

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи  
**УДК:616.31:151.514-314**

**Магистерская диссертация**

**ЯКУБОВА НАЗИФА АСАТУЛЛАЕВНА**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ  
РТА У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ И ОСОБЕННОСТИ ЗУБНОГО  
ПРОТЕЗИРОВАНИЯ**

Для получения степени магистра по ортопедической стоматологии

**5A510401 – Стоматология  
(ортопедическая стоматология)**

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор **Ирсалиев Х.И.**  
Научный консультант:  
кандидат медицинских наук  
асс. **Мухамедова И.Х.**

**Ташкент – 2013**

## Оглавление

<b>Введение</b> .....	3
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1. Гемофилия и ее осложнения (общие сведения) .....	6
1.2. Особенности проведения лечебно-профилактических мероприятий в полости рта у больных гемофилией .....	21
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Общая и клиническая характеристика больных.....	32
2.2. Стоматоскопия органов полости рта.....	35
2.3. Пародонтальные и гигиенические методы исследования.....	37
2.4. Лазерная доплеровская флоуметрия.....	40
2.5. Рентгенологический метод исследования.....	42
2.6. Статистические методы обработки результатов .....	43
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	
3.1. Клинико-стоматологические изменения органов полости рта у больных с гемофилией.....	45
3.2. Показатели пародонтального и гигиенического индексов у больных гемофилией.....	50
3.3. Состояние микроциркуляции полости рта при гемофилии по данным лазерной доплеровской флоурометрии.....	57
3.4. Рентгенологический метод исследования.....	62
<b>Обсуждение результатов исследования</b> .....	64
<b>Выводы</b> .....	79
<b>Практические рекомендации</b> .....	80
<b>Список литературы</b> .....	81

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Наследственные коагулопатии, характеризующиеся пониженной свертываемостью крови, занимают особое место среди заболеваний системы крови. Исходя из данных ВОЗ и вероятной частоты наследования этих заболеваний, распространенность гемофилии колеблется от 3 (в странах Европы) до 25 (в США) больных на 10000 мужского населения, в среднем 1 на 1000000 человек (0,00001%), в США – 1 на 3000 населения (0,03%), в Российской Федерации проживает соответственно 13-15 тыс. человек, страдающих гемофилиями А и В, и около 1,5 млн. человек - болезнью Виллебранда [2,7,17,50,66,75,91].

Немногочисленные исследования состояния полости рта у больных гемофилией показали высокий уровень стоматологических заболеваний, плохое гигиеническое состояние полости рта [3,13,63]. Это объясняется отсутствием правильного ухода за полостью рта и диспансерного наблюдения, боязни длительных кровотечений после стоматологических манипуляций. Врачи-стоматологи из-за этого стараются избегать лечения заболеваний зубов у данной категории больных [56,64,66].

Изучение специальной зарубежной литературы показало, что в странах с высоким уровнем стоматологической службы также не накоплен опыт по данной проблеме, возможный для использования стоматологами в Узбекистане.

В тоже время современные достижения медицинской науки в области гематологии, развитие эффективной заместительной терапии позволяют предотвращать и лечить практически все виды кровотечений. Соблюдение правил санитарно-противоэпидемического режима значительно уменьшают риск инфицирования гепатитами и ВИЧ-инфекцией. В связи с этим значительно расширились возможности оказания стоматологической помощи больным с коагулопатиями на качественно новом уровне (К.Г.Копылов с соавт., 1998;

Е.В.Лобанова с соавт., 1999; Е.И.Дерябин с соавт.,2003).

Однако до сих пор данный контингент пациентов лишен возможности получения своевременной и качественной стоматологической лечебно-профилактической помощи, что в значительной степени обуславливает высокую распространенность воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Все вышесказанное является доказательством наличия многих предрасполагающих факторов поражения зубочелюстной системы у больных гемофилией, а также необходимостью профилактических, лечебных, в том числе и ортопедических стоматологических мероприятий для данной категории больных.

### **Цель исследования**

Изучить клинико-функциональные изменения органов полости рта у больных гемофилией и разработать особенности зубного протезирования

### **Задачи исследования**

1. Изучить стоматологический статус у больных гемофилией;
2. Определить степень патологических изменений твердых и мягких тканей зубов;
3. Определить нуждаемость больных с гемофилией в ортопедической стоматологической помощи;
4. Разработать комплекс стоматологических лечебных мероприятий (ортопедический) больным гемофилией.

### **Объект и предмет исследования:**

Нами обследованы 30 больных с гемофилией в НИИ гематологии и переливании крови Республики Узбекистан (директор профессор Каримов Х.Я.) в возрасте от 15 до 45 лет. Контролем служили практический здоровые пациенты, обратившиеся в стоматологическую поликлинику кафедры

ортопедической стоматологии и ортодонтии ТМА.

**Методы исследования:** Клинико-стоматоскопические, гигиенические, рентгенологические, ЛДФ-метрические.

**Научная новизна работы.**

В работе представлены результаты исследования стоматологического статуса у больных гемофилией (интенсивность кариеса, заболевание тканей пародонта, гигиеническое состояние полости рта).

Впервые изучены изменения микроциркуляции слизистой альвеолярного гребня и пародонта у больных гемофилией методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Изучена нуждаемость в ортопедической стоматологической лечебной помощи больных с гемофилией.

Определены периоды и объем ортопедических лечебных мероприятий больным гемофилией.

**Научно-практическая значимость результатов исследования.**

Получены результаты о высокой распространенности и интенсивности основных стоматологических заболеваний у больных гемофилией указывают на необходимость принятия мер по совершенствованию лечебно-профилактической стоматологической помощи данным больным.

Разработан комплекс мер, направленный на снижение интенсивности проявлений основных синдромов гемофилии в полости рта с оказанием квалифицированной ортопедической стоматологической помощи.

Определены сроки протезирования в зависимости от клинических и функциональных изменений органов полости рта при гемофилии. Разработаны рекомендации ортопедам-стоматологам по применению вспомогательных и основных стоматологических материалов на этапах изготовления зубных протезов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Стоматологический статус больных гемофилией (интенсивность кариеса, заболевание тканей пародонта, гигиеническое состояние полости рта) зависит от степени тяжести основного заболевания и продолжительности.

2. Факторы, влияющие на развитие стоматологических заболеваний у больных гемофилией более выражены у больных тяжелой формой гемофилии.

3. Предложенный комплекс организационных, лечебно- профилактических и санитарно-гигиенических мероприятий, позволяет повысить качества стоматологической помощи больным гемофилией

### **Апробация работы**

Материалы магистерской диссертации доложены и обсуждены на научной конференции молодых ученых ТМА.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 2 работ, из них— в медицинских журналах

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 92 страницах печатного текста, иллюстрирована 5 таблицами и 6 рисунками. Она состоит из введения, 3 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (70 отечественных и 35 иностранных авторов).

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Гемофилия и ее осложнения (общие сведения)

Наследственные коагулопатии, характеризующиеся пониженной свертываемостью крови, занимают особое место среди заболеваний системы крови. Наиболее распространенными из них являются гемофилия и болезнь Виллебранда.

**Гемофилия** – болезнь «королевских особ» – старое, но по-прежнему актуальное заболевание.

Гемофилия относится к числу заболеваний, известных с очень давних времен. Первые из известных описаний симптомов, похожих на проявления гемофилии, были сделаны на иврите еще в II ст. до н. э. Примечательно, что библейские мудрецы, благодаря традиции скрупулезного слежения за родословными, проникли в сущность гемофилии глубже, чем медики и биологи начала XX в. Так, гемофилия как наследственное заболевание была описана еще в Талмуде в V ст. н. э., где приводится описание случаев смерти мальчиков от ритуального обрезания. В одном из трактатов Вавилонского Талмуда сообщалось о четырех сестрах из Сефориса, три из которых потеряли сыновей после проведения ритуала обрезания, четвертая же из сестер пошла к рабби Симеону, сыну Гамалиэля, и тот сказал ей: «Откажись от обрезания, потому что есть семьи, у которых кровь жидкая, тогда как в других семьях она свертывается». В результате этого составители Талмуда дают четкие рекомендации (фактически формулируют противопоказания): «Смерть от кровотечения освобождает от обрезания всех родных братьев умершего мальчика, а также его двоюродных братьев, но только по женской линии, а не по мужской» [8].

Подробное описание гемофилии сделано Джоном Конрадом Отто, исследователем из Филадельфии. В 1803 г. он опубликовал свою научную работу на тему повышенной кровоточивости. Детально изучая генеалогию одной из семей, Отто сделал вывод о наследственной склонности к повышенной кровоточивости у мальчиков. В последующем знаменитый ученый Иоганн Лукас Шенлейн назвал эту болезнь «геморрафия», что в переводе с латинского означает «склонность к кровотечению». Предполагается, что студенты, слушавшие лекции Шенлейна, «окрестили» болезнь более благозвучным, но ничего не выражающим названием «гемофилия». Однако, все же, общепризнанным является мнение, что термин «гемофилия» был предложен в 1828 г. Ф. Хопффом. Как самостоятельное заболевание гемофилия была описана лишь в 1874 г. В. Фордайсом. В России подробное описание этой болезни принадлежит приват-доценту Московского университета А.П. Полетаеву, который в 1913 г. в книге «Геморрагические болезни» описал особенности ее наследования и клиническую симптоматику.

Хотя в современном мире еще не существует способа радикального излечения от гемофилии заболевания, считавшегося ранее смертельным, наличие множества методов поддержания стабильного состояния организма и лечения осложнений этого заболевания позволяет больному человеку не выпадать из жизни общества, принимать в ней активное и полноценное участие [30].

Отмечается неуклонный рост числа больных гемофилией, что связано с прогрессом в лечении, достижением больными репродуктивного возраста, а также ростом частоты спонтанных мутаций, ведущим к увеличению числа больных и носителей гемофилии [10,37].

Заболеваемость гемофилией колеблется в разных странах от 6,6 до 20 случаев на 100 тыс. жителей мужского пола или 1:5-10 тыс. новорожденных

мальчиков, из этого числа около 87-94 % приходится на гемофилию А. Гемофилия В регистрируется у 1:30-50 тыс. новорожденных лиц мужского пола и составляет 8-15% всех случаев гемофилии. Во всем мире насчитывается приблизительно 350 тыс. больных гемофилией А с тяжелой или среднетяжелой формой заболевания и около 20 тыс. больных гемофилией В [66].

Распространенность гемофилии колеблется от 3 (в странах Европы) до 25 (в США) больных на 10000 мужского населения, в среднем 1 на 1000000 человек (0,00001%), в США – 1 на 3000 населения (0,03%) [54,66,80,103].

Исходя из данных ВОЗ и вероятной частоты наследования этих заболеваний, в Российской Федерации проживает соответственно 13-15 тыс. человек, страдающих гемофилиями А и В, и около 1,5 млн. человек - болезнью Виллебранда [10,24,44,45,50,86,103].

В Украине зарегистрировано около 3 тыс. человек, страдающих гемофилией. Считается, что фактически этих больных значительно больше, так как не учтены пациенты с легкой степенью заболевания [34]. По данным Республиканского регистра, на сентябрь 2007 г. в Республике Беларусь на учете находились 463 больных гемофилией А и 96 больных гемофилией В [34].

В настоящее время известно, что гены гемофилии А и В локализируются в половой X-хромосоме. Частота гемофилии А в популяции составляет 1 на 10000, а гемофилии В - 1 на 60000 рождений. Важно отметить, что все остальные геморрагические диатезы встречаются гораздо реже – 1:500000 [1, 5,44,50,51,101].

В 2005 г. был опубликован отчет Всемирной федерации гемофилии (ВФГ) о популяционном исследовании, включившем 98 стран на всех континентах и 88% всего населения Земли. Было выявлено 131264 больных гемофилией типов А и В, 45001 человек, страдающих болезнью фон Виллебранда, и 16735, имеющих другие нарушения свертываемости крови. Таким образом, всего в

мире насчитывается более 193 тыс. больных с нарушениями свертываемости крови [1,48,44].

Регистрация больных по Узбекистану в единый «Регистр больных гемофилией» приводится НИИ Гематологии и переливания крови МЗ РУз совместно с областными гематологами. Согласно данным этого Регистра в 2006 г. В Узбекистане находилось под наблюдением 1138 больных гемофилией. Основную часть из них составляют больные с тяжелой и среднетяжёлой формами гемофилии, их число составило 778 и 360 человек соответственно [50].

Гемофилия – это наследственное заболевание, проявляющееся недостаточностью факторов свертываемости крови VIII (гемофилия типа А) или IX (гемофилия типа В). Наследование данного признака происходит по X-хромосоме. Женщины являются носительницами патологического гена, тогда как болеют в основном мужчины. У страдающей гемофилией женщины оба ее родителя имеют в составе X-хромосомы патологический ген [12]. У больного мужчины все сыновья будут здоровы, а все дочери – носительницами. У женщины-носителя и здорового отца шанс рождения как больного сына, так и дочери-носителя составляет 50% [12].

Гемофилию вызывают не только наследуемые генетические аномалии, но и спонтанные мутации. Если заболевание появляется в семье, не имеющей анамнеза гемофилии, такой вариант называют спорадическим. Частота встречаемости спорадических «новых» случаев гемофилии может достигать 1/3 всех случаев заболевания.

Ген, ответственный за заболевание гемофилией типа А или В, расположен в X-хромосоме. Гемофилия А вызвана дефицитом или молекулярной аномалией прокоагулянтной части фактора VIII (антигемофильного глобулина) с рецессивным, сцепленным с X-хромосомой типом наследования.

Гемофилия В – наследственная коагулопатия, обусловленная дефицитом

активности фактора IX (плазменного компонента тромбопластина). Как и гемофилия А, передается по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу.

К настоящему времени картированы гены, контролирующие синтез факторов VIII или IX и отвечающие за развитие гемофилии. Установлено, что ген, кодирующий синтез фактора VIII, расположен на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq 28 и состоит из 26 экзонов и 25 интронов (зрелый протеин содержит 2332 аминокислоты), а ген фактора IX расположен в локусе Xq 27 длинного плеча X-хромосомы и состоит из 8 экзонов и 7 интронов.

Ген фактора VIII велик по размеру и насчитывает около 186 тыс. пар оснований ДНК. Дефекты данного гена могут иметь разный характер: дупликации, делецию, сдвиг рамки считывания, включения новых оснований. Более чем в половине случаев происходит инверсия последовательности нуклеотидов. Ген фактора IX имеет величину порядка 34 тыс. пар оснований. Заболеваемость гемофилией типа В ниже в 3–5 раз, чем типа А [18,19,93].

Выделяется также гемофилия типа С, связанная с дефицитом фактора XI (РТА-фактор) свертывания крови. Оно имеет аутосомный характер наследования и проявляется легкой или умеренной склонностью к кровотечениям, однако чаще протекает асимптомно [41].

Гемофилию А довольно часто называют «царской» (реже – «венценосной») болезнью. Это связано с тем, что самой известной носительницей гемофилии в истории была королева Виктория. Предполагается, что в ее генотипе произошла мутация *de novo*, поскольку в семьях ее родителей гемофилики не зарегистрированы. Королева Виктория передала мутировавший ген сыну Леопольду (герцогу Олбани) и некоторым из своих дочерей. Это привело к распространению гемофилии в царствующих семьях Европы, включая королевские семейства Испании, Германии и России. Гемофилией страдали внуки и правнуки королевы, родившиеся от дочерей или внучек, включая

российского цесаревича Алексея, сына российского императора Николая II.

Гемофилия В как отдельное заболевание была выявлена только в 1952 г. Часто эту форму называют еще «болезнью Кристмаса» по фамилии первого больного мальчика, у которого при обследовании было доказано ее наличие.

Существуют два вида гемостаза – сосудисто-тромбоцитарный (первичный) и коагуляционный. Ферментный каскад коагуляционного гемостаза имеет внутренний (контактный) и внешний пути активации. Оба пути замыкаются на образовании протромбиназного комплекса, состоящего из X (Стюарта–Прауэра) и V (проакцелерина) факторов, ионов кальция и фосфолипидных матриц. Запуск внешнего пути инициируется тканевым тромбопластином (фактор II), поступающим в кровь. В лабораторной диагностике данный путь оценивается с помощью протромбинового (тромбопластинового) теста.

Факторы VIII и IX участвуют только во внутренней активации гемостаза. Факторы VIII (антигемофильный глобулин) и IX (Кристмаса) в комплексе с ионами кальция и фосфолипидами создают условия для активации X фактора и формирования протромбиназного комплекса. Данный факт обуславливает такую особенность коагулограммы при гемофилии, как нормальные протромбиновый показатель и тромбиновое время при удлиннном времени свертывания цельной крови, кальцифицированной цитратной плазмы и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [11,42].

Количество фактора VIII крови, как и некоторых других факторов свертываемости, измеряется в процентах. За основу берется среднее количество фактора в популяции, выраженное в «единицах (ед.) на 1 мл» или «100 ед. на децилитр (100 U/dl)». Таким образом, 100% – не максимальное значение, а среднее. Уровень фактора VIII в норме составляет 50–180%. В соответствии с данным показателем течение гемофилии типа А подразделяют на тяжелое (менее 1%), средней тяжести (1–5%) и легкое (более 5%).

Измерение количества (активности) фактора VIII (VIII:C) является довольно специфичным признаком гемофилии типа А, однако не исчерпывающим. Больные этим заболеванием имеют уровень ниже 25%. При более высокой активности фактора VIII продолжающееся кровотечение даже в случае травмы нехарактерно. Уровень 25–50% имеет 1/3 носителей аномального гена. Уровень 50–180% является средним для популяции, тогда как более высокий встречается у беременных [19,28,74,92]. Носительство аномальных генов может проявляться в большей склонности к кровотечениям, в частности, после экстракции зуба, и меноррагиям.

Другими тестами гемостаза, которые необходимо провести у лиц с подозрением на гемофилию и подобные ей расстройства, являются протромбиновое время (ПТИ), АЧТВ, время кровотечения, количество тромбоцитов. При гемофилии повышенным будет только АЧТВ. Следует помнить, что особенно при легком течении болезни все лабораторные показатели могут быть нормальными [17,64,71]. В первую очередь это характерно для стрессовых ситуаций (операции, травмы), так как еще в 1772 г. было отмечено, что кровь, взятая после стресса, свертывается быстрее [17].

Наиболее достоверным в диагностике как заболевания, так и носительства гемофилии является молекулярно-генетическое исследование. Методика выявления полиморфизма ДНК (RFLP – полиморфизм длины ограниченного фрагмента, VNTR – непостоянное число tandemных дупликаций) позволяет диагностировать нарушения генов факторов свертывания с достоверностью >99%.

В клинике принято различать три формы этого заболевания: легкая (уровень факторов VIII и IX в пределах 6-30%), средняя (1-5%) и тяжелая (менее 1%). При легкой форме заболевания кровотечения возникают только в случаях значительных травм или при операциях. При тяжелой форме

гемофилии А и В часты спонтанные кровотечения или после незначительной травмы, особенно в суставы и мышцы (до 20-30 раз в течение года). Другие наследственные коагулопатии – аутосомно-рецессивной природы (афибриногенемия, гипопротромбинемия, дефицит факторов V, VII, X, XI, XIII) - протекают менее тяжело.

Главным и практически единственным признаком гемофилии является склонность к кровотечениям. У лиц с тяжелой формой заболевания часты спонтанные кровотечения, а тесты свертываемости крови всегда выявляют патологию. При среднетяжелой форме возможны спонтанные кровотечения после незначительных травм, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) всегда увеличено. Легкая форма проявляется склонностью к кровоточивости после травм и операций, спонтанных кровотечений не бывает, тесты свертываемости крови могут быть в пределах нормы. При легкой форме заболевания диагноз обычно ставится уже в зрелом возрасте.

Наиболее часто спонтанные и травматические кровоизлияния проявляются гемартрозами (70–80% случаев), нередко образуются подкожные гематомы (10–20%). У маленьких детей наличие обширных «синяков» может вызвать подозрение о жестоком обращении.

Гемартрозы – самая распространенная проблема больных гемофилией с раннего детства, которая приводит к развитию хронических синовитов, артропатий и контрактур. В 1868 г. Фолькман сформулировал, что при гемофилии «кровоизлияние в сустав происходит спонтанно или в результате минимальной травмы», однако только с 1960-х годов с появлением заместительной терапии, факторами свертывания стали возможны ортопедические вмешательства.

Возможны частые носовые кровотечения, кровотечения из ротовой полости (например, при прикусывании языка, травме десен).

Наиболее опасны внутренние кровотечения и кровоизлияния в полость черепа. Возможна упорная гематурия и наличие крови в кале. Выделение крови даже очень низкой интенсивности, но продолжительное и стойкое, приводит к анемизации больных. Кровоизлияния же в забрюшинную клетчатку и полость черепа опасны для жизни.

Клиническая картина гемофилии в остальном связана с частой рецидивирующей кровопотерей и обусловлена анемизацией больных. Как и для популяции в целом, главными причинами смерти пациентов с гемофилией являются онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. Однако у больных гемофилией гораздо чаще причинами смерти становятся травматические кровоизлияния в полость черепа.

У больных гемофилией часто диагностируются разные виды инфекций, среди которых повсеместно преобладают гепатиты В и/или С, цитомегаловирусы и вирусы Эпштейна-Барра, а во многих странах Африки и Америки - возбудители ВИЧ - инфекции [16,79,82,87].

В России, как и в других странах, зараженность больных только вирусами гепатита В и/или С достигает 80-90%, причем почти у 60% больных гемофилией наблюдается контаминация обоими гепатотропными вирусами [22,23,76,98].

Имеется прямая связь вирусной инфицированности больных гемофилией с многолетней заместительной терапией гемопрепаратами, которые до недавнего времени не подвергались вирус-инактивации.

С увеличением продолжительности жизни больных гемофилией возрастает частота развития осложнений.

Может также развиваться нефрит с исходом в хроническую почечную недостаточность. В результате рецидивирующих острых гемартрозов развивается хронический геморрагически-деструктивный остеоартроз: сустав увеличивается в объеме, деформируется, подвижность его ограничена, что

становится причиной инвалидизации.

У больных гемофилией может развиваться вторичный ревматоидный синдром иммунного генеза, впервые описанный в 1969 г. З.С. Баркаганом и Л.П. Егоровой.

При гемофилии также могут возникать гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения.

Иммунные нарушения способны вызывать целый ряд осложнений. И наиболее грозным из них является ингибиторная форма гемофилии.

Дифференциальный диагноз гемофилии обычно проводится между другими расстройствами свертываемости крови. Наиболее часто – с болезнью фон Виллебранда, тромбоцитопатиями, а кроме того – с редкими нарушениями гемостаза. Среди них дефицит факторов V, VII, X, XI, XII, фибриногена и протромбина [10].

Возможно также развитие приобретенной гемофилии, обусловленной образованием антител к факторам свертываемости. Она встречается крайне редко (1–4 случая на 1 млн человек) и может, в частности, являться осложнением беременности [25,105].

Гемофилия является наглядно поддающимся лечению заболеванием. Без лечения она приводит к стойкой инвалидности и довольно часто к преждевременной смерти. В начале XX в. продолжительность жизни больного гемофилией не превышала 15 лет. Сегодня на фоне соответствующего лечения продолжительность жизни больного гемофилией может ничем не отличаться от продолжительности жизни здорового мужчины.

Лечение гемофилии складывается из купирования геморрагического синдрома и лечения его осложнений, а также сопутствующих состояний, осложняемых основным заболеванием. Однако постоянную заместительную терапию фактором свертывания вряд ли можно назвать идеальным подходом к

лечению. Ввиду моногенности наследования гемофилия представляется отличным кандидатом для молекулярно-генетического вмешательства. В последние годы появились разработки этиотропного подхода к терапии этого заболевания [4,9,77,95].

Наиболее принятым при лечении гемофилии является постоянное введение в организм больного недостающего в нем фактора свертываемости, так же как, например, инсулина при сахарном диабете [26]. Учитывая особенности фармакокинетики препарата, его необходимо вводить 2 раза в сутки. Однако на практике введение чаще всего осуществляют лишь при кровотечении, в максимально короткий срок. Субстанции, содержащие фактор свертываемости, по возрастанию концентрации можно расположить в следующем порядке: цельная кровь, плазма, криопреципитат, препарат фактора.

Довольно часто в нетяжелых случаях гемофилии А и почти во всех случаях болезни фон Виллебранда вместо препарата фактора свертываемости крови применяют десмопрессин – синтетическое производное антидиуретического гормона. Он способен стимулировать выделение собственного фактора свертываемости у лиц с частично сохраненной синтетической функцией. Механизм действия десмопрессина до конца не ясен: он укорачивает АЧТВ и время кровотечения, улучшает адгезию тромбоцитов к стенке сосуда, однако не влияет на функциональные свойства и способность к агрегации самих тромбоцитов. Введение препарата осуществляется внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора, подкожно, или интраназально в виде спрея. Обычная доза десмопрессина – 0,3 мкг/кг массы тела или 300 мкг интраназально. Концентрация фактора свертываемости повышается в среднем в 3–5 раз (1,5–20 раз). Скорость наступления пика действия – 30–60 мин при внутривенном введении, 90–120 мин – при подкожном и интраназальном. Следует помнить, что десмопрессин неэффективен при дефиците фактора

Кристмаса и при тяжелом течении гемофилии А. Кроме того, при частом применении (чаще 1 раза в 2–3 дня) возможно развитие тахифилаксии, что ведет к повышению потребности в препарате [27,39,78].

Другими средствами уменьшения кровоточивости у пациентов с гемофилией являются транексамовая и  $\delta$ -аминокапроновая кислоты. [29].

Собственно, недостающие факторы свертываемости вводятся в организм пациента в виде криопреципитата или чистого препарата. Криопреципитат готовят путем медленного в течение 10–24 ч оттаивания свежемороженой плазмы при 3–4°C. После центрифугирования образуются две фракции, нижняя из которых называется, собственно, криопреципитатом и богата VIII, XIII, фактором фон Виллебранда и фибриногеном. Отделившаяся фракция бедна белком, она содержит факторы VII, IX, X, XI. Следует отметить, что в криопреципитате содержание факторов свертываемости варьирует и обычно не контролируется [29,31,65,66,84].

Наиболее предпочтительными для лечения кровотечений при гемофилии являются концентраты факторов свертывания. Их готовят из препаратов донорской крови, а также генно-инженерным способом. Все препараты факторов подразделяют по «чистоте» (удельному содержанию активного вещества, которое измеряется в единицах на 1 мг белка-основы). Сверхвысокоочищенные препараты имеют концентрацию более 1000 ЕД/мг и изготавливаются рекомбинантным способом, либо из препаратов крови путем аффинной хроматографии. Высокоочищенные препараты, имеющие 100–1000 ЕД/мг, получают из препаратов крови путем ионно-обменной хроматографии. Препараты средней степени очистки содержат 10–100 ЕД/мг вещества и создаются традиционными способами из препаратов крови. Даже в сверхвысокоочищенные рекомбинантные препараты обычно добавляют альбумин для стабилизации лекарственной формы, что отражается на конечной

концентрации продукта [69].

По данным за 2006 г., наиболее богаты фактором VIII рекомбинантные препараты «Kogenate FS», «Helixate FS», «Recombinate rAHF» американского производства, швейцарский «Advate rAHF PFM», содержащие более 4000 ЕД/мг действующего вещества, а также препарат «ReFacto» шведского производства с концентрацией 13000 ЕД/мг. Они свободны от человеческих или животных материалов, а потому безопасны с эпидемиологической точки зрения [39,67,96,104].

При лечении гемофилии А следует помнить следующее: каждая единица фактора на 1 кг массы тела при внутривенном введении повышает уровень его в крови примерно на 2%; время полужизни фактора VIII – 8–12 ч. При подборе дозы необходимо руководствоваться видом (локализацией) кровотечения и изначальным уровнем фактора у пациента. Существуют специальные формулы и таблицы для адекватного подбора дозы. При небольшом кровотечении уровень фактора необходимо поднять до 20–30%, при интенсивном – до 50–70%, при подготовке к полостным операциям – до 100%. При лечении гемофилии В терапия проводится фактором IX. Основные принципы те же, однако необходимо отметить, что каждая ЕД/кг повышает его уровень на 1%, а время полужизни составляет 18–24 ч [14,55,81].

Главным осложнением терапии препаратами, повышающими свертываемость крови, считаются инфекционные осложнения: передача реципиенту ВИЧ, вирусов гепатитов А, В, С, парвовируса В19, прионового агента болезни Крейтцфельдта-Якоба. Существуют разные пути предотвращения трансфузии больному зараженного препарата крови. Например, метод геномной амплификации (GAT) позволяет сократить длительность серологически отрицательной части инкубационного периода для вирусных инфекций в 2–3 раза: в крови донора ВИЧ выявляется уже на 11-й день. Важную роль играет и

организация сбора крови: привлечение доноров из групп низкого риска, повторное донорство, карантинные методы.

Современные технологии позволяют снизить риск заражения реципиентов до минимального, однако некоторые заболевания по-прежнему представляют опасность. Прионовая болезнь Крейтцфельдта–Якоба (Creutzfeldt–Jakob), сходная с «коровьим бешенством», вызывает спонгиозную трансформацию головного мозга людей. Ее инкубационный период составляет многие годы, а инфекционный агент представляет собой видоизмененный естественный представитель клеток человека – шаперон, в связи с чем его практически невозможно обнаружить [26, 27].

Возможна также иммунизация против применяемых препаратов, за счет которой эффективность лечения значительно снижается. Она носит индивидуальный характер и проявляется обычно уже через несколько инъекций препаратов. Возможно и ее спонтанное исчезновение. Склонность к образованию ингибирующих антител, по-видимому, зависит и от качества применяемого препарата [59].

Если фармакологические средства для лечения кровотечений у больных гемофилией недоступны, необходимо помнить следующие рекомендации. По возможности место кровотечения необходимо сдавить пальцами или тампонировать; желательна наложить лед. Носовые кровотечения обычно лечат тампонированием носового хода, голову слегка приподнимают (до 30°). Незамеченное заглатывание крови детьми может привести к значительной кровопотере и рвоте «кофейной гущей».

При желудочно-кишечных кровотечениях необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае гематурии необходимо динамическое наблюдение, питье большого количества жидкости (не менее 3 л в сутки) для профилактики обтурации уретры сгустком крови. При гематурии

эффективен преднизолон в течение 3–5 дней. При локальных кровотечениях из ротовой полости эффективны эпинефрин и ему подобные средства, вызывающие спазм артерий. При кровотечении в полость сустава, до начала введения лекарственных препаратов, необходимо иммобилизовать конечность в положении, оптимально облегчающем боль, и наложить лед. Считается, что тренированные мышцы вокруг сустава позволяют уменьшить неблагоприятные последствия кровотечения и ускоряют восстановление его функции [22,62].

У пациентов с гемофилией часты поражения мышц. Они связаны как с кровоизлияниями в мышцы и мягкие ткани, так и с повторяющимися асимметричными гемартрозами, которые приводят к длительной иммобилизации конечности и односторонней гипотрофии мышечных групп. Врачу следует помнить о том, что в период восстановления после геморрагических осложнений пациент нуждается в лечебной физкультуре, а во время стабилизации состояния ему необходима физическая тренировка, занятия спортом. Предпочтительны бесконтактные виды физической активности с минимальным риском травматизации (прежде всего плавание) [46].

Завершая рассмотрение этого старого, но по-прежнему актуального заболевания, называемого даже болезнью «королевских особ», нельзя не отметить, что в настоящее время идут разработки этиотропного лечения гемофилии, а именно – генно-инженерное внедрение в клетки больного гемофилией генов недостающих факторов свертываемости. Как минимум три группы исследователей ведут разработки с использованием ретровирусов, аденовирусов, а также плазмидных методов внедрения генов. Сложность заключается в том, чтобы сделать одно уникальное изменение в ДНК в строго определенном месте. К тому же, необходимо исключить побочные эффекты вмешательства, наиболее тяжелым из которых является активация протоонкогенов [61,88].

Таким образом, хотя в современном мире еще не существует способа радикального излечения от гемофилии, заболевания, считавшегося ранее смертельным, наличие множества методов поддержания стабильного состояния организма и лечения осложнений этого заболевания позволяет больному человеку не выпадать из жизни общества, принимать в ней активное и полноценное участие.

## **1.2. Особенности проведения лечебно-профилактических мероприятий в полости рта у больных гемофилией**

В связи с совершенствованием методов заместительной терапии в последние десятилетия достигнуты огромные успехи в сохранении и продлении жизни больных гемофилией, их физической и ортопедической реабилитации. Значительно сократилась ранняя летальность этих больных, намного увеличилась продолжительность их жизни.

Большинство больных гемофилией до настоящего времени лишены возможности получения своевременной квалифицированной стоматологической лечебно-профилактической помощи, что в значительной мере приводит к высокой распространенности заболеваний зубочелюстной системы[1,11,47].

Важным, на наш взгляд, является изучение возможных факторов, влияющих на поражение зубов и тканей пародонта у больных гемофилией, т.к. у этой группы пациентов происходят серьезные изменения со стороны различных органов и систем.

Тяжелые поражения опорно-двигательного аппарата, как правило, сопровождаются развитием остеопороза и кистоза, нарушается минеральный обмен, возникает в ряде случаев гемофилическая нефропатия [49,60,72].

Больные гемофилией относятся к категории пациентов, которые страдают частыми и длительными кровотечениями, возникающими как спонтанно, так и

при незначительных травмах.

У этих больных затруднено проведение плановых инвазивных методов обследования и лечения, а также экстренных хирургических вмешательств, в том числе и удаление зубов. В то же время, нуждаемость в санации полости рта у больных гемофилией высока в виду высокой распространенности стоматологических заболеваний [33,36,83]. Частота кариеса зубов у данной категории больных достигает 100%, распространенность заболеваний пародонта составляет от 65% до 70%, индекс гигиены в среднем равняется 2,6 балла (по Федорову - Володкиной). Нуждаемость в санации полости рта у взрослых людей составляет 100%, у детей - 93%. По данным Г.В. Банченко (2008) показано удаление зубов у 93 % больных гемофилией. Кроме этого, определена зависимость интенсивности и течения патологических процессов в полости рта от тяжести гемофилии. Плохое гигиеническое состояние полости рта и высокая распространенность основных стоматологических заболеваний у больных гемофилией объясняется отсутствием правильного ухода за полостью рта и диспансеризации, что составляет большую проблему стоматологической помощи больным с коагулопатиями [13,20].

Из анамнеза многих больных гемофилией можно установить, что они неохотно обращаются к врачам - стоматологам из-за боязни длительных кровотечений после манипуляций. Стоматологи, в свою очередь, по этой же причине избегают лечебных вмешательств в полости рта у этой группы пациентов [11]. В связи с этим больные гемофилией не получают своевременной специализированной лечебно-профилактической медицинской помощи на ранних стадиях патологического процесса, что приводит к прогрессированию кариеса и развитию ряда серьезных осложнений [15,32,40,75]. Наличие очагов хронической инфекции в полости рта способствует возникновению ряда общих соматических заболеваний, что может

явиться причиной утяжеления течения основного заболевания ввиду интоксикации [94]. Все это усугубляет патологическое состояние органов полости рта, что, в свою очередь, увеличивает риск возникновения спонтанных длительных кровотечений, и как результат - проведение значительной заместительной терапии [43,69].

Явления кровоточивости при этом заболевании особенно ярко выражены в детском возрасте. По мере роста ребенка, увеличения его двигательной активности геморрагические проявления различных локализаций учащаются. На долю кровотечений в полости рта у детей, больных гемофилией, приходится 50% [55,57].

В первые годы жизни у детей, страдающих гемофилией, часто возникают кровотечения из слизистой оболочки полости рта, обусловленные травматизацией игрушками, которые ребенок берет в рот. Надрыв уздечки, прикусывание языка и губ также могут привести к кровотечениям. Геморрагии из лунки удаленных зубов могут продолжаться несколько суток. Источником кровотечений также могут быть гематомы, которые возникают в месте укола при проведении анестезии, поврежденная слизистая оболочка гортани и трахеи при выполнении интубационного наркоза [12,44,61,102].

Нередко больных беспокоят не столько обильные кровотечения из зубных лунок, сколько образование прикрепленных к этим лункам сгустков крови провисающих в полость рта и мешающих больному принимать пищу и разговаривать. После сталкивания таких сгустков языком или пальцем кровотечения возобновляются с повторным образованием провисающих сгустков.

Чаще всего кровотечения в полости рта у детей, больных гемофилией, возникают в процессе лечения осложненного кариеса зубов, а также при удалении временных и постоянных зубов, не представляющих функциональной

и эстетической ценности. В связи с этим дети, больные гемофилией, крайне нуждаются в профилактике стоматологических заболеваний. Лечение пациентов с гемофилией у стоматолога возможно только в условиях стационара после соответствующего лечения, позволяющего снизить риск кровотечения в процессе стоматологического вмешательства [53]. Стоматологическое лечение больного гемофилией не только сопряжено с уже перечисленными рисками, но и является очень дорогостоящей процедурой. Таким образом, своевременное проведение комплексных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение риска кариеса зубов для этой группы больных, имеет особенно высокую значимость. Наиболее важным для проведения профилактических мероприятий является период смены прикуса, что обусловлено незрелостью эмали постоянных зубов и повышенным риском возникновения кариеса [40].

Ранняя профилактика кариеса зубов особенно актуальна для больных гемофилией, т.к. способствует сохранению целостности зубного ряда без преждевременного удаления постоянных зубов, что уменьшает риск возникновения геморрагий в полости рта. Эффективность мероприятий, направленных на профилактику кариеса зубов, может зависеть от степени тяжести гемофилии, которая может быть оценена по концентрации кальция и уровню активности ряда ферментов в моче больного [29]. Учитывая, что кальциурия характерна для пациентов с тяжелыми формами гемофилии, можно полагать, что связанная с этим потеря кальция организмом может увеличивать степень риска кариеса зубов, о чем свидетельствует более высокая интенсивность кариеса зубов у пациентов с тяжелыми формами гемофилии.

В работах А.Ю. Волкова и соавторов (2004) четко показано, что у всех больных с гемофилией, имелся кариозный процесс и заболевания пародонта. Объем базового слюноотделения, интенсивность кариозного поражения,

тяжесть гингивита и пародонтита зависел от степени тяжести основного заболевания.

В слюне при увеличении интенсивности кариеса происходило повышение концентрации глюкозы, АСТ и щелочной фосфатазы. Как известно, в результате повышения концентрации глюкозы в слюне увеличивается кариесогенность зубного налета, а повышенная растворимость эмали совпадает с высокой активностью слюнной щелочной фосфатазы [35, 36,45,90].

Увеличение тяжести пародонтита сопровождалось ухудшением гигиены полости рта, изменением биохимических показателей в сыворотке крови, повышением уровня АСТ и снижением концентрации альбумина и мочевины. В слюне отмечали повышение ЛДГ и общего белка, в десневой жидкости - увеличение показателей АСТ, ЛДГ, триглицидов, креотенина, общего белка и уменьшение содержания мочевины.

Данные биохимические изменения способствовали образованию органической фазы наддесневого зубного камня (увеличение концентрации протеинов слюны), формированию центра кальцификации (мочевины десневой жидкости) и отложения минеральных солей [30].

Приведенные данные позволяют нам предполагать, что у больных с гемофилией может влиять на интенсивность развития патологии твердых тканей зубов и воспалительных заболеваний пародонта.

Наряду с этим, у больных гемофилией нарушается клеточный иммунитет, особенно при тяжелой форме, что отрицательно может отражаться на состоянии зубочелюстной системы.

У больных гемофилией в абсолютном большинстве случаев возникают остеопороз и множественные кистозные изменения в костях, которые в большей степени проявлялись при тяжелых поражениях опорно- двигательного аппарата [6,21,97]. Происходит нарушение фосфорно- кальцевого обмена в организме

больного. В работах Д.В. Федорова (2000г.) установлено, что при гемофилии наблюдается кальцийурия при нормальном содержании кальция в сыворотке крови, резко возрастает активность костной фракции щелочной фосфатазы. Все эти изменения в костной системе могут пагубно влиять на состояние зубов и тканей пародонта.

Г.М. Барер (2008) считает, что длительные отрицательные эмоции, а также сильные кратковременные стрессовые ситуации увеличивают частоту и тяжесть заболеваний пародонта. При этих состояниях в пародонте происходит длительное повышение тонуса сосудов, в крови увеличивается содержание глюкокортикоидов, оказывающих катаболическое действие, что приводит к замедлению восстановительных процессов в клетках, увеличивается содержание свободных радикалов, которые оказывают токсическое действие на клетки. Выраженное влияние на пародонт оказывает хронический эмоциональный стресс. При этом в пародонте происходит нарушение обмена веществ, в первую очередь липидов, увеличивается образование их перекисей. Они оказывают повреждающее действие на ткани пародонта и ускоряют инволюцию. Больные гемофилией, особенно с тяжелой формой, из-за частых геморрагий в различные органы и ткани, в первую очередь в крупные суставы, постоянно находятся в стрессовых ситуациях, испытывают отрицательные эмоции, что может отражаться на частоте и интенсивности поражений зубочелюстной системы [52,73].

Таким образом, множественные факторы общего и местного характера у больных гемофилией могут оказывать влияние на развитие патологических изменений в зубочелюстной системе.

Высокий уровень стоматологических заболеваний при гемофилии может быть обусловлен плохим гигиеническим состоянием полости рта, изменением физико-химических свойств слюны и местного иммунитета. Большинство

больных гемофилией нерегулярно и неудовлетворительно чистят зубы. Снижение очищающей способности слюны способствует образованию зубного налета, имеющего важное значение при развитии кариеса зубов и болезней тканей пародонта. Огромное количество микроорганизмов, содержащихся в этом налете, при низком местном иммунитете могут вызывать различные заболевания полости рта [69,100].

Исследования ротовой жидкости у больных гемофилией показали, что вязкость ее при тяжелой форме гемофилии в 1,7 раза выше, чем у соматически здоровых лиц, что может способствовать развитию поражений зубочелюстной системы [41,46].

При средней и тяжелой формах гемофилии возникают выраженные изменения кислотно-щелочного равновесия в ротовой полости. Величина рН слюны становится ниже критического уровня, при котором она превращается из реминерализирующей жидкости в деминерализирующую. Подобные изменения наблюдаются в зубном налете, это приводит к активной деминерализации эмали и развитию кариеса [38,58].

Исследования В.М. Елизарова и Ю.А. Петровича (2002) показали, что при множественном кариесе у соматически здоровых лиц показатель рН слюны существенно не изменялся и оставался в пределах нейтральной величины (в среднем — 6,8 - 6,9).

При оказании ортопедической стоматологической помощи больным, страдающим гемофилией надо обращать внимание на состояние органов протезного ложа. В результате возникает целый ряд нежелательных явлений, в частности, повышается частота протезных заболеваний, ускоряются атрофические процессы органов полости рта, удлиняются сроки адаптации к зубным протезам.

В отечественной и зарубежной литературе очень мало сведений

относительно особенностей ортопедической стоматологической тактики при гематологических заболеваниях.

Основным методом лечения и предупреждения гемофилических геморрагий остается заместительная терапия препаратами крови, содержащими антигемофильные факторы. Она позволяет купировать кровотечения, проводить хирургические вмешательства и оказывать стоматологическую помощь больным в полном объеме. Однако многократные трансфузии препаратов крови создают высокий риск заражения больных вирусами гепатита В и С. Это приводит в 55 - 85% случаев к развитию у пациентов заболеваний печени (хронический гепатит и цирроз), вторичной иммунной патологии. Нужно отметить, что в настоящее время, как правило, используются плазменные концентраты факторов свертывания, (вирусинактивированные) и рекомбинантные препараты. Это практически исключает вирусное заражение и расширяет возможности лечения, в том числе и зубочелюстной системы [70,89].

Кроме того, перед лечением кариозного зуба достаточно однократного внутривенного введения концентратов факторов или при гемофилии А криопресипитата. В течении 72-96 часов до и после процедуры назначается эпислон аминокaproновая кислота: детям 5% раствор в/в капельно в дозе 100 мг/кг на одну инфузию, взрослым больным рег ос до 4-6 г сутки в 4 приема. Эпислон аминокaproновая кислота оказывает сильное антифибринолитическое действие, подавляет активаторы плазминогена слюны и стабилизирует образование сгустков крови в тканях полости рта, особенно на периодонтите. Для экстракции постоянных зубов больного следует госпитализировать для в/в введения ему факторов свертывания и при необходимости, проведения лабораторного контроля в послеоперационном периоде.

Лечение больных с геморрагическими диатезами представляет значительную сложность, так как большинство манипуляций, проводимых в

полости рта, в той или иной степени травматичны.

В.Н.Трезубова, С.Д.Арутюнова (2003); О.И.Соболева (1990) рекомендуют удаление зубов больным гемофилией проводить в амбулаторных условиях гематологических центров.

Удаление зубных отложений и пломбирование зубов требует предварительного (непосредственно перед манипуляцией) однократного внутривенного введения фактора VIII в дозе 20 ед/кг массы тела больного.

В литературе представлены разноречивые мнения по поводу выбора метода обезболивания. Большинство стоматологов используют местную анестезию (интралигаментарную) для удаления зубов у больных гемофилией. В то же время ряд авторов считает, что местная анестезия, особенно проводниковая, может привести к повреждению мягких тканей и сосудов иглой и вызвать сильные геморрагии. Некоторые стоматологи предпочитают применять внутривенный наркоз, так как эндобронхиальный опасен из-за повреждений слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Опыт работы однодневного стоматологического стационара г. Санкт - Петербурга показал, что лечение под наркозом больных гемофилией при участии стоматолога, гематолога и анестезиолога позволяет избегать стрессовые потрясения. В этих случаях больные получают эффективную стоматологическую помощь, а при возникновении осложнений имеются все возможности для их ликвидации [42,100].

Таким образом, для успешного лечения (удаления) зубов у больных гемофилией антигемофильная терапия имеет ведущее значение.

Для предупреждения вторичных луночных кровотечений используются биорастворимые лекарственные пленки. Они позволяют фиксировать местный гемостатик в лунке и не производить наложение фиксирующих швов на слизистую. Пленки серии Деппен-Дента с линкомицином, гентамицином,

хлоргексидином, дексаметазоном, лидокаином, метронидазолом и другими компонентами успешно применяются для лечения стоматологических заболеваний [36,39]. В последние годы широко используется в стоматологии солкосерилсодержащая пленка «Диплен-дента С», которая стимулирует регенерацию тканей, механически припядствует расхождению краев раны, фиксирует местный гемостатик, тем самым способствует сокращению сроков заживления раны и предотвращает вторичные луночные кровотечения [36].

Исследования Пермяковой Н.Е. (2005) убедительно показали высокую эффективность применения консервированной аллоплаценты для предупреждения возникновения вторичных луночных кровотечений после удаления зуба и оптимального заживления костного дефекта. При этом сроки заживление лунки сокращались на 3 дня.

Для предупреждения возникновения вторичных луночных кровотечений после удаления зубов у больных гемофилией продолжается поиск новых более эффективных местных гемостатических средств.

Особое внимание стоит уделять пломбированию каналов. После экстирпации пульпы, механической и медикаментозной обработке каналов необходимо производить окончательную остановку кровотечения и закрывать верхушечное отверстие гемостатической губкой («Колапол»). В канале следует оставить турунду (сухую или смоченную эпинефрином) и закрыть зуб временной повязкой. Пломбирование канала проводят в следующее посещение (через 1-2 сут.) Для профилактики геморрагических осложнений пломбируют твердеющими пастами, при этом необходимо избегать ее выведения в периапикальные ткани.

Всем больным производят тщательное шлифование острых бугров зубов для предотвращения травмирования слизистой оболочки полости рта.

Все вышесказанное является доказательством наличия многих

предрасполагающих факторов поражения зубочелюстной системы у больных гемофилией, а также необходимостью профилактических мероприятий для данной категории больных.

Однако до сих пор данный контингент пациентов лишен возможности получения своевременной и качественной стоматологической лечебно-профилактической помощи, что в значительной степени обуславливает высокую распространенность воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Для обеспечения эффективной высококвалифицированной стоматологической помощи больным гемофилией необходима хорошая подготовка врачей стоматологов по этой проблеме [34]. Однако в большинстве случаев врачи отказывают в стоматологической помощи этим пациентам из-за боязни кровотечений, заражений гепатитом и ВИЧ-инфекцией [85,87,98,99].

Таким образом, на сегодняшний день остается много серьезных проблем, связанных с организацией лечебно-профилактической помощи больным гемофилией при патологии зубочелюстной системы

## II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая и клиническая характеристика больных

Обследование проводилось в НИИ гематологии и переливания крови МЗ Республики Узбекистан. Было обследовано 30 больных с гемофилией. Все больные находились в одинаковых условиях режима и питания и имели примерно одинаковое общее состояние, оцениваемое врачом-гематологом НИИ.

Условно контрольную группу составили пациенты, обратившиеся в поликлинику ортопедической стоматологии 3 клиники Ташкентской Медицинской Академии, без фоновой патологии.

Больные были распределены по возрасту и полу, стадиям и длительностью болезни, перенесенным и сопутствующим заболеваниям.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

**Таблица 1**

**Распределение больных гемофилией в зависимости от пола и возраста**

Возрастные группы (лет)	Число мужчин		Число женщин		Всего больных	
	n	%	n	%	n	%
15 - 20	4	13,3	3	10,0	7	23,3
21 - 30	11	36,6	4	13,3	15	50,0
31 и старше	6	20,0	2	6,7	8	26,7
<b>Всего</b>	<b>21</b>	<b>70,0</b>	<b>9</b>	<b>30,0</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Как видно из таблицы группа обследованных больных гемофилией включала 70,0% (21) мужского пола, 30,0% (9) женского пола в возрасте от 15 до 45 лет. Наибольшее количество пациентов было в возрасте 21-30 (46,6%) и

31 и старше (36,6%) лет. Средний возраст наблюдаемых больных составил 25,3 года.

Следовательно, основная часть больных представлена лицами трудоспособного возраста в возрасте 21-30 лет, и в основном, мужского пола 70,0%, что согласуется с литературными данными [15,19,55].

При клиническом наблюдении у всех больных выявлены сопутствующие заболевания, из них у 2 бронхит, у 11 – сердечно-сосудистые заболевания, у 5 – заболевания нервной системы, у 12 – заболевания желудочно-кишечного тракта.

Легкая форма гемофилии (уровень антигемофилического фактора - более 5%) установлена у 3 (10%) больных, средней тяжести (уровень фактора - 3 - 5%) - у 7 (23,3%) и тяжелая форма (уровень фактора 0 - 2%) - у 20 (66,6%).

Все больные гемофилией находились на диспансерном учете в гемофилическом центре под постоянным наблюдением гематолога и стоматолога. При необходимости для оказания высококвалифицированной помощи привлекались другие специалисты. Стоматологическая наблюдение за этими больными проводились в специально организованном стоматологическом кабинете.

Диагноз основного заболевания устанавливался со специалистами (гематологами) на основании соответствующего клинико-лабораторного исследования.

Для клинического обследования полости рта мы начали со сбора анамнестических данных: профессия, наличие вредных привычек, сопутствующие хронические заболевания, наследственная отягощенность; уточняли аллергологический анамнез, гигиенический статус полости рта. Кроме того, обращали внимание на особенность проявления и течения заболевания, локализация патологических изменений; определение общего и местного статуса. Все больные подверглись тщательному клиническому осмотру с

проведением общеклинических и лабораторных методов обследования.

Клинические исследования проводились по заранее составленному вопроснику, они начинались с выяснения жалоб на неприятные ощущения, запах изо рта, чувство боли, жжения слизистой оболочки, зуда, кровоточивости дёсен, нарушение саливации, вкуса, подвижность зубов и другие. При сборе анамнеза выясняли причины и давность потери зубов.

Объективное стоматологическое обследование начинали с осмотра красной каймы губ, затем осматривали слизистую оболочку губ, щек, мягкого и твердого неба, дна полости рта, дёсен, языка. Особое внимание уделялось изучению состояния слизистой оболочки протезного ложа, его костной основы, степени и типу атрофии альвеолярных отростков. При этом обращали внимание на цвет, влажность, отёчность, податливость, наличие эрозий, изъязвлений, очагов геморрагий и других патологических изменений. Во время осмотра выясняли также степень поражения зубов, зубных рядов. Особое внимание уделялось на кровоточивость всех участков слизистой полости рта. Пристальное внимание уделялось гипертрофированным межзубным сосочкам.

Оценку имеющихся зубных протезов проводили следующим образом: несъёмные зубные протезы считались удовлетворительными, если одиночные искусственные коронки не травмировали десну, т.е. имели минимальное погружение в десневой карман, плотно охватывали шейки зубов, имели контакт с рядом стоящими и антагонизирующими зубами, не завывшали прикус, а бугры и режущие края коронок не препятствовали смыканию и боковым движениям нижней челюсти.

Мостовидные протезы считались удовлетворительными, если опорная часть отвечала требованиям, предъявляемым к искусственным коронкам, изготовленным с учетом функциональной полноценности пародонта опорных зубов и зубов антагонистов и при соблюдении требований, предъявляемых к

промежуточной части. Последняя не должна завывать прикус, контактировать с зубами антагонистами, не препятствовать движению нижней челюсти, при условии соблюдения промывной системы в области боковых зубов и касательной в области фронтальных зубов, без травматизации слизистой.

Обращали внимание на то, чтобы зубные протезы не являлись дополнительным раздражающим фактором кровоточивости десен или слизистой оболочки протезного ложа.

Искусственные коронки, сильно погружающие зубные борозды и способствующие кровотечению срочно снимались, так же к удалению подвергались мостовидные протезы, не имеющие промывную систему.

## **2.2. Стоматоскопия органов полости рта.**

Стоматологические методы исследования зубочелюстной системы заключались в изучении стоматологического статуса, распространенности и интенсивности заболеваний зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта у лиц, страдающих гемофилией. Для осмотра и регистрации полученных данных использовалась методика и «Карта оценки стоматологического статуса».

При проведении внеротового исследования регистрировались изъязвления, раны, эрозии, трещины красной каймы губ, носогубных складок, носа, щек, подбородка, головы и шеи. Злокачественные образования, другие припухлости лица и челюстей. Увеличенные лимфоузлы, патология в области верхней и нижней губ, например, трещины.

Оценка височнонижнечелюстного сустава складывалась из отсутствия или наличия следующих симптомов один или более раз в неделю:

- трудности при открывании или закрывании рта

- болезненность при открывании рта
- ощущение резкого и щелкающего звука в суставах во время открывания и закрывания рта, жевания, нарушение в движениях.

Осмотр слизистой оболочки и мягких тканей проводился у каждого пациента и осуществлялся в следующей последовательности: слизистая губ, далее по переходным складкам, слизистая оболочка щек справа и слева, дно полости рта, язык (все поверхности), твердое и мягкое небо, альвеолярные отростки и десны (верхняя и нижняя). Осмотр проводился с помощью двух стоматологических зеркал или одного зеркала и ручки пародонтального зонда.

Стоматоскопия - это метод, который позволяет детально рассмотреть участки слизистой оболочки полости рта, а также выявить патологические изменения на ранних стадиях с помощью увеличивающих приборов, таких как операционный микроскоп (ОМ), люминисцентный фотодиагностикоп и др. Стоматоскопия имеет ряд преимуществ перед другими методами. Метод безболезнен, легко выполняется, дает информацию для постановки диагноза. Для проведения стоматоскопических исследований мы использовали операционный микроскоп модели 178 (ОМ-178), дающий увеличение в 4, 6, 10, 16, 25 раз. Исследование начинали с непораженных участков слизистой оболочки полости рта, затем переходили к пораженным участкам. Наиболее оптимальным считается увеличение в 10 раз. Однако при гематологических заболеваниях чаще всего слизистая изменена, поэтому необходимо особенно тщательно ее осматривать, и при обнаружении патологических изменений, исследование повторяли при большем увеличении, в 16 или 25 раз.

Начинали осмотр слизистой полости рта с красной каймы губ, затем переходили к исследованию слизистой оболочки губ, правой и левой щеки, изучали состояние переходных складок, тщательно осматривали слизистую оболочку десны вокруг разрушенных и сохранившихся зубов, в области зубов

антагонизирующих с разрушенными или пораженными кариесом, в области дефекта зубного ряда. Осматривали слизистую вокруг зубов, покрытых несъемными протезами (коронки из пластмассы, металла, мостовидные протезы). Проводили оценку состояния имеющихся в полости рта зубных протезов, как несъемных, так и съемных. Продолжали осмотр слизистой альвеолярных отростков, завершали осмотром состояния языка.

При исследовании обращали внимание на степень просвечиваемости сосудов, их калибр, густоту, равномерность цвета, количество соединительнотканых сосочков, наличие кератоза, явление отека, появление отека, заустевание сосудов, бледность слизистой оболочки.

Стоматоскопический метод исследования - ценный вспомогательный клинический метод определения состояния пародонта и диагностики заболеваний пародонта, который также позволяет контролировать результаты лечения.

### **2.3. Пародонтальные и гигиенические методы исследования.**

Распространенность болезней пародонта, характеризуется числом лиц имеющих заболевание пародонта, среди всех обследуемых того или иного населенного пункта, региона, возраста, профессиональной группы. Этот показатель вычисляется в процентах. При этом распространенность менее 20% считается низкой, от 21% до 50% - средней; от 51 и более - высокой.

Определение индекса гингивита по Рампа (1960) или Папиллярно - маргинально - альвеолярного индекса (РМА).

Оценивали состояние десны у каждого зуба по интенсивности гиперемии или после применения раствора Шиллера-Писарева по интенсивности окраски десны. Оценка в баллах:

- - отсутствие воспаления;

- - воспаление межзубного сосочка;
- - воспаление маргинальной десны;
- - воспаление альвеолярной десны.

Вычисляется индекс РМА по формуле:

$$PMA = \frac{\text{сумма показателей каждого зуба}}{3 \times \text{количество зубов}} \times 100$$

Любое значение индекса более 0 - воспалительное изменение.

Интенсивность гингивита оценивалась по следующим критериям:

Индекс РМА менее 30% - легкая степень тяжести гингивита;

31 - 60% - средняя степень тяжести;

61% и более - тяжелая степень.

Одним из критериев оценки гигиены полости рта служит показатель, который информирует о величине поверхности коронки зуба, покрытой окрашенным налетом.

1. Индекс Федорова - Володкиной. Его определяли по площади окраски вестибулярной поверхности шести нижних фронтальных зубов жидкостью Шиллера - Писарева:

Йодистый калий - 2,0 гр.

Йод кристаллический - 1,0гр.

Вода дистиллированная - 40,0мл.

Оценка результатов окрашивания проводилась нами по следующим критериям (в баллах):

5 - вся поверхность коронки

4 -  $\frac{3}{4}$  поверхности коронки

3 -  $\frac{1}{2}$  поверхности коронки

2 -  $\frac{1}{4}$  поверхности коронки

1 - отсутствие окрашивания коронки.

Расчет велся по формуле:

Где  $K_{cp}$  - индекс гигиены,  $\sum K_n$  - суммарный показатель индекса гигиены для каждого из шести зубов; n — количество зубов.

1.1-1.5 - хороший индекс гигиены;

1.6-2 - удовлетворительный индекс гигиены;

2.1 - 2.5 - неудовлетворительный индекс гигиены;

2.6 - 3.4 - плохой индекс гигиены;

3.5 - 5 - очень плохой индекс гигиены.

2. Упрощенный индекс гигиены полости рта (УИГР). Состоит из двух компонентов индекса зубного налета, и индекса зубного камня. Для его определения исследовали щечную поверхность 16 и 26 зубов, губную поверхность 11 и 31, язычную поверхность 36 и 46. Используя следующие системы оценок:

- - отсутствие зубного камня;
- - зубной камень покрывает более 1/3 поверхности зуба;
- - зубной камень покрывает от 1/3, до 2/3 поверхности зуба и (или) имеется поддесневой зубной камень в виде отдельных конгломератов;
- - наддесневой зубной камень покрывает более 2/3 поверхности зуба и (или) имеется поддесневой зубной камень, который окружает пришеечную часть зуба. Интерпретация такая же, как при зубном налете.

Критерии оценки УИГР (суммарный показатель - зубной налет + зубной камень).

0 - 0.6 - низкий (хорошая гигиена);

0.7 - 1.6 - средний (гигиена удовлетворительная);

1.7 - 2.5 - высокий (гигиена неудовлетворительная);

2.6 - 6.0 - очень высокий (гигиена плохая).

#### **2.4. Лазерная доплеровская флоуметрия.**

В настоящее время значительное внимание уделяется состоянию микроциркуляции пародонта, которая играет ключевую роль в трофическом обеспечении тканей. В связи с этим в задачи нашего исследования входило также изучение степени и характера нарушений микроциркуляции пародонта у больных гемофилией методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Объективная регистрация состояния микроциркуляции методом ЛДФ широко используется в различных областях медицины. Используя ЛДФ, можно объективно регистрировать состояние капиллярного кровотока, что важно как для оценки системных и локальных расстройств микроциркуляции, так и для прогноза течения заболеваний. Отечественными и зарубежными авторами были проведены эксперименты по сопоставлению данных ЛДФ с данными других методов измерения кровотока в тканях (такими как окклюзионная плетизмография, вымывание радиоактивных изотопов, определение водородного клиренса, флюоресцентная микроангиография, перфузия изолированных органов на заданном уровне кровотока, введение меченных микросфер, биомикроскопия). Авторы в своих исследованиях показали высокую степень коррелятивной зависимости (0,95-0,99) между показателями ЛДФ и других методов.

ЛДФ - метод, позволяющий диагностировать расстройства микроциркуляции и дифференцировать характер этих изменений в тканях пародонта, выявлять лиц с повышенным риском возникновения патологии пародонта воспалительного характера, вести инструментальный мониторинг за ходом лечения, находить подходы к оценке тяжести течения патологии и разрабатывать соответствующие методы лечения. Е. К. Кречиной выявлены диагностические критерии степени нарушения капиллярного кровотока при

заболеваниях пародонта у взрослых. Считается, что по изменениям в микроёсудах пародонта можно судить о начале развития трофических расстройств в тканях пародонта.

Современные приборы ЛДФ дают возможность не только получать характеристики капиллярного кровотока в тканях, но и анализировать ритмические изменения кровотока, используя математический аппарат Фурье-преобразований. Спектральное разложение ЛДФ-граммы на гармонические составляющие колебаний тканевого кровотока позволяет дифференцировать различные ритмические составляющие флуксуций, что важно для диагностики модуляций тканевого кровотока. Среди колебаний тканевого кровотока физиологически значимыми следует рассматривать, так называемые, низкочастотные, высокочастотные и пульсовые колебания. Низкочастотные колебания (LF) от 4 до 12 колеб/мин обусловлены активностью гладких миоцитов в стенке микрососудов и прекапиллярных сфинктеров. Как механизм активного изменения микроциркуляции LF колебания (вазомоции) широко исследуются при самой различной патологии. Высокочастотные колебания кровотока (HF) от 13 до 30 колеб/мин обусловлены активностью гладких миоцитов в стенке микрососудов и прекапиллярных сфинктеров. Как механизм активного изменения микроциркуляции LF колебания (вазомоции) широко исследуются при самой различной патологии.

Высокочастотные колебания кровотока (HF) от 13 до 30 колеб/мин обусловлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, вызываемого дыхательными экскурсиями. Этот компенсаторный механизм обычно наблюдается при ишемических расстройствах кожного кровотока.

Пульсовые колебания кровотока (CF) задаются далеко за пределами микроциркуляторного русла, поэтому сам ритм CF следует рассматривать как

основной, хотя и пассивный механизм микроциркуляции, который обуславливает течение крови.

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) позволяет неинвазивно измерять величину перфузии ткани кровью, то есть определять величину потока эритроцитов в зондируемом лазерным излучением объеме ткани.

Для осуществления метода лазерной доплеровской флоуметрии использовали лазерный анализатор скорости поверхностного капиллярного кровотока «ЛАКК-01» (НГШ «ЛАЗМА», г. Москва). Доставка лазерного излучения к исследуемой поверхности и отраженного излучения к прибору осуществляется кварцевым световодным трехканальным зондом, диаметром 3 мм и длиной 1,8 м. Один из световодов в составе зонда передает лазерное излучение длиной волны 0,63 мкм на исследуемые поверхности, а два других световода осуществляют прием и передачу отраженного фотосигнала к фотодетектору. Аппарат обеспечивает определение показателей капиллярного кровотока в диапазоне от 0,03 мм/с до 6 мм/с.

Лазерное излучение к поверхности исследуемого объекта подводится с помощью трехканального светового кабеля (зонда), общий диаметр поперечного сечения которого 3 мм. Торцы световодов (один выходной, два измерительных) в дистальном конце зонда располагаются в вершинах равностороннего треугольника.

## **2.5. Рентгенологическое исследование.**

Рентгенологическое исследование имеет решающее значение при локализации кариозного процесса на апроксимальных поверхностях, при пришеечном кариесе, покрытом десной, и во всех случаях, подозрительных на вторичный кариес, развивающийся под пломбами и металлическими коронками.

Декальцинированные и разрушенные кариозные участки зуба отображаются на рентгенограммах в виде просветлений, краевых узур и дефектов благодаря различию в поглощении лучей обычной и декальцинированной тканями. Видимость кариозного участка на рентгенограмме зависит от его величины и расположения. При локализации поверхностного кариеса на боковых сторонах зуба на снимках видна характерная узур коронки и шейки зуба.

Небольшие участки кариеса на щечных и язычных поверхностях зуба могут оставаться на рентгенограммах невидимыми. Также затруднительно рентгенологическое распознавание поверхностного и даже среднего кариеса жевательных поверхностей зуба из-за наложения теней жевательных бугорков.

Более значительное разрушение твердых тканей зуба (средний и глубокий кариес) дает на рентгенограммах типичные признаки краевых дефектов и больших участков просветлений - полостей с неровными, изъеденными очертаниями. При глубоком кариесе края дефекта близко подходят к границам пульповой камеры или же сливаются с ней.

Одним из ведущих симптомов при оценке поражения пародонта является снижение высоты межзубных перегородок.

Для лучевой диагностики поражений зубочелюстной системы у больных гемофилией использовали ортопантомографию («ORTHOPHOS Plus Ceph») и внутриротовую рентгенографию.

Для лучевого исследования у больных гемофилией были использован метод - традиционная рентгенография.

## **2.6. Статистические методы обработки результатов.**

Статистическая обработка данных включала в себя: проверку нормальности распределения, расчет среднего значения, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего значения. Достоверность различий в

группах определялась по критерию Стьюдента ( $t$ ), уровень значения достоверности различий был принят 5% и менее. Статистическая обработка материала, построение графиков и таблиц производились на персональном компьютере с процессором Intel Pentium IV. Расчеты выполнялись в редакторе электронных таблиц MS Excel в Windows XP.

## **ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.**

### **3.1. Клинико-стоматологические изменения органов полости рта у больных с гемофилией**

Работа основана на обследовании 30 больных гемофилией, в возрасте от 15 до 31 лет и старше, из которых 9 женщин и 21 мужчина. Легкая форма гемофилии установлена у 3 больных, средней тяжести - у 7 и тяжелая форма - у 20 больных.

Больные находились на стационарном лечении в НИИ гематологии и переливании крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Диагноз ставился врачом - гематологом на основании полного клинико-гематологического обследования больного.

Мы определяли нуждаемость больных гемофилией в стоматологической помощи, оценивали состояние слизистой оболочки полости рта, кровоточивость десен, состояние имеющихся зубных протезов, также оценивали состояние микроциркуляции слизистой оболочки полости рта.

Жалобы больных отличались в зависимости от проведения специфической терапии и от объема стоматологической помощи. При поступлении в клинику больные больше жалуются на кровоточивость десен, боли при приеме пищи. После санации полости рта и специфической терапии жалобы больных увеличиваются, на фоне увеличения кровоточивости появляется подвижность зубов. Если кровоточивость была связана с побочными механическими действиями зубных протезов, после коррекции или удаления протезов она уменьшалась. Больные жаловались на гиперестезию зубов и нарушению вкусовой чувствительности, на зловонный запах из полости рта и отсутствие аппетита.

При осмотре органов полости рта практически у всех больных отмечается изменения. Изменения слизистой в виде язвенных, язвенно-некротических,

геморрагии, атрофии или гипертрофии, как правило, отражала тяжесть основного заболевания.

**Стоматоскопическое** изучение слизистой оболочки десны, губ и щек проводили как в контрольной группе, так и в основной группе. При осмотре слизистой альвеолярного гребня практически здоровых людей хорошо видны капиллярные сети на фоне розовой окраске. Капилляры состоят из артериальной и венозной части. Венозная часть более темного цвета и значительно шире артериальной. Субкапиллярная часть не просматривается. Ближе к переходной складке цвет слизистой более темный с отчетливым рисунком венозной сети, где отчетливо просматривается субкапиллярная сеть. В этой зоне отчетливо просматриваются: артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапиллярные вены и магистральные вены.

Поверхностное кровоснабжение богато прямыми артериолами, слегка извилистыми капиллярами и умеренно извитыми венами. Равномерный кровоток наблюдается как в артериолах так в венах. В последних иногда отмечается агрегация эритроцитов с мелкозернистым характером.

Стоматологическая картина слизистой альвеолярного гребня у больных гемофилией отличается от контрольной высокой степенью variability как сосудистых, так не сосудистых изменений.

При гемофилии слизистая альвеолярного гребня бледная, часто отсутствуют признаки гингивита. Правильно расположенные капилляры имеют почти одинаковый диаметр, как в артериальном, так и в венозном отделе. Окраска капилляров розовая. Отчетливо просматривается капиллярная сеть, как в области переходной складки, так, и в области слизистой верхней губы. Слизистая оболочка нижней губы более темного цвета с признаками застоя.

На поверхности слизистой десны отмечается гиперплазия с явлениями кровоточивости, окраска фона бледная с синюшным оттенком, иногда багровая.

Капилляры короткие и утолщенные. Субкапиллярная сеть не просматривается. Как выше указывалось, наблюдается стаз крови в капиллярах, переваскулярный отёк и множество микрогеморрагий.

Часто гепертрофический гингивит сопровождается мутной окраской слизистой в области переходной складки. Капиллярная сеть нечеткая с выраженным перекапиллярным отеком, субкапиллярная сеть плохо просматривается, большое количество кровоизлияний.

У некоторых больных наблюдаются атрофированная слизистая оболочка десны с бледно желтым оттенком. Капилляры плохо просматриваются, они тонки, короткие и извилистые.

Сосочки между зубами отечны с темно-синей, а иногда багровой окраской. Наблюдается серо–желтое выделение из-под сосочков со зловонным запахом. На поверхности сосочков капилляры, извитые с признаками стаза. Часто встречаются точечные геморрагии.

На поверхности слизистой оболочки переходных складок сосудистая сеть хорошо просматривается, однако трудно идентифицировать все звенья микроциркуляторного русла. Наблюдается переваскулярный отек. Больше наблюдаются очаги кровоизлияния. Незначительные механические повреждения способствовали кровотечению.

У больных, пользующихся съемными протезами, на слизистой протезного ложа наблюдается отпечаток базиса протеза, часто в области переходных складок отмечается незаживающая язва, которая постоянно кровоточит.

Как правило, у одного больного было несколько жалоб. Сухость во рту отмечали 9 (30%) больных. На кровоточивость десен предъявляли жалобы 27 (90%) больных, чаще кровоточивость носила причинный характер. В 30% случаях жалобы были на боли, которые чаще всего обуславливались наличием патологических изменений на слизистой оболочке и в тканях пародонта. Иногда

изменения слизистой отсутствовали, однако больные жаловались на парестезии, а так же нарушение вкусовой чувствительности.

Язвенно–некротические поражения имели место у 3 (10%) больных. Некроз десны чаще отмечался в области мостовидных протезов и коронок. Язвы в области щек, языка и губ развивались на месте кровоизлияний или в результате травмы слизистой острыми краями разрушенных зубов. Язвы были покрыты грязно-серым налётом, который затем пропитался кровью и принимал темно-коричневый или даже черный цвет. Налеты с трудом снимались пинцетом и при снятии их обнажались кровоточащие поверхности, резко болезненные.

Из полости рта исходил неприятный запах. Воспалительная реакция окружающих тканей, как правило, отсутствовала. В отдельных случаях в окружности язвы определялась легкая гиперемия и отек слизистой.

Кровоточивость десен в основном носила причинный характер и проявлялась во всех стадиях болезни. Интенсивность геморрагического синдрома была различной: от незначительных локальных геморрагий до диффузной кровоточивости со всей краевой поверхности десны.

Нередко больных беспокоят не столько обильные кровотечения из зубных лунок, сколько образование прикрепленных к этим лункам сгустков крови провисающих в полость рта и мешающих больному принимать пищу и разговаривать. После сталкивания таких сгустков языком или пальцем кровотечения возобновляются с повторным образованием провисающих сгустков. Кровоточивость десен сопровождалась кровоизлиянием в слизистую оболочку полости рта различной локализации: на губах, щеках, языке, нёбе.

Таким образом, при заболеваниях гемофилией наблюдаются значительные клинко-стоматоскопические изменения в полости рта, заключающиеся в наличие гипертрофии и отека десен, атрофии ткани альвеолярного гребня, кровоточивость слизистой оболочки на всех участках полости рта. Выявленные

клинические особенности течения заболевания обуславливают дифференцированные подходы к диагностике, определению степени тяжести и лечебной тактики при гемофилии.

Обследование полости рта у больных гемофилией показало, что у всех пациентов имеется кариозное поражение зубов. Распространенность кариеса во всех возрастных группах составила 100 % (Табл. 2).

**Таблица 2.**

**Кариозное поражение зубов в различных возрастных группах больных гемофилией**

Возрастные группы (лет)	Число обследуемых		Распространенность, %	
	Больные гемофилией	Контрольная группа	Группа больных	Контрольная группа
15 - 20	7	4	100,0	86,7
21 - 30	15	11	100,0	92,8
31 и старше	8	5	100,0	95,3
Средний возраст	<b>25,3</b>	<b>24,8</b>		
Средние показатели			<b>100,0</b>	<b>91,6</b>

В качестве контроля стоматологическое исследование было проведено у 20 соматически здоровых лиц, возрастные группы соответствовали больными гемофилией. Сравнительный анализ показал, что распространенность кариеса в контрольной группе колебалась от 86,7% до 95,3%. Средний показатель у соматически здоровых лиц равен 91,6% (Табл. 2). Таким образом, с увеличением возраста в контрольной группе распространенность кариеса зубов возрастает, а у больных, страдающих гемофилией она оставалась одинаковой и была равна 100%.

Интенсивность кариозного поражения зубов у больных зависела от степени тяжести гемофилии. Анализ показал, что среднее число кариозных зубов у

больных гемофилией было в 6 раз больше, чем у практически здоровых лиц. Степень тяжести гемофилии отражается на величине этого показателя. Среднее число запломбированных зубов у пациентов, страдающих гемофилией, было достоверно выше по сравнению с контрольной группой.

Независимо от степени тяжести гемофилии, число удаленных зубов было меньше, чем у контрольных. Интенсивность кариозного поражения зубов зависит от возраста обследуемых с увеличением возраста возрастает как в группе больных гемофилией, так и у практически здоровых лиц.

Таким образом, обследование состояния полости рта у 30 больных гемофилией и 20 здоровых лиц (контроль) показало, что у всех больных диагностировано кариозное поражение зубов. С увеличением возраста и степени тяжести гемофилии интенсивность кариеса значительно возрастала. У пациентов, страдающих гемофилией, высокая и очень высокая степень активности кариеса почти в 2,5 раза превышала контрольные показатели.

### **3.2. Показатели пародонтального и гигиенического индекса у больных гемофилией.**

#### ***3.2.1. Показатели пародонтального индекса у больных гемофилией.***

В ходе эпидемиологического обследования 30 больных гемофилией и 20 практически здоровых лиц в возрасте от 15 до 45 лет получены сведения о состоянии пародонта в различных возрастных группах, включающие показатели распространенности и интенсивности его поражения.

Основными признаками поражения пародонта являлись кровоточивость десны, зубной камень, карман до 5 мм и более. Если, у обследуемого имеется несколько признаков, то учитывается один наиболее тяжелый.

Результаты исследования распространенности признаков поражения пародонта, в группах больных показали, что они зависели от степени тяжести

гемофилии. Непораженный пародонт у больных легкой степени выявлен в 23,3% и существенно не отличался от контрольной группы (25,0%), при тяжелой форме гемофилии здорового пародонта не было.

Кровоточивость десен как единственный симптом заболеваний пародонта встречался при легкой степени гемофилии у 21,1% больных, при средней степени - у 11,5%, а при тяжелой этот показатель был равен 0, хотя при наличии у больных зубного камня и карманов во всех случаях отмечалась кровоточивость десен.

Зубной камень чаще выявлялся у пациентов, страдающих тяжелой формой гемофилии (52,3%), при легкой и средней степени тяжести - соответственно у 47,3% и 42,3% больных.

При исследовании пародонтальных карманов установлено, что у больных легкой степени гемофилии карманы глубиной до 5.5 мм были выявлены только у одного больного, при средней степени тяжести — почти в 5 раз, а при тяжелой форме гемофилии — в 6 раз чаще, чем при легкой степени. Глубокие карманы (6 мм и более) определены у 5 (16,7%) больных тяжелой формой гемофилии.

Зубной камень был выявлен у 17 (56,7%) больных, страдающих гемофилией средней степени тяжести (максимальный показатель среди групп больных), а при легкой степени он встречался в 2 раза реже (23,3%).

Используя определение индекса гингивита по Рамма или Папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА), мы оценивали состояние десны. При анализе полученных результатов следует отметить, что средняя величина индекса РМА при легкой степени гемофилии ( $10,6 \pm 1,14$ ) не отличалась от контроля ( $9,8 \pm 0,41$ ), а у больных средней ( $19,2 \pm 1,56$  против  $9,8 \pm 0,41$ ;  $p < 0,001$ ) и тяжелой степени ( $40,1 \pm 3,48$  группа контроля  $9,8 \pm 0,41$ ;  $p < 0,001$ ) гемофилии он увеличивался соответственно в 2 и 4 раза. Следует подчеркнуть, что у половины больных тяжелой формой гемофилии интенсивность гингивита соответствовала

тяжелой степени (индекс РМА равен 61% и более). Только у 2 (6,6%) больных из 30 обследуемых не выявлены признаки гингивита: 3 из них страдали легкой формой гемофилии и 7 - средней степени тяжести. (Таб.3).

**Таблица 3.**

**Степень тяжести гингивита у больных с гемофилией.**

<b>Группы больных гемофилией</b>	<b>Индекс РМА (%)</b>
Легкая степень	10,6±1,14
Средняя степень	19,2±1,56*
Тяжелая степень	40,1±3,48*
Контроль	9,8±0,41

*Примечание: \* - величины достоверно  $P<0.001$  отличающиеся от группы контроля.*

Необходимо отметить, что при беседе все больные гемофилией указывали на кровоточивость десен. Она возникала как самопроизвольно, так и в результате ряда причин. В структуре причин десневых геморрагий только чистка зубов составляла 23%, лечение стоматологических заболеваний - 18%, прием пищи - 7%, а у 40% пациентов причины имели сочетанный характер. В половине случаев диагноз гемофилии был впервые поставлен на основе длительных кровотечений из десны при прорезывании зубов.

Наиболее частые и продолжительные кровотечения из десен самопроизвольного характера наблюдалась у больных с тяжелой формой гемофилии.

Таким образом, полученные результаты исследования состояния пародонта позволяют утверждать, что у абсолютного большинства больных, страдающих гемофилией, имелись серьезные изменения пародонта. Уровень распространенности и интенсивности патологии пародонта зависел от продолжительности заболевания, возраста пациентов и степени тяжести

гемофилии. Чем больше возраст больного и степень тяжести основного заболевания, тем тяжелее проявлялись признаки поражения пародонта.

### ***3.2.2. Показатели гигиенического индекса у больных гемофилией.***

Для оценки гигиенического состояния полости рта у больных, страдающих гемофилией, использовали индекс Федорова-Володкиной, который определялся по площади окраски вестибулярной поверхности шести нижних фронтальных зубов жидкостью Шиллера-Писарева. Результаты исследования представлены в таблице 4, из которой видно, что большинство больных - 43,3% имели неудовлетворительный, 33,3% - плохой и 16,7% очень плохой индекс гигиены, и только у 6,7% он был удовлетворительным, а хороший индекс гигиены ни у кого встречался.

Сравнивая средние показатели гигиены полости рта у больных гемофилии различных степеней тяжести с здоровыми лицами (контроль), мы установили достоверное увеличение индекса Федорова-Володкиной при данной патологии. Чем тяжелее гемофилия, тем хуже гигиеническое состояние полости рта. Так, если при легкой степени удовлетворительный индекс гигиены полости рта были установлены у 33,3% больных, то при тяжелой ни у одного. Плохая и очень плохая оценка гигиены полости рта у пациентов, страдающих тяжелой формой гемофилии определена в 60,0% случаев, а при легкой - всего в 33,3%.

Гигиеническое состояние полости рта также оценивали с использованием упрощенного индекса гигиены рта (УИГР), состоящий из двух компонентов: индекс зубного налета + индекс зубного камня.

Полученные результаты у больных гемофилией и контрольной группы представлены в таблице 5.

При интерпретации этих показателей установлено, что 27 (90%) больных гемофилией из 30 имели неудовлетворительное и плохое гигиеническое

состояние полости рта, это в 2 раза хуже, чем у контрольной группе.

Удовлетворительная оценка состояния полости рта при легкой форме - только у 33,3%. Что касается неудовлетворительной и плохой оценки, то она была выставлена 66,7% больным, страдающим легкой формой гемофилии, а при тяжелой она составила 100,0% и ни одного больного она была удовлетворительная.

Как и в предыдущем исследовании отчетливо прослеживается закономерность - ухудшение гигиены полости рта с увеличением степени тяжести гемофилии.

Статистическая обработка индекса гигиены полости рта (УИГР) в балльной системе показала, что величина УИГР у больных, страдающих тяжелой и средней степенью тяжести гемофилии, была существенно выше ( $P < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. При легкой форме гемофилии данный показатель не отличался от показателя практически здоровых лиц.

При исследовании гигиенического состояния полости рта установлено, что большинство больных имели неудовлетворительный уровень гигиены, который ухудшался с увеличением степени тяжести и продолжительности гемофилии.

При стоматологическом исследовании 30 больных гемофилией кроме поражения зубов и тканей пародонта были выявлены заболевания слизистой оболочки полости рта у 5 пациентов (16,6%): это десквомативный глоссит, стоматит, хейлит. Два больных (6,6%) отметили, что у них в прошлом был посттравматический перелом нижней челюсти.

Таблица 4.

## Оценка гигиены полости рта у больных гемофилией по Федорову-Володкиной.

Группа обследованных	Показатель	Индекс гигиены	Индекс гигиены, число больных в %				
			Хороший (1,1-1,5)	Удовлетвор. (1,6-2,0)	Неудовлетв ор. (2,1-2,5)	Плохой (2,6-3,4)	Очень плохой (3,5-5,0)
Гемофилия легкой степени (n-3)		2,21±0,21**	-	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	-
Гемофилия средней степени тяжести (n - 7)		2,68±0,19*	-	1 (14,3)	3 (42,8)	2 (28,6)	1 (14,3)
Гемофилия тяжелой степени (n - 20)		3,47±0,20*	-	-	8 (40,0)	8 (40,0)	4 (20,0)
Всего (n-30)		3,07±0,19*	-	2 (6,7)	12 (40,0)	11 (36,7)	5 (16,7)
Контрольная группа (n - 20)		1,64±0,14	1 (5,0)	14 (70,0)	4 (20,0)	1 (5,0)	-

Примечание: \* -  $P < 0,001$ , \*\* -  $P < 0,005$  между группой больных и контролем

Таблица 5.

**Упрощенный индекс гигиены полости рта у больных гемофилией (УИГР).**

Группа обследованных	Показатель	УИГР, в баллах	Оценка УИГР, число больных (%)			
			Хорошая (0-0,6)	Удовлетворительная (0,7-1,6)	Неудовлетворительная (1,7-2,5)	Плохая (2,6-6,0)
Гемофилия легкой степени (n-3)		1,84±0,17	-	1 (33,3)	2 (66,7)	-
Гемофилия средней степени тяжести (n - 7)		2,84±0,14*	-	2 (28,6)	4 (57,0)	1 (14,3)
Гемофилия тяжелой степени (n - 20)		3,61±0,21*	-	-	12 (60,0)	8 (40,0)
Всего (n-30)		3,03±0,15*	-	3 (10,0)	18 (60,0)	9 (30,0)
Контрольная группа (n - 20)		1,75±0,11	2 (10,0)	11 (55,0)	7 (35,0)	-

Примечание: \* -  $P < 0,001$  между группой больных и контролем

### **3.3. Состояние микроциркуляции полости рта при гемофилии по данным лазерной доплеровской флоурометрии.**

При протезировании зубов, наряду с изменениями эпителиоцитов, клеточных и волокнистых компонентов соединительнотканной стромы многие авторы отмечают определенные изменения, проявляемые в воспалительных изменениях, атрофии, эпителиа, склерозе и липоматозе стромы. Описаны и довольно выраженные изменения сосудов и нервных проводников протезного ложа. Изменения сосудов заключаются в фиброэластозе, очаговой пролиферации эндотелия, облитерации микрососудов. Указанные изменения приводят к уменьшению срока пользования протезами, обусловлены главным образом изменениями капилляров и других микрососудов, т.е. микроциркуляторного русла. Следует отметить, что наиболее проблематичным является протезирование зубов у больных с гемофилией.

В контрольной группе (у здоровых пациентов) преобладал нормоемический тип микроциркуляции. ЛДФ-грамма характеризуется нерегулярными колебаниями тканевого кровотока с относительно высокой амплитудой.

Средний уровень ПМ составляя  $9,56 \pm 0,14$  перф. ед., коэффициент вариаций - относительно высокий –  $25,59 \pm 0,86$  перф. ед., ИЭМ составил  $1,32 \pm 0,02$  п.е.

Амплитудно-частотные характеристики распределены ассиметрично:  $F_{\max-a} - 2,49 \pm 0,01$ ,  $F_{\max LF} - 4,14 \pm 0,07$ ,  $F_{\max HF} - 14,55 \pm 0,16$ ,  $F_{\max CF} - 56,34 \pm 0,40$ ; и  $A_{\max-a} - 2,96 \pm 0,07$ ,  $A_{\max LF} - 2,67 \pm 0,06$ ,  $A_{\max HF} - 1,49 \pm 0,03$ ,  $A_{\max CF} - 0,62 \pm 0,01$ .

Следует отметить, что как по перфузионной, так и по модуляционной амплитудным составляющим в нормальной ЛДФ-грамме преобладает капиллярный компонент, соответственно:  $38,7 \pm 1,51$  и  $45,92 \pm 0,40$ .

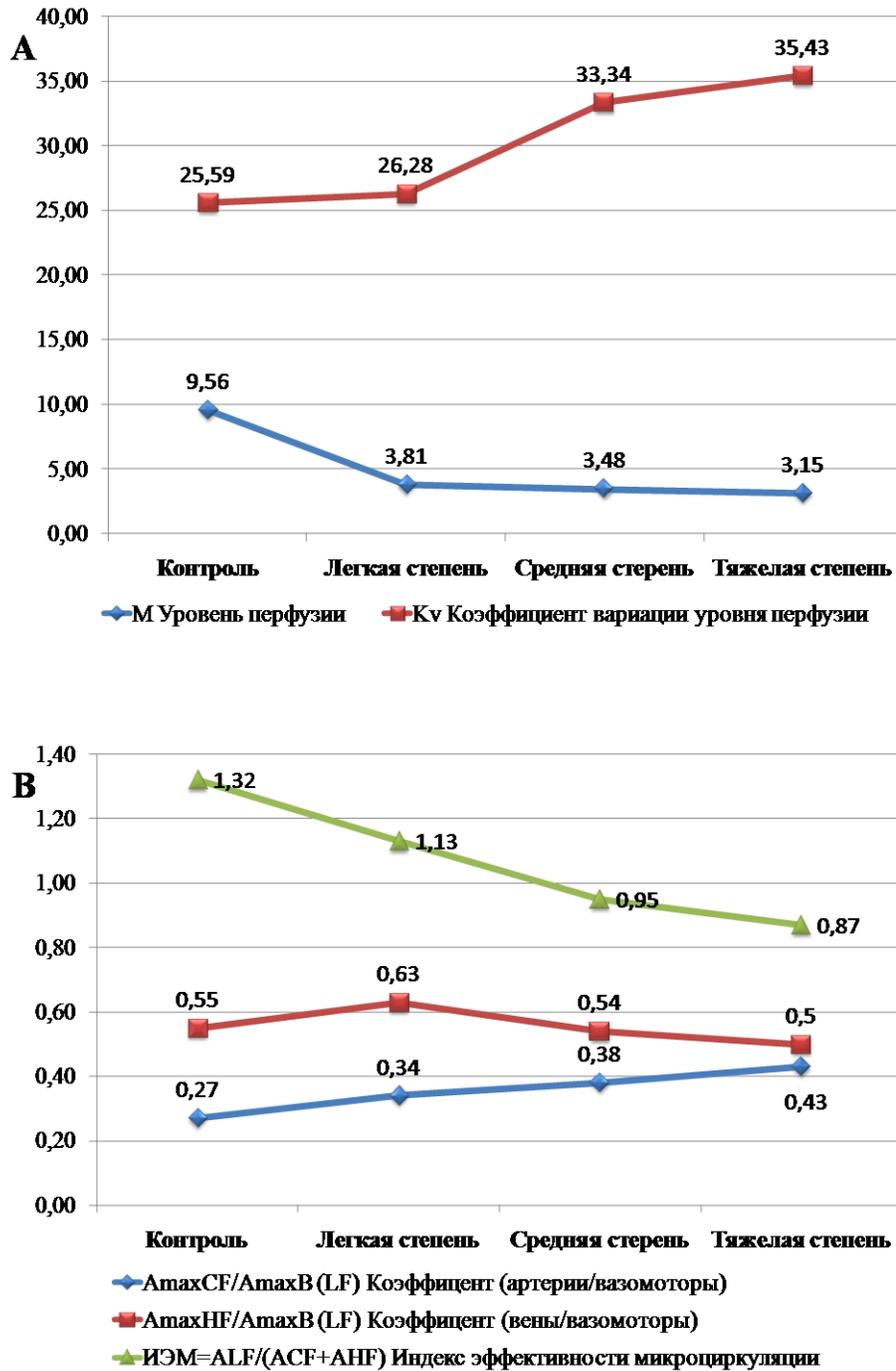
Данный тип ЛДФ-граммы характерен для сбалансированного состояния механизмов «активной» (связанной с симпатическими влияниями) и

«пассивной» (связанной с парасимпатическими влияниями) регуляции колебаний тканевого кровотока, этот тип ЛДФ-грамм соответствует нормоемическому типу (В.И. Козлов, 1996; В.И. Козлов, с соавт., 1999, 2000; В.Ф. Лукьянов, 1998; В.И. Маколкин, 2004).

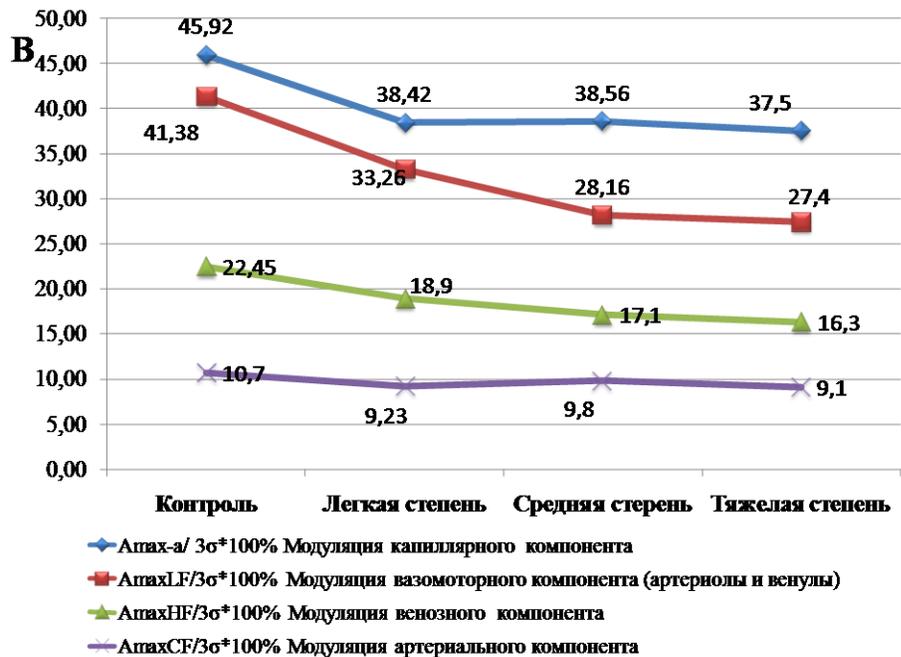
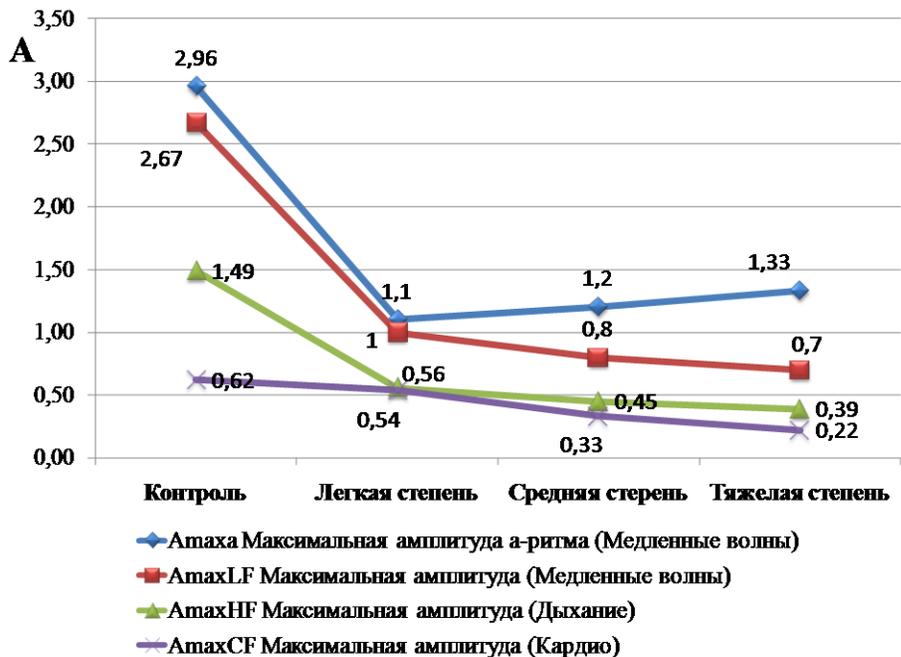
При гемофилии наблюдаются значительные изменения всех показателей ЛДФ-грамм. Во всех изученных случаях преобладал гипоемический тип микроциркуляции, с низкоамплитудными колебаниями кровотока.

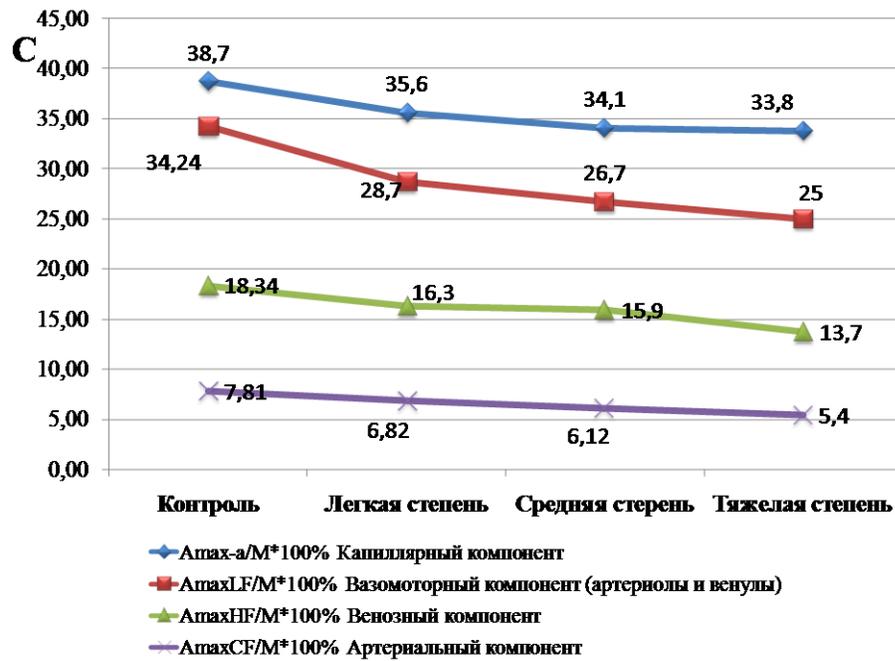
Выявлены достоверно низкие значения всех показателей микроциркуляции (рис. 3.1. и 3.2.). Данный тип ЛДФ-граммы соответствует состоянию, при котором отмечается относительное усиление симпатических влияний в регуляции тканевого кровотока, приводящее к спазму сосудов прекапиллярного звена и ограничению притока крови в микроциркуляторное русло (В.И. Козлов, 2006).

Анализ частотных характеристик ЛДФ сигнала показал, что  $\alpha$ - и кардиоритмы не претерпевают каких либо значительных изменений, в тоже время низкочастотная составляющая значительно снижена. В свою очередь в изменениях амплитуд, на указанных частотах, наблюдается обратная тенденция. Аналогичные явления наблюдаются и в относительных амплитудных показателях.



**Рис. 3.1. Показатели уровня микроциркуляции слизистой оболочки полости рта у больных гемофилией.**





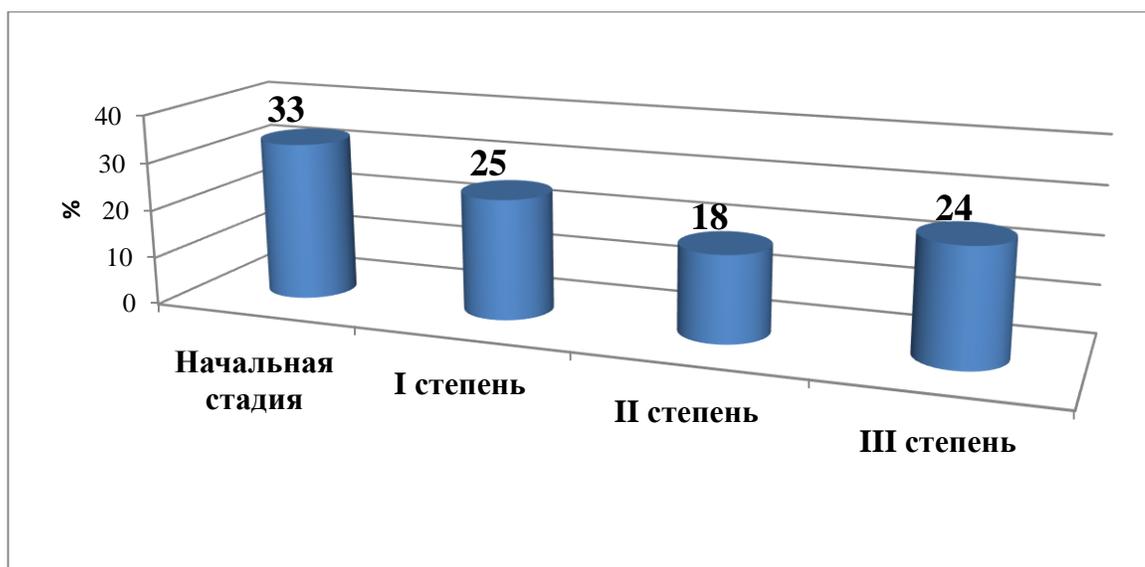
**Рис.3.2. Амплитудно-частотные показатели микроциркуляции слизистой оболочки полости рта при гемофилии.**

Таким образом, при средней и тяжелой степени гемофилии имеет место нарушение эффективности микроциркуляции, носящее характер субкомпенсированного процесса. Само нарушение, очевидно, связано с нарушением свертывающей системы крови и изменением проницаемости микрососудов.

При этом мы наблюдаем снижение тонуса во всех отделах микроциркуляторного русла, закономерно приводящего к уменьшению показателя эффективности микроциркуляции. Следует отметить, что, несмотря на гипемический тип микроциркуляции, относительное преобладание артериального тонуса над венозным приводит к венозному застою, что и является, по видимому, основой повышенной кровоточивости.

### 3.4. Рентгенологический метод исследования.

Результаты рентгенологических исследований показали определенные изменения альвеолярного отростка и челюстей у больных с гемофилией. Так, одним из ведущих симптомов при оценке поражения пародонта является снижение высоты межзубных перегородок.



**Рисунок 3.3 Рентгенологические стадии поражения пародонта у больных с гемофилией.**

Как видно из рисунка у 33% больных начальная стадия, у 25% выявлено поражение пародонта I степень, у 18% больных II степень и у 24% больных выявлено III степень соответственно.

В большинстве случаев хронического периодонтита рентгенодиагностика имеет решающее значение. Гранулирующий периодонтит выявлен у 3 (10%)

больных в области воспалительного периодонтита у верхушки корня зуба определяющийся очагом деструкции костной ткани с неровными, нечеткими контурами, кортикальный слой альвеолы разрушен. В результате резорбции цемента и дентина поверхности корня, выходящие на контур, изъеденные.

В рентгенологическом изображении гранулема у 4 (13%) больных представлена в виде фокусов разрежения или очага деструкции периапикальной костной ткани с хорошо выраженными границами.

Основным рентгенологическим признаком фиброзного периодонтита у больных показал увеличение ширины светлой полоски периодонтальной щели при полной сохранности линии компактного слоя стенок альвеолы. Край костной стенки часто утолщен и склерозирован. Периодонтальная щель периапикально в большинстве случаев расширена, а при выраженном утолщении корня зуба вследствие гиперцементоза суженна.

Используя современные лучевые методы исследования костной системы, мы у 11 больных(35%), особенно с тяжелой формой гемофилии выявили остеопороз (остеопению), а у 15 больных (15%) с гемофилическими остеоартрозами кистовидную перестройку сочленяющихся костей. Все эти изменения связаны с нарушениями минерального обмена у больных гемофилией, что безусловно отражается на состоянии зубочелюстной системы.

При гемофилических артропатиях в 4 (11,8%) случаев был выявлен вторичный ревматоидный синдром, который подтвердился результатами клинико- лабораторных и лучевых методов исследования.

В результате развития этого синдрома у больных развивался воспалительный процесс в мелких суставах, не поражавшихся прежде кровоизлияниями, возникали боль и утренняя скованность в них. Боль у этих пациентов не купировалась введением антигемофильных препаратов.

## **ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.**

Наше обследование проводилось в НИИ гематологии и переливания крови МЗ Республики Узбекистан на 30 больных гемофилией в возрасте от 15 до 45 лет, и включала 21 больных мужского пола и 9 женского пола соответственно. Наибольшее количество пациентов было в возрасте 21-30 (46,6%) и 31 и старше (36,6%) лет, средний возраст составил 25,3 года.

При клиническом наблюдении у всех больных выявлены сопутствующие заболевания, из них у 2 бронхит, у 11 – сердечно-сосудистые заболевания, у 5 – заболевания нервной системы, у 12 – заболевания желудочно-кишечного тракта.

Легкая форма гемофилии (уровень антигемофилического фактора - более 5%) установлена у 3 (10%) больных, средней тяжести (уровень фактора - 3 - 5%) - у 7 (23,3%) и тяжелая форма (уровень фактора 0 - 2%) - у 20 (66,6%).

Все больные гемофилией находились на диспансерном учете в гемофилическом центре под постоянным наблюдением гематолога и стоматолога. При необходимости для оказания высококвалифицированной помощи привлекались другие специалисты. Стоматологическое наблюдение за этими больными проводилось в специально организованном стоматологическом кабинете.

Основным проявлением гемофилии является кровотечение. Геморрагии могут возникать в различные органы и ткани. Наиболее часто они регистрируются в крупных суставах (82,7%). Частые гемартрозы приводят к развитию тяжелых поражений суставов, что сопровождается грубыми изменениями опорно-двигательного аппарата.

У большинства больных гемофилией, у которых имелись грубые поражения опорно-двигательного аппарата, возникал остеопороз и кистозные

изменения в скелете, нарушался минеральный обмен. В этой группе больных, как правило, определялась гиперкальциурия, гемофилическая нефропатия.

Хорошо известно, что у больных гемофилией в 100% возникают стоматологические заболевания. Пациенты своевременно не получают эффективную медицинскую помощь. В своей работе мы изучили особенности поражения и лечения зубочелюстной системы у этой категории больных.

При обследовании мы акцентировали свое внимание на изучение первого уровня барьера полости рта, степени удовлетворительности зубными протезами и разработкой ортопедической стоматологической помощи больным гемофилией.

Мы определяли нуждаемость больных гемофилией в стоматологической помощи, оценивали состояние слизистой оболочки полости рта, кровоточивость десен, состояние имеющихся зубных протезов, также оценивали состояние микроциркуляции слизистой оболочки полости рта.

Жалобы больных отличались в зависимости от проведения специфической терапии и от объема стоматологической помощи. При поступлении в клинику больные больше жалуются на кровоточивость десен, боли при приеме пищи. После санации полости рта и специфической терапии жалобы больных увеличиваются, на фоне увеличения кровоточивости появляется подвижность зубов. Если кровоточивость была связана с побочными механическими действиями зубных протезов, после коррекции или удаления протезов она уменьшалась. Больные жаловались на гиперестезию зубов и нарушению вкусовой чувствительности, на зловонный запах из полости рта и отсутствие аппетита.

При осмотре органов полости рта практически у всех больных отмечается изменения. Изменения слизистой в виде язвенных, язвенно-некротических,

геморрагии, атрофии или гипертрофии, как правило, отражала тяжесть основного заболевания.

Стоматоскопическое изучение слизистой оболочки десны, губ и щек проводили как в контрольной группе, так и в основной группе. При осмотре слизистой альвеолярного гребня практически здоровых людей хорошо видны капиллярные сети на фоне розовой окраске. Капилляры состоят из артериальной и венозной части. Венозная часть более темного цвета и значительно шире артериальной. Субкапиллярная часть не просматривается. Ближе к переходной складке цвет слизистой более темный с отчетливым рисунком венозной сети, где отчетливо просматривается субкапиллярная сеть. В этой зоне отчетливо просматриваются: артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапиллярные вены и магистральные вены.

Поверхностное кровоснабжение богато прямыми артериолами, слегка извилистыми капиллярами и умеренно извитыми венами. Равномерный кровоток наблюдается как в артериолах так в венах. В последних иногда отмечается агрегация эритроцитов с мелкозернистым характером.

Стоматологическая картина слизистой альвеолярного гребня у больных гемофилией отличается от контрольной высокой степенью variability как сосудистых, так не сосудистых изменений.

При гемофилии слизистая альвеолярного гребня бледная, часто отсутствуют признаки гингивита. Правильно расположенные капилляры имеют почти одинаковый диаметр, как в артериальном, так и в венозном отделе. Окраска капилляров розовая. Отчетливо просматривается капиллярная сеть, как в области переходной складки, так, и в области слизистой верхней губы. Слизистая оболочка нижней губы более темного цвета с признаками застоя.

На поверхности слизистой десны отмечается гиперплазия с явлениями

кровооточивости, окраска фона бледная с синюшным оттенком, иногда багровая. Капилляры короткие и утолщенные. Субкапиллярная сеть не просматривается. Как выше указывалось, наблюдается стаз крови в капиллярах, переваскулярный отёк и множество микрогеморрагий.

Часто гепертрофический гингивит сопровождается мутной окраской слизистой в области переходной складки. Капиллярная сеть нечеткая с выраженным перекапиллярным отеком, субкапиллярная сеть плохо просматривается, большое количество кровоизлияний.

У некоторых больных наблюдаются атрофированная слизистая оболочка десны с бледно желтым оттенком. Капилляры плохо просматриваются, они тонки, короткие и извилистые.

Сосочки между зубами отечны с темно-синей, а иногда багровой окраской. Наблюдается серо-желтое выделение из-под сосочков со зловонным запахом. На поверхности сосочков капилляры, извитые с признаками стаза. Часто встречаются точечные геморрагии.

На поверхности слизистой оболочки переходных складок сосудистая сеть хорошо просматривается, однако трудно идентифицировать все звенья микроциркуляторного русла. Наблюдается переваскулярный отек. Больше наблюдаются очаги кровоизлияния. Незначительные механические повреждения способствовали кровотечению.

У больных, пользующихся съёмными протезами, на слизистой протезного ложа наблюдается отпечаток базиса протеза, часто в области переходных складок отмечается незаживающая язва, которая постоянно кровоточит.

Как правило, у одного больного было несколько жалоб. Сухость во рту отмечали 30% больных. На кровооточивость десен предъявляли жалобы 90% больных, чаще кровооточивость носила причинный характер. В 30% случаях

жалобы были на боли, которые чаще всего обуславливались наличием патологических изменений на слизистой оболочке и в тканях пародонта. Иногда изменения слизистой отсутствовали, однако больные жаловались на парестезии, а так же нарушение вкусовой чувствительности.

Язвенно–некротические поражения имели место у 10% больных. Некроз десны чаще отмечался в области мостовидных протезов, коронок. Язвы в области щек, языка и губ развивались на месте кровоизлияний или в результате травмы слизистой острыми краями разрушенных зубов. Язвы были покрыты грязно-серым налётом, который затем пропитался кровью и принимал темно-коричневый или даже черный цвет. Налеты с трудом снимались пинцетом и при снятии их обнажались кровоточащие поверхности, резко болезненные.

Из полости рта исходил неприятный запах. Воспалительная реакция окружающих тканей, как правило, отсутствовала. В отдельных случаях в окружности язвы определялась легкая гиперемия и отек слизистой.

Кровоточивость десен в основном носила причинный характер и проявлялась во всех стадиях болезни. Интенсивность геморрагического синдрома была различной: от незначительных локальных геморрагий до диффузной кровоточивости со всей краевой поверхности десны.

Нередко больных беспокоят не столько обильные кровотечения из зубных лунок, сколько образование прикрепленных к этим лункам сгустков крови провисающих в полость рта и мешающих больному принимать пищу и разговаривать. После сталкивания таких сгустков языком или пальцем кровотечения возобновляются с повторным образованием провисающих сгустков. Кровоточивость десен сопровождалась кровоизлиянием в слизистую оболочку полости рта различной локализации: на губах, щеках, языке, нёбе.

Таким образом, при заболеваниях гемофилией наблюдаются значительные

клинико-стоматоскопические изменения в полости рта, заключающиеся в наличие гипертрофии и отека десен, атрофии ткани альвеолярного гребня, кровоточивость слизистой оболочки на всех участках полости рта. Выявленные клинические особенности течения заболевания обуславливают дифференцированные подходы к диагностике, определению степени тяжести и лечебной тактики при гемофилии.

Обследование полости рта у больных гемофилией показало, что у всех пациентов имеется кариозное поражение зубов. Распространенность кариеса во всех возрастных группах составила 100%.

Сравнительный анализ показал, что распространенность кариеса в контрольной группе колебалась от 86,7% до 95,3%. Средний показатель у соматически здоровых лиц равен 91,6%. Таким образом, с увеличением возраста в контрольной группе распространенность кариеса зубов возрастает, а у больных, страдающих гемофилией она оставалась одинаковой и была равна 100%.

Интенсивность кариозного поражения зубов у больных зависела от степени тяжести гемофилии. Анализ показал, что среднее число кариозных зубов у больных гемофилией было в 6 раз больше, чем у соматически здоровых лиц. Степень тяжести гемофилии отражается на величине этого показателя. Среднее число запломбированных зубов у пациентов, страдающих гемофилией, было достоверно выше по сравнению с контрольной группой.

Независимо от степени тяжести гемофилии, число удаленных зубов было меньше, чем у практически здоровых лиц. Интенсивность кариозного поражения зубов зависит от возраста обследуемых с увеличением возраста возрастает как в группе больных гемофилией, так и у контрольных лиц.

Таким образом, обследование состояния полости рта у больных

гемофилией, что у всех больных диагностировано кариозное поражение зубов. С увеличением возраста и степени тяжести гемофилии интенсивность кариеса значительно возрастала. У пациентов, страдающих гемофилией, высокая и очень высокая степень активности кариеса почти в 2,5 раза превышала контрольные показатели.

В ходе обследования 30 больных гемофилией и 20 здоровых лиц получены сведения о состоянии пародонта в различных возрастных группах, включающие показатели распространенности и интенсивности его поражения.

Основными признаками поражения пародонта являлись кровоточивость десны, зубной камень, карман до 5 мм и более. Если, у обследуемого имеется несколько признаков, то учитывается один наиболее тяжелый.

Результаты исследования распространенности признаков поражения пародонта, в группах больных показали, что они зависели от степени тяжести гемофилии. Непораженный пародонт у больных легкой степени выявлен в 23,3% и существенно не отличался от контрольной группы (25,0%), при тяжелой форме гемофилии здорового пародонта не было.

Кровоточивость десен как единственный симптом заболеваний пародонта встречался при легкой степени гемофилии у 21,1% больных, при средней степени - у 11,5%, а при тяжелой этот показатель был равен 0, хотя при наличии у больных зубного камня и карманов во всех случаях отмечалась кровоточивость десен.

Зубной камень чаще выявлялся у пациентов, страдающих тяжелой формой гемофилии (52,3%), при легкой и средней степени тяжести - соответственно у 47,3% и 42,3% больных.

При исследовании пародонтальных карманов установлено, что у больных легкой степени гемофилии карманы глубиной до 5.5 мм были выявлены только

у одного больного из 1 (3,3%), при средней степени тяжести - почти в 5 раз, а при тяжелой форме гемофилии - в 6 раз чаще, чем при легкой степени. Глубокие карманы (6 мм и более) определены у 5 (16,7%) больных тяжелой формой гемофилии.

Зубной камень был выявлен у 56,7% больных, страдающих гемофилией средней степени тяжести (максимальный показатель среди групп больных), а при легкой степени он встречался в 2 раза реже (23,3%).

Используя определение индекса гингивита по Parma или Папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА), мы оценивали состояние десны. При анализе полученных результатов следует отметить, что средняя величина индекса РМА при легкой степени гемофилии ( $10,6 \pm 1,14$ ) не отличалась от контроля ( $9,8 \pm 0,41$ ), а у больных средней ( $19,2 \pm 1,56$  против  $9,8 \pm 0,41$ ;  $p < 0,001$ ) и тяжелой степени ( $40,1 \pm 3,48$  группа контроля  $9,8 \pm 0,41$ ;  $p < 0,001$ ) гемофилии он увеличивался соответственно в 2 и 4 раза. Следует подчеркнуть, что у половины больных тяжелой формой гемофилии интенсивность гингивита соответствовала тяжелой степени (индекс РМА равен 61% и более). Только у 2 больных из 30 (6,6%) обследуемых не выявлены признаки гингивита: 3 из них страдали легкой формой гемофилии и 7 - средней степени тяжести.

Необходимо отметить, что при беседе все больные гемофилией указывали на кровоточивость десен. Она возникала как самопроизвольно, так и в результате ряда причин. В структуре причин десневых геморрагий только чистка зубов составляла 23%, лечение стоматологических заболеваний - 18%, прием пищи - 7%, а у 40% пациентов причины имели сочетанный характер. В половине случаев диагноз гемофилии был впервые поставлен на основе длительных кровотечений из десны при прорезывании зубов.

Наиболее частые и продолжительные кровотечения из десен

самопроизвольного характера наблюдалась у больных с тяжелой формой гемофилии.

Таким образом, полученные результаты исследования состояния пародонта позволяют утверждать, что у абсолютного большинства больных, страдающих гемофилией, имелись серьезные изменения пародонта. Уровень распространенности и интенсивности патологии пародонта зависел от возраста пациентов и степени тяжести гемофилии. Чем больше возраст больного и степень тяжести основного заболевания, тем тяжелее проявлялись признаки поражения пародонта.

Для оценки гигиенического состояния полости рта у больных, страдающих гемофилией, использовали индекс Федорова-Володкиной, который определялся по площади окраски вестибулярной поверхности шести нижних фронтальных зубов жидкостью Шиллера-Писарева. Результаты исследования показали, что большинство больных - 43,3% имели неудовлетворительный, 33,3% - плохой и 16,7% очень плохой индекс гигиены, и только у 6,7% он был удовлетворительным, а хороший индекс гигиены ни у кого встречался.

Сравнивая средние показатели гигиены полости рта у больных гемофилии различных степеней тяжести с соматически здоровыми лицами (контроль), мы установили достоверное увеличение индекса Федорова-Володкиной при данной патологии. Чем тяжелее гемофилия, тем хуже гигиеническое состояние полости рта. Так, если при легкой степени удовлетворительный индекс гигиены полости рта были установлены у 33,3% больных, то при тяжелой ни у одного. Плохая и очень плохая оценка гигиены полости рта у пациентов, страдающих тяжелой формой гемофилии определена в 60,0% случаев, а при легкой - всего в 33,3%.

Гигиеническое состояние полости рта также оценивали с использованием упрощенного индекса гигиены рта (УИГР), состоящий из двух компонентов:

индекс зубного налета + индекс зубного камня.

При интерпретации этих показателей установлено, что 27 больных гемофилией из 30 (90,0%) имели неудовлетворительное и плохое гигиеническое состояние полости рта, это в 2 раза хуже, чем у соматически здоровых лиц (контроль).

Удовлетворительная оценка состояния полости рта при легкой форме — только у 33,3%. Что касается неудовлетворительной и плохой оценки, то она была выставлена 66,7% больным, страдающим легкой формой гемофилии, а при тяжелой она составила 100,0% и ни одного больного она была удовлетворительная.

Как и в предыдущем исследовании отчетливо прослеживается закономерность - ухудшение гигиены полости рта с увеличением степени тяжести гемофилии.

Статистическая обработка индекса гигиены полости рта (УИГР) в балльной системе показала, что величина УИГР у больных, страдающих тяжелой и средней степенью тяжести гемофилии, была существенно выше ( $P < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. При легкой форме гемофилии данный показатель не отличался от показателя соматически здоровых лиц.

При исследовании гигиенического состояния полости рта установлено, что большинство больных имели неудовлетворительный уровень гигиены, который ухудшался с увеличением степени тяжести гемофилии.

При стоматологическом исследовании 30 больных гемофилией кроме поражения зубов и тканей пародонта были выявлены заболевания слизистой оболочки полости рта у 5 пациентов (16,6%): это десквамативный глоссит, стоматит, хейлит. Два больных отметили, что у них в прошлом был посттравматический перелом нижней челюсти.

При протезировании зубов, наряду с изменениями эпителиоцитов, клеточных и волокнистых компонентов соединительнотканной стромы многие авторы отмечают определенные изменения, проявляемые в воспалительных изменениях, атрофии, эпителия, склерозе и липоматозе стромы. Описаны и довольно выраженные изменения сосудов и нервных проводников протезного ложа. Изменения сосудов заключаются в фиброэластозе, очаговой пролиферации эндотелия, облитерации микрососудов. Указанные изменения приводят к уменьшению срока пользования протезами, обусловлены главным образом изменениями капилляров и других микрососудов, т.е. микроциркуляторного русла. Следует отметить, что наиболее проблематичным является протезирование зубов у больных с гемофилией.

Как известно, ЛДФ является высокоинформативным методом, способным достаточно объективно выявлять наличие нарушений кровоснабжения слизистой оболочки полости рта, и детально отражать механизмы этих нарушений. Эти данные, по нашему мнению, являются и наиболее информативными для оценки барьерно-защитной функции слизистой оболочки полости рта, одним из ведущих компонентом которого является микроциркуляция.

В контрольной группе (у здоровых пациентов) преобладал нормоемический тип микроциркуляции. ЛДФ-грамма характеризуется нерегулярными колебаниями тканевого кровотока с относительно высокой амплитудой.

Средний уровень ПМ составляя  $9,56 \pm 0,14$  перф. ед., коэффициент вариаций - относительно высокий –  $25,59 \pm 0,86$  перф. ед., ИЭМ составил  $1,32 \pm 0,02$  п.е.

Амплитудно-частотные характеристики распределены ассиметрично:

$F_{\max-a}$  -  $2,49 \pm 0,01$ ,  $F_{\max LF}$  -  $4,14 \pm 0,07$ ,  $F_{\max HF}$  -  $14,55 \pm 0,16$ ,  $F_{\max CF}$  -  $56,34 \pm 0,40$ ; и  $A_{\max-a}$  -  $2,96 \pm 0,07$ ,  $A_{\max LF}$  -  $2,67 \pm 0,06$ ,  $A_{\max HF}$  -  $1,49 \pm 0,03$ ,  $A_{\max CF}$  -  $0,62 \pm 0,01$ .

Следует отметить, что как по перфузионной, так и по модуляционной амплитудным составляющим в нормальной ЛДФ-грамме преобладает капиллярный компонент, соответственно:  $38,7 \pm 1,51$  и  $45,92 \pm 0,40$ .

Данный тип ЛДФ-граммы характерен для сбалансированного состояния механизмов «активной» (связанной с симпатическими влияниями) и «пассивной» (связанной с парасимпатическими влияниями) регуляции колебаний тканевого кровотока, этот тип ЛДФ-грамм соответствует нормоемическому.

При легкой, средней и тяжелой форме гемофилии наблюдаются значительные изменения всех показателей ЛДФ-грамм. Во всех изученных случаях преобладал гипоемический тип микроциркуляции, с низкоамплитудными колебаниями кровотока.

Выявлены достоверно низкие значения всех показателей микроциркуляции. Данный тип ЛДФ-граммы соответствует состоянию, при котором отмечается относительное усиление симпатических влияний в регуляции тканевого кровотока, приводящее к спазму сосудов прекапиллярного звена и ограничению притока крови в микроциркуляторное русло (В.И. Козлов, 2006).

Анализ частотных характеристик ЛДФ сигнала показал, что  $\alpha$ - и кардиоритмы не претерпевают каких либо значительных изменений, в тоже время низкочастотная составляющая значительно снижена. В свою очередь в изменениях амплитуд, на указанных частотах, наблюдается обратная тенденция. Аналогичные явления наблюдаются и в относительных амплитудных показателях.

Таким образом, при средней и тяжелой степени гемофии имеет место нарушение эффективности микроциркуляции, носящее характер субкомпенсированного процесса. Само нарушение, очевидно, связано с

нарушением свертывающей системы крови и изменением проницаемости микрососудов.

При этом мы наблюдаем снижение тонуса во всех отделах микроциркуляторного русла, закономерно приводящего к уменьшению показателя эффективности микроциркуляции. Следует отметить, что, несмотря на гипемический тип микроциркуляции, относительное преобладание артериального тонуса над венозным приводит к венозному застою, что и является, по видимому, основой повышенной кровоточивости.

В результате эпидемиологического исследования 30 больных гемофилией рассчитана потребность в лечении стоматологических заболеваний: 95 зубов подлежали лечению по поводу неосложненного кариеса, 38 - по поводу пульпита и пародонтита, 18 зубов подлежали удалению; в протезировании нуждались 12 пациентов. Ортодонтическая коррекция требовалась 17 больному.

В процессе лечения стоматологических заболеваний у больных гемофилией необходимо учитывать ряд особенностей для предупреждения тяжелых геморрагических осложнений. Во всех случаях при оказании стоматологической помощи обязательно надо определить уровень факторов VIII и IX и только после консультации с врачом-гематологом приступать к лечебным процедурам. Для предупреждения кровотечений гемостатическое обеспечение лечения заболеваний зубочелюстной системы у больных гемофилией является ведущим фактором в успешном исходе лечебных мероприятий.

Для развития стоматологических заболеваний важную роль играет гигиеническое состояние полости рта, которое у больных гемофилией оказалось неудовлетворительным. Это связано и с тем, что больные не знают правил индивидуальной профилактики стоматологических заболеваний. Поэтому мы

обучили больных гемофилией, правильному уходу за полостью рта, уделив особое внимание особенностям профилактических мероприятий для предупреждения геморрагических осложнений. Каждому больному была выдана научно-популярная брошюра, которая была подготовлена нами и содержит правила ухода за полостью рта и зубными протезами больных гемофилией.

Вторая особенность, связанная с большой частотой поражения зубочелюстной системы у больных гемофилией, является позднее обращение к врачу-стоматологу. Наш опрос этой группы больных (3 человек) показал, что в течение года к врачу-стоматологу обращались один раз - 14 (46,7%) человек, два и более раз - 7 (23,3%), остальные 9 (30,0%) пациентов не получали стоматологическую помощь.

При анализе приведенных показателей необходимо обратить внимание на следующую особенность - из 9 больных, которые не получали стоматологическую помощь в течение года, врачи-стоматологи отказали в лечении из-за боязни геморрагических осложнений. Это свидетельствует о том, что врачи не знают и не владеют навыками оказания стоматологической помощи больным гемофилией. Это отчетливо подтверждается также данными, полученными Н.Л. Давиденко (2005): 71,2% опрошенных врачей-стоматологов не знают, каким фактором свертывания крови обусловлена гемофилия А, не знают какой препарат необходимо ввести больному гемофилией при сильном кровотечении.

Динамическое наблюдение за больными покажет, что проведение комплекса лечебно-профилактических, санитарно-гигиенических и организационных мероприятий позволит значительно снизить распространенность и интенсивность стоматологических заболеваний,

уменьшить число геморрагических осложнений.

В настоящее время все больные гемофилией взяты на диспансерный учет, большинство из них наблюдаются в стоматологическом кабинете гемофилического центра, а проживающие в дальних районах - по месту жительства. Эти пациенты при ежегодном диспансерном обследовании в гемофилическом центре обязательно проходят стоматологический осмотр.

## ВЫВОДЫ

1. У всех больных гемофилией имелись поражения зубочелюстной системы, степень которых зависела от тяжести и продолжительности основного заболевания.

2. При гемофилии в 100% случаев отмечался кариес зубов, интенсивность которого связана со степенью тяжести гемофилии. У больных с тяжелой формой гемофилии кариес встречается в 2 раза выше, чем в группе больных с легкой степенью. С увеличением возраста интенсивность кариозного поражения зубов возрастала.

3. Больные гемофилией имеют низкий уровень гигиены полости рта: индекс Федорова-Володкиной был в 2,5 раза выше, чем у соматически здоровых лиц, УИГР дали неудовлетворительную оценку гигиены полости рта у 90% больных.

4. Распространенность болезней пародонта при гемофилии оказалась высокая и составила 82%. Показатели пародонтальных индексов РМА, превышали в 3 и более раз контрольные величины, что указывает на тяжелые поражения тканей пародонта.

5. Комплексный анализ ЛДФ грамм свидетельствуют о первичном поражении сосудов микрогемодициркуляторного русла, и подтверждает его роль в возникновении язвенно-некротических изменений и геморрагии слизистой оболочки полости рта у больных гемофилией.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В виду высокой интенсивности кариеса зубов и его осложнений, а также высокой степени поражения тканей пародонта и низкого гигиенического состояния полости рта больные гемофилией нуждаются в диспансерном наблюдении стоматологов.

2. У больных гемофилией специализированная стоматологическая помощь (пломбирование, удаление камней, обработка слизистой полости рта) должно проводиться под прикрытием соответствующего концентрата дефицитного фактора свертывания, который вводится больному за 20-30 минут до вмешательства.

3. Один раз в два года врачами-стоматологами и гематологами совместно с обществом больных гемофилией рекомендуется проводить семинары для больных гемофилией и их родителей «Как правильно ухаживать за полостью рта» с выдачей научно-популярной литературы.

4. Установлены особенности лечения и профилактики заболеваний зубочелюстной системы при гемофилии с учетом возраста пациента, тяжести основного заболевания и максимального снижения риска возникновения геморрагических осложнений. Все больные гемофилией с раннего детского возраста должны стоять на диспансерном учете у стоматолога, проходить обучение по уходу за полостью рта и лечение твердых тканей зубов на ранних стадиях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Агаджанян А.А., Алимский А.В., Серов Л.Д. и др. Стоматологическая помощь больным с гематологическими заболеваниями // Стоматология.- 1998. - N3. С. 42-45.
- Адмакин О.В. Стоматологическая заболеваемость населения в различных климато-географических зонах России: автореф. дис. канд. мед. наук. М. - 1999. - 27 с.
- Алямовский В.В., Модестов А.А., Кан В.В. Гигиеническое воспитание и показатели интенсивности кариеса зубов у различных групп населения // Сибирское медицинское обозрение. - 2007, - N 4. - С. 5861.
- Андреев Ю.Н. Актуальные проблемы хирургического лечения опорно-двигательной системы у больных гемофилией // Гематол. и трансфузиол. - 2001. - N 3. - С. 65-74.
- Андреев Ю.Н. Особенности патогенеза осложнений гемофилии и реконструктивно-восстановительная хирургия регуляцией гомеостаза и репаративных процессов: дис. ... докт. мед наук. - Москва, 1988. - С. 230.
- Аржанцев А.П. Рентгенодиагностика в стоматологии: современное состояние и перспективы // Стоматология. - 2007 - спецвыпуск. - С. 2729.
- Ахмедов И.М., Нигматов Р.Н., Зуфаров С.А. Состояние тканей протезного ложа у больных с гематологическими заболеваниями/ Стоматология, 2000, №3, С. 30-32.
- Бабушкин И.Е. Медико-психологический статус больных гемофилией в сравнительном аспекте: автореф. дис. канд. мед. наук. Барнаул, -2001.-238 с.
- Барер Г.М. Терапевтическая стоматология. Ч. 2. М.: ГЭОТАР-Мед1а. 2008. - С. 27-56.
- Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - М.:

Медицина. 1988. - 505 с.

- Баркаган З.С., Буевич Е.И. Современные методы терапии и реабилитации больных гемофилией с иммунными ингибиторами антигемофилических факторов // Гематол. и трансфуз. 1996. - N 5. - С. 8-11.

- Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед. - 2001. - 285с.

- Бережной В.П., Елин В.А. Особенности санации полости рта у больных наследственных с заболеваниями системы крови.//Актуальные вопросы современной стоматологии.- Самара.- 2000.- С.53-55.

- Боровский Е.В., Иванов В.С., Максимовский Ю.М, Максимовская Л.Н. Терапевтическая стоматология. М.:Медицина, 2001.

- Боровский Е.В., Хубутке Н.Г. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности лечения зубов с осложнениями кариеса // Клиническая стоматология . - 2006. - N 2. - С. 6-9.

- Бочаров Е.Ф., Пухаев В.И., Быстрова Л.П. Проблема гепатитной инфекции в стоматологии.//Стоматология. 2002. - №5. - С. 72-74.

- Буевич Е.И. Гемофилия и ее лечение в трудах З.С.Баркагана и его учеников. Проблемы патологии системы гемостаза. Под ред. В.М.Брюханова, В.В.Федорова, В.Г.Лычева, А.П.Момота, Е.И.Буевича, Барнаул, 2007.- С.47-50

- Буевич Е.И. Котовщикова Е.Ф. Богданова И.В Сосудисто-тромбоцитарные нарушения и генетический полиморфизм системы гемостаза у больных гемофилией Бюллетень сибирской медицины, том 7, приложение 2, 2008.- С.20-26

- Буевич Е.И., Елыкомов Е.А., Котовщикова Е.Ф., Богданова И.В. Сосудисто-тромбоцитарные нарушения и генетический полиморфизм системы гемостаза у больных гемофилией// Барнаул, 2008, 18 с. Методическое письмо.

- Буевич Е.И., Котовщикова Е.Ф., Богданова И.В. Особенности тромбоцитарно-сосудистых нарушений и генетический полиморфизм системы гемостаза у больных гемофилией с мезенхимальной дисплазией// Вестник Алтайской науки,- 2009. № 1 (4).- с.7-15
- Васильев А.Ю., Аббясова О.В., Алексахина Т.Ю. и др. Лучевая диагностика деструктивных изменений зубочелюстной области // Росс, стом. журнал. - 2006. - N 1. - С. 26-28.
- Васильев А.Ю., Шевченко Л.М., Майчук В.Ю. и др. Стоматологический статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Стоматология. 2004. - N 3. - С. 64-67.
- Вдовин В.В., Карякин А.В., Гаврилова А.В. Инфицирование гепатитом С больных гемофилией детского возраста // Пробл. гематол. 2004. - N 2.-С. 36.
- Воложин А.И., Максимовский Ю.М., Князев С.В. Клиника, патогенез и лечение болезней зубов у больных с классической гемофилией. //Зубоврачебный вестник. 1993. - №3. - С.13-18.
- Волокитина Н.В., Андреева Т.А. Оказание стоматологической помощи больным врожденными коагулопатиями // Пробл. гематол. 2004. - N 1. - С. 29-30.
- Волокитина Н.В., Андреева Т.А. Опыт оказания стоматологической помощи больным врожденными коагулопатиями в условиях городского центра по лечению гемофилии // Материалы II Российской межрегиональной конференции по гемофилии. Москва. - 2000. - С. 23-25.
- Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С., Андреев Ю.Н., Кудрявцева Л.М., Копылов К.Г.,Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Мамонов В.Е., Вдовин В.В., Свиринов П.В. Протокол ведения больных. Гемофилия// Проблемы стандартизации в здравоохранении,2006, № 3.- С. 18-74

- Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под. ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб., 1999. - 117 с.
- Гемостаз/ З.С. Баркаган// Руководство по гематологии/ под ред. А.И. Воробьева.- М.: Ньюдиамед, 2005.-3-е изд., перераб. и доп.- Т.3.- С.9-147.
- Давиденко Н.Л. Организация оказания стоматологической помощи больным наследственными коагулопатиями: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005 - 107 с.
- Дерябин Е.И., Пермякова Н.Е. Предупреждение луночковых кровотечений у больных гемофилией после удаления зубов // Сб. тезисов док. Всеросс. научно-практич. конф.: М.: 2003. - С. 40-41.
- Елизарова В.М., Петрович Ю.А. Нарушение гомеостаза кальция при множественном кариесе зубов // Стоматология. - 2002. N 1. - С. 67-71.
- Зоренко В.Ю. Реконструктивно- восстановительное лечение больных гемофилией; Барнаул, 2007(докт.)
- Каргин В.Д., Егорова Л.В., Назарова Н.С. и др. Патогенетические особенности течения гемофилии.//Гематология и трансфузиология. -1997. N 3. - С.29-32.
- Климова Е.Е., Федоров Д.В., Бишевский К.Н. и др. Изменение метаболизма костной ткани при системном остеопорозе у больных гемофилией // Актуальные вопросы лучевой диагностики заболеваний костно-суставной системы. Материалы Всероссийской конференции. - Барнаул, 2007. - С. 76-78.
- Князев С.В., Максимовский Ю.М., Воложин А.И. и др. Опыт применения препарата «Колапол» для остановки десневых кровотечений у больных гемофилией // Врач. - 1993. - N 9. - С. 24-25.
- Козлов В.А., Артюшенко Н.К., Попов С.А. Организация

стоматологической помощи больным с сопутствующими соматическими заболеваниями в условиях однодневного стационара СПб // Стоматология (специальный выпуск): Матер. III съезда Стоматологической ассоциации (общероссийской) Москва 9-13.09.96. - Медиа-Сфера, 1996. - С. 24-25.

- Колесников С.А., Федоров К.П. Изменение состава ротовой жидкости у больных гемофилией // Проблемы патологии системы гемостаза: сб. научных тр. Барнаул, - 2007. - С. 82-83.

- Колесников С.А., Федоров К.П. Особенности поражения и лечения зубочелюстной системы у больных гемофилией // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 6 – С. 66

- Колесников С.А., Федоров К.П., Саран Л.Р. К проблеме профилактики кариеса у детей с повышенным риском кариеса, страдающих гемофилией // Институт стоматологии. 2008. - № 1. - С. 71-73.

- Копылов К.Г. Клиническое и профилактическое лечение больных гемофилией; изменение иммунной системы и метода ее коррекции М: Гематологический научный центр России. АМН, 1996. - 30 с.

- Котовщикова Е.Ф. Бувевич Е.И. Богданова И.В. Дегтярева О.В. Назарчук Е.А. Нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и конечного этапа свертывания крови у больных гемофилией Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.-2008.-том 7.-№1.- С.30-33

- Кузьмина Э.М. Дифференцированный подход к назначению средств профилактики основных стоматологических заболеваний.//Новое в стоматологии. 1992. - №2. - С. 5.

- Кузьмина Э.М., Смирнова Т.А. Программа интенсивности стоматологических заболеваний среди населения России // Российский стоматологический журнал. 2001. - №2.-0. 34-35.

- Леонтьев В.К. Здоровые зубы и качество жизни // Стоматология. - 2000. - N 5. - С. 10-13.
- Леонтьев В.К. Организация стоматологической помощи населению и перспективы ее развития в новых условиях хозяйствования // Стоматология. - 1998. - N 2. - С. 4-8.
- Леонтьев В.К., Вагнер В.Д., Полуев В.И. Анализ и планирование деятельности стоматологической службы // Экономика и менеджмент в стоматологии. 2000. - № 1. - С. 9-13.
- Лобанова Е.В., Чернов В.М., Румянцев А.Г. Заболеваемость детей гемофилией в 17 регионах Российской федерации в период с 1991 по 1994г.//Гематология и трансфузиология. 1999. - № 6. - С. 63.
- Мазырко М.А. Сравнительные аспекты лучевой диагностики гемофилических артропатий: дис. .. канд. мед. наук. — Барнаул, 2001. — 167 с.
- Махмудов А.Д., Бобоев К.Т., Азларова А.Т. Гемофилия: диагностика, клиника, профилактика и лечение. Мет.рекомендации. Ташкент. 2007, стр.25.
- Момот А.П., Мамаев А.Н., Елыкомов В.А., Зайцев В.И., Белых В.И., Распопова Е.А., Розум В.Е. Опыт индукции иммунной толерантности у пациентов с ингибиторной формы гемофилии А, проживающих в Алтайском крае // В кн.: Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия. Материалы второго съезда клинических фармакологов Сибирского Федерального округа с международным участием. 21-22 мая, Барнаул 2009. с. 311-314.
- Папаян Л.П. Современная модель гемостаза и механизм действия препарата НовоСэвен // Проблемы гематологии и переливания крови. - 2004. - N 1.-С. 11-17.
- Пермякова Н.Е. Динамика восстановления микроцеркуляции в зоне

удаленного зуба у больных гемофилией // Российский научно стоматологический форум. - 2003. М. - С. 35.

- Пермякова Н.Е. Комплексная профилактика вторичных луночных кровотечений после удаления зубов у больных гемофилией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 2005. - 27 с.

- Пермякова Н.Е. Предупреждение вторичного кровотечения после удаления зуба у больных гемофилией // IX Международный конгресс челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. Санкт-Петербург, - 2004. - С. 129-130.

- Пермякова Н.Е. Состояние полости рта у больных гемофилией // Нижегородский медицинский журнал. - 2003. Приложение. Стоматология. - С. 32-33.

- Пермякова Н.Е., Дерябин Е.И., Никитин Е.Н. и др. Длительность скрытого луночкового кровотечения после удаления зубов у больных гемофилией // Сб. науч. трудов 7-ой междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. - СПб., 2002. - С. 115.

- Попов С.А. Особенности санации полости рта у больных гематологическими заболеваниями // Стоматология. - 1999. - N 4. - С. 14-17.

- Протокол ведения больных. Гемофилия: нормативный документ. Утвержден заместителем министра здравоохранения и социального развития РФ В.И. Стародубовым 30.12.2005г./ З.С. Баркаган, А.И. Воробьев, О.П. Плющ, Ю.Н. Андреев, Е.И. Бувеч и др.- М.: Ньюдиамед, 2006.-120с.

- Распопова Е.А. Пути оптимизации восстановительной ортопедической терапии и функциональной реабилитации при снижении трансфузионных нагрузок: дис. ... докт. мед. наук. - М., 1991.-326 с.

- Серебряная Н.Б. Иммунорегуляторные нарушения у больных гемофилией и их связь с HZA - фенотипом и гемотрансфузионной терапией:

автореф. дис. канд. мед. наук. - Ленинград, - 1989. - 18 с.

- Серебряная Н.Б., Егорова Л.В., Назарова Н.С. Иммунологические аспекты нарушений тромбоцитарного звена гемостаза у больных гемофилией // Наследственные и приобретенные тромбоцитопатии. - Л.: 1989. - С. 103-108.

- Соболева О.И. Профилактика основных стоматологических заболеваний и геморрагических осложнений у больных гемофилией // Материалы Всесоюзного совещания. Совершенствование методов диагностики, лечения и диспансеризации больных гемофилией и болезнью Виллебранда: - Барнаул, 1991. - С. 50-52.

- Соболева О.И. Стоматологическая помощь больным наследственными коагулопатиями в амбулаторных условиях гемофильного центра // Гематология и трансфузиология. - 1992. - N 4. - С. 10-13.

- Соболева О.И., Федорова З.Д., Федорова Ю.А. и др. Особенности остановки кровотечений, возникающих у больных врожденными коагулопатиями // Стоматология. - 1989. - N 3. - С. 30-31.

- Ушаков Р.В., Князев С.В., Давиденко Н.Л., Павлов О.А., Гусев-Стренин Н.А., Ушакова Т.В., Саркисян М.С. Оказание стоматологической помощи больным первичными коагулопатиями: Учебное пособие. М.: РМАПО, 2002. -25 с.

- Ушаков Р.В., Давиденко Н.Л., Павлов О.А., Гусев-Стренин Н.А. Проблемы оказания стоматологической помощи больным коагулопатиями.// Тезисы докл. научно-практ. конф.: РМАПО. М., 2001. - С.82-84.

- Ушаков Р.В., Павлов О.А., Саркисян М.С. Подготовка к протезированию несъемными конструкциями больных коагулопатиями.// Новое в стоматологии. 2002. - №1. - С. 12.

- Федоров Д.В. Буевич Е.И. Климова Е.Е. Современные подходы к

лечению гемофилических артропатий Проблемы патологии системы гемостаза. Под ред. В.М.Брюханова, В.В.Федорова, В.Г.Лычева, А.П.Момота, Е.И.Буевича, Барнаул, 2007.- С.240

- Якунина Л.Н. Современные принципы лечения кровотечений при гемофилии у детей // Педиатрия. - 1999. - N 2. - С. 78-81.
- Abdelrazik N., Rashad H., Selim T. et al. Coagulation disorders and inhibitors of coagulation in children from Mansoura, Egypt // Hematology. - 2007. - Vol. 12. - N 4. - P. 309-314.
- Abramowicz S., Staba S.L., Dolwick M.F. et al. Orthognathic surgeru in a patient with haemophilia A: report of a case // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.- 2008. Vol. 105. - N 4. - P. 437-439.
- Azhar S., Yazdanie N., Muhammad N. Periodontal status and IOTN interventions among young hemophiliacs // Haemophilia. 2006. - Vol. 12. -N4.-P. 401-404.
- Bohn R.L., Aledort L.M., Putnam K.G. et al. The economic impact of factor VIII inhibitors in patients with haemophilia // Haemophilia. 2004. -Vol. 10.-N1.-P. 63-68.
- Bulik O., Buliková A., Smejkal P. et al. Preparation of patients with haemostasis disorder for dental surgery // Vnitr Lek.- 2008. Vol. 54. - N 4. -P. 415-420.
- Chorba T.L., Holman R.C., Clarke M.J. et al. Effects of HIV infection on age and cause of death for persons with hemophilia A in the United States // Am J Hematol. - 2001. - Vol. 66. - N 4. - P. 229-240.
- Chuansumrit A. Treatment of haemophilia in the developing countries // Haemophilia. - 2003. - Vol. 9. - N 4. - P. 387-390.
- Coetzee M.J. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control

bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia // *Haemophilia*. 2007. - Vol. 13. - N 4. - P. 443-444.

- Crowcroft N.S., Walsh B., Davison K.L. et al. Guidelines for the control of hepatitis A virus infection // *Commun Dis Public Health*. - 2001. - Vol. 4. - N3. - P. 213-227.

- DiMichele D.M., Mirani G., Wilfredo Canchis P. et al. Transjugular liver biopsy is safe and diagnostic for patients with congenital bleeding disorders and hepatitis C infection // *Haemophilia*. - 2003. - Vol. 9. - N 5. - P. 613-618.

- Frachon X., Pommereuil M., Berthier A.M. et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002) // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. - 2005. - Vol. 99. - N3. - P. 270-275.

- Franco E., Giambi C., Ialacci R. et al. Risk groups for hepatitis A virus infection // *Vaccine*. - 2003. - Vol. 21. - N 19-20. - P. 2224-2233.

- Gazda H., Grabowska A. Topical treatment of oral bleeding in children with clotting disturbances // *Wiad Lek*. - 1993. - Vol. 46. - N 3-4. - P. 111-115.

- Glick M. Systematic approach for treating the medically complex dental patient // *Alpha Omegan*. - 2001. - Vol. 94. - N 2. - P. 40-43.

- Goedert J.J., Hatzakis A., Maloney E.M. et al. Increased liver decompensation risk with atypical hepatitis C virus antibody levels // *J Infect Dis*. - 2000. - Vol. 182. - N 2. - P. 590-594.

- Harrington B. Primary dental care of patients with haemophilia // *Haemophilia*. - 2000. Vol. 6. - P. 7-12.

- Lee C., Dusheiko G. The natural history and antiviral treatment of hepatitis C in haemophilia // *Haemophilia*. 2002. - Vol. 8. - N 3. - P. 322-329.

- Lombardo V.T., Sottilotta G. Recombinant activated factor VII combined with desmopressin in preventing bleeding from dental extraction in a patient with

Glanzmann's thrombasthenia // *Clin Appl Thromb Hemost.* - 2006. - Vol. 12. - N 1. - P. 115-116.

- Martinowitz U., Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with a hemorrhagic diathesis // *Thromb Haemost.* - 1995. Vol. 74. - N 1. - P. 486-492.

- Mauser-Bunschoten E.P., Jansen N.W., Doria A.S. et al. New images in haemophilia. // *Haemophilia.* - 2008. - Vol. 14. - N 3. - P. 147-152.

- Mokhtari H., Roosendaal G., Koole R. et al. Oral surgery in hemophilia patients // *Ned Tijdschr Tandheelkd.* - 2003. - Vol. 110. - N 2. - P. 74-77.

- Morimoto Y., Yoshioka A., Shima M. et al. Intraoral hemostasis using a recombinant activated factor VII preparation in a hemophilia a patient with inhibitor // *J Oral Maxillofac Surg.* - 2003. - Vol. 61. - N 9. - P. 1095-1097.

- Muzyka B.C. Inherited bleeding disorders and dental treatment // *Pract Proced Aesthet Dent.* - 2005. - Vol. 17. - N 7. - P. 489.

- Parry J.A., Khan F.A. Provision of dental care for medically compromised children in the UK by General Dental Practitioners // *Int J Paediatr Dent.* - 2000. - Vol. 10. - N 4. - P. 322-327.

- Piot B., Fiks-Sigaud M., Ferri J. et al. Tooth extraction in hemophiliacs and patients with von Willebrand's disease. Therapeutic proposals apropos of 26 cases // *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* -1994. - Vol. 95. - N 4. - P. 263-267.

- Plynsch O.P., Kudriavseva L.M., Juravleva E.B. Condition of internal jrgans of haemophilia patients // *Abstracts of XXIIIth WFH Haemophilia.* - 1198. - Vol.4. - N3. -P. 173.

- Rosen H., Gornitsky M. Cementable implant-supported prosthesis, serial extraction, and serial implant installation: case report // *Implant Dent.* - 2004. - Vol. 13. - N 4. - P. 322-327.

- Sabin C.A., Emery V., Devereux H.L. et al. Long-term patterns of hepatitis C

virus RNA concentrations in a cohort of HIV seronegative men with bleeding disorders // *J Med Virol.* - 2002. - Vol. 68. - N 1. - P. 68-75.

- Sabin C.A., Griffioen A., Yee T.T. et al. Markers of HIV-1 disease progression in individuals with haemophilia coinfecting with hepatitis C virus: a longitudinal study // *Lancet.* - 2002. - Vol. 360. - N 9345. - P. 1546-1551.

- Wijngaarden S., Kruize A.A. Antibiotic prophylaxis indicated in dental procedures in patients with a joint prosthesis // *Ned Tijdschr Geneesk.* - 2007. - Vol. 14. - P. 151.

- Wilde J., Teixeira P., Bramhall S.R. et al. Liver transplantation in haemophilia // *Br J Haematol.* 2002. - Vol. 117. - N 4. - P. 952-956.

- Williams B J. Modified orthodontic treatment goals in a patient with multiple complicating factors // *Spec Care Dentist.* - 1992. - Vol. 12. - N 6. - P. 251-254.

- Ziv O., Ragni M.V. Bleeding manifestations in males with von Willebrand disease // *Haemophilia.* 2004. - Vol. 10. - N 2. - P. 162-168.

- Zubomir Javorsky, Zaneta Macurova. Osteoporozna alveoldnych vyberkov maxyly a mandibuly // *Progresdent.* - 2004. - Vol. 2. - P. 20-23.

- Zubomir Javorsky, Zaneta Macurova. Preiavy osteoporozy na Kostiach tvaroveno skeletu // *Progresdent.* - 2004. - Vol. 4. - P. 16-19.