

Клинико-диагностическое значение метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров при поражении слизистой полости рта у детей с ревматическими заболеваниями

А. А. Скакодуб¹, О. И. Адмакин¹, Ад. А. Мамедов¹, Н. А. Геппе¹, А. В. Симонова²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

² МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В связи с наличием большого процента (42,6%) вторичной инфекции в полости рта у детей с ревматическими заболеваниями [1, 2], возникшей при длительном применении ударных и поддерживающих доз противовоспалительной терапии, было важным изучение микробиоты [16, 17]. В данной работе впервые применен современный метод оценки микробиоты различных биотопов пораженной слизистой рта у детей с ревматическими заболеваниями – хромато-масс-спектрометрия (ХМСМ), основанный на количественном определении уровня маркеров микроорганизмов: жирных кислот, альдегидов, спиртов [5, 7, 10, 11]. ХМСМ – высокочувствительный метод с широким диагностическим спектром. Изучение широкого спектра микроорганизмов дает новые возможности в диагностике дисбактериозов полости рта и повышении эффективности индивидуального лечения. Цель исследования – улучшения уровня диагностики и лечения заболеваний слизистой полости рта у детей с ревматическими заболеваниями путем использования хромато-масс-спектрометрии микробиоты рта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматические заболевания, стоматиты, хромато-масс-спектрометрия, дети, дисбактериоз полости рта.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and diagnostic value of the method of chromato-mass spectrometry of microbial markers in case of damage to the oral mucosa in children by rheumatic diseases

A. A. Skakodub¹, O. I. Admakin¹, Ad. A. Mamedov¹, N. A. Geppe¹, A. V. Simonova²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia

SUMMARY

Due to the presence of a large percentage of 42.6% secondary oral infection in children with rheumatic diseases [1, 2], which arose during long-term treatment of shock and maintenance doses of anti-inflammatory therapy, it was important to study the microbiota [16, 17]. This paper for the first time applied a modern method for assessing the microbiota of various biotopes of the affected oral mucosa in children with rheumatic diseases – chromatosis-mass-spectrometry (CMSM), based on the quantitative determination of the level of markers of microorganisms: fatty acids, aldehydes, alcohols [5, 7, 10, 11]. CMSM is a highly sensitive method with a wide diagnostic spectrum. The study of a wide range of microorganisms provides new opportunities in the diagnosis of oral dysbacteriosis and increasing the effectiveness of individual treatment. The aim of the study is to improve the level of diagnosis and treatment of oral mucosal diseases in children with rheumatic diseases, through the use of chromato-mass-spectrometry of the oral microbiota.

KEY WORDS: rheumatic diseases, stomatitis, chromato-mass- spectrometry, children, oral dysbacteriosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Инфекционная патология занимает ведущее место в структуре болезней детского возраста, составляя около 70% всех случаев заболеваемости [2, 14, 15]. В связи с наличием большого процента [1], вторичной инфекции в полости рта у детей с ревматическими заболеваниями, возникшей при длительном лечении ударных и поддерживающих доз противовоспалительной терапии, было важным изучение микробиоты рта [16, 17]. Все постоянные микроорганизмы микробиоты можно разделить условно на

две группы: резидентные (индигенные) и факультативные (индивидуальные). Транзиторную группу составляют микроорганизмы, которые не способны к длительному существованию в организме человека и поэтому являются необязательными компонентами микробиоты [4]. Частота их встречаемости и концентрация в биотопе определяется поступлением микробов из внешних источников и состоянием иммунной системы организма человека [9]. Аутохтонные и аллохтонные виды. Среди микробов полости рта встречаются аутохтонные – специфические

для данного биотопа виды, аллохтонные – мигранты из других биотопов хозяина (носоглотки, иногда кишечника), а также из окружающей среды (заносная микробиота). Полость рта, слизистая оболочка и лимфоидный аппарат челюстно-лицевой области играют уникальную роль во взаимодействии организма человека с окружающим его миром микробов. В состав микробиоты полости рта входят бактерии, вирусы, грибы и простейшие [3, 4].

При наличии индивидуального разнообразия в составе микробиоты полости рта выявлено более 200 видов резидентных микроорганизмов, которые встречаются практически у каждого человека. Например, бактерии, колонизирующие поверхность зубов над уровнем десны, такие как *Actinomyces*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Granulicatella*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Streptococcus* и *Veillonella*, а также анаэробные протеолитические бактерии, обитающие ниже уровня десны: *Filifactor*, *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Tannerella* и *Treponema*. Облигатно анаэробные стрептококки: *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguis* и пептострептококки составляют около половины резидентной микрофлоры ротовой полости человека [6, 8, 9]. В полости рта можно выделить несколько биотопов: слизистая полости рта, десневой желобок (карман) с находящейся в нем десневой жидкостью, ротовая жидкость, зубная бляшка, в которых изучают флору, специфичную к определенному стоматологическому заболеванию. Так к пародонтопатогенным видам 1-го порядка относятся: *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Actinomyces israelii*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus micros* и др., а 2-го порядка: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* считают исследователи [12].

Некоторые авторы считают, что возбудители хронического воспалительного процесса в пародонте является *Tanerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, а также индуктор острого агрессивного воспаления *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [5, 13]. А другие утверждают, что при пародонтитах микробный фактор, бывает – основной, к которому относятся микробы: *Tanerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и вспомогательные: *Streptococcus intermedius*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter concisus*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter gracilis*, *Campylobacter rectus*, *Selenomonas sputigena* [6].

При длительном гингивите обнаруживаются грамположительные факультативно-анаэробные палочки *Actinomyces naeslundii*, *A. viscosus*, *A. israelii*, в небольших количествах выделяются пропионибактерии и зубактерии и грамположительные факультативно-анаэробные стрептококки [13].

При пародонтите возрастает количество палочковых форм и спирохет, при этом к цементу адгезированы грамположительные бактерии, а грамотрицательные – в неплотных слоях поддесневой бляшки. Преобладают грамотрицательные анаэробные палочки: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium nucleatum*, иногда наблюдается увеличение актиномицетов [12].

Возбудителями большинства микозов, поражающих слизистую оболочку полости рта, являются дрожжеподоб-

ные грибы рода *Candida*, вызывающие кандидоз. Наиболее патогенным из всех видов грибов рода *Candida* (а их насчитывается около 150) является *C. albicans*.

Анализ литературы показал, что типичными представителями резидентной микрофлоры полости рта являются стрептококки (*S. mutans*, *S. sanguis*, *S. milleri*, *S. mitis*), различные микрококки, стафилококки. Нередко у людей из полости рта выделяют гемофильные палочки, нейсерии, коринебактерии, условно патогенные энтеробактерии. Среди анаэробных грамположительных бактерий в ротовой полости встречаются представители родов *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, грамотрицательных – *Veillonella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, реже встречаются *Selenomonas*, *Wollinella*, *Simonsiella*, *Treponema*, *Capnocytophaga*. Общепризнана роль микробных сообществ в развитии стоматологических заболеваний [3, 4].

Таким образом, у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта происходит нарушение микробиоценоза [4, 8, 9], особенно у детей с ревматической патологией [16, 17]. На фоне роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры до этиологически значимых цифр происходит уменьшение распространенности нормальной. Процесс начинается с незначительных нарушений микрофлоры, затем изменяется иммунный статус, отражаясь на течении основного заболевания, что влечет более серьезные нарушения в микробиоценозе. Дисбаланс микрофлоры и проявления болезни следует рассматривать в единстве, где роль пускового механизма может принадлежать в каждом конкретном случае любому из этих компонентов. Влияние нарушения нормального микробиоценоза на клиническое течение заболеваний слизистой оболочки рта диктует необходимость разработки и внедрения в стоматологическую практику средств и методов, нормализующих биоценоз при хронических заболеваниях слизистой оболочки рта. Успешное устранение дисбиотических нарушений в комплексной терапии заболеваний слизистой оболочки рта может улучшить результаты лечения первичного заболевания [8]. Исследования на сегодняшний день, в основном проводят методами: культуральным, ПЦР, конфокальной и сканирующей микроскопией [6], основной недостаток которых – длительность обработки и получения результатов, по сравнению с хромато-масс-спектрометрией. В отличие от широко применяемых методов диагностики – культуральных, иммуно-серологических, молекулярно-биологических, ХМСМ указывает на целый спектр микробов, которые традиционно не учитываются, в результате чего пациент остается недообследованным со всеми вытекающими последствиями. Уникальной особенностью исследований методом ХМСМ является способность выявлять возбудителей заболеваний, находящихся в «спящем» состоянии, когда микроколонии окутаны защитной полисахаридной капсулой. Данный метод основан на количественном определении маркеров микроорганизмов: жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов непосредственно в клиническом биоматериале. Технология позволяет определять по уровню микробных

маркеров концентрацию 57 микроорганизмов в клиническом материале уже через три часа после его поступления в лабораторию [10, 11].

Материалы и методы исследования

Нами было проведено стоматологическое обследование 316 детей, находившихся на стационарном лечении в Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в возрасте от 1 года до 17 лет. У 78 детей с диагнозами: системные васкулиты (СВ) и болезнь Бехчета (ББ) (n = 15), ювенильный ревматоидный артрит (n = 17), ювенильная склеродермия (n = 16), ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) (n = 11), системная красная волчанка (СКВ) (n = 19) были диагностированы клинически выраженные: стоматиты, гингивиты, хейлиты, глосситы, по клиническим признакам имеющие катаральное, язвенно-некротическое и аутоиммунное воспаление, часто рецидивирующие, приводящее к нарушению нормальной микробиоты полости рта, то есть к дисбактериозу полости рта. Поэтому нами было проведено исследование биоматериала (биотопа) полости рта на наличие микробных маркеров методом хромато-масс-спектрометрии.

В настоящей работе впервые при поражении слизистой полости рта у детей с ревматическими заболеваниями применили современный метод диагностики – хромато-масс-спектрометрию микробных маркеров (ХМСМ). По выявленному содержанию маркеров микроорганизмов, уровню эндотоксинов, плазмалогенов, далее, с помощью математических методов, производится пересчет их уровня на количество микробных клеток на грамм биоматериала. По результатам проведенного исследования выдается заключение в виде таблицы, включающей следующие показатели: общее содержание микроорганизмов, суммарный уровень эндотоксинов, содержание полезного метаболита нормофлоры – плазмалогена, повышение или снижение уровня маркеров микроорганизмов (патогенных, условно-патогенных и нормофлоры) и их концентрация. Проводится сравнение показателя пациента с нормативными значениями (повышение значения более чем в 2 раза считается значимым отклонением от нормы).

Таким образом, с помощью метода хромато-масс-спектрометрии определяется микробный дисбаланс (микробиота) полости рта. Для постановки диагноза – дисбактериоз полости рта нами был разработан способ диагностики (заявка на патент № 2021134878).

Для этого биоматериал в полости рта брался:

1. С поверхности слизистой полости рта (со слизистой мягкого неба и щек);
2. Из десневого желобка (кармана) с находящейся в нем десневой жидкостью, частично с зубной бляшкой;
3. Из ротовой жидкости (слюны).

Забор проводился стерильными одноразовыми зондами, жидкую среду собирали в стерильную пробирку, затем проводили исследование методом хромато-масс-спектрометрии.

У обследованных пациентов определяли следующие показатели:

- суммарное содержание микроорганизмов;
- уровень эндотоксинов, плазмалогена;
- количество (биомаркер) – патогенных, условно-патогенных микроорганизмов (микробы, грибы, вирусы) и нормофлоры.

Значимыми отклонениями показателей считается увеличение или уменьшение уровня биомаркеров более чем в 2 раза во всех биологических средах и на этом основании диагностируется дисбактериоз полости рта.

Результаты исследования

При обследовании 316 детей с ревматическими заболеваниями, у 96,5% (n = 305), выявили заболевания слизистой рта (в анамнезе и по обращаемости). У 78 детей были установлены клинически: хронический рецидивирующий афтозный стоматит 21,96% (n = 17); кандидозный стоматит, глоссит, ангулит, хейлит 35,9%, (n = 28); острый и хронический герпетический стоматит 33,11% (n = 25); язвенно-некротический стоматит (васкулитный некроз, синдром Рейно) 23% (n = 18); «Люпус» стоматиты, хейлиты, палантиты, глосситы 24,5% (n = 19); бактериальный стоматит, ангулит, хейлит (пиодермия, стрептодермия) 16,3% (n = 12); очаговая и системная атрофия, индурация, склероз слизистой рта 20,52% (n = 16). У многих детей выявлялась сочетанная патология слизистой (табл. 1).

Таблица 1
Поражения слизистой рта у детей с ревматическими заболеваниями

Количество детей с заболеваниями слизистой рта (в анамнезе и по обращаемости) (n=78) 100%	Болезнь Бехчета (n=9)	Ювенильный ревматоидный артрит (n=17)	Ювенильная склеродермия (n=16)	Ювенильный дерматомиозит (n=11)	Системная красная волчанка (n=19)	Системные васкулиты (n=6)
Хронический рецидивирующий афтозный стоматит, 21,96% (n=17)	n=9 100%	n=5 29,42%	n=1 7,228%	n=2 17,95%	-	-
Кандидозный стоматит, глоссит, ангулит, хейлит, 35,9%, (n=28)	n=2 22,23%	n=8 47,06%	n=3 18,75%	n=5 45,46%	n=8 42,11%	n=2 33,34%
Острый и хронический герпетический стоматит, 33,11% (n=25)	-	n=10 59%	n=6 38%	n=3 28%	n=5 27%	n=4 67%
Язвенно-некротический стоматит (васкулитный некроз, синдром Рейно), 23% (n=18)	n=1 12%	n=2 12%	n=4 20,4%	n=2 30,76%	n=4 33,33%	n=5 84%
«Люпус» стоматиты, хейлиты, палантиты, глосситы 24,5% (n=19)	-	-	-	-	n=19 100%	-
Бактериальный стоматит, ангулит, хейлит (стрептодермия), 16,3% (n=12)	n=7 78%	-	-	n=1 9,09%	n=2 10,53%	n=2 33,34%
Очаговая и системная атрофия, индурация, склероз слизистой рта, 20,52% (n=16)	-	-	n=16 100%	-	-	-

Такое разнообразие патологии слизистой у детей с ревматическими заболеваниями связано с наличием диагностических признаков основных заболеваний, выраженных васкулитов, аутоиммунного воспаления слизистой рта и присоединением вторичной инфекции, что создает условия для дисбактериоза полости рта. Наличие дисбактериоза осложняет симптоматическое и патогенетическое лечение основных поражений слизистой.

Результаты наличия патогенных микробных маркеров

Анализ результатов исследования состава патогенных микробных маркеров на слизистой мягкого неба и щек методом хромато-масс-спектрометрии у детей с ревматическими заболеваниями (n=78) при воспалительных заболеваниях слизистой (стоматитах)

Таблица 2

№	Род патогенных микроорганизмов	Кол-во исследуемых с данными микроорганизмами (%)	Кол-во выявленных микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г (ср. значение)	Нормальное значение микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г	Среднее значение увеличение выявленных микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г по сравнению с нормой
	Кокки, бациллы				
1	<i>Enterococcus spp.</i>	100%	36,8±0,0571	0	В 36 раз
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	33,3%	11,2±0,085	0	В 11,285 раз
	Анаэробы				
3	<i>Blautia coccoides</i>	85,714%	38,6±0,077	0	В 38,67 раз
4	<i>Clostridium difficile</i>	38,09%	52,8±0,075	0	В 52,8 раз
5	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642			0	
	Актинобактерии				
6	<i>Mycobacterium spp.</i>			0	
7	<i>Streptomyces farmamarensis</i>			0	
	Энтеробактерии				
8	<i>Campylobacter mucosalis</i>			0	
	Грам-отрицательные палочки				
9	<i>Kingella spp.</i>	42,85%	68,2±0,022	0	В 68,2 раза
10	<i>Flavobacterium spp.</i>			0	
11	<i>Porphyromonas spp.</i>			0	
12	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			0	
	Грибы, дрожжи				
	Вирусы				
13	<i>Herpes spp.</i>			0	
14	Цитомегаловирус	80,9%	31,5±0,001	0	В 31,5 раз
	Хламидии				
15	<i>Chlamydia trachomatis</i>			0	

Проанализировав патогенные микробные маркеры на слизистой щек и мягкого неба, из 15 (100%), которые могут присутствовать в полости рта, выявили 6 (40%). Это: *Enterococcus spp.*, выявленный у 100% (72 ребенка) и в среднем их содержание увеличено в 36 раз, *Staphylococcus epidermidis* у 33,3% (46 детей) и увеличено в 11,285 раз; *Blautia coccoides* – у 85,714% в 38,67 раз увеличены; *Clostridium difficile* у 38,09%, в 52,8 раз увеличен; *Kingella spp.* – 85% в 68,2 раза, цитомегаловирус у 80,9% в 31,5 раз (табл. 2, рис. 1).

Проанализировав патогенные микробные маркеры, с десны – из 14 (100%), которые могут присутствовать в полости рта, выявили 9 (64,29%). Это: *Enterococcus spp.*, выявленный у 65,38% детей и в среднем их содержание увеличено в 147 раз, *Staphylococcus epidermidis* у 65,5% (46 детей) и увеличено в 31,285 раз; *Blautia coccoides* – у 57,69% в 1126,67 раз увеличены; *Kingella spp.* – 42,3% в 91,8 раза, *Porphyromonas spp.* – у 38,46%, в 22,1 раз

Проведены исследования состава микробных маркеров на слизистой мягкого неба и щек, десны и слюны методом хромато-масс-спектрометрии у детей с ревматическими заболеваниями для выявления основной оппортунистической флоры, которая создает дисбактериоз полости рта, угнетающий местный иммунитет и утяжеляет течение симптоматических стоматитов, гингивитов.

увеличено, цитомегаловирус у 23,07 % в 31,5 раз. Наличие микробных маркеров *Clostridium difficile*, *Campylobacter mucosalis*, *Herpes spp.* и более в 2 раза увеличены, выявлено только у 15% детей (табл. 3, рис. 1).

Проанализировав присутствие патогенных микробных маркеров в слюне, – из 14 (100%), которые могут присутствовать в полости рта, выявили – 8 (57,15%). Это: *Enterococcus spp.*, выявленный у 96,38% детей и в среднем их содержание увеличено в 50 раз, *Staphylococcus epidermidis* у 48% и увеличено в 14 раз; *Blautia coccoides* – у 64% в 45,8 раз увеличены; *Clostridium difficile* – у 40%, в 80 раз, *Kingella spp.* – 52% в 133,85 раза, *Porphyromonas spp.* – у 64%, в 21 раз увеличено, цитомегаловирус у 36% в 57,6 раз. *Herpes spp.* – у 32% Наличие микробных маркеров *Peptostreptococcus anaerobius* 17642, *Campylobacter mucosalis*, и более в 2 раза увеличены, выявлено только у 10% детей (табл. 4, рис. 1).

Таблица 3

Анализ результатов исследования состава патогенных микробных маркеров с десны методом хромато-масс-спектрометрии у детей с ревматическими заболеваниями (n=78) при воспалительных заболеваниях слизистой (стоматитах)

№	Род патогенных микроорганизмов	Кол-во исследуемых с данными микроорганизмами (%)	Кол-во выявленных микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г (ср. значение)	Нормальное значение микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г	Среднее значение увеличение выявленных микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г по сравнению с нормой
	Кокки, бациллы				
1	<i>Enterococcus</i> spp.	65,38%	147,4±0,042	0	В 147,4 раз
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	65,38%	31,7±0,065	0	В 31,7 раз
	Анаэробы				
3	<i>Blautia coccoides</i>	57,69%	112,65±0,077	0	В 112,65 раз
4	<i>Clostridium difficile</i>	Менее 15%	-	0	-
5	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642			0	
	Актинобактерии				
6	<i>Mycobacterium</i> spp.			0	
	Энтеробактерии				
7	<i>Campylobacter mucosalis</i>	Менее 15%		0	
	Грам-отрицательные палочки				
8	<i>Kingella</i> spp.	42,3%	91,8±0,012	0	В 91,8 раза
9	<i>Flavobacterium</i> spp.			0	
10	<i>Porphyromonas</i> spp.	38,46	22,1±0,011	0	В 22,1 раза
11	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			0	
	Грибы, дрожжи				
	Вирусы				
12	<i>Herpes</i> spp.	Менее 15%		0	
13	Цитомегаловирус	23,07%	11,6±0,001	0	В 11,6 раз
	Хламидии				
14	<i>Chlamydia trachomatis</i>			0	

Таблица 4

Анализ результатов исследования состава патогенных микробных маркеров в слюне методом хромато-масс-спектрометрии у детей с ревматическими заболеваниями (n=78) при воспалительных заболеваниях слизистой (стоматитах)

№	Род патогенных микроорганизмов	Кол-во исследуемых с данными микроорганизмами (%)	Кол-во выявленных микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г (ср. значение)	Нормальное значение микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г	Среднее значение увеличение выявленных микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г по сравнению с нормой
	Кокки, бациллы				
1	<i>Enterococcus</i> spp	96%	50,4±0,058	0	В 50 раз
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	48%	14±0,085	0	В 14,085 раз
	Анаэробы				
3	<i>Blautia coccoides</i>	64%	46,1±0,087	0	В 45,18 раз
4	<i>Clostridium difficile</i>	40%	80,1±0,075	0	В 80,1 раз
5	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	Менее 10%		0	
	Актинобактерии				
6	<i>Mycobacterium</i> spp.			0	
	Энтеробактерии				
7	<i>Campylobacter mucosalis</i>	Менее 10%		0	
	Грам-отрицательные палочки				
8	<i>Kingella</i> spp.	52%	133,5±0,033	0	В 133,5 раза
9	<i>Flavobacterium</i> spp.			0	
10	<i>Porphyromonas</i> spp.	64%	21±0,001	0	В 21 раз
11	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			0	
	Грибы, дрожжи				
	Вирусы				
12	<i>Herpes</i> spp.	32%	29,6±0,025	0	В 29,6 раз
13	Цитомегаловирус	36%	57,6±0,05	0	В 57,6 раз
	Хламидии				
14	<i>Chlamydia trachomatis</i>			0	

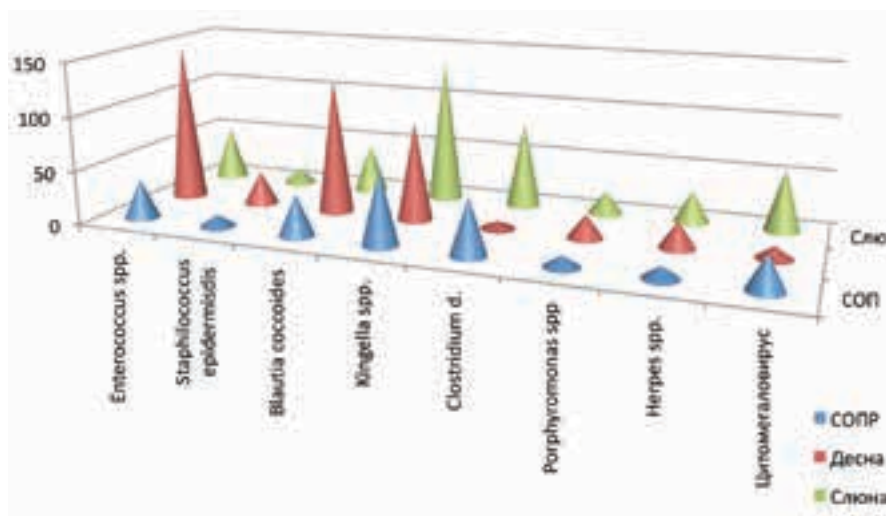


Рисунок 1. Увеличение патогенных микробных маркеров в слюне, на СОПР и на десне у детей с ревматическими заболеваниями (n=78) при воспалительных заболеваниях слизистой (стоматитах)

Обсуждение

У детей с РЗ было выявлено более 6 патогенных микробных маркеров, основные из которых *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus*, *Blautia coccoides*, *Clostridium difficile*, *Kingella spp.*, *Porphyromonas spp.* Увеличение микробных маркеров мы наблюдали в 10–150 раз, что говорит о тяжелом течении патологии полости рта и о местной резистентности и соответствовало клинике. Так увеличение более, чем в 40–150 раз, мы наблюдали у 47 (60,26%) детей с «люпус-стоматитом» (16 детей), с язвенно-некротическими стоматитами (10 детей), с выраженными васкулитами полости рта (9 детей), с тяжелой формой ХРАС (5 детей), осложненного бактериальной (3 детей) и анаэробной флорой (4 детей). Также отмечали, что у этих детей основное заболевание имело острый и подострый характер течения, при котором назначалось базисное лечение в виде ударных доз глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, а также у детей с хроническим течением, с длительностью основного заболевания более 2 лет, сохраняющих базисное лечение в виде поддерживающих доз. Наличие маркеров вирусной инфекции, такой как цитомегаловирус и *Her-*

pes spp., обнаруженных в разных биологических средах полости рта, говорит о выраженном иммунодефицитном состоянии полости рта и организма детей с РЗ.

Результаты наличие условно-патогенных микробных маркеров

При анализе результатов исследования состава условно-патогенных микробных маркеров на слизистой мягкого неба и щек методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии у детей с ревматическими заболеваниями (n = 72) при воспалительных заболеваниях слизистой (стоматитах) нами были выявлены наиболее значимые условно-патогенные микробные маркеры на слизистой щек и мягкого неба. Так из общего числа 25 (100%) условно-патогенных микробных маркеров, было выявлено 6 (24%), количество которых увеличено более в 2 раза *Streptococcus spp.* у 66,7% детей, было увеличено более в 8,6 раз, *Staphylococcus aureus* у 95,23%, более 14,58 раз; *Cl. histolyticum* / *Str. Pneumonia* у 42,85%, в 5,54 раза, *Clostridium propionicum* у 38,09%, в 8,36 раз; *Eggerthella lenta* у 42,85%, в 4,21 раз; *Prevotella spp.* у 76,19%, в 14,9 раз (рис. 2).

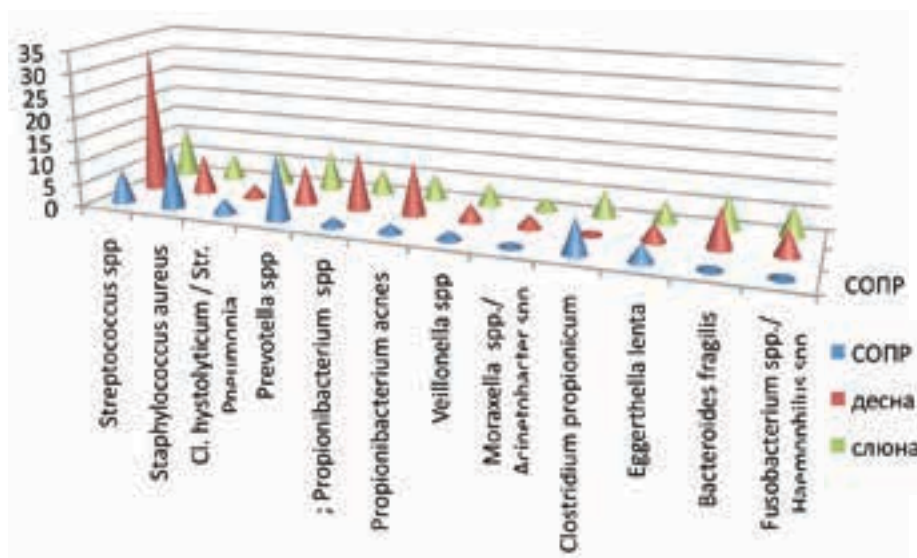


Рисунок 2. Увеличение условно-патогенных микробных маркеров в слюне, на СОПР и на десне у детей с ревматическими заболеваниями (n=78) при воспалительных заболеваниях слизистой (стоматитах)

При анализе результатов исследования состава условно-патогенных микробных маркеров с десны нами были выявлены наиболее значимые условно-патогенные микробные маркеры. Так из общего числа 25 (100%) условно-патогенных микробных маркеров, было выявлено 12 (48%), количество которых увеличено более чем в 2 раза. *Streptococcus spp.* у 53,87% детей, было увеличено более в 33 раза, *Staphylococcus aureus* у 50%, более в 9 раз; *Bacteroides fragilis* – у 53,85% в 8,8 раз; *Cl. histolyticum* / *Str. Pneumonia* у 65,38%, в 3,06 раза, в 8,36 раз; *Eggerthella lenta* у 30,7%, в 3,85 раз; *Fusobacterium spp.* / *Haemophilus spp.* – у 57,69%, в 6,5 раз; *Prevotella spp.* у 96,15%, в 8,9 раз; *Propionibacterium spp.* – у 38,46%, в 13 раз, *Propionibacterium acnes* – у 30,7%, в 12 раз; *Propionibacterium jensenii* – у 23,7%, в 9,8 раз; *Veillonella spp.* – у 30,7%, в 4 раза, *Moraxella spp.* / *Acinetobacter spp.* – у 30,7%, в 2,75 раз (рис. 2).

При анализе результатов исследования состава условно-патогенных микробных маркеров в слюне нами были выявлены наиболее значимые условно-патогенные микробные маркеры. Так из общего числа 25 (100%) условно-патогенных микробных маркеров, было выявлено 15 (60%), количество которых увеличено более в 2 раза. *Streptococcus spp.* у 40% детей, было увеличено более в 12,26 раза, *Staphylococcus aureus* у 84%, , более в 6,1 раз; *Bacteroides fragilis* – у 60% в 8,4 раз; *Cl. histolyticum* / *Str. Pneumonia* у 36%, в 6,62 раза; *Eggerthella lenta* у 40%, в 4,79 раз; *Fusobacterium spp.* / *Haemophilus spp.* – у 64%, в 6,9 раз; *Prevotella spp.* у 84%, в 8,7 раз; *Propionibacterium spp.* – у 36%, в 5,9 раз, *Propionibacterium acnes* – у 48%,

в 5,86 раз; *Propionibacterium jensenii* – у 52%, в 8,29 раз; *Veillonella spp.* – у 24%, в 4,73 раза, *Actinomyces spp.* – у 20%, в 4,9%; *Pseudonocardia spp.* – у 24%, в 24,33 раза; *Moraxella spp.* / *Acinetobacter spp.* – у 30,7%, в 2,75 раз (рис. 2).

Обсуждение результатов

Проведено определение содержания маркеров условно-патогенных микроорганизмов, которые в полости рта в норме встречаются в достаточно большом количестве. У детей с ярко выраженной клинической картиной стоматитов, гингивитов их уровень значительно увеличивается от 2 до 30 раз (рис. 2). Выявлено, что основными микроорганизмами из данной группы являются: *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Cl. histolyticum* / *Str. Pneumonia*; *Eggerthella lenta*; *Fusobacterium spp.* / *Haemophilus spp.*; *Prevotella spp.*; *Propionibacterium spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Veillonella spp.*, *Actinomyces spp.*, *Pseudonocardia spp.*; *Moraxella spp.* / *Acinetobacter spp.*, *Nocardia spp.* и. т. д.

Повышенное содержание грамотрицательных бактерий условно-патогенной флоры (*Alcaligenes spp.*, *Moraxella spp.* / *Acinetobacter spp.* и др.) говорит о том, что дети с РЗ находятся в группе повышенного риска развития осложненного течения уже имеющихся инфекционно-воспалительных процессов.

Такое увеличение патогенной и условно-патогенной флоры, возможно, и приводит к снижению нормофлоры более чем в 2–10 раз и формированию стойких дисбактериозов полости рта.

Результаты исследования микробных маркеров нормофлоры

Таблица 5
Анализ результатов исследования состава среднего значения нормофлоры микробных маркеров методом хромато-масс-спектрометрии у детей с ревматическими заболеваниями (n = 72) при воспалительных заболеваниях слизистой (стоматитах)

№	Род микроорганизмов	Кол-во исследуемых с данными микроорганизмами (%)	Кол-во выявленных микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г (ср. значение)	Нормальное значение микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г	Среднее значение увеличение выявленных микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г по сравнению с нормой
5	Кокки, бациллы <i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	38,09%	528,8±0,075	114	В 4,63
	Анаэробы				
	<i>Bifidobacterium spp.</i>	52,38%	358,6±0,035	225	В 15,93 раз
	<i>Eubacterium spp.</i>	38,09%	785,2±0,055	565	В 1,38 раза
20	<i>Lactobacillus spp.</i>	42,85%	1309, 1±0,001	659	В 1,98 раз
21	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623				
26	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>				
28	<i>Ruminococcus spp.</i>				
	Актинобактерии				
31	<i>Actinomyces viscosus</i>	33,3%	322,8±0,05	113	В 2,85 раз
37	<i>Rhodococcus spp.</i>				
38	<i>Streptomyces spp.</i>				
	Энтеробактерии				
	Грам-отрицательные палочки				
	Грибы, дрожжи				
50	<i>Aspergillus spp.</i>	76,19%	1210±0,001	110	В 11 раз
51	<i>Candida spp.</i>			520	
52	Микр грибы, кампестерол			115	
	Микр грибы, ситостерол	38,09%	1318,6±0,035	384	В 3,4 раза
	Вирусы				
	Хламидии				

У 23% детей *Bifidobacterium spp.* были снижены в 3–4 раза, (выраженные васкулиты и ксеростомия, а так же наличие атрофических состояний слизистой), у 30,77% детей увеличены в 2–5 раз (у детей с острым и подострым течением основного заболевания, при ударных дозах базис-

ного лечения). *Lactobacillus spp.* увеличение в 2–4 раза у детей с выраженными и тяжелыми стоматитами и снижен у детей при отмене базисного лечения и выраженной атрофии слизистой, то есть при наличии выраженной ксеростомии полости рта и у детей с ЮСД (табл. 5).

Результаты данных о средней сумме микробных маркеров, эндотоксинов, плазмалогенов

Таблица 6
Анализ результатов полученных данных о средней сумме микробных маркеров, эндотоксинов, плазмалогенов на слизистой мягкого неба и щек методом хромато-масс-спектрометрии у детей с ревматическими заболеваниями (n=78) при воспалительных заболеваниях слизистой (стоматитах)

	Кол-во исследуемых с данными микроорганизмами (%)	Кол-во выявленных микроорганизмов в 10 кл/г (ср. значение)	Нормальное значение микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г	Среднее значение увеличение выявленных микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г по сравнению с нормой
Сумма	100%	11084,9±0,047	7337	В 1,5 раза
Плазмалоген (по16а)	100%	11,1±0,096	50 мкг/мл	Снижен в 4,5 раза
Эндотоксин (сумма)	100%	1,7±0,004	0,50 наномоль/мл	В 3,4 раза

Таблица 7
Анализ результатов полученных данных о средней сумме микробных маркеров, эндотоксинов, плазмалогенов на десне методом хромато-масс-спектрометрии у детей с ревматическими заболеваниями (n=78) при воспалительных заболеваниях слизистой (стоматитах)

	Кол-во исследуемых с данными микроорганизмами (%)	Кол-во выявленных микроорганизмов в 10 кл/г (ср. значение)	Нормальное значение микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г	Среднее значение увеличение выявленных микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г по сравнению с нормой
Сумма	100%	11180,9±0,047	6317	В 1,76 раза
Плазмалоген (по16а)	100%	10,1±0,021	50 мкг/мл	Снижен в 4,89 раза
Эндотоксин (сумма)	100%	3±0,067	0,50 наномоль/мл	В 6,13 раза

Таблица 8
Анализ результатов полученных данных о средней сумме микробных маркеров, эндотоксинов, плазмалогенов в слюне методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии у детей с ревматическими заболеваниями (n=78) при воспалительных заболеваниях слизистой (стоматитах)

	Кол-во исследуемых с данными микроорганизмами (%)	Кол-во выявленных микроорганизмов в 10 кл/г (ср. значение)	Нормальное значение микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г	Среднее значение увеличение выявленных микроорганизмов в 10 ⁵ кл/г по сравнению с нормой
Сумма	100%	7944,9±0,099	7337	В 1,08 раза
Плазмалоген (по16а)	100%	6,5±0,096	50 мкг/мл	Снижен в 7,57 раза
Эндотоксин (сумма)	100%	3,5±0,005	0,50 наномоль/мл	В 7,107 раза

Обсуждение результатов

Суммарный показатель микробных маркеров (среднее значения) был увеличен в 1,5–2 раза, во всех местах забора биоматериала в полости рта, это говорит о наличии дисбактериоза полости рта. Так же наблюдается увеличение эндотоксинов от 3,4 до 7,1 в раз (наиболее выраженное увеличение в слюне) и снижение плазмалогена от 4,5 до 7,5 в раз (наиболее выраженное снижение в слюне), такое состояние приводит к выраженному угнетению нормфлоры (У 23% детей *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* были снижены 3–4 раза) и увеличения патогенных (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus*, *Blautia coccoides*, *Clostridium difficile*, *Kingella spp.*, *Porphyromonas spp.*) и условно-патогенных (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Cl. hystolyticum* / *Str. Pneumonia Fusobacterium spp.* / *Haemophilus spp.*, *Prevotella spp.*, *Propionibacterium spp.* – *Propionibacterium acnes*) микробных маркеров (табл. 6, 7, 8).

Выводы

При использовании метода диагностики дисбактериоза ротовой полости хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров, биоматериал обязательно должен браться в трех

значимых биосредах: с поверхности слизистой полости рта (со слизистой мягкого неба и щек); из десневого желобка (кармана) с находящейся в нем десневой жидкостью, частично с зубной бляшкой и из ротовой жидкости (слюны).

Нами было установлено, что увеличение значимых патогенных (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus*, *Blautia coccoides*, *Clostridium difficile*, *Kingella spp.*, *Porphyromonas spp.*) и условно-патогенных (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Cl. hystolyticum* / *Str. Pneumonia Fusobacterium spp.* / *Haemophilus spp.*, *Prevotella spp.*, *Propionibacterium spp.* – *Propionibacterium acnes*) микробных маркеров в различных биосредах полости рта, которые способствуют выработке эндотоксинов, превышающих в 6–7 раз норму и угнетающих нормофлору (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*) и снижающих плазмалоген в 4–5 раз и увеличение суммарного показателя микробных маркеров (среднее значения) в 1,5–2 раза, не зависимо от места забора биоматериала в полости рта, формирует стойкий дисбактериоз полости рта у детей с ревматическими заболеваниями. Такие дисбактериозы полости рта у детей с ревматической патологией утяжеляют течение симптоматических стоматитов, способствуют рецидивам и требуют коррекции нормофлоры. В качестве

антагонистического действия на патогенные и превышающие норму условно-патогенные микроорганизмы рекомендовали применение пробиотических препаратов (содержащих лактобактерии разных штаммов), которые оказывали и выраженный иммунокорректирующий эффект.

Список литературы / References

1. Дронов И.А. Инфекционные осложнения при системных заболеваниях соединительной ткани у детей и пути оптимизации противомикробной терапии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. Москва, 2005; 150–151.
2. Дронов И.А. Infectious complications in systemic connective tissue diseases in children and ways to optimize anti-infective therapy. Dissertation for the degree of Ph.D. Moscow, 2005; 150–151. (In Russ.)
3. Чебуркин А.А., Мазанкова Л.Н. О VII Всероссийской НПК «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». Детские инфекции. 2014; 3: 5–8. Cheburkin A.A., Mazankova L.N. O VII All-Russian NPK «Infectious aspects of somatic pathology in children». Childhood infections. 2014; 3: 5–8. (In Russ.)
4. Жворонкова М.Д., Суборова Т.Н., Орехова Л.Ю., Кучумова Е.Д., Платонова А.Г. Перспектива использования метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров в стоматологии. Обзор литературы. Стоматология детского возраста и профилактика. 2019; 19(4):64–71. Zhavoronkova M. D., Suborova T. N., Orekhova L. Yu., Kuchumova E. D., Platonova A. G. Perspective of using the method of chromat-mass spectrometry of microbial markers in dentistry. Literature review. Pediatric Dentistry and Prevention. 2019; 19(4):64–71. (In Russ.)
5. Микробиология, вирусология, иммунология / под ред. Царева В. Н. Москва: Изд-во «Практическая медицина», «ГЕОТАР-Медиа». 2010:581. Microbiology, Virology, Immunology / Ed. Tsareva V.N. Moscow: Publishing House «Practical Medicine», «GEOTAR-Media». 2010: 581. (In Russ.)
6. Струкова Е. Г. Количественное определение микробных сообществ полости рта с использованием хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров: Дис. ... канд. хим. наук. Красноярск. 2010:166. Strukova E. G. Quantitative determination of microbial communities of the oral cavity using chromatography mass spectrometry of microbial markers: Dis. ... cand. Chem. sciences. Krasnoyarsk 2010: 166. (In Russ.)
7. Балмасова И.П., Шестакова И.В., Юшчук Н.Д. Современные методы лабораторной диагностики и биомаркеры инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта на примере хронического пародонтита. Российская Стоматология. 2013. 2. Balmasova I.P., Shestakova I.V., Yushchuk N.D. Modern methods of laboratory diagnostics and biomarkers of infectious and inflammatory diseases of the oral cavity on the example of chronic periodontitis. Russian Stomatology. 2013. 2. (In Russ.)
8. Платонова А.Г., Осипов Г.А., Бойко Н.Б., Кириллова Н.В., Родионов Г.Г. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микробных жирных кислот в биологических жидкостях человека и их клиническая значимость. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (12): 46–55. Platonova A.G., Osipov G.A., Boyko N.B., Kirillova N.V., Rodionov G.G. Chromato-mass spectrometric study of microbial fatty acids in human biological fluids and their clinical significance. Clinical laboratory diagnostics. 2015; 60 (12): 46–55. (In Russ.)
9. Бондаренко О.В., Токмакова С.И., Шестун К.Б., Киселева К.А. Состояние микробиоценоза у пациентов при различных заболеваниях слизистой оболочки рта. Проблемы стоматологии / Actual problems of stomatology 2014. № 5; 12–14.

10. Bondarenko O.V., Tokmakova S.I., Shestun K.B., Kiseleva K.A. The state of microbiocenosis in patients with various diseases of the oral mucosa. Problems of Dentistry / Actual problems of stomatology 2014. № 5; 12–14. (In Russ.)
9. Хавкин А.И., Ипполитов Ю.А., Аleshina О.Е., Комарова О.Н. Микробиота и болезни полости рта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 118(6): 78–82. Khavkin A.I., Ippolitov Yu.A., Aleshina O.E., Komarova O.N. Microbiota and oral cavity diseases. Experimental and clinical gastroenterology. 2015; 118(6): 78–82. (In Russ.)
10. Осипов Г.А., Федосова Н.Ф., Лядов К.В. Количественный in situ микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии – масс-спектрометрии // Здравоохранение и медицинские технологии. 2007. № 5, с. 20–23. 8. Osipov G. A., Fedosova N. F., Lyadov K. V. Quantitative in situ microbiological analysis of lipid markers in biological fluids using the method of gas chromatography – mass spectrometry // Healthcare and medical technologies. 2007. No 5, pp. 20–23. 8. (In Russ.)
11. Осипов Г.А., Родионов Г.Г. Применение метода масс-спектрометрии микробных маркеров в клинической практике. Лабораторная диагностика. Спецвыпуск ЛАБОРАТОРИЯ № 2; 2013: 68–73. Osipov G.A., Rodionov G.G. Application of the method of mass spectrometry of microbial markers in clinical practice. Laboratory diagnostics. Special issue LABORATORY No 2; 2013: 68–73. (In Russ.)
12. Воклова М.Н., Конопелько Е.А. Анализ микробного состава поддесневой налета у пациентов с хроническим периодонтитом. Вестник ВСМУ, 2012, ТОМ 11, №1; 138–143. URL: Volkova M.N., Konopelko E.A. Analysis of the microbial composition of subgingival plaque in patients with chronic periodontitis. Vestnik VSMU, 2012, VOLUME 11, No 1; 138–143. (In Belorussia).
13. Аверьянов С.В., Гараев К.А. Состояние микрофлоры пародонтальных пространств у детей с различным пародонтологическим статусом. Стоматология детского возраста и профилактика. 2018; 18(4): 4–7. Averyanov S.V., Garaev K.L. The state of the microflora of the periodontal spaces in children with different periodontal status. Pediatric dentistry and dental prophylaxis. 2018; 18(4): 4–10. (In Russ.)
14. Иванюшко Т.П., Симонова А.В., Поляков К.А., Кунижева М.А. Клинико-диагностическое значение хромато-масс-спектрометрии при медикаментозном остеонекрозе челюстей. Стоматология. 2019; 98(3): 42–45. Ivaniushko T.P., Simonova A.V., Poliakov K.A., Kunizheva M.A. Stomatologiya. 2019; 98(3): 42–45. (In Russ.)
15. Снимщикова И.А., Агафонов Б.В., Симонова А.В., Пчелякова В.В., Гострый А.В. Клинико-диагностическое значение метода масс-спектрометрии микробных маркеров при рецидивирующем течении хронического фарингита. Лечащий Врач. 2018; 7(7): 58. Snimshikova I.A., Agafonov B.V., Simonova A.V., Pchelyakova V.V., Gostroy A.V. Clinical-diagnostic value of the method of microbial markers mass spectrometry in patients with recurrent chronic pharyngitis. Lechaschi Vrach. 2018; 7(7): 58. (In Russ.)
16. Скакодуб А.А., Геппе Н.А., Адмакин О.И., Мамедов А.А., Шпитонкова О.В. Анализ этиопатогенетических и клинических особенностей течения рецидивирующего афтозного стоматита у детей с ревматическими заболеваниями. Российский Вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (4): 76–82. Skakodub A.A., Geppe N.A., Admakin O.I., Mamedov A.A., Shpitonkova O.V. Analysis of etiopathogenetic and clinical features for chronic recurrent aphthous stomatitis in children with rheumatic diseases. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64(4): 76–82 (in Russ.).
17. Drago Lorenzo, Zuccotti GianVincenzo, Romanò Carlo Luca, Goswami Karan, Villafane Jorge, Mattina Roberto, Parvizi Javad. Oral-Gut Microbiota and Arthritis: Is There an Evidence-Based Axis? J. Clin. Med. 2019, 8(10), 1753.

Статья поступила / Received 09.12.21

Получена после рецензирования / Revised 13.12.21

Принята в печать / Accepted 14.12.21

Информация об авторах

Скакодуб Алла Анатольевна¹, к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0735-0583>. E-mail: skalla71@mail.ru

Адмакин Олег Иванович¹, д.м.н., проф., зав. кафедрой профилактики и ком-мунальной стоматологии
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-2961>. E-mail: admakin1966@mail.ru

Мамедов Адиль Аскерович¹, д.м.н., проф., зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-0991>. E-mail: mmachildstom@mail.ru

Геппе Наталья Анатольевна¹, д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru

Симонова Альбина Валерьевна², д.м.н., профессор кафедры общей врачеб-ной практики (семейной медицины). E-mail: medlabnews@mail.ru

¹ ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского

Контактная информация:

Скакодуб Алла Анатольевна. E-mail: skalla71@mail.ru

Author information

Skakodub Alla A.¹, PhD, assistant professor of dentistry in the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0735-0583>. E-mail: skalla71@mail.ru

Admakin Oleg I.¹, MD, Head of the Department of Prevention and Public Dental Health
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-2961>. E-mail: admakin1966@mail.ru

Mamedov Adil A.¹, MD, Head of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-0991>. E-mail: mmachildstom@mail.ru

Admakin Oleg I.¹, MD, Head of the Department of Prevention and Public Dental Health
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-2961>. E-mail: admakin1966@mail.ru

Geppe Natalia A.¹, MD, Head of the Department of Childhood diseases
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru

Simonova Albina V.², MD, professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) E-mail: medlabnews@mail.ru

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky

Contact information

Skakodub Alla A. E-mail: skalla71@mail.ru

For citation: Skakodub A.A., Admakin O.I., Mamedov A.A., Geppe N.A., Simonova A.V. Clinical and diagnostic value of the method of chromat-mass spectrometry of microbial markers in case of damage to the oral mucosa in children by rheumatic diseases. Medical alphabet. 2021; (38):53–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-38-49-57>.