А. Кубанов, Т.В. Абрамова // Цитокины и воспаление. - 2015. - Т. 14, № 1. - С. 11-17.

57. Кубанов, А.А. Современные методы терапии истинной акантолитической пузырчатки / А.А. Кубанов, Т.В. Абрамова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - № 4. - С. 19-27.

58. Кубанов, А.А. Современные подходы к диагностике пузырчатки методом реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием конфокального лазерного сканирующего микроскопа / А.А. Кубанов, Т.В. Абрамова, В.А. Смольяникова // Медицинская иммунология. - 2015. - Т. 17, № 5. - С. 133.

59. Кубанов, А.А. Экспрессия гена toll-подобного рецептора 7-го типа в коже больных пузырчаткой / А.А. Кубанов, Т.В. Абрамова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017. - Т. 20, № 2. - С. 98.

60. Кубанов, А.А. Экспрессия проапоптотического белка у больных пузырчаткой / А.А. Кубанов, О.Р. Катунина, Т.В. Абрамова // Цитокины и воспаление. - 2014. - Т. 13, № 4. - С. 23-28.

61. Кубанова, А.А. Поиск мишеней для таргетной терапии аутоиммунных заболеваний в дерматологии / А.А. Кубанова, А.Э. Карамова, А.А. Кубанов // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2015. - Т. 70, № 2. - С. 159-164.

62. Куклин, И.А. Новые возможности комплексной патогенетической терапии больных вульгарной пузырчаткой / И.А. Куклин, М.М. Кохан, Ю.М. Засадкевич // Клиническая дерматология и венерология. - 2015. - Т. 14, № 6. - С. 126-132.

63. Мавлянова, Ш.З. Состояние цитокинового статуса у иммунокомпрометированных больных с кандидозом слизистой оболочки полости рта / Ш.З. Мавлянова, Ш.А. Тилавбердиев, Н.Н. Азизова // Проблемы медицинской микологии. - 2015. - Т. 17, № 1. - С. 28-30.

64. Максимова, Е.М. Использование местных ранозаживляющих средств в терапии эрозивных поражений слизистой оболочки полости рта при вульгарной пузырчатке / Е.М. Максимова, М.С. Аль Асфари Ферас, А.В. Михальченко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2017. - № 3 (63). - С. 71-74.

65. Мандра, Ю.В. Клинико-морфологические изменения слизистой оболочки полости рта у пациентов на фоне недостаточной массы тела / Ю.В. Мандра, Н.М. Жегалина, О.Ю. Береснева // Уральский медицинский журнал. - 2015. - № 6 (129). - С. 63-66.

66. Мартусевич, А.К. Дифференциально-диагностическое значение оценки кристаллогенных свойств пузырной жидкости у пациентов с буллезными дерматозами / А.К. Мартусевич, П.Л. Кривоногова, О.А. Биткина // Медицина. - 2018. - Т. 6, № 2 (22). - С. 106-116.

67. Махнева, Н.В. Иммуноморфологические и клинические аспекты патогенеза аутоиммунной пузырчатки / Н.В. Махнева, Ю.С. Бутов, В.Ю. Васенова // Клиническая дерматология и венерология. - 2018. - Т. 17, № 3. - С. 5-11.

68. Махнева, Н.В. Истинная igg-зависимая пузырчатка: основные принципы диагностики и лечения / Н.В. Махнева, Н.П. Теплюк. – М., 2017.

69. Махнева, Н.В. Клинико-иммунологические особенности аутоиммунной пузырчатки в стадии клинической ремиссии / Н.В. Махнева, Е.Б. Давиденко, Л.В. Белецкая // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 4-1. - С. 105-108.

70. Махнева, Н.В. О проблеме диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунной пузырчатки / Н.В. Махнева, Е.Б. Давиденко, Л.В. Белецкая // Альманах клинической медицины. - 2014. - № 34. - С. 9-14.

71. Махнева, Н.В. Особенности манифестации и диагностики болезни хейли-хейли в московской области / Н.В. Махнева, Е.С. Черныш, Л.В. Белецкая // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2015. - Т. 18, № 4. - С. 24-28.

72. Махнева, Н.В. Оценка степени экспрессии некоторых антигенов десмосомального аппарата и цитоскелета клеток кожи при аутоиммунной пузырчатке в стадии клинической ремиссии / Н.В. Махнева, В.В. Воронова // Аллергология и иммунология. - 2017. - Т. 18, № 1. - С. 53.

73. Махнева, Н.В. Роль кальциевых насосов аппарата гольджи и иммунной системы в патогенезе семейной доброкачественной пузырчатки гужеро-хейли-хейли / Н.В. Махнева, Е.С. Черныш, Л.В. Белецкая // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2015. - Т. 18, № 6. - С. 18-25.

74. Метод анализа изображений образцов ткани кожи при иммунофлюоресцентной диагностике аутоиммунной пузырчатки / А.А. Довганич, А.В. Насонов, А.С. Крылов, Н.В. Махнева // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2016. - Т. 19, № 2. - С. 87.

75. Михеев, Г.Н. Длительная полная ремиссия вульгарной пузырчатки после отмены поддерживающей терапии преднизолоном / Г.Н. Михеев, Е.В. Соколовский, Т.В. Денисова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - № 4. - С. 54-57.

76. Морфологические особенности клеток цанка у пациентов с вульгарной формой акантолитической пузырчатки / И.А. Круглова, К.И. Краснова, А.Н. Денисенко [и др.] // Лабораторная служба. - 2018. - Т. 7, № S2. - С. 180.

77. Новик, А.А. Руководство по использованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб.: ИД Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир, 2002. – 320 с.

78. Обыкновенная пузырчатка: особенности терапии в полости рта / В.В. Чеботарев, А.Г. Сирак, Ф.М.С. Аль-Асфари, С.В. Сирак // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2014. - Т. 9, № 3. - С. 215-217.

79. Оптимизация комплексного ортопедического лечения малоимущих лиц в Республике Башкортостан с учетом качества жизни / А.И.

Булгакова, Р.М. Дюмеев, Д.М. Исламова, Р.С. Дусалиев // Вестник межнационального центра исследования качества жизни. – 2014. - № 23-24. – С.67-71.

80. Опыт использования конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в диагностике буллезных дерматозов / В.А. Смольяникова, М.А. Нефедова, А.А. Кубанов, Т.В. Абрамова // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2017. - № 2 (22). - С. 35-40.

81. Остеопороз, вызванный длительным приемом глюкокортикоидов, у больных акантолитической пузырчаткой / М.А. Уфимцева, Ю.М. Бочкарев, Е.П. Гурковская [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016. - № 3. - С. 56-61.

82. Оценка окислительной модификации белков у больных хроническими распространенными дерматозами / Т.В. Копытова, Г.А. Пантелеева, О.Н. Дмитриева, Е.В. Коткова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2014. - Т. 59, № 2. - С. 41-44.

83. Ошибка в диагностике вульгарной пузырчатки: клинический случай / И.В. Хамаганова, Е.Н. Маляренко, Е.В. Денисова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017. - Т. 20, № 1. - С. 30-33.

84. Ошибки в диагностике вульгарной пузырчатки / И.В. Хамаганова, Е.Н. Маляренко, А.Ю. Васильева [и др.] // Проблемы современной науки и образования. - 2016. - № 8 (50). - С. 149-151.

85. Панкратов, О.В. Патология ногтей - индикатор общих или кожных заболеваний. Часть 2 / О.В. Панкратов, Р.Ю. Шикалов, В.Г. Панкратов // Здоровоохранение (Минск). - 2016. - № 5. - С. 45-49.

86. Перламутров, Ю.Н. Возможности использования фотодинамической терапии в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая и вульгарной пузырчатки с локализацией на слизистой оболочке полости рта / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, М.А.

Сазонова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017. - Т. 20, № 2. - С. 117.

87. Персонализированный подход в лечении стероидрезистентных форм истинной акантолитической пузырчатки / А.А. Лепехова, А.С. Духанин, Н.П. Теплюк, Н.Л. Шимановский // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 3, № 19 (282). - С. 21-22.

88. Петрова, С.Ю. Трудности дифференциальной диагностики пузырных дерматозов. Эритематозная пузырчатка - случай из клинической практики / С.Ю. Петрова, В.М. Бержец, О.В. Радикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2017. - № 4. - С. 31-36.

89. Пешков, М.В. Социальная характеристика и качество жизни пациентов, обращающихся за стоматологической хирургической помощью / М.В. Пешков, К.Г. Гуревич // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2016. - Т. 24, № 1. - С. 123-128.

90. Получение рекомбинантного каркасного белка для связывания патогенных аутоантител при вульгарной пузырчатке / Г.В. Бровман, Л.Е. Петровская, Т.А. Ягудин [и др.] // Российский иммунологический журнал. - 2014. - Т. 8, № 3 (17). - С. 515-517.

91. Потекаев, Н.С. Современная терапия аутоиммунной пузырчатки и превентивные меры осложнений (методические рекомендации) / Н.С. Потекаев, Н.В. Махнева, Н.П. Теплюк // Международный журнал экспериментального образования. - 2015. - № 12-1. - С. 69.

92. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения / под ред. В.З. Кучеренко. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011. - 245 с.

93. Проблемы междисциплинарного взаимодействия при ведении пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами / М.А. Уфимцева, Е.П. Гурковская, Н.В. Изможерова [и др.] // Проблемы стоматологии. - 2017. - Т. 13, № 4. - С. 81-86.

94. Профилактика осложнений, обусловленных побочным действием кортикостероидной терапии, у больных пузырчаткой / Л.В. Рощенюк, А.С. Владыка, С.В. Миненко [и др.] // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. - 2014. - № 4 (55). - С. 56-61.

95. Проявление пузырчатки в полости рта. Случай из практики / Т.Н. Модина, В.А. Деловерида, Ю.Ю. Дятлова, М.В. Болбат // Клиническая стоматология. - 2014. - № 3 (71). - С. 14-17.

96. Разбор клинического случая акантолитической пузырчатки с летальным исходом / А.Н. Колесников, А.Н. Титова, Р.В. Скоробогатый, А.А. Гуренко // Университетская клиника. - 2017. - № 4-2 (25). - С. 63-67.

97. Разработка и применение поликомпонентной адгезивной мази для лечения эрозивных поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов с обыкновенной пузырчаткой / С.В. Сирак, В.В. Чеботарев, А.Г. Сирак, А.А. Григорьян // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 2. - С. 15.

98. Разработка схемы лечения больных аутоиммунной пузырчаткой азатиоприном при стероидной резистентности на основании исследования ее молекулярных механизмов на пострецепторном уровне / О.Ю. Олисова, Н.Л. Шимановский, А.С. Духанин [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2016. - Т. 44, № 1. - С. 6-12.

99. Салеев, Р.А. Сравнительный анализ индексов оценки качества жизни, используемых в стоматологии (обзор литературы) / Р.А. Салеев, Н.С. Федорова // Клиническая стоматология. - 2014. - № 2 (70). - С. 54-61.

100. Себорейная пузырчатка, ассоциированная с вирусной инфекцией / Н.В. Махнева, М.Г. Карташова, Н.И. Сюч [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2015. - Т. 18, № 6. - С. 28-32.

101. Сердюкова, Е.А. Ошибки в диагностике акантолитической пузырчатки / Е.А. Сердюкова, А.Ю. Родин, Г.В. Еремина // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2015. - Т. 18, № 4. - С. 41-44.

102. Смольякова, П.И. Эритематозная (себорейная) пузырчатка, синдром сенир-ашера. клинический случай / П.И. Смольякова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2017. - Т. 7, № 6. - С. 965.

103. Современные методы дифференциальной диагностики истинной (аутоиммунной) пузырчатки и буллезного пемфигоида / С.Б. Ткаченко, Н.П. Теплюк, М.Т. Миннибаев [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2015. - Т. 18, № 3. - С. 17-22.

104. Современные подходы к лечению акантолитической пузырчатки / Ю.В. Карачева, В.И. Прохоренков, Т.Н. Гузей, Т.А. Яковлева // Клиническая дерматология и венерология. - 2014. - Т. 12, № 4. - С. 4-9.

105. Стоматологическое здоровье в критериях качества жизни / О.С. Гилева, Е.В. Халилаева, К.В. Данилов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 3. – С. 6-11.

106. Студеникин, Р.В. Оценка качества жизни пациентов в стоматологии с помощью компьютерной программы / Р.В. Студеникин, О.В. Серикова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т. 19, № 12. - С. 234-239.

107. Сучкова, О.М. Буллезный пемфигоид Левера / О.М. Сучкова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2014. - Т. 4, № 5. - С. 519.

108. Теплюк, Н.П. Истинная акантолитическая пузырчатка и коморбидные психосоматические расстройства: клиническая типология / Н.П. Теплюк, И.Ю. Дороженок, Д.Г. Катранова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017. - Т. 20, № 4. - С. 200-205.

109. Теплюк, Н.П. Истинная акантолитическая пузырчатка, спровоцированная психогенным стрессом / Н.П. Теплюк, И.Ю. Дороженок, Д.Г. Катранова // Клиническая медицина. - 2017. - Т. 95, № 12. - С. 1118-1121.

110. Теплюк, Н.П. Психические особенности больных истинной акантолитической пузырчаткой / Н.П. Теплюк, И.Ю. Дороженок, Д.Г.

Катранова // Фундаментальные аспекты психического здоровья. - 2017. - № 1. - С. 28-32.

111. Теплюк, Н.П. Психосоматические расстройства, спровоцированные истинной акантолитической пузырчаткой / Н.П. Теплюк, И.Ю. Дороженко, Д.Г. Катранова // Врач-аспирант. - 2017. - Т. 84, № 5. - С. 48-53.

112. Толмачева, С.М. Клинический случай акантолитической пузырчатки в практике врача-стоматолога / С.М. Толмачева, М.Л. Жданова, Н.В. Тиунова // Dental Forum. - 2015. - № 4. - С. 86.

113. Трудный диагноз в практике дерматолога (описание клинического случая поздней кожной порфирии) / С.Р. Утц, А.Л. Бакулев, Н.А. Слесаренко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2015. - Т. 11, № 3. - С. 450-453.

114. Успенская, О.А. Пузырчатка / О.А. Успенская // Заболевания слизистой оболочки полости рта. – Н. Новгород, 2017. - С. 203-231.

115. Хамаганова, И.В. Эозинофилы при вульгарной пузырчатке / И.В. Хамаганова, М.В. Новосельцев, Е.В. Лебедева // Клиническая дерматология и венерология. - 2017. - Т. 16, № 2. - С. 112-116.

116. Цитоморфологические особенности клеток цанка у пациентов с вульгарной формой акантолитической пузырчатки / И.А. Круглова, К.И. Краснова, А.Н. Денисенко [и др.] // Лабораторная служба. - 2018. - Т. 7, № S2. - С. 180.

117. Чуйкин, С.В. Профилактика стоматологических заболеваний / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, О.С. Чуйкин. - Saarbrücken, 2016. – 696 с.

118. Чуйкин, С.В. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова // Казанский медицинский журнал. - 2014. - Т. 95, № 5. - С. 680-687.

119. Экстракорпоральные методы терапии пузырчатки / А.А. Кубанов, Т.В. Абрамова, Е.К. Мураховская, А.В. Асоскова // Лечащий врач. - 2017. - № 5. - С. 38.

120. Эффективность инновационной лекарственной формы спрея для наружного применения бетаметазона дипропионата в терапии больных стероидчувствительными дерматозами / М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест, О.В. Летаева [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2015. - Т. 18, № 2. - С. 15-22.

121. Ялымова, Д.Л. Анализ качества жизни больных после хирургического лечения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита и оценка клинической эффективности проведенного лечения / Д.Л. Ялымова, В.В. Вишняков, В.Н. Талалаев // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2014. - № 2. - С. 33-36.

122. A case of acantholysis related to the internal fixation of an orthopedic steel plate acantholysis related to the bone plate / Y. Lu, X. Li, M. Zhou [et al.] // J. Cutan. Pathol. – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 290-2.

123. A case of concurrent pemphigoid vegetans and pemphigus vegetans resolving without oral corticosteroid / Y. Hatano, K. Ishikawa, H. Koga [et al.] // Brit. J. Dermatol. – 2014. – Vol. 170, № 5. – P. 1192-4.

124. A pathophysiologic role for epidermal growth factor receptor in pemphigus acantholysis / M. Bektas, P.S. Jolly, P. Berkowitz [et al.] // J. Biol. Chem. – 2013. – Vol. 288, № 13. – P. 9447-56.

125. Abnormal uterine bleeding induced by glucocorticoid treatment for pemphigus. Case series and proposed treatment algorithm / X. Luo, H. Feng, L. Jiang, Q. Chen // Saudi Med. J. – 2016. – Vol. 37, № 9. – P. 1025-8.

126. Acantholysis caused repeated hemorrhagic bullae in a case of acantholytic acanthoma / S. Minakawa, Y. Matsuzaki, H. Nakano [et al.] // J. Dermatol. – 2012. – Vol. 39, № 12. – P. 1107-8.

127. Acantholysis: worth a second look? / J.C. Howard, K.J. Russell, J.L. Vickers, E. Weiss // Dermatol. Surg. – 2014. – Vol. 40, № 11. – P. 1268-70.

128. Alteration of cholinergic system in keratinocytes cells produces acantholysis: a possible use of cholinergic drugs in pemphigus vulgaris. [Review] /

L. Fania, A. Zampetti, G. Guerriero, C. Feliciani // *Anti-inflam. Anti-allerg. Agents Med. Chem.* – 2012. – Vol. 11, № 3. – P. 238-42.

129. An unusual presentation of oral pemphigus as transient and self-limiting lesions / P. Toossi, Z.A. Kani, M. Qeisari, N. Namazi // *Int. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 51, № 7. – P. 877-8.

130. Assessment of the therapeutic benefit of oral prednisolone and common adjuvant therapy in stage II of randomized controlled trial study for management of pemphigus vulgaris / N. Esmaili, C. Chams-Davatchi, M. Valikhani [et al.] // *Arch. Iran. Med.* – 2014. – Vol. 17, № 9. – P. 626-8.

131. Avitan-Hersh, E. The Incidence of Acantholysis in Pityriasis Rubra Pilaris-Histopathological Study Using Multiple-Step Sections and Clinicopathologic Correlations / E. Avitan-Hersh, R. Bergman // *Am. J. Dermatopathol.* – 2015. – Vol. 37, № 10. – P. 755-8.

132. Bajpai, M. Oral Pemphigus Vulgaris In A Pediatric Patient / M. Bajpai, N. Pardhe, B. Chandolia // *J. Ayub Med. Coll.* – 2016. – Vol. 28, № 3. – P. 636.

133. Cervical Squamous Carcinomas With Prominent Acantholysis and Areas Resembling Breast Lobular Carcinoma: An Aggressive Form of Dedifferentiation / K. Scott, G. Bryson, J. Jamison [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2018. – Vol. 37, № 1. – P. 74-81.

134. Characterisation of inflammatory infiltrates in lesions of the oral mucosa, skin, and bronchioles in a case of paraneoplastic pemphigus / K. Iida, F. Yamaguchi, K. Hibi [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 154-5.

135. Clinical and histological characterization of oral pemphigus lesions in patients with skin diseases: a cross sectional study from Sudan / N.M. Suliman, A.N. Astrom, R.W Ali [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2013. – Vol. 13. – P. 66.

136. Clinicopathological study of 56 cases of extramammary Paget's disease with or without acantholysis / Y.P. Zeng, C. Chen, K. Fang [et al.] // *Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih.* – 2017. – Vol. 97, № 8. – P. 598-602.

137. Colocalization of mucosal vitiligo and oral pemphigus vulgaris / D. De, A.J. Kanwar, U.N. Saikia, R. Jindal // *Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2012. – Vol. 78, № 1. – P. 111-3.
138. Comparative study of indirect immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay, and the Tzanck smear test for the diagnosis of pemphigus / T. Zhou, S. Fang, C. Li, H. Hua // *J. Oral Pathol. Med.* – 2016. – Vol. 45, № 10. – P. 786-790.
139. Crescendo response to rituximab in oral pemphigus vulgaris: a case with 7-year follow-up / D.T. Greenblatt, E.C. Benton, R.W. Groves, J.F. Setterfield // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2016. – Vol. 41, № 5. – P. 529-32.
140. Cumulative oral corticosteroid use increases risk of glucocorticoid-related adverse events in patients with newly diagnosed pemphigus / D. Wormser, D.M. Chen, P.G. Brunetta [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2017. – Vol. 77, № 2. – P. 379-381.
141. Decline of disease activity and autoantibodies to desmoglein 3 and envoplakin by oral prednisolone in paraneoplastic pemphigus with benign thymoma / N. Ishii, T. Hamada, H. Koga [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 22, № 4. – P. 547-9.
142. Deyhimi, P. Study of apoptosis in oral pemphigus vulgaris using immunohistochemical marker Bax and TUNEL technique / P. Deyhimi, P. Tavakoli // *J. Oral Pathol. Med.* - 2013. – Vol. 42, № 5. – P. 409-14.
143. Drug-related pityriasis rubra pilaris with acantholysis / Z.T. Gajinov, M.B. Matic, V.D. Duran [et al.] // *Vojnosanit. Pregl.* – 2013. – Vol. 70, № 9. – P. 871-3.
144. Elevated expression of NLRP1 and IPAF are related to oral pemphigus vulgaris pathogenesis / R.M. Shamsabadi, S. Basafa, R. Yarahmadi [et al.] // *Inflammation.* – 2015. – Vol. 38, № 1. – P. 205-8.
145. El-Komy, M.H.M. Autologous platelet-rich plasma and triamcinolone acetonide intralesional injection in the treatment of oral erosions of pemphigus

vulgaris: a pilot study / M.H.M. El-Komy, N.A. Saleh, M.A. Saleh // Arch. Dermatol. Res. – 2018. – Vol. 310, № 4. – P. 375-381.

146. Elmuradi, S. Oral Pemphigus Vulgaris in Pregnancy / S. Elmuradi, D. Ojeda, E.T. Stoopler // J. Obstet. Gynaecol. Canada – 2015. – Vol. 37, № 11. – P. 951-2.

147. Erosive oral lichen planus as a sign of paraneoplastic pemphigus / M. Wang, X. Wang, T. Chen [et al.] // J. Dermatol. – 2016. – Vol. 43, № 8. – P. 983.

148. Erosive oral lichen planus as a sign of paraneoplastic pemphigus / S. Motegi, A. Uchiyama, S. Toki [et al.] // J. Dermatol. – 2016. – Vol. 43, № 8. – P. 984.

149. Fatahzadeh, M. Timely recognition of pemphigus vulgaris by dental professionals / M. Fatahzadeh // Quintessence Int. – 2013. – Vol. 44, № 7. – P. 521-30.

150. Five Japanese cases of antidesmoglein 1 antibody-positive and antidesmoglein 3 antibody-negative pemphigus with oral lesions / H. Koga, B. Ohyama, D. Tsuruta [et al.] // Brit. J. Dermatol. – 2012. – Vol. 166, № 5. – P. 976-80.

151. Furue, M. Pemphigus, a pathomechanism of acantholysis / M. Furue, T. Kadono // Austr. J. Dermatol. – 2017. – Vol. 58, № 3. – P. 171-173.

152. Giannetti, L. Oral pemphigus. [Review] / L. Giannetti, L. Generali, C. Bertoldi // G. Ital. Dermatol. Venereol. – 2018. – Vol. 153, № 3. – P. 383-388.

153. Herpes simplex virus reactivation as a trigger of mucous lesions in pemphigus vulgaris / M. Kurata, Y. Mizukawa, Y. Aoyama, T. Shiohara // Brit. J. Dermatol. - 2014. – Vol. 171, № 3. – P. 554-60.

154. Immunopathogenic Oral Diseases: An Overview Focusing on Pemphigus Vulgaris and Mucous Membrane Pemphigoid / L. Feller, R. Ballyram, R.A. Khammissa [et al.] // Oral Health Prevent. Dentistry. – 2017. – Vol. 15, № 2. – P. 177-182.

155. Implant-supported oral rehabilitation of a patient with pemphigus vulgaris: a clinical report / N. Altin, S. Ergun, J. Katz [et al.] // *J. Prosthodont.* – 2013. – Vol. 22, № 7. – P. 581-6.
156. Intralesional Rituximab in the Treatment of Refractory Oral Pemphigus Vulgaris / K. Vinay, A.J. Kanwar, A. Mittal [et al.] // *JAMA Dermatology.* – 2015. – Vol. 151, № 8. – P. 878-82.
157. Lin, L. Pemphigus and pregnancy. Analysis and summary of case reports over 49 years / L. Lin, X. Zeng, Q. Chen // *Saudi Med. J.* – 2015. – Vol. 36, № 9. – P. 1033-8.
158. Low-level laser therapy on the treatment of oral and cutaneous pemphigus vulgaris: case report / E.M. Minicucci, H.A. Miot, S.R. Barraviera, L. Almeida-Lopes // *Lasers Med. Sci.* – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 1103-6.
159. Mendes-Bastos, P. Cobblestone mouth: an exuberant oral presentation of pemphigus vegetans / P. Mendes-Bastos, C. Amaro, C. Fernandes // *Actas Dermo-Sifiliograficas.* – 2015. – Vol. 106, № 1. – P. 72-3.
160. Mucosal pemphigus vulgaris anti-Dsg3 IgG is pathogenic to the oral mucosa of humanized Dsg3 mice / D.A. Culton, S.K. McCray, M. Park [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* - 2015. – Vol. 135, № 6. – P. 1590-7.
161. Neural nitric oxide synthase participates in pemphigus vulgaris acantholysis through upregulation of Rous sarcoma, mammalian target of rapamycin and focal adhesion kinase / A. Espana, T. Modol, M.P. Gil, M.J. Lopez-Zabalza // *Exp. Dermatol.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 125-30.
162. Nevet, M.J. Acantholysis in Striate Keratoderma as a Clue to the Diagnosis of a Genetic Abnormality / M.J. Nevet, M. Indelman, R. Bergman // *Am. J. Dermatopathol.* – 2015. – Vol. 37, № 10. – P. 804-5.
163. Nguyen, E.T. Pemphigus vulgaris with tense bullae / E.T. Nguyen, S.K. Lin, J.J. Wu // *Permanente J.* - 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 77-8.
164. Nikitakis, N.G. Painful diffuse oral mucosal lesions. Pemphigus vulgaris / N.G. Nikitakis, J.K. Brooks // *Gen. Dent.* – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 236-8.

165. No evidence of apoptotic cells in pemphigus acantholysis / I.C. Janse, G. van der Wier, M.F. Jonkman [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2014. – Vol. 134, № 7. – P. 2039-2041.
166. Non-junctional human desmoglein 3 acts as an upstream regulator of Src in E-cadherin adhesion, a pathway possibly involved in the pathogenesis of pemphigus vulgaris / S.M. Tsang, L. Brown, K. Lin [et al.] // *J. Pathol.* – 2012. – Vol. 227, № 1. – P. 81-93.
167. Ohashi, T. Acantholysis in mammary Paget disease / T. Ohashi, H. Takenoshita, T. Yamamoto // *Am. J. Dermatopathol.* – 2014. – Vol. 36, № 10. – P. 856-7.
168. Ohata, C. Locations of acantholysis in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus / C. Ohata, N. Ishii, M. Furumura // *J. Cutan. Pathol.* – 2014. – Vol. 41, № 11. – P. 880-9.
169. Ohki, M. Nasal, oral, and pharyngolaryngeal manifestations of pemphigus vulgaris: Endoscopic ororhinolaryngologic examination / M. Ohki, S. Kikuchi // *Ear Nose Throat J.* – 2017. – Vol. 96, № 3. – P. 120-127.
170. Oral medicine case book 42--pemphigus vulgaris / M.T. Peck, B.M. Abdalrahman, W.P. Dreyer, A. Afrogheh // *SADJ.* – 2012. – Vol. 67, № 8. – P. 470-2.
171. Oral mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris-a retrospective two-center cohort study / A.S. Sultan, A. Villa, A.P. Saavedra [et al.] // *Oral Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 4. – P. 498-504.
172. Oral pemphigus as first sign of an inflammatory myofibroblastic tumour in an 18-year-old male patient / R.M. Schols, G.L. Beets, R.G. Riedl, R.J. Schipper // *BMJ Case Reports.* – 2013. - 2013.
173. Oral pemphigus vegetans: a case report / M. Augusto de Oliveira, F. Martins E Martins, S. Lourenco [et al.] // *Dermatol. Online J.* – 2012. – Vol. 18, № 10. – P. 10.
174. Oral Pemphigus Vulgaris: Case Report / R. Arpita, A. Monica, N. Venkatesh [et al.] // *Ethiop. J. Health Sci.* – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 367-72.

175. Oral pemphigus vulgaris: Liquid-based cytological findings and pitfalls / S. Kondo, J. Kawashima, K. Kobata [et al.] // *Diagn. Cytopathol.* – 2018. – Vol. 46, № 1. – P. 63-66.
176. Paraneoplastic pemphigus presenting with a single oral lesion / D.B. Gissi, A. Bernardi, M. D'Andrea, L. Montebugnoli // *BMJ Case Reports.* – 2013. – 2013.
177. Paraneoplastic pemphigus: two cases of intra-abdominal malignancy presenting solely as treatment refractory oral ulceration / S. Kelly, M. Schifter, D.A. Fulcher, M.W. Lin // *J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 42, № 3. – P. 300-4.
178. Patient with pemphigus vulgaris complicated with dysfunctional uterine bleeding upon glucocorticoid usage: a case report / F. Hui, L. Xiaobo, J. Lu, Q. Chen // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 218-20.
179. PD-1 inhibitor-associated lichenoid inflammation with incidental suprabasilar acantholysis or vesiculation-Report of 4 cases / S. Chou, C. Zhao, S.J.E. Hwang, P. Fernandez-Penas // *J. Cutan. Pathol.* – 2017. – Vol. 44, № 10. – P. 851-856.
180. Pediatric case of oral mucous pemphigus complicated by protein-losing gastroenteropathy / T. Sonosaki, T. Miyagi, S. Yamaguchi [et al.] // *J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 43, № 11. – P. 1392-1394.
181. Pemphigus vulgaris: An underdiagnosed cause of oral ulcer / A. Choudhury, T. Jana, S. Das, R. Sinha // *Ear Nose Throat J.* – 2015. – Vol. 94, № 12. – P. 474-6.
182. Pemphigus Vulgaris: How to Perform an Oral Biopsy Properly? / A.F. Moraes da Silva, D.G. Bernabe, G.I. Miyahara [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2016. – Vol. 27, № 8. – P. e768-e769.
183. Periodontitis in oral pemphigus and pemphigoid: A systematic review of published studies / I. Jascholt, O. Lai, D. Zillikens, M. Kasperkiewicz // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2017. – Vol. 76, № 5. – P. 975-978.

184. Platelet-rich plasma for resistant oral erosions of pemphigus vulgaris: A pilot study / M.H. EL-Komy, A.S. Hassan, H.M. Abdel Raheem [et al.] // *Wound Repair Regener.* – 2015. – Vol. 23, № 6. – P. 953-5.
185. Poot, A.M. Topical sirolimus for oral pemphigus vulgaris: 3 unresponsive cases / A.M. Poot, M.F. Jonkman // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012. – Vol. 67, № 5. – P. e228-9.
186. Reflectance confocal microscopy as a new tool in the in vivo evaluation of desquamative gingivitis: patterns in mucous membrane pemphigoid, pemphigus vulgaris and oral lichen planus / S.S. Alessi, M.M. Nico, J.D. Fernandes, S.V. Lourenco // *Brit. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 168, № 2. – P. 257-64.
187. Resistant oral mucosal lesions in pemphigus vulgaris responsive to double filtration plasmapheresis: First case report from Turkey / E. Savk, M. Uslu, I. Yavasoglu [et al.] // *Transfus. Apheres. Sci.* – 2013. – Vol. 48, № 2. – P. 273-5.
188. Risk factors in patients with oral pemphigus vulgaris: a case-control study / M. Bakhshi, S. Manifar, N. Azizi [et al.] // *Gen. Dent.* – 2016. – Vol. 64, № 3. – P. e10-3.
189. Rivera, C. Oral pemphigus vulgaris after Chilean earthquake / C. Rivera, B. Venegas // *Pan Afr. Med. J.* – 2014. – Vol. 18. – P. 219.
190. Santoro, F.A. Pemphigus / F.A. Santoro, E.T. Stoopler, V.P. Werth // *Dent. Clin. N. Am.* - 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 597-610.
191. Seshadri, D. Acantholysis revisited: back to basics / D. Seshadri, M.S. Kumaran, A.J. Kanwar // *Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2013. – Vol. 79, № 1. – P. 120-6.
192. Sharma, V.K. Evaluation of cyclophosphamide pulse therapy as an adjuvant to oral corticosteroid in the management of pemphigus vulgaris / V.K. Sharma, S. Khandpur // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2013. – Vol. 38, № 6. – P. 659-64.
193. Sigmund, G.A. Pemphigus vegetans of the nose / G.A. Sigmund, R. Oppenheimer // *Ear Nose Throat J.* - 2012. – Vol. 91, № 1. – P. E14-5.

194. Simultaneous immunolocalization of desmoglein 3 and IgG4 in oral pemphigus vulgaris: IgG4 predominant autoantibodies in its pathogenesis / T. Abe, S. Maruyama, H. Babkair [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* – 2015. – Vol. 44, № 10. – P. 850-6.
195. Study of oral, ear, nose and throat involvement in pemphigus vulgaris by endoscopic examination / S. Fernandez, A. Espana, M. Navedo, L. Barona // *Brit. J. Dermatol.* - 2012. – Vol. 167, № 5. – P. 1011-6.
196. Successful treatment of oral pemphigus vulgaris in an insulin-dependant geriatric patient / J. Gonzalez-Serrano, V.M. Paredes, R.M. Lopez-Pintor [et al.] // *Gerodontology.* – 2016. – Vol. 33, № 4. – P. 569-572.
197. Successful treatment with oral mizoribine in refractory ocular manifestation of mucosal pemphigus vulgaris: A unique response to different immunosuppressive drugs / N. Oyama, A. Togashi, E. Nomura, F. Kaneko // *Dermatol. Ther.* – 2016. – Vol. 29, № 6. – P. 442-445.
198. The investigation of the possible relationship between Coxsackie viruses and pemphigus / N. Kacar, N. Cevahir, N. Demirkan, B. Sanli // *Int. J. Dermatol.* - 2014. – Vol. 53, № 3. – P. 312-6.
199. Tsuruta, D. Diagnosis and treatment of pemphigus / D. Tsuruta, N. Ishii, T. Hashimoto // *Immunotherapy.* – 2012. – Vol. 4, № 7. – P. 735-45.
200. Ultrastructure of acantholysis in pemphigus foliaceus re-examined from the current perspective / G. van der Wier, M.F. Jonkman, H.H. Pas, G.F. Diercks // *Brit. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 167, № 6. – P. 1265-71.
201. Unusual Histological Evidence of Dysplasia in a Case of Oral Pemphigus Vulgaris: A Potential Diagnostic Challenge / D.B. Gissi, A. Tarsitano, C. Baldovini, A. Gabusi // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2016. – Vol. 24, № 8. – P. 733-737.
202. Vegetating nodules following erosions on the oral cavity: a quiz. Iatrogenic Kaposi's sarcoma associated with pemphigus vulgaris / A.V. Marzano, S. Recalcati, C. Menicanti [et al.] // *Acta Dermato-Venereol.* – 2015. – Vol. 95, № 3. – P. 378-82.

203. Venugopal, S.S. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris / S.S. Venugopal, D.F. Murrell // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 233-43.
204. Vinay, K. Pemphigus occurring at tuberculin injection site: role of cytokines in acantholysis / K. Vinay, A.J. Kanwar, U.N. Saikia // *Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2013. – Vol. 79, № 4. – P. 539-41.
205. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of the treatment of mucocutaneous pemphigus vulgaris. [Review] / R. McMillan, J. Taylor, M. Shephard [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2015. – Vol. 120, № 2. – P. 132-42.
206. Yavuzekinci, U. Non-oral mucosal involvement of pemphigus vulgaris: Tzanck smear test as a handy diagnostic tool / U. Yavuzekinci, D. Ozcan, D. Seckin // *Int. J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 54, № 8. – P. e325-6.
207. Yuen, H.K. Test--retest reliability of Oral Health Impact Profile (OHIP-49) in adults with systemic sclerosis / H.K. Yuen, S.L. Nelson // *Spec. Care Dent.* – 2014. – Vol. 34, № 1. – P. 27-33.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Опросник «Профиль влияния стоматологического здоровья ОНП-14».

«Профиль влияния стоматологического здоровья ОНП-14».

ОНП-14 содержит 14 вопросов, касающихся того, как состояние зубов, протезов или слизистой оболочки рта сказывается на способности выполнять повседневные обязанности, пережевывать пищу, общаться с другими людьми. Вопросы анкеты позволяют оценивать влияние состояния полости рта на качество жизни в стоматологии по следующим критериям:

1) повседневная жизнь

- Испытываете ли Вы затруднения при произношении слов из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
- Испытываете ли Вы болевые ощущения в полости рта?
- Испытываете ли Вы неудобства из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
- Мешают ли проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами Вам отдыхать/расслабляться?
- Становится ли Ваша жизнь менее интересной из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
- Приходится ли Вам полностью «выпадать из жизни» из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?

2) на пережевывание пищи:

- Вы потеряли вкус к пище из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
- Вызывает ли у Вас затруднение прием пищи из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
- Питаетесь ли Вы неудовлетворительно из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
- Приходится ли Вам прерывать прием пищи из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?

3) на способность общаться:

- Чувствуете ли Вы себя стесненным в общении с людьми из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?
- Ставят ли проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами Вас в неловкое положение?
- Приводят ли проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами Вас к повышенной раздражительности при общении с людьми?
- Испытываете ли Вы затруднения в обычной работе из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?

Имеется 5 вариантов ответов, которые варьируют от «очень часто» до «никогда» и оцениваются от 5 до 1 баллов соответственно. Индекс может применяться при интервью, по телефону и самоанкетировании. Короткие версии измерений статуса здоровья, как ОНП-14, имеют преимущество использования в клинических ситуациях.

5 – очень часто

4 – часто

3 – да

2 – иногда

1 – никогда