

На правах рукописи

УДК: 616.311: 616.33/34-07-085

**ЛУКИНА ГАЛИНА ИЛЬХАМОВНА**

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ  
ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ  
ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

14.01.14 - Стоматология  
14.01.04 - Внутренние болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва - 2011

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России

**Научные консультанты:**

заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук,  
профессор Базикян Эрнест Арамович

заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор Маев Игорь Вениаминович

**Официальные оппоненты:**

заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор  
Кузьмина Эдит Минасовна

доктор медицинских наук, доцент Трухманов Александр Сергеевич

доктор медицинских наук, доцент Иванова Елена Владимировна

**Ведущая организация:**

ГОУ ВПО «Российский Университет Дружбы Народов» Минобрнауки  
РФ

Защита состоится \_\_\_\_ 2011 года в \_\_\_\_ часов на  
заседании диссертационного совета Д 208.04103 при ГОУ ВПО «Московский  
государственный медико-стоматологический университет»  
Минздравсоцразвития России по адресу: 127206, Москва, ул.  
Долгоруковская, д. 4, 1-ый этаж.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского  
государственного медико-стоматологического университета (127206,  
Москва, ул. Вучетича, д. 10а).

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2011г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д.м.н., профессор

Ю.А. Гиоева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Патология органов пищеварения давно является объектом научных исследований, поскольку она широко распространена среди людей всех возрастных категорий и не имеет тенденции к снижению. Анатомо-физиологическая близость, общность иннервации и гуморальной регуляции создают предпосылки вовлечения органов полости рта в патологический процесс при заболеваниях органов пищеварения (Кирсанов А.И., Горбачева И.А., 2000; Campisi G, Lo Russo L, Di Liberto C, Di Nicola F, Butera D, Vigneri S, Compilato D, Lo Muzio L, Di Fede O., 2008). Многие клиницисты выявили взаимосвязь заболеваний пищевода, желудка и 12-перстной кишки с патологией других органов и систем (Банченко Г.В., 1979, 2000; Билхарц Л.И., 1998; Боровский Е.В., Машкилейсон А.Л., 2001; Иванова О.В., 2004; Маев И.В., 2007, 2008, 2009, 2010; Маев И.В., Самсонов А.А., 2005; Юренев Г.Л., 2007). В настоящее время выделяют помимо типичных ряд «нетипичных» или внепищеводных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в том числе и стоматологические (Рощина Т.В., 2002; Исаков В.А., Морозов С.В., Цодикова О.М., 2004; Шептулин А.А., 2005; Юренев Г.Л., 2007; Ahmed N.F., Vaezi V.F. et al, 2005; Bartlett D.W., Evans D.F., 1996, 2000; Daley TD, Armstrong JE., 2007; Di Fede O, Di Liberto C, Occhipinti G, Vigneri S, Lo Russo L, Fedele S, Lo Muzio L, Campisi G., 2008; Wunderlich A.W., Murray J.A., 2003 и др.). В ряде случаев кислотозависимые заболевания протекают в сочетании с заболеваниями желчевыводящих путей и поджелудочной железы, поскольку между этими органами существует прямая анатомическая и функциональная связь (Ганиткевич Я.В., 1980; Решетняк В.И., Логинов А.С., Чебанова С.М., 1995; Dore M.P., Graham D.Y., 2000). Клиническая картина кислотозависимых заболеваний часто представлена только внепищеводной симптоматикой, что нередко приводит к поздней диагностике основного заболевания, неадекватной терапии (Шептулин А.А., Киприанис В.А., 2005).

При патологии органов пищеварения часто возникают воспалительные процессы тканей пародонта (Арутюнов С.Д., Маев И.В., Романенко Н.В., Сурмаев Э.В., 2004; Булкина Н.В., 2005; Власова Т.Н., 1989; Вулах Н. А., 2003; Еремин О.В., Козлова И.В., 2001; Еремин О.В., 2002; Лепилин А.В., Осадчук С.А., Булкина Н.В., 2004) и слизистой оболочки полости рта (Барер Г.М., 2008; Боровский Е.В., 2003; Поликанова Е.Н., 2005), изменения в слюнных железах (Васильева Е. С., 1995) и даже костной ткани. С другой стороны, патологические процессы в полости рта становятся очагами хронической инфекции и, нарушая акт жевания, приводят к ухудшению функционирования желудочно-кишечного тракта и обострению его хронических заболеваний (А.И. Воложин, Г.В. Порядин, 2006; Цимбалистов А.В., Робакидзе Н.С., 2005; Cebriбn-Carretero JL, Lypez-Arcas-Calleja JM, 2006). По мнению Е.В. Боровского (2001, 2003) такие заболевания полости рта, как хронический рецидивирующий афтозный стоматит, плоский лишай, хронический рецидивирующий герпетический стоматит, хронический пародонтит и др., протекают в более тяжелой форме при наличии патологии пищеварительного тракта.

Слизистая оболочка полости рта, являясь пограничным барьером между верхним отделом пищеварительного тракта и внешней средой, постоянно подвергается воздействию внешних факторов (Гажва С.И., 2001). Высокая частота микст-инфекций оказывает модулирующее влияние на течение процессов репаративной регенерации слизистой оболочки полости рта. Длительная персистенция этой инфекции приводит к органическим изменениям в клетках – повышается пролиферативная метаболическая активность клеток эпителия. В развитии дисбиоза полости рта немаловажное значение имеет также уровень сопротивляемости организма, определяемый функциональным состоянием механизмов специфической и неспецифической защиты от инфекции (Царев В.Н., 2010; Ричард Дж. Ламонт и др., 2010). В настоящее время доказана взаимосвязь состояния иммунитета и процессов регенерации, при этом полость рта обладает

автономной иммунной системой. Это лимфоидные структуры и макрофаги, а также гуморальные факторы слюны. Диссеминация инфекции в организме происходит на фоне изменения иммунной системы (Самгин М.А., 2002).

В последнее время большое внимание уделяется процессу апоптоза при патологии пищеварительного тракта. Структурное постоянство эпителия слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта обусловлено механизмом физиологической гибели (апоптозом) и обновлением клеток. Регуляция этого механизма мало известна (Danial N.N. and Korsmeyer S.J., 2004) и недостаточно освещена в доступной научной литературе.

Интерес к исследованию проблемы объясняется накоплением новых фактов, появлением новых сведений о межорганных, межтканевых, межклеточных уровнях взаимодействия в системе целостного организма. Сегодня до конца не изучены механизмы возникновения и течения сочетанных поражений полости рта и желудочно-кишечного тракта. Нет полной патогенетической картины происходящих изменений. Данные научных исследований по этому вопросу отрывочны и не всегда связаны между собой. Сложно прогнозировать течение сочетанных заболеваний органов полости рта и пищеварительного тракта. Поэтому дальнейшее изучение процессов, происходящих в желудочно-кишечном тракте и в полости рта с использованием морфологических, биохимических и лабораторных методов исследования и внедрения их в стоматологическую практику представляет ценность для стоматологии и гастроэнтерологии и является актуальным в вопросах дальнейшего усовершенствования методов диагностики и как следствие - лечения.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование методов диагностики морфофункционального состояния слизистой оболочки полости рта у больных с заболеваниями органов эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон.

## ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить и проанализировать степень выявляемости патологии слизистой оболочки рта при заболеваниях органов пищеварения.
2. Оценить корреляционную связь между патологическими процессами в слизистой оболочке рта, органах эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон пищеварительной системы.
3. Исследовать особенности функционального состояния слизистой оболочки полости рта при различных формах патологии органов пищеварения.
4. Определить морфологическое состояние эпителия слизистой оболочки рта при патологии органов пищеварения.
5. Оценить влияние кислотного стресса на эпителий слизистой оболочки рта при заболеваниях органов пищеварения, сопровождающихся патологическими рефлюксами.
6. Исследовать влияние микст-инфекций на состояние слизистой оболочки рта при заболеваниях эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон.
7. Изучить процессы повреждения и компенсации в эпителии слизистой оболочки рта на основе данных морфометрии.
8. Исследовать биохимические факторы, определяющие повреждение эпителия слизистой оболочки рта при процессах повышенной десквамации.
9. Выявить дифференциальные морфометрические диагностические признаки у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта на фоне патологии органов пищеварения.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые на основе передовых технологий и большом количестве наблюдений проведен анализ структуры слизистой оболочки полости рта при наличии патологии в нижележащих органах пищеварения. Объем проведенной работы позволил выявить, оценить и проанализировать особенности состояния слизистой оболочки полости рта на фоне заболеваний эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон.

Получены новые данные о характере изменений слизистой оболочки полости рта на основе собственных морфологических исследований. Изучены процессы повреждения и компенсации в эпителии слизистой оболочки полости рта, что дало возможность выявить новые звенья патогенеза ряда заболеваний органов пищеварения. Доказано, что малоинвазивные морфометрические экспресс-методы могут с успехом использоваться морфологами при фундаментальных исследованиях патологии слизистой оболочки полости рта.

Новым явилось применение в качестве диагностического и прогностического теста качественных биохимических показателей, определяющих повреждение слизистой оболочки рта у больных с сочетанной патологией слизистой оболочки рта и нижележащих отделов пищеварительного тракта. Установлена корреляционная зависимость этих показателей, что позволило определить динамику патологии.

Выявлен риск прогрессирования морфофункциональных изменений слизистой оболочки полости рта при патологии органов эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон в результате изучения состояния микрофлоры полости рта и нижележащих отделов пищеварительного тракта

Определена степень влияния заболеваний органов пищеварения на выраженность клинико-морфофункциональных изменений в слизистой оболочке рта на основании комплексного подхода к диагностике.

## ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Изучение изменений клинико-морфофункционального состояния слизистой оболочки полости рта дает возможность прогнозировать у пациентов патологию различных форм заболеваний органов пищеварения.

Выявлены характерные маркерные изменения слизистой оболочки рта, языка при заболеваниях эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зоны.

Доказана диагностическая ценность малоинвазивных методов и разработаны объективные критерии диагностики клинических проявлений на слизистой оболочке рта при заболеваниях эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон.

Комплексное обследование пациентов, включающее морфометрические методы, позволяет повысить эффективность диагностики и целенаправленного лечения заболеваний органов эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон.

## ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследований внедрены в учебный процесс на кафедре пропедевтической стоматологии, пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ, в отделении пропедевтики стоматологических заболеваний КДЦ.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Существует взаимосвязь между проявлениями на слизистой оболочке полости рта и патологией органов эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон. Характер изменений зависит от локализации патологии в этих отделах пищеварительной системы.



2. Малоинвазивные методы диагностики, такие как конфокальная микроскопия, цитометрия, являются информативными методами и представляют диагностическую ценность при лечении пациентов, имеющих проявления морфофункциональных изменений в эпителии слизистой оболочки полости рта на фоне заболеваний эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон.
3. Гистоморфологически «вторичные» сосочки нитевидных сосочков языка представлены выростами, состоящими из 1-8 слоев клеток эпителия, покрытых пластом микробной флоры (биопленкой). Длина «вторичных» сосочков индивидуумов существенно различается.
4. Частичная или полная утрата «вторичных» сосочков запускает механизм гистоморфологических изменений при клинически выявляемой повышенной десквамации эпителия слизистой оболочки языка. При их полной утрате местообитание основной массы микробной флоры переходит на поверхность эпителиальных клеток «первичных» сосочков. При частичной утрате «вторичных» сосочков нарушается целостность биопленки, меняется количественное и качественное соотношение представителей микробной флоры.
5. Процессы повреждения и компенсации наблюдаются в эпителии слизистой оболочки полости рта при заболеваниях органов эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон и проходят при наличии ферментов, подобных ферментам, участвующим в апоптозе (каспаза-3).

## АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные положения работы доложены и обсуждены на VIII Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии» (Москва, 2011), Итоговой научной конференции МГМСУ (Москва, 2009г.), на межкафедральном совещании кафедры пропедевтической стоматологии, кафедры пропедевтики внутренних

болезней и гастроэнтерологии, кафедры общей и эстетической стоматологии ФПДО, кафедры терапевтической стоматологии и эндодонтии ФПДО МГМСУ, кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний Уральской Государственной Медицинской Академии (декабрь, 2010г.).

### **Публикации результатов исследования.**

По теме диссертационной работы опубликовано 25 работ, из них 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация написана по традиционному типу, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, анализа результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 245 страницах, иллюстрирована 38 таблицами, 19 клиническими фотографиями, 35 микрофотографиями, 2 гистограммами, 23 диаграммами. Библиография включает 334 литературных источника, в том числе 180 отечественных и 154 зарубежных.

## **Содержание работы**

### **Материалы и методы исследования**

В исследовании приняли участие пациенты, имеющие патологию органов верхних отделов пищеварительной системы, в том числе и слизистой оболочки рта. Обследование пациентов проводилось на кафедре пропедевтической стоматологии, кафедре пропедевтики внутренних болезней и поликлиники №189 г. Москвы. Формирование выборки пациентов проводилось в соответствии с целью и задачами исследования и критериями включения/исключения.

#### Критерии включения в группы исследуемых:

- пациенты обоего пола,
- пациенты в возрасте от 18 до 70 лет,
- подтвержденный диагноз патологии органов пищеварения (заболевания эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон).

#### Критерии не включения:

В исследование не включались пациенты с сопутствующими морфологическими изменениями, которые могли послужить препятствием для выполнения полной программы обследования. В их числе:

- заболевания кишечника в стадии обострения, хирургические вмешательства на ЖКТ в анамнезе;
- тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек, печени, соединительной ткани, крови с выраженными нарушениями функций этих органов;
- злокачественные новообразования любой локализации, ВИЧ-инфекция;
- психические заболевания, злоупотребления алкоголем или наркотиками в анамнезе;
- беременность, кормление грудью.

#### Критерии исключения:

- невозможность проведения обследования, отказ пациента от обследования;
- выявленные в процессе проведения исследования противопоказания к каким-либо видам обследования, при отсутствии таковых на этапе предварительного отбора;
- отказ пациентов в продолжении участия в исследовании из-за возникших нежелательных явлений.

В план клинического обследования были включены как основные (опрос, сбор анамнеза, осмотр), так и дополнительные (лабораторные, инструментальные) методы. Использовались также специальные методы для оценки состояния пищевода, желудка (ЭГДС с морфологическим

исследованием, рентгеноскопия пищевода и желудка, [24-часовое](#) и [краткосрочное мониторирование рН пищевода](#)).

Стоматологическое обследование включало в себя сбор жалоб со стороны полости рта, выяснение стоматологического анамнеза, осмотр полости рта и проведение дополнительных, в том числе и специальных методов исследования. Для решения поставленных задач за период с 2006 до 2010 года было обследовано 305 пациентов, которые обратились за гастроэнтерологической или стоматологической помощью. Было обследовано 139 (45,9%) мужчин и 166 (54,1%) женщин в возрасте 18-70 лет. Группа I контрольная (полость рта была здоровой или санированной, клинические проявления на слизистой оболочке полости рта отсутствовали, и не было выявлено заболеваний органов пищеварения). Группа II - пациенты, с патологией слизистой оболочки рта (СОР) (плоский лишай, хронический рецидивирующий афтозный стоматит, лейкоплакия, лептотрихоз, кандидоз (дрожжевая заеда), эксфолиативный хейлит), не имеющие патологии нижележащих органов ЖКТ. Группа III - пациенты, имеющие заболевания органов пищеварения в стадии ремиссии. В группу IV были включены пациенты с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) (34 человека), в группу V – пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) (40 человек), в VI группу – пациенты с хроническими гастритами (ХГ) и гастродуоденальными язвами (42 человека), в VII группу – пациенты с хроническими холециститами, дисфункцией желчного пузыря (41 человек), VIII – пациенты с хроническими панкреатитами (43 человека).

Всем пациентам проведено клиническое обследование, в том числе и стоматологическое. Инструментальные и аппаратные методы исследования включали в себя: определение рН полости рта, уреазные тесты, эзофагогастродуоденоскопию с гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки пищевода, кратковременную и 24-часовую внутрипищеводную рН-метрию, УЗИ брюшной полости. Лабораторные методы включали: цитологические исследования слизистой оболочки

полости рта, бактериологические исследования, ПЦР-диагностику на выявление *H. pilory* на слизистой оболочке желудка и рта, сканирующую электронную микроскопию, морфометрию слизистой оболочки рта с использованием конфокальной флуоресцентной микроскопии, а также исследования биохимических факторов, определяющих повреждение слизистой оболочки рта.

### **Результаты исследования**

Диагностика стоматологических проявлений заболеваний желудочно-кишечного тракта может быть затруднена из-за незначительных клинических изменений слизистой оболочки рта на ранних стадиях этих заболеваний, полиморфной клинической картины поражения и возможного действия других факторов, способных приводить к сходным поражениям (Howden G.F., 1971). Проведенные нами исследования пациентов, имеющих патологию верхних отделов пищеварительной системы, дали возможность оценить и сравнить субъективные и объективные показатели изменений в органах верхних отделов желудочно-кишечного тракта, выявить и проанализировать морфофункциональные особенности слизистой оболочки рта при этих заболеваниях.

Жалобы на сухость полости рта наиболее часто предъявляли пациенты с хроническим холециститом (61%). У других обследованных, включая пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта, сухость полости рта встречалась в 40-50% случаев. Повышенное слюноотделение преобладало в группах пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, хроническими гастритами, язвенной болезнью желудка, язвенной болезнью 12-перстной кишки. Наименьшее количество пациентов с чувством повышенного слюноотделения наблюдалось в группе с неэрозивной рефлюксной болезнью (8,8%) и заболеваниями слизистой оболочки рта без сопутствующей патологии (11%) (диаграмма 1).

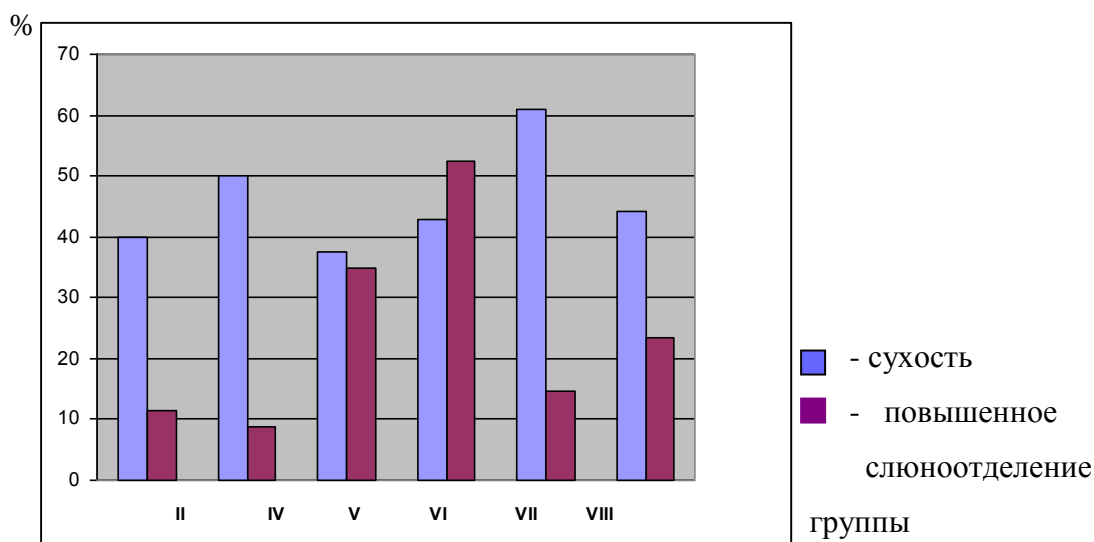


Диаграмма 1. Стоматологические жалобы пациентов.

Вариации субъективных ощущений сухости или повышенной саливации у больных с заболеваниями органов эзофагогастродуоденальной зоны выявлены и другими исследователями (Васильева Е. С., 1995; Стурова Т. М., 2004; Boyce HW, Bakheet MR, 2005; Campisi G, Lo Russo L, Di Liberto C, Di Nicola F, Butera D, Vigneri S, Compilato D, Lo Muzio L, Di Fede O., 2008; Eckley CA, Costa HO., 2006 и др.).

Чувство горечи во рту преобладало у пациентов с заболеваниями органов холецистопанкреатической зоны, особенно с холециститами. А привкус кислого чаще чувствовали пациенты с НЭРБ и ГЭРБ (диаграмма 2).

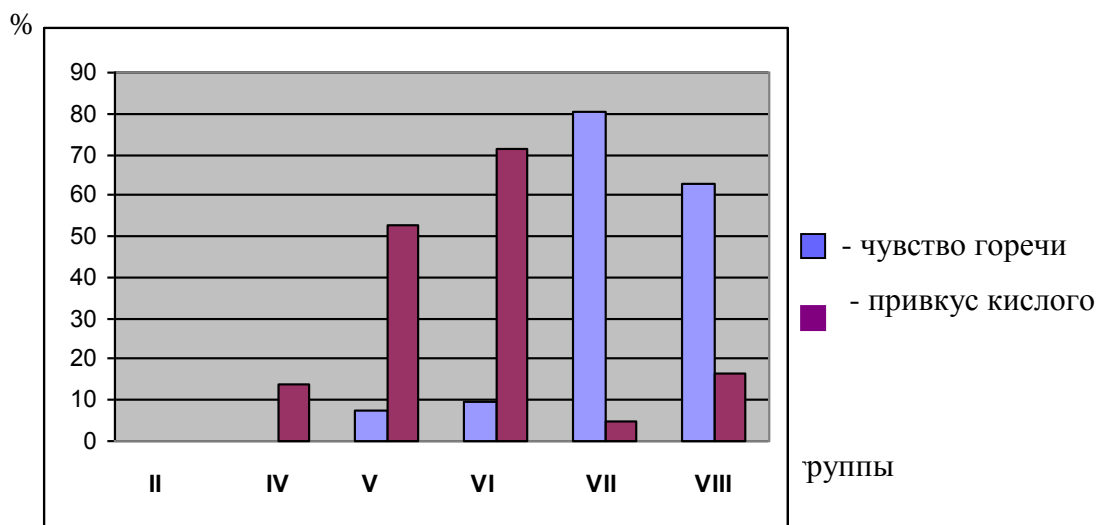


Диаграмма 2. Стоматологические жалобы пациентов.

На жжение и боль в языке чаще других жаловались пациенты V группы (ГЭРБ). Таких пациентов в группе оказалось более 30%. В других группах подобные жалобы пациенты предъявляли в два (группа VIII), в три (группа VII), а то и в четыре (группа VI) раза реже.

Обильный налет на языке волновал большую часть пациентов с заболеваниями органов холецистопанкреатической зоны (78% - VII группа и 67% - VIII группа). Значительно меньше «обложенность» языка беспокоила пациентов III и IV групп, т.е. пациентов с невыраженной симптоматикой заболеваний органов эзофагогастродуоденальной зоны (ЭГДЗ). У пациентов с ГЭРБ (V группа), хроническими гастритами, язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) (VII группа) налет на языке беспокоил чаще - более, чем треть обследованных этих групп (диаграмма 3).

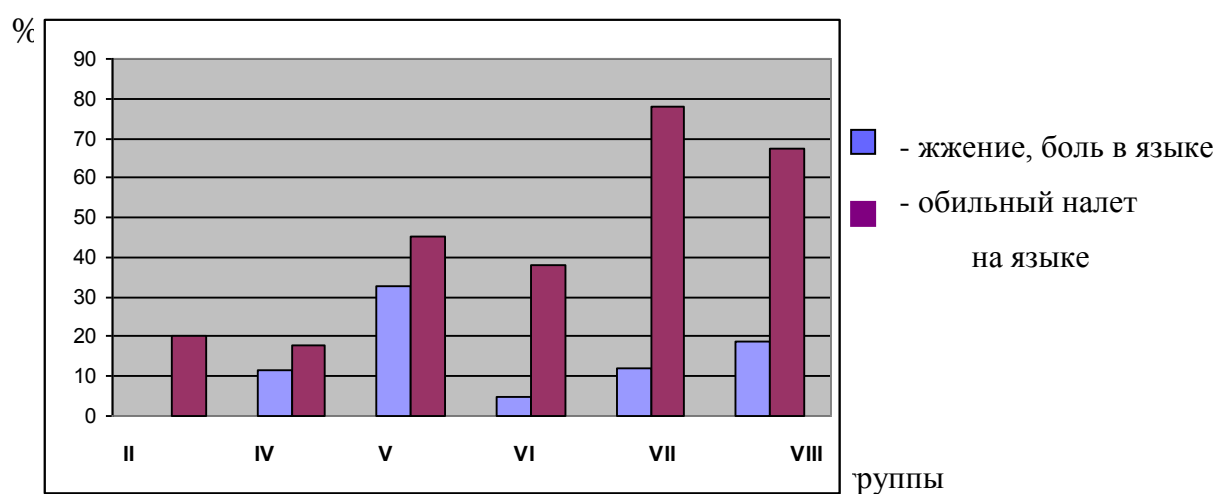


Диаграмма 3. Стоматологические жалобы пациентов.

Таким образом, среди так называемых стоматологических жалоб, которые нами отмечались при заболеваниях эзофагогастродуоденальной зоны, особого внимания заслуживали: обильный налет на языке, сухость полости рта, чувство горечи или привкус кислого, поскольку, они были наиболее частыми. Причем, обильный налет на языке, сухость полости рта, чувство горечи были более характерны для пациентов с заболеваниями

органов холецистопанкреатической зоны. Обильный налет на языке наблюдался и у пятой части пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта. А привкус кислого, жжение в языке были более характерны для пациентов с ГЭРБ. Данные согласуются с данными других исследователей, изучающих манифестации заболеваний органов эзофагогастродуоденальной зоны в полости рта (Поликанова Е.Н., 2005; Юренев Г.Л., 2007; Di Fede O, Di Liberto C, Occhipinti G, Vigneri S, Lo Russo L, Fedele S, Lo Muzio L, 2008).

Сравнивая частоту эзофагеальных жалоб у обследованных пациентов, можно отметить, что изжога встречалась у подавляющего большинства больных с НЭРБ (V группа) и ГЭРБ (VI группа), что согласуется с данными предшествующих публикаций (Березницкий Я.С., Чухриенко Д.П., 2001; Васильев Ю.В., 2002, 2003; Гриневич В.Б., Саблин О.А., Богданов И.В., 2001; Гусейнзаде М.Г. оглы, 2007; Дронова О.Б., Кириллов В.А., 2002; Иваников И.О., 2004; Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Шептулин А.А., 2000-2008; Калинин А.В., 2003; Лапина Т.Л., 2003; Маев И.В. и др., 2000-2010; Полушкина Н.Н., 2007; Саблин О.А., 2004; Старостин Б.Д., Старостина Г.А., 2004; Dent J. Armstrong D., 2004; Fass R., Ferlnerty M.B., Vakil N., 2001; Fass R., Ferlnerty M.B., Vakil N., 2001; Issing WJ., 2003; Katelaris P. et al., 2002 и др.). У этих пациентов слизистая оболочка рта в большей степени была подвержена стрессу, вызванному рефлюксным содержимым. В группах пациентов с заболеваниями органов холецистопанкреатической зоны большинство обследованных (93% - VIII группа и 90,2% - VII группа) также жаловались на появление изжоги. Рефлюксное содержимое пациентов с заболеваниями органов холецистопанкреатической зоны отличается от содержимого пациентов групп IV-V, поскольку в его составе могли присутствовать компоненты содержимого 12-перстной кишки.

Эпизоды рвоты после еды, на которую чаще жаловались пациенты с заболеваниями органов холецистопанкреатической зоны, также могла



иметь более агрессивные компоненты (желчь и секрет поджелудочной железы) (диаграмма 4).

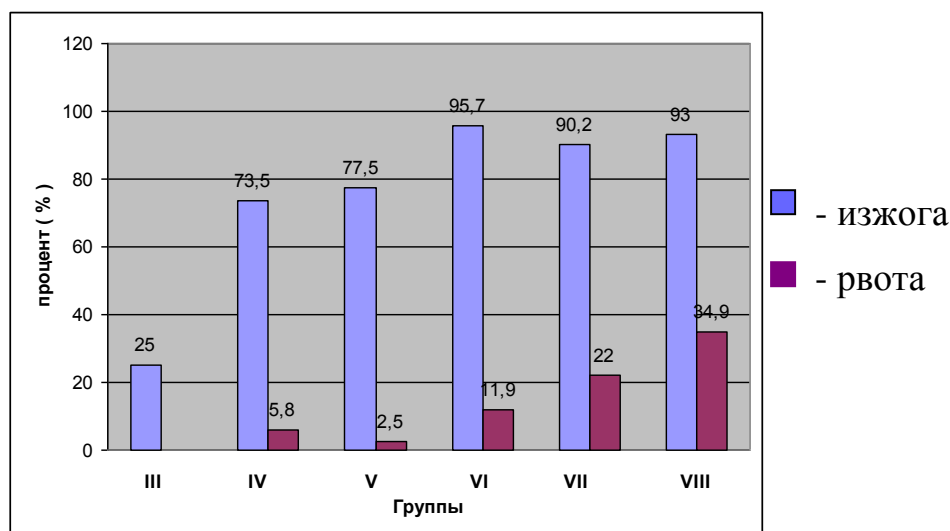


Диаграмма 4. Частота встречаемости эзофагеальных жалоб

При осмотре красной каймы губ выявлена её сухость, наличие чешуек у 17,4% всех обследованных пациентов. Трещины на красной кайме отмечались в 1,6% случаев. Заеды в углах рта наблюдались в 6,6% случаях. У больных первой и третьей групп подобные симптомы не отмечены (табл.1).

Таблица 1.

**Состояние красной каймы губ у обследованных пациентов**

| Симптом<br>Группа | Норма<br>Абс.(%) | Сухость,<br>наличие чешуек<br>Абс.(%) | Трещины<br>губ<br>Абс.(%) | Заеды<br>Абс.(%) |
|-------------------|------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------|
| <b>II</b>         | 28 (80)          | 4 (11,4)                              | -                         | 3 (8,6)          |
| <b>IV</b>         | 18 (52,9)        | 10 (29,4)                             | 1 (2,94)                  | 5 (14,7)         |
| <b>V</b>          | 22 (55)          | 12 (30)                               | 2 (5)                     | 4 (10)           |
| <b>VI</b>         | 32 (76,2)        | 7 (16,7)                              | -                         | 3 (7,11)         |
| <b>VII</b>        | 26 (63,4)        | 11 (26,8)                             | 1 (2,4)                   | 3 (7,3)          |
| <b>VIII</b>       | 31 (72,1)        | 9 (20,9)                              | 1 (2,3)                   | 2 (4,7)          |
| <b>Всего</b>      | 227 (74,4)       | 53 (17,4)                             | 5 (1,6)                   | 20 (6,6)         |

Осмотр красной каймы губ дал иные результаты по частоте такого симптома, как сухость губ, нежели жалобы пациентов. Пациенты предъявляли жалобы чаще, чем был объективно выявленный симптом. Видимо, это объясняется измененными субъективными ощущениями или наличием симптома в анамнезе. На момент осмотра клиническая картина была представлена следующим образом. Чаще других сухость губ выявлялась у пациентов с ГЭРБ (V - 30%) и НЭРБ (IV - 29,4%), реже – у пациентов с заболеваниями желчного пузыря (VII - 26,8%) и поджелудочной железы (VIII - 20,9%). Намного реже этот симптом присутствовал у пациентов с хроническими гастритами, язвенной болезнью желудка, 12-перстной кишки (VI - 16,7%). А у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта (II группа) он наблюдался в 11,4% случаев.

5% пациентов с ГЭРБ (V группа) имели трещины на губах. В остальных группах данный симптом не выходил за пределы 2,3- 2,9%. Это заболевание не было отмечено у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта без сопутствующих заболеваний ЖКТ (группа II) и у пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ в стадии ремиссии, а также у пациентов с хроническими гастритами, язвенной болезнью желудка, 12-перстной кишки (VI группа). Ангулярный хейлит выявлен в 14,7% у пациентов с НЭРБ (IV группа), в 10% - с ГЭРБ (V группа). При заболеваниях слизистой оболочки рта (II группа) заеды обнаружены реже – в 11,4% случаев. При заболеваниях желчного пузыря (VII группа), а также при хронических гастритах, язвенной болезнью желудка, 12-перстной кишки (VI группа) процент был еще ниже (7,3% и 7,11%, соответственно). Самым низким этот процент оказался в группе пациентов с заболеваниями поджелудочной железы (VIII - 4,7%).

Состояние слизистой оболочки полости рта обследованных пациентов характеризовалось неоднородными показателями. При осмотре полости рта наиболее частым симптомом на слизистой оболочке рта была ее пастозность. У пациентов с ГЭРБ (V группа), хроническими гастритами,

язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (VI группа) этот симптом наблюдался примерно у 70% пациентов. Совпали показатели встречаемости данного симптома в группах пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта без сопутствующей патологии (II группа) и у пациентов с заболеваниями желчного пузыря (VII группа) (48,6% и 48,8%, соответственно). Несколько чаще данный симптом отмечен у пациентов с холециститами (VII - 58,8%) и реже всего – у пациентов с НЭРБ (IV - 32,4%). Отпечатки зубов на слизистой оболочке рта чаще отмечались при ГЭРБ (V - 55%). Однако, у пациентов с заболеваниями органов холецистопанкреатической зоны (48,8% - VII группа и 44,2% - VIII группа), а также у больных с хроническими гастритами, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (42,9% - VI группа) этот симптом наблюдался почти в половине случаев. Гиперемия слизистой оболочки рта наблюдалась почти у трети пациентов в группе с хроническими гастритами, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (VI группа) и панкреатитами (VIII группа) (диаграмма 5).

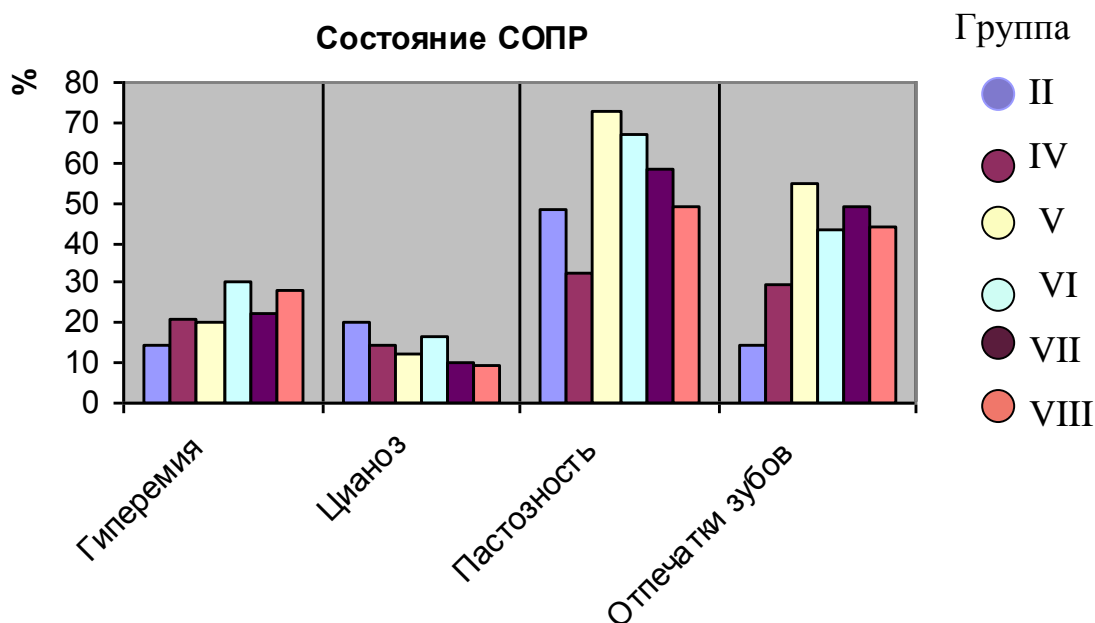


Диаграмма 5. Состояние слизистой оболочки рта у обследованных.

Среди пациентов, имеющих патологию органов верхних отделов желудочно-кишечного тракта, хронический рецидивирующий афтозный стоматит наиболее часто встречался у пациентов с панкреатитами (16,3% - VIII группа). В группе пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта без выраженной фоновой патологии (II группа) этот процент составил 28,6%. Пациенты с ГЭРБ (V группа) указывали на появление афт в 12,5% случаев. У остальной части пациентов эта патология встречалась еще реже: 9,5% - пациенты с хроническими гастритами и язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (VI группа), 4,9% - пациенты с заболеваниями желчного пузыря (VII группа).

Встречаемость явлений гиперкератоза на слизистой оболочке рта не имела статистически значимой разницы в группах, за исключением групп VII и VI, где этот процент составил соответственно 14,6% (наибольший) и 7,1% (наименьший) (диаграмма 6).

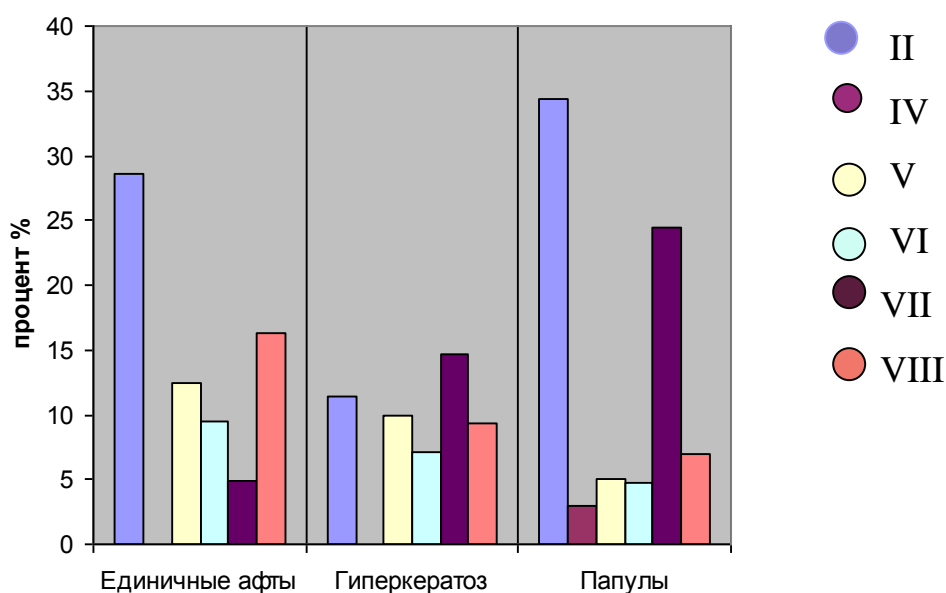


Диаграмма 6. Состояние слизистой оболочки рта.

Плоский лишай на слизистой оболочке рта был наиболее частым представителем в группе II (треть всех пациентов этой группы). Проявления плоского лишая в полости рта чаще (24,4% случаев) наблюдались у пациентов с диагнозом хронический холецистит (VII группа). Наиболее

тяжелые формы этого заболевания наблюдались также в этой группе. Статистически значимые различия по этому показателю в сравнении с группой VII выявлены у пациентов групп: IV, V, VI, VIII. Показатель менялся от 2,9% до 7%.

Т.о., патологические изменения слизистой оболочки рта нередко имеют место при заболеваниях органов эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон. Встречаемость имеет колебания и зависит от зоны поражения верхнего отдела ЖКТ, что согласуется с данными других авторов (Corrka MC, Lerco MM, Henry MA., 2008; Di Fede O, Di Liberto C, Di Nicola F, Giannone N, Occhipinti G, Lo Muzio L, Campisi G., 2005). Особого внимания, согласно полученным нами данным, заслуживает плоский лишай, который намного чаще сопутствует хроническим холециститам.

Поскольку язык находится на границе ротовой полости и эзофагогастродуоденального отдела, он подвержен воздействиям агрессивных факторов, обусловленных патологическими процессами в этих отделах. Поверхность корня языка является не только местом обитания большого количества микрофлоры, но и первичным звеном полости рта, которое испытывает кислотный стресс при изменении pH ротовой жидкости и попадании на нее рефлюксного содержимого. Поэтому язык, его поверхность являются объектом интереса многих специалистов. Согласно данным, полученным при осмотре языка, выявлена атрофия сосочков языка у 1/3 пациентов с ГЭРБ (V группа). У пациентов с гастритами и язвенной болезнью желудка, 12-перстной кишки (VI группа), заболеваниями органов холецистопанкреатической зоны атрофия сосочков констатирована несколько реже - ~1/5 часть обследованных этих групп. Примечательно, что в группе II (заболевания слизистой оболочки рта) этот симптом не был выявлен ни в одном случае. По всей видимости, воспалительные заболевания органов эзофагогастродуоденальной зоны оказывают опосредованное влияние на состояние сосочкового аппарата.

При сопоставлении данных об отечности слизистой оболочки щек и языка отмечено их несовпадение. Отечность слизистой оболочки языка наблюдалась реже, нежели отечность щек, и чаще сопутствовала ГЭРБ (V группа) и заболеваниям желчного пузыря (VII группа). Т.о., отечность слизистой оболочки различных отделов полости рта опосредуется различными механизмами, вопрос о которых на сегодняшний день остается открытым.

Особого внимания заслуживает симптом усиленной десквамации эпителия языка, поскольку до сих пор не выяснены причины и механизмы его появления. Наши исследования показали, что у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта, не имеющих патологию ЖКТ, этот симптом был представлен в одном случае (2,9%). При наличии у пациентов патологии ЖКТ частота данных случаев возрастает в 4-5 раз. Самый высокий процент в группах наблюдения был у пациентов с панкреатитами (VIII группа) -18,6% против 12,5% - у пациентов с ГЭРБ (V группа). Интересным оказался факт, что количество пациентов с этим симптомом в группах с НЭРБ (IV группа), хроническими гастритами, язвенной болезнью желудка, 12-перстной кишки (VI группа) был несколько выше, чем с ГЭРБ (V группа) (диаграмма 7).

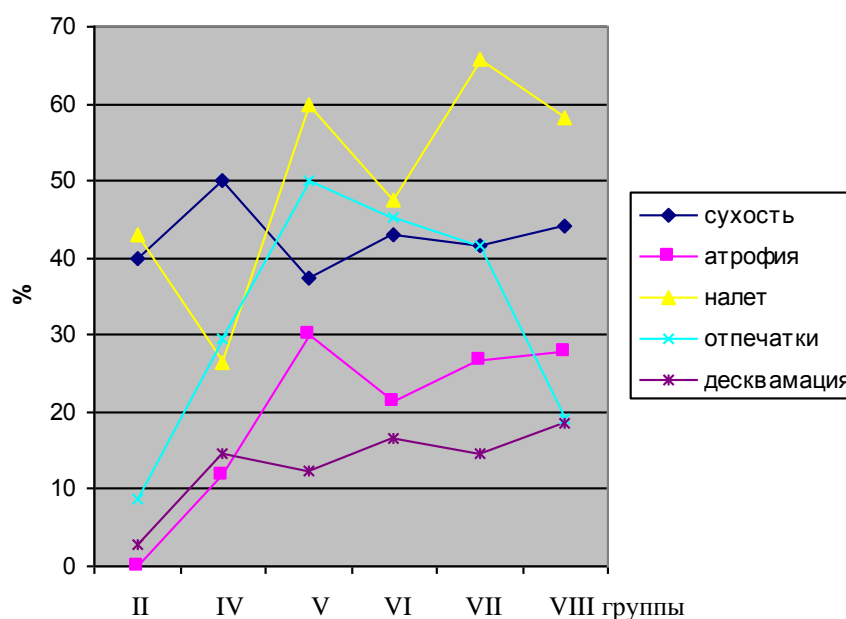


Диаграмма 7. Состояние языка у пациентов.

В VI группе пациентов с патологическими рефлюксами было очень немного, вряд ли рефлюкс здесь мог явиться причиной процессов усиленной десквамации эпителия на языке. Однако, по данным научных публикаций других исследователей усиление десквамации эпителия слизистой оболочки языка зависит от воздействия рефлюктанта на нее, вплоть до развития малигнизации (Corrka MC, Lerco MM, Henry MA., 2008; Mercante G, Vacciu A, Ferri T, Vacciu S., 2003).

Эрозия твердых тканей зубов, патологическое истирание твердых зубов в наших исследованиях наблюдались чаще у пациентов с наличием патологических рефлюксов, а именно с ГЭРБ (V группа).

Гигиена полости рта у большинства обследованных соблюдалась плохо или вовсе отсутствовала. Показатели индексной оценки состояния гигиены полости рта (индекс Green-Vermillion) имели заметные отклонения от нормы. Самый высокий показатель индекса был получен в группе VIII с заболеваниями поджелудочной железы ( $2,5 \pm 0,1$ ). Показатель пародонтального индекса по Russel (PI) был наименьшим в группе с заболеваниями слизистой оболочки полости рта без сопутствующей патологии ниже лежащих отделов ЖКТ (II группа) ( $2,6 \pm 0,1$ ). В остальных группах тяжесть патологии пародонта у пациентов была более выраженной, показатель PI был свыше 3 единиц (диаграмма 8).

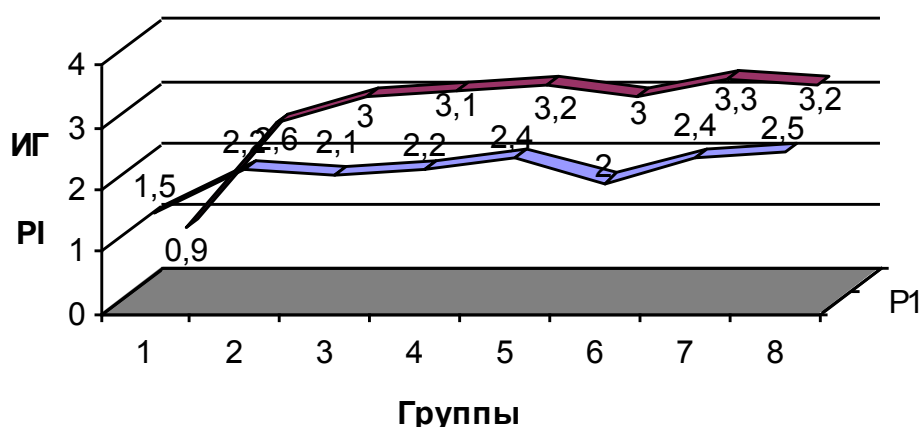
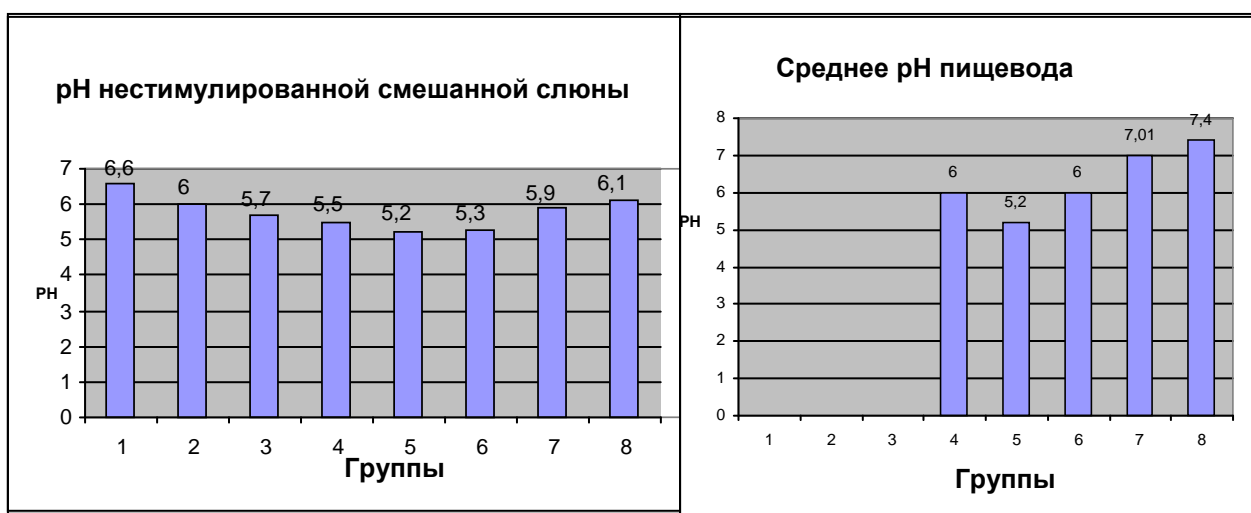


Диаграмма 8. Результаты индексной оценки обследуемых

В наших исследованиях заболевания пародонта наиболее тяжелой степени имели пациенты с хроническими гастритами, язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью 12-перстной кишки, если сравнивать эти показатели с показателями обследованных в других группах. Показатели патологии тканей пародонта, которые сопутствовали заболеваниям органов верхних отделов ЖКТ, не имели значительных различий с многочисленными данными, полученными другими исследователями (Булкина Н.В., 2005; Еремин О.В., Козлова И.В., 2001, 2002; Орехова Л.Ю. и др., 2002; Поликанова Е.Н., 2005 и др.).

Наличие у пациентов зубных отложений, обильного налета на языке говорит о присутствии большого количества микробной флоры, которая может влиять на рН полости рта. Длительные и частые рефлюксы, констатированные в группах пациентов с заболеваниями органов эзофагогастродуоденальной зоны, также могут изменять рН полости рта и химический состав ротовой жидкости (Campisi G, Lo Russo L, Di Liberto C., 2008) (диаграммы 9, 10).



9

10

Диаграммы 9,10. Показатели рН-метрии.

Заметное снижение рН смешанной слюны наблюдалось у пациентов III-VI группы (от  $5,7 \pm 0,4$  до  $5,3 \pm 0,2$ ). Чуть меньшее снижение рН наблюдалось

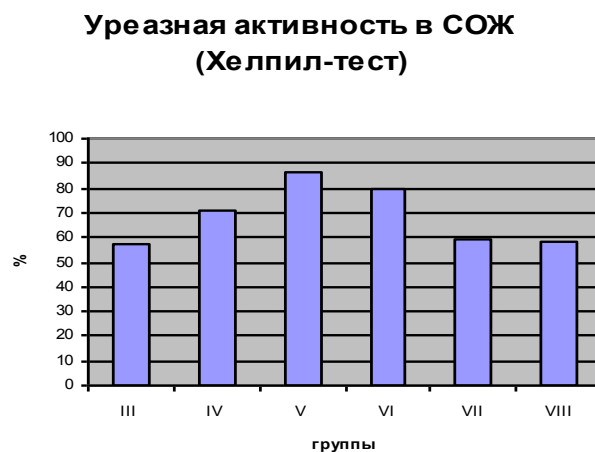


в группах VII – VIII (от  $5,9 \pm 0,7$  до  $6,1 \pm 0,8$ ). Сравнивая данные рН-метрии полости рта и пищевода, выявлены параллели их изменений. Средняя рН пищевода у пациентов III-VI групп была в пределах от  $5,2 \pm 0,1$  до  $6,0 \pm 0,8$ , а в группах VII-VIII от  $7,0 \pm 1,3$  до  $7,4 \pm 1,0$ . При заболеваниях слизистой оболочки рта, протекающих без выраженной фоновой патологии (II группа), рН слюны имела некоторое снижение ( $6,0 \pm 0,8$ ), но была ближе к нейтральной, нежели при заболеваниях органов верхних отделов ЖКТ. Самое высокое закисление ротовой жидкости имели пациенты V группы (НЭРБ), что составило  $5,2 \pm 0,2$ . Наименьшее закисление ротовой жидкости имели пациенты с заболеваниями органов холецистопанкреатической зоны ( $5,9 \pm 0,7$  – VII группа,  $6,1 \pm 0,8$  - VIII группа).

Многие заболевания органов эзофагогастроудоденальной зоны связаны с обсемененностью *H.pilory* этого отдела ЖКТ, наши исследования предусматривали выявление этого вида микроорганизмов в полости рта и в желудке по уреазной активности (диаграмма 11, 12).



11



12

Диаграммы 11, 12. Показатели уреазных тестов.

Сравнивая данные проведенных методов по выявлению *H. pilory* в верхних отделах ЖКТ, нами отмечена высокая степень его контаминации в слизистой оболочке желудка 71,7% - по данным хелик-теста, 66,5% - по данным хелпил-теста. Необходимо отметить, что слабая уреазная

активность выявлена так же и в контрольной группе у 5-ти человек и у 2-х пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта, протекающими без выраженной фоновой патологии

ПЦР-диагностика в биоптате слизистой оболочки желудка дала меньший процент обнаружения *H. pilory* – 36,3%. В 6,3% случаях этим методом обнаружен *H. pilory* в соскобе с языка и в смешанной слюне (данные совпали), что подтвердило возможность обитания *H. pilory* в условиях полости рта. Отмечена четкая корреляция обсемененности *H. pilory* слизистой оболочки желудка и полости рта в группах IV-VII (диаграмма 13).

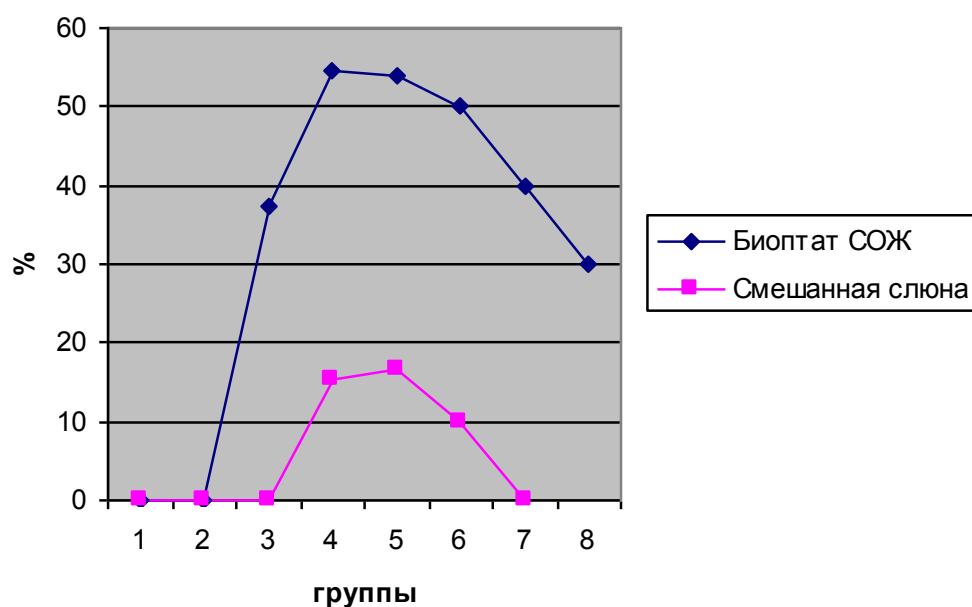


Диаграмма 13. Степень обсемененности *H. pilory* по результатам ПЦР-диагностики.

Т.о., хеликобактерная инфекция встречается в большом числе случаев у пациентов с заболеваниями органов эзофагогастродуоденальной зоны в слизистой оболочке желудка, даже в стадии ремиссии. В полости рта она имеет место при тех же заболеваниях, но отсутствует в стадии ремиссии основного заболевания. Можно сделать вывод о недостаточной для полости рта эффективности эрадикационной терапии, направленной на устранение этой инфекции в слизистой оболочке желудка. Можно также высказать

предположение об инфицировании *H. pilory* (экзо- или эндогенно) полости рта при изменении условий его обитания, связанных с забрасыванием рефлюктанта в пищевод и полость рта. Результаты, полученные в наших исследованиях, согласуются с результатами других авторов (Сойхер М.Г., Пасечников В.Д., Зоркин В.В. и др., 1997; Самсонов А.А., 2008; Исаева Г.Ш., 2008 и др.).

Анализ обсемененности поверхности языка различными видами микрофлоры выявил при цитологических исследованиях преобладание лептотрихий (63% случаев), реже фузобактерий и грибов Кандида, 35,5% и 29% случаев, соответственно.

Смешанная микрофлора была выявлена у 22,8% обследованных. Цитологический метод имеет преимущества по скорости получения результатов и по информативности реальной картины, имеющей место на исследуемой поверхности, требует минимум трудо- и материалозатрат. Этим методом обследования были охвачены пациенты каждой группы. Сопоставляя результаты этого метода в группах, выявлено, что грибы *Candida* чаще обнаруживали у пациентов III-VI групп. Причем, у пациентов с невыраженной симптоматикой заболеваний ЖКТ этот процент был самым высоким (42,9% - III группа). Условия обитания, связанные с закислением среды в полости рта, а также проведение эрадикационной терапии с использованием антибиотиков, способствуют росту этого вида грибов. Чуть ниже % был у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта (38,9% - II группа) и совсем низким у пациентов с заболеваниями органов холецистопанкреатической зоны (8,3% - VII группа и 4,5% - VIII группа).

Лептотрихии не выявлены в контрольной группе пациентов. В группе с ГЭРБ число таких пациентов было преобладающим (82,1%). Фузобактерии чаще выявлялись в группе III (85,7%). В группе с НЭРБ (IV) этот показатель находился на более низкой отметке - 47,6%, в группе с ГЭРБ (V) этот показатель составил 64,3% случаев. В остальных группах данный вид

микрофлоры также резко различался по частоте встречаемости, соответственно VI - 35%, VII – 16,7%, VIII – 36,4%.

Сопоставляя показатели бактериологических и цитологических исследований необходимо отметить, что при этом выявлена корреляция по их общим показателям. Сравнение показателей в группах такую корреляцию выявило не во всех случаях. Так в группе VI показатели по фузобактериям различались - 53,3% и 35%, соответственно. В группах II (5,6% и 10,5%) и III (85,7% и 76,9%) значения по этому показателю были очень близки (диаграмма 14).

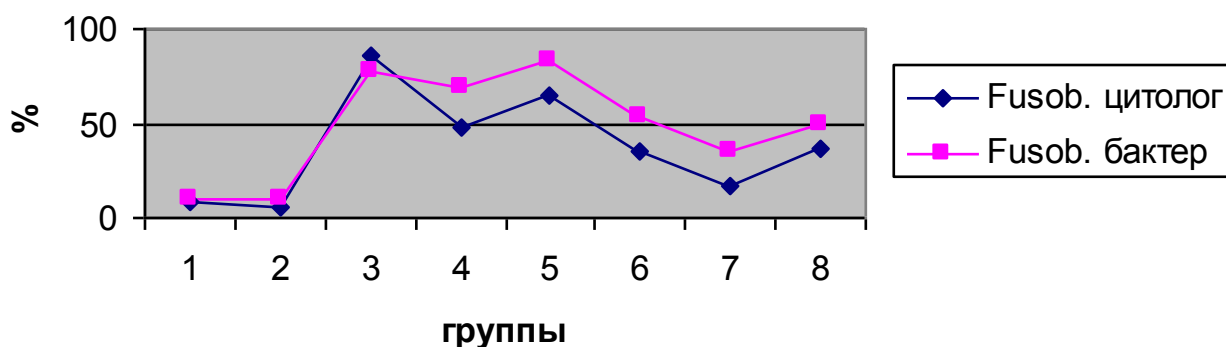


Диаграмма 14. Обсемененность поверхности языка Fusobacterium spp

Показатели обнаружения лептотрихий имели большую разницу в группе VIII (62,5% и 36,4%) (диаграмма 15).

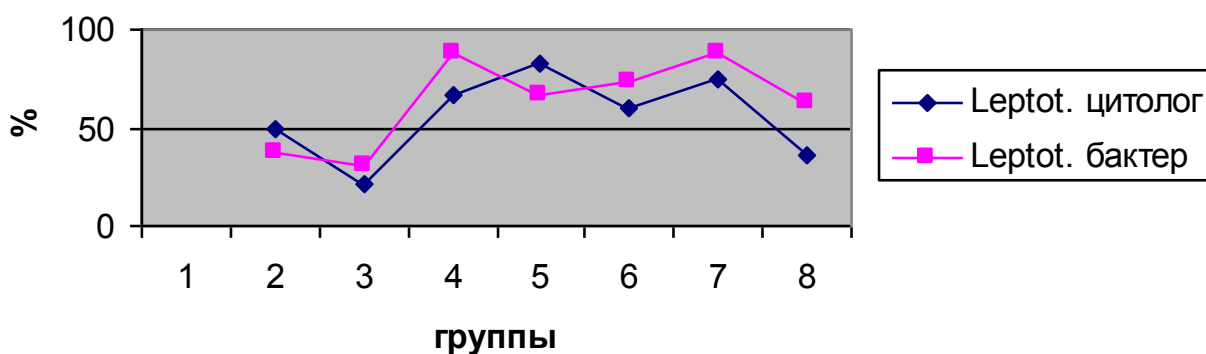


Диаграмма 15. Обсемененность поверхности языка Leptotrix spp.

В группах II (50% и 36,8%) и V (82,1% и 62,5%) цитологический метод оказался более чувствительным, т.к. выявил большее число пациентов, у которых обнаружены лептотрихии.

Грибы рода *Candida* намного чаще высевались при бактериологических исследованиях в группах IV и V, если сравнивать эти показатели с показателями цитологических исследований – 56,3% и 33,3% (IV группа) и 50% и 32,1% (V группа) (диаграмма 16).

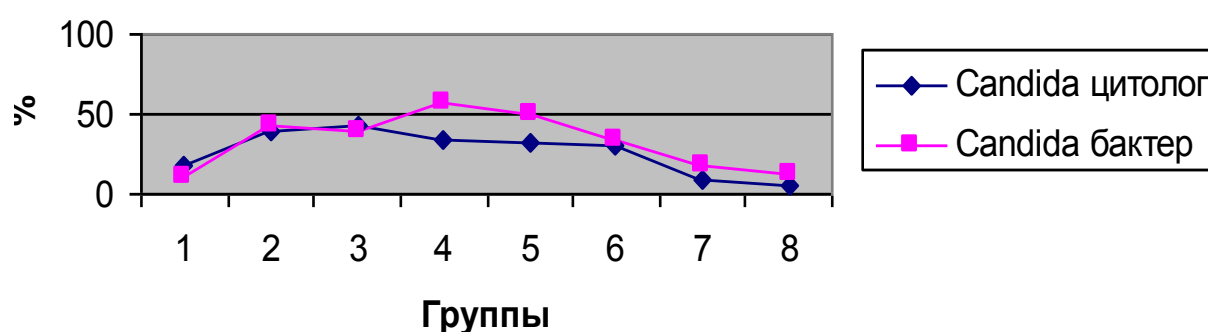


Диаграмма 16. Обсемененность поверхности языка *Candida* spp.

Стрептококки высевались у большинства пациентов во всех группах, исключая контрольную. VIII группа (87,5%) и III (84,6%) лидировали по этому показателю. Энтерококки чаще высевались в группе с хроническими гастритами и язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (40% случаев) (диаграмма 17).

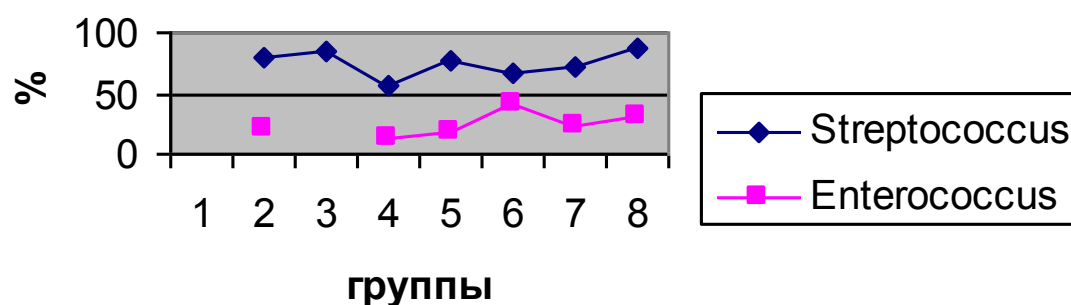


Диаграмма 17. Показатели обсемененности кокковой флорой поверхности языка.

Т.о., дисбаланс микрофлоры на поверхности языка наблюдался во всех группах обследуемых. Дисбаланс был связан с преобладанием одного из видов резидентной флоры. В группе с невыраженной симптоматикой заболеваний ЭГДЗ наблюдался резкий рост количества фузобактерий, у пациентов ГЭРБ – грибы *Candida spp.* Бактероиды лептотрихий увеличивали рост при обострении заболеваний органов верхних отделов ЖКТ.

Морфологические исследования эпителия слизистой оболочки полости рта пораженных участков (языка, щек) выявили качественные и количественные гистоморфологические изменения. На участках языка с наличием папул при конфокальной микроскопии нами отмечено, уменьшение объема эпителиальных клеток и утолщение базальной мембраны. Количественные показатели жизнеспособности клеток на этих участках слизистой оболочки языка при отсутствии симптомов основного заболевания органов ЖКТ находились на низком уровне. Процент поврежденных и мертвых клеток в биоптате с неизменной поверхности языка того же пациента был довольно высоким. Сравнение этих показателей подтверждает факт замедления процесса естественной гибели эпителиальных клеток на участках локализации папул.

Явления гиперкератоза при диагнозе «Плоский лишай» на слизистой оболочке щек, потенциально способных к малигнизации, рассматривались нами на предмет замедления или отсутствия процессов апоптоза. Морфология клеток эпителия этого участка принципиально отличалась от морфологии клеток эпителия сосочков языка с неповрежденной поверхностью. Эпителиальные клетки имели звёзчатую форму, чёткие края и были истончены. Все клетки сохранили ядра. В центре очага было выявлено отсутствие каспазной активности в эпителии, т.е. наблюдалось отсутствие или замедление процессов запрограммированной смерти клеток.

На границе очага гиперкератоза была выявлена промежуточная активация терминальных каспаз при ороговении клеток в очаге

гиперкератоза. Данная активация протеаз носила локализованный характер и не была связана с фрагментацией клетки, экспрессией сигналов смерти и фагоцитозом умершей клетки. Возможно, развитие окраски связано с активацией других не-каспазных протеаз, которые, однако, действуют по такому же протеолитическому механизму. Процессы все же отличаются от апоптоза и требуют дальнейшего изучения.

Т.о., нами зарегистрирован факт замедления и отсутствия явлений апоптоза в центре очага гиперкератоза и промежуточной активации терминальных каспаз на периферии очага, функция которых отличается от функции при апоптозе.

Как уже было отмечено ранее, язык находится на границе ротовой полости и эзофагогастроуденального отдела. Он первым встречает воздействия стрессорных факторов, обусловленных патологическими процессами в этих отделах. Поверхность корня языка является местом обитания большого количества микрофлоры и первичным звеном полости рта, которое испытывает кислотный стресс при попадании на нее рефлюксного содержимого и изменении рН ротовой жидкости. Согласно многочисленным публикациям, патологические изменения, которые возникают в ЖКТ, в первую очередь отражаются на состоянии языка (Банченко Г.В., 2000; Боровский Е.В., Машкиллейсон А.Л., 2001; Гажва С.И., 2001; Гараева А.Г. , 2003; Уразова Р.З., Шамсутдинов Н.Ш., 2001; Corrêa MC, Lerco MM, Henry MA., 2008; Di Fede O и др., 2005). Воздействия стрессорных факторов могут инициировать повреждения эпителиального слоя вплоть до гибели эпителиальных клеток. Появление очагов повышенной десквамации на спинке языка – следствие этих процессов.

Прежде чем сделать попытку разобраться с процессами усиленной десквамации эпителия языка, было решено с помощью сканирующей электронной микроскопии уточнить гистоморфологию нитевидных сосочков, т.к. нитевидные сосочки являются самыми многочисленными. Эти сосочки имеют ороговевающий эпителий, т.е. выполняют защитную

функцию. Они имеют тактильные нервные окончания и не имеют вкусовых луковиц.

На электронных фото, сделанных при СЭМ, в норме четко определяются первичные и вторичные нитевидные сосочки (рис.1).

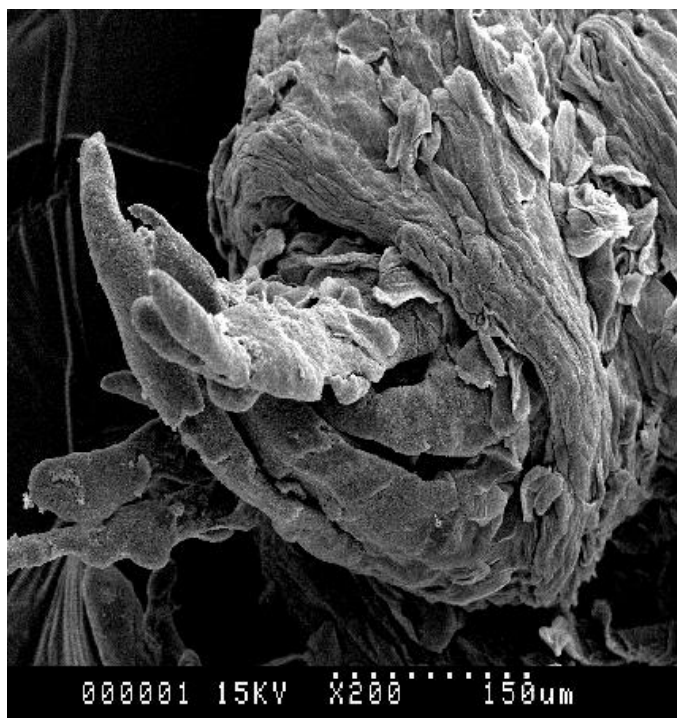


Рисунок 1. Микрофото периферийной части нитевидного сосочка языка.

Вторичные выросты расположены в ложе основного сосочка.

СЭМ. Увеличение x200. (Гусев С.А., Лукина Г.И.)

Вторичные сосочки покрыты пластом микробной флоры. Остальная часть нитевидного сосочка на своей поверхности практически не имеет микробной флоры. Чего нельзя сказать о нитевидных сосочках на участках десквамации. При процессах усиленной десквамации вторичные сосочки утрачиваются вместе с микрофлорой, обитающей на них. Обильная микрофлора при такой ситуации начинает размещаться на поверхности наружных эпителиальных клеток первичного сосочка. Но связь с поверхностью здесь, по всей видимости, не очень прочная (рис.2).



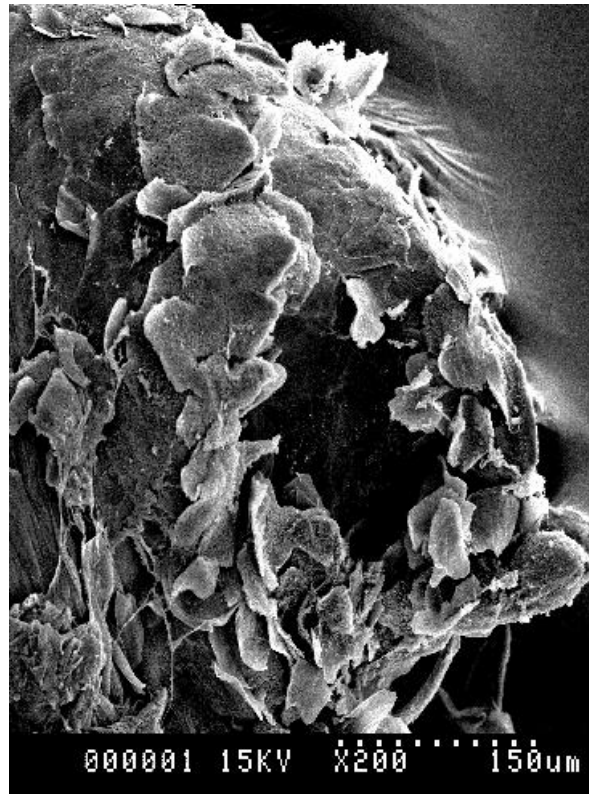


Рисунок 2. Микрофото нитевидного сосочка языка на участке усиленной десквамации дорсальной поверхности языка.

СЭМ. Увеличение x200. (Гусев С.А., Лукина Г.И.)

Подтверждение этому найдено и при конфокальной микроскопии. Картина на этих участках отличалась от ситуации, зафиксированной при СЭМ. Подготовка препарата при конфокальной микроскопии предусматривает центрифугирование биоптата. На первичном сосочке с утраченными вторичными сосочками микрофлора не обнаруживалась. Предположение о непрочной связи микробной флоры с клетками эпителия в данном случае имеет под собой основание.

Итак, гистоморфологическими исследованиями, выполненными СЭМ и конфокальной микроскопией, подтверждено, что усиленная десквамация поверхности языка характеризуется потерей целого морфологического образования – вторичных сосочков и изменением строения эпителия и функции эпителиальных клеток нитевидных сосочков. Хорошо известно, что такие изменения слизистой, как усиленная десквамация, не являются результатом механического повреждения. Они достаточно быстро

развиваются и носят рецидивирующий характер. Более того, изучение регенеративных процессов на микроскопическом уровне выявило быстрое восстановление вторичных сосочков. Все это говорит о том, что, не смотря на значительное повреждение, в эпителии сохраняются прогениторные структуры, ответственные за морфогенез сосочков. Предполагается, что в основе потери вторичных сосочков лежит определённый молекулярный механизм, заданная внутриклеточная программа. Данное предположение основано на ряде известных наблюдений. Во-первых, морфологические перестройки в органах происходят запрограммированно и контролируемо. Во-вторых, органогенез, морфогенез, гомеостаз и репарация тканей регулируются посредством запрограммированного замещения и дифференциации отдельных клеток. В-третьих, удаление ненужных клеток происходит через запрограммированный внутриклеточный механизм смерти. Возможно, что “сбрасывание” вторичных сосочков может выполнять защитную или регенеративную функцию и происходить через апоптоз определённых клеток эпителия. В связи с этим нами было проведено исследование механизмов смерти клеток в норме и при выраженной десквамации.

Следует отметить, что среди известных нам работ по микроскопическим и гистохимическим исследованиям слизистой языка явление потери вторичных сосочков было описано только группой доктора Kullaa-Mikkonen (University of Kuopio, Finland) при исследовании срезов “географического языка” методом сканирующей электронной микроскопии (Kullaa-Mikkonen 1986, Järvinen 1991).

Конфокальная микроскопия и проточная цитометрия проведены на анализе 13780 эпителиальных клеток, который дал возможность выявить и подсчитать поврежденные и погибшие клетки на клинически неповрежденных участках поверхности языка и на участках усиленной десквамации. По данным цитометрии количество поврежденных клеток в эпителии нитевидных сосочков на участках усиленной десквамации

возрастает с увеличением тяжести заболеваний пищевода, связанных с рефлюксом желудочного содержимого. У пациентов, страдающих гастродуоденитами и язвенной болезнью, количество поврежденных клеток эпителия нитевидных сосочков на неповрежденных участках резко снижается. Число мертвых клеток имеет на этих участках аналогичную тенденцию. Мёртвые клетки практически не выявлены у пациентов VI группы.

Что касается пациентов с заболеваниями органов холецистопанкреатической зоны, то по данным цитометрии количество поврежденных клеток резко возрастает в группе VII. В группе VIII этот показатель оказался низким. Хотя показатель гибели клеток у пациентов в этих группах не имел существенных различий и находился на низком уровне.

При анализе микробной обсемененности поверхности нитевидных сосочков выявлена тенденция увеличения поврежденных клеток при наличии прикрепленной к ним микробной флоры. Количество мертвых клеток не имело резких колебаний и не зависело от уровня контаминации микроорганизмами эпителиальных клеток.

Наиболее распространёнными механизмами смерти клеток в ходе воздействия повреждающих факторов являются некроз и апоптоз. Апоптоз имеет ряд ясных морфологических и биохимических особенностей. К классическим морфологическим чертам относится конденсация ядра и его последующая фрагментация. В ходе апоптоза фрагментируется также и сама клетка, сохраняя при этом целостность внешней мембраны (образуются апоптотические везикулы). Апоптоз характеризуется активацией целого ряда специфических нуклеаз и протеаз. Апоптотические протеазы (каспазы), активируются по каскадному механизму. Состав участников этого каскада зависит от инициатора апоптоза и типа клеток. Независимо от этих факторов всегда активируется последняя (терминальная) протеаза каскадной цепочки – каспаза-3. Для определения

апоптоза требуется оценка морфологического и биохимического критерия. Мы оценивали целостность плазматической мембраны клеток, фрагментацию ядер и активацию каспазы-3.

Оценивая флуоресцентность эпителиальных клеток, нами выявлено, что ее интенсивность, пропорциональная протеолизу субстрата, различна в разных зонах нитевидных сосочков. Флуоресценции не наблюдалась в основании первичного сосочка, где располагается соединительная ткань. В клетках вторичных сосочков она выявлялась слабо. В многослойном эпителии она была хорошо выражена. Самый яркий сигнал наблюдался в областях, соответствующих луковице, в которых располагались вторичные сосочки, а также в поверхностных и в наиболее глубоких слоях эпителия. В эпителии присутствует и ZVAD-независимая флуоресценция, указывающая на неспецифичный распад проб.

Нами установлено, что СОР при заболеваниях верхних отделов ЖКТ имеет морфофункциональные особенности, что согласуется с данными Silva M.A., Damante J.H. (2001), которые при гистопатологическом исследовании слизистой оболочки неба установили, что ГЭРБ приводит к микроскопическим воспалениям слизистой оболочки мягкого неба. По результатам наших исследований, особенно заметные изменения происходят на поверхности языка.

Язык – орган в полости рта, который одним из первых встречает как внешние, так и внутренние раздражители. А эпителиальные клетки вторичных выростов нитевидных сосочков принимают на себя основную тяжесть повреждающих факторов, появляющихся в полости рта. Механизм повреждения и смерти этих клеток носит иной характер, нежели клеток других участков нитевидного сосочка. Они выдерживают мощное воздействие токсинов, выделяемых микробной флорой и агрессивной среды, поступающей из ниже лежащих отделов ЖКТ при частых и длительных рефлюксах. У части пациентов нарушены механизмы регуляции сбрасывания и регенерации вторичных выростов нитевидных

сосочков. При этом очаги десквамации меняют свое местоположение на поверхности языка. У другой части пациентов, имеющих постоянную локализацию очагов повышенной десквамации на языке, изначально заложена гистоморфологическая особенность, проявляющаяся в несовершенном строении вторичных сосочков и нарушении связи между эпителиальными клетками.

Т.о., нашими исследованиями доказано, что состояние слизистой оболочки языка может служить существенным признаком, подтверждающим наличие и тяжесть заболеваний верхних отделов ЖКТ.

Воздействия стрессорных факторов при рефлюксе могут инициировать повреждения эпителиального слоя. По данным цитометрии количество поврежденных клеток в эпителии нитевидных сосочков на участках усиленной десквамации возрастает с увеличением тяжести заболеваний пищевода, связанных с рефлюксом желудочного содержимого. У пациентов, страдающих гастродуоденитами и язвенной болезнью, количество поврежденных и мертвых клеток эпителия нитевидных сосочков на неповрежденных участках резко снижается. Количество поврежденных клеток резко возрастает при заболеваниях желчного пузыря и снижается при заболеваниях поджелудочной железы. Гибель клеток у этих пациентов незначительна и не имеет существенных различий при заболеваниях органов холецистопанкреатической зоны.

Интенсивность флуоресцентности, указывающая на активацию терминальных каспаз, в эпителиальных клетках различна в разных зонах нитевидных сосочков: наиболее яркая - в луковицах, в которых располагались вторичные сосочки; в многослойном эпителии в поверхностных и наиболее глубоких слоях; слабая - в клетках вторичных сосочков и не наблюдалась в соединительной ткани у основания первичного сосочка. В эпителии присутствовала и ZVAD-независимая флуоресценция, указывающая на неспецифичный распад проб.

Нами подтверждено положение о снижении процессов естественной смерти эпителиальных клеток при плоском лишае, что может служить дополнительным дифференциально-диагностическим признаком этого заболевания.

На участках слизистой оболочки щек с проявлениями гиперкератоза при плоском лишае зарегистрированы: замедление и отсутствие процессов апоптоза в центре очага гиперкератоза и промежуточная активации терминальных каспаз на периферии очага, что также должно настораживать клинициста.

## ВЫВОДЫ

1. На основании клинического обследования пациентов с заболеваниями органов пищеварения установлено: частыми клиническими изменениями слизистой оболочки в полости рта при заболеваниях органов эзофагогастродуоденальной зоны являются: пастозность слизистой оболочки (58,6%), сухость полости рта, губ (43%), обильный налет на языке (50,9%). При заболеваниях органов холецистопанкреатической зоны эти проявления встречаются: пастозность - у 51,2% больных, сухость - у 52,4%, у 61,9% - налет на языке.
2. Установлена прямая корреляционная связь рН полости рта и пищевода при различных формах заболевания эзофагогастродуоденальной зоны. Наибольшее снижение рН полости рта  $5,2 \pm 0,2$  наблюдается при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
3. Выявлен рост колоний: *фузобактерий* в группе с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (у 83,3% пациентов), *лептотрихий* - у больных с дисфункцией желчного пузыря и хроническими холециститами (у 88,2%) и неэрозивной рефлюксной болезнью (у 87,5%), *грибов Candida* - при неэрозивной рефлюксной болезни (у 56,3%) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (у 50%), *энтерококков* - у пациентов с хроническими гастритами, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (у 40%).

Контаминация *H.pilory* слизистой оболочки языка выявлена только при хронических гастритах и язвенной болезни желудка в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и желудка в 16,4% случаев, при гастроэзофагеальной болезни – в 15,4%, при дисфункциях желчного пузыря и хроническими холециститами – в 10% случаев.

4. Морфология вторичных выростов нитевидных сосочков представлена 1-4 слоями эпителиальных клеток, а микробная флора в норме располагается только на этих выростах, образуя с ними прочную связь.

5. При повышенной десквамации эпителия языка при заболеваниях органов пищеварения происходит сбрасывание целых морфологических образований в ответ на стрессовые воздействия. При сбрасывании вторичных сосочков происходит перемещение и размножение микроорганизмов на поверхность тела первичного сосочка. Эпителиальные клетки поверхностного слоя теряют прочную связь с нижележащими клетками.

6. Потеря вторичных сосочков – контролируемый процесс, отличный от апоптоза, в основе которого лежит смерть эпителиальных клеток в первичном сосочке. Данный процесс позволяет пережить нитевидным сосочкам повреждающее действие и обеспечивает быструю регенерацию структуры вторичных сосочков за счет прогениторных клеток, дающих начало вторичным сосочкам.

7. Количество поврежденных клеток в эпителии нитевидных сосочков на участках усиленной десквамации возрастает с увеличением тяжести заболеваний пищевода, связанных с рефлюксом желудочного содержимого ( $18,14 \pm 7,7\%$  - при неэрозивной рефлюксной болезни,  $30,01 \pm 26,37\%$  - при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни), и значительно увеличивается при заболеваниях желчного пузыря, сопровождающихся дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом ( $54,92 \pm 29,86\%$ ).

8. Количество нежизнеспособных клеток в эпителии нитевидных сосочков на участках усиленной десквамации преобладает при неэрозивной

рефлюксной болезни ( $6,55 \pm 4,18\%$ ) и заболеваниях желчного пузыря ( $3,05 \pm 4,07\%$ ).

9. Качественные исследования биохимических факторов, определяющих повреждение эпителия (метод флуоресцентного анализа), показали активацию терминальной каспазы-3 в эпителиальных клетках *первичного нитевидного сосочка*.

10. У пациентов с заболеваниями органов пищеварения установлены гистоморфофункциональные особенности состояния слизистой оболочки полости рта с наличием патологических элементов (папулы, гиперкератоз). Дифференциальным признаком плоского лишая, могут служить данные конфокальной флуоресцентной микроскопии, которые указывают на истончение и уплощение эпителия и утолщение базальной мембраны при типичной форме. При гиперкератотической форме плоского лишая наиболее выраженное снижение процессов апоптоза происходит в центре очага гиперкератоза.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам, предъявляющим стоматологические жалобы (сухость в полости рта, гиперсаливация, жжение, чувство горечи, привкус кислого, прикусывание щек и языка, обильный налет, неравномерная окраска языка) и имеющим клинические изменения слизистой оболочки полости рта, рекомендовано наблюдение у гастроэнтеролога.

2. При отсутствии симптомов заболеваний органов эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон наличие клинических изменений на слизистой оболочке рта является прямым показанием к проведению профилактических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и развития этих заболеваний.

3. Пациентам с заболеваниями органов пищеварения рекомендовано наблюдение врачом-стоматологом: проведение профилактических или лечебных мероприятий не реже 1 раза в полугодие.



4. У пациентов с заболеваниями органов эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической зон необходимо проведение комплексного обследования полости рта с использованием рН-метрии, цитологического, микробиологических и малоинвазивных морфометрических методов (СЭМ, конфокальная микроскопия, проточная цитометрия).
5. Ассоциацию заболеваний органов пищеварения с инфекцией *H. pilory* можно выявить при помощи Хелпил-теста, а в некоторых случаях - при помощи ПЦР-диагностики соскоба с языка или смешанной слюны.
6. У больных с частыми обострениями заболеваний верхних отделов пищеварительной системы в анамнезе, при диагностике клинических изменений слизистой оболочки полости рта необходимо проводить микробиологические исследования соскобов с языка и назначать корригирующее лечение.
7. Все пациенты, получающие или получившие лечение основного заболевания, локализуемого в эзофагогастродуоденальной или холецистопанкреатической зоне, нуждаются в корригирующем стоматологическом лечении.

#### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Епишев В. А., Юркова С.П., Камиллов Х.П., Лукина Г.И., Епишев В.В. Возможности использования жидкостного импульсного лазера ЛЖИ-402 при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта.// Сборник докладов школы-семинара «Лазерная техника и лазерная медицина». – Хабаровск, 1989. - С.164-165.
2. **Авторское свидетельство на изобретение №1686736 «Способ лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита»**, заявка №4690813 от 12. V. 1989. Епишев В. А., Атрощенко В. И., Лукина Г.И., Епишев В. В. Камиллов Х.П. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений СССР 22 июня 1991г.

3. Маев И.В., Базикян Э.А., Юренев Г.Л., Лукина Г.И., Мухина Е.В. Стоматологические маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: подходы к диагностике и лечебная тактика// Безопасность жизнедеятельности и здравоохранение: Материалы межинститутской конференции, посвященной Памяти Героя Соц. Труда, академика АМН СССР, профессора Ф.Г. Короткова. - М., 2007, С. 42-45.
4. Маев И.В., Базикян Э.А., Юренев Г.Л., Лукина Г.И., Мухина Е.В. Изменения мягких тканей полости рта в практике врачей терапевтов и гастроэнтерологов// Безопасность жизнедеятельности и здравоохранение. Материалы межинститутской конференции, посвященной Памяти Героя Соц. Труда, академика АМН СССР, профессора Ф.Г. Короткова. - М.,2007, С. 39-42.
5. Маев И.В., Базикян Э.А., Лукина Г.И., Юренев Г.Л., Мухина Е.В. Поведение микрофлоры слизистой оболочки полости рта при лечении кислотозависимых заболеваний // **Медицина критических состояний**. – 2008. - №1. – С. 31-32.
6. Маев И.В., Базикян Э.А., Лукина Г.И., Юренев Г.Л., Мухина Е.В.. Влияние кислотозависимых заболеваний на слизистую оболочку полости рта // **Медицина критических состояний**. – 2008. - №1. – С. 33-34.
7. Маев И.В., Базикян Э.А., Царев В.Н., Лукина Г.И., Мухина Е.В. Изучение микрофлоры полости рта у больных с кислотозависимыми заболеваниями // **Медицина критических состояний**. – 2008. - №2. – С.14-18.
8. Маев И.В., Базикян Э.А., Царев В.Н., Лукина Г.И., Мухина Е.В.. Микрофлора полости рта с различной рН смешанной слюны у больных с кислотозависимыми заболеваниями// **Медицина критических состояний**. – 2008. - №3. – С. 31-34.
9. Базикян Э.А., Маев И.В., Николаева, Лукина Г.И., Мухина Е.В. Сравнение инвазивных и неинвазивных методов определения

- H.pylori* в желудке и полости рта у больных кислотозависимыми заболеваниями// **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2008. - №4. – С. 32-37.
10. Камиллов Х.П., Лукина Г.И., Шукурова У.А. Клинико-микробиологические взаимосвязи хронического рецидивирующего афтозного стоматита и дисбиотических нарушений ротовой полости и кишечника у беременных женщин // **Dental Forum.** – 2009. - №2. – С. 66-70.
  11. Борисенко Г.Г., Лукина Г.И., Базикян Э.А., Ковалева А.М. Оценка морфологических изменений слизистой оболочки полости рта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // **Клиническая медицина.** – 2009. - №6. – С. 36-38.
  12. Мухина Е.В., Лукина Г.И. Изменения микробного состава полости рта у больных с кислотозависимыми заболеваниями// Труды конференции: XXXI Итоговая конференция молодых ученых МГМСУ. - М., 2009. – С. 248-250.
  13. Базикян Э.А., Лукина Г.И. Клиническое состояние твердых тканей зубов у пациентов с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта// Материалы XXIII и XXIV Всероссийских научно-практических конференций. – М., 2010. – С. 51-53.
  14. Лукина Г.И. Состояние тканей пародонта у пациентов с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта//Материалы XXIII и XXIV Всероссийских научно-практических конференций. – М., 2010. – С. 71-73.
  15. Базикян Э.А., Лукина Г.И., Денискина Е.В. Клиническое состояние слизистой оболочки полости рта у пациентов с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта//Актуальные вопросы стоматологии: Сборник научных трудов конференции, посвященной 25-летию организации кафедры стоматологии ОПК и ППС. - Махачкала, 2010. – С. 22-24.

16. Лукина Г.И., Базикян Э.А. Сравнительная оценка субъективных симптомов в полости рта у пациентов с заболеваниями эзофагогастродуоденальной и холецистопанкреатической // Актуальные вопросы стоматологии: Сборник научных трудов конференции, посвященной 25-летию организации кафедры стоматологии ОПК и ППС. - Махачкала, 2010. – С. 19-21.
17. Лукина Г.И., Базикян Э.А. Клиническое состояние слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ у пациентов с хроническим холециститом и панкреатитом//Современные стоматологические технологии: Материалы 9-й научно-практической конференции АГМУ. - Барнаул, 2010. – С. 145-148.
18. Базикян Э.А, Лукина Г.И., Денискина Е.В. Проявления на языке при патологии верхних отделов пищеварительной системы панкреатитом // Современные стоматологические технологии: Материалы 9-й научно-практической конференции АГМУ. - Барнаул, 2010. – С. 19-21.
19. Лукина Г.И., Базикян Э.А. Стоматологические жалобы пациентов при патологии верхних отделов пищеварительного тракта// Медицинский журнал Узбекистана. – 2010. - №3. - С. 54-55.
- 20.Лукина Г.И., Базикян Э.А. Возможные микробные ассоциации в полости рта у пациентов с заболеваниями эзофагогастродуоденальной зоны // **Dental Forum**. - 2010. - №4. - С. 33-35.
21. Базикян Э.А., Лукина Г.И., Волчкова Л.В. Условно-патогенная микрофлора и pH полости рта у пациентов с заболеваниями органов эзофагогастродуоденальной зоны // **Dental Forum**. - 2010. - №4. - С. 35-36.
- 22.Лукина Г.И. Возможности визуализации обсемененности слизистой оболочки полости рта // **Dental Forum**. - 2010. - №4. - С. 65-67.
- 23.Лукина Г.И., Базикян Э.А. Некариозные поражения твердых тканей зубов у гастроэнтерологических пациентов//Медицинский алфавит. – 2010.- №4. - С.31-32.

- 24.Базикян Э.А, Лукина Г.И., Денискина Е.В. Экстраэзофагеальная симптоматика в полости рта и состояние языка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта//Журнал теоретической и клинической медицины. - 2010. - №5. - С. 100-103.
- 25.Лукина Г.И., Базикян Э.А. Элементы микроландшафта слизистой оболочки полости рта при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта//Сборник трудов VIII Всероссийской конференции «Образование, наука и практика в стоматологии» по объединенной тематике «Здоровый образ жизни с раннего возраста. Новые подходы к диагностике, профилактике и лечению кариеса зубов». – М., 2011.- С. 88 - 90.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:  
<http://www.gastroscan.ru/literature/>