

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Исанина Светлана Олеговна

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА ПРЕПАРАТАМИ
НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Специальность 14.01.14 - Стоматология

Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
д.м.н., доцент Косюга С.Ю.

Нижний Новгород

2020

СОДЕРЖАНИЕ	
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Определение, эпидемиология рецидивирующего афтозного стоматита	16
1.2. Этиология и патогенез рецидивирующего афтозного стоматита	17
1.3. Клинические проявления и классификация рецидивирующего афтозного стоматита	24
1.4. Методы лечения рецидивирующего афтозного стоматита	26
1.4.1. Традиционная схема лечения	27
1.4.2. Современные методы лечения рецидивирующего афтозного стоматита	29
1.5. Использование гиалуроновой кислоты при лечении заболеваний слизистой оболочки рта	31
1.5.1. Особенности синтеза, деградации и химического строения гиалуроновой кислоты	31
1.5.2. Клинические исследования препаратов, основанных на гиалуроновой кислоте, применяемых в стоматологии	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Клиническая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании	39
2.1.1. Оценка стоматологического статуса пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом	43
2.1.2. Клиническая оценка проявлений рецидивирующего афтозного стоматита	46
2.2. Лекарственные средства, используемые в исследовании	47
2.3. Лабораторные методы исследования гиалуроновой кислоты	52
2.3.1. Приборы и реактивы	52
2.3.2. Определение вязкости растворов гиалуроновой кислоты	53
2.3.3. Спектрофотометрический анализ гиалуроновой кислоты	54
2.4. Дополнительные методы обследования	56

2.4.1. Лабораторные иммунологические методы исследования	56
2.4.2. Лабораторные биохимические методы исследования	63
2.4.2.1. Анализ свободно-радикального окисления и активности антиоксидантной системы в ротовой жидкости биохемилюминесцентным методом	63
2.4.2.2. Исследование состояния перекисного окисления липидов в ротовой жидкости с использованием спектрофотометра	64
2.5. Фотодокументирование	65
2.6. Статистические методы исследования	65
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	68
3.1. Результаты лабораторных исследований гиалуроновой кислоты	68
3.1.1. Анализ вискозиметрических исследований	68
3.1.2. Количественное определение гиалуроновой кислоты в БАД	68
3.2. Патогенетическое обоснование включения гиалуроновой кислоты в состав комплексного лечения рецидивирующего афтозного стоматита	70
3.3. Обоснование и оптимизация дифференцированного подхода к назначению препаратов гиалуроновой кислоты в составе комплексного лечения рецидивирующего афтозного стоматита	75
3.4. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом	с 76
3.4.1. Оценка стоматологического статуса пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом в динамике	с 77
3.4.2. Клиническая характеристика пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом	79
3.4.3. Клиническая оценка эффективности лечения рецидивирующего афтозного стоматита у пациентов с хроническим гастродуоденитом	91
3.5. Результаты дополнительных методов обследования пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне хронического гастродуоденита	с 97
3.5.1. Оценка динамики показателей цитокинового профиля ротовой жидкости пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом	98

3.5.2. Оценка динамики показателей биохемилюминесценции ротовой жидкости пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом	101
3.5.3. Оценка динамики показателей перекисного окисления липидов ротовой жидкости пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом	104
3.6. Статистический анализ полученных результатов исследования	108
3.6.1. Анализ данных для числовых признаков пациентов всех групп по данным иммунологических исследований. Объединенные показатели описательной статистики	108
3.6.2. Графический анализ распределений пациентов всех групп по данным иммунологических исследований	110
3.6.3. Сравнение результатов комплексного лечения среди групп пациентов по данным иммунологического исследования статистическими методами	113
3.6.4. Анализ данных для числовых признаков пациентов всех групп по данным биохимических исследований. Объединенные показатели описательной статистики	119
3.6.5. Графический анализ распределений пациентов всех групп по данным биохимических исследований	123
3.6.6. Сравнение результатов комплексного лечения среди групп пациентов по данным биохимических исследований статистическими методами	125
3.7. Определение эффективности проведенного комплексного лечения пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом	132
3.8. Клинический случай лечения пациента с рецидивирующим афтозным стоматитом	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	140
ВЫВОДЫ	157
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	159
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	161
ПРИЛОЖЕНИЯ	189

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

IL-2 - интерлейкин-2

IL-10 - интерлейкин-10

TNF- α - фактор некроза опухоли- α

АФК - активные формы кислорода

ГК - гиалуроновая кислота

ДК - диеновые конъюгаты

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ОШ - основания Шиффа

ПОЛ - перекисное окисление липидов

РАС - рецидивирующий афтозный стоматит

СОР – слизистая оболочка рта

СРО - свободнорадикальное окисление

ТК – триеновые конъюгаты

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Достоверно известно, что заболевания слизистой оболочки рта (СОР) широко распространены, превосходят любой другой орган или ткань организма по своему разнообразию и количеству, а их своевременное выявление - актуальная и сложная проблема современной стоматологии (Бондаренко О.В., Токмакова С.И. с соавт., 2017; Ярцева А.В. с соавт., 2017).

По данным ряда исследований, распространенность заболеваний СОР среди лиц молодого возраста (от 21 до 34 лет) составляет от 16,6% до 29,2% (Мамедов Р.М., Ализаде А.Р., Ибрагимова Л.К., Гамзаев Б.М., 2013; Гажва С.И., Степанян Т.Б., Горячева Т.П., 2014), при этом доля рецидивирующего афтозного стоматита (РАС) в структуре заболеваемости СОР составляет от 4,68% до 9,3% (Гажва С.И., Котунова Н.А., 2017, Hegde S., 2018). Однако, за последние несколько лет на территории России не проводились исследования с целью выявления распространенности заболеваний СОР у подростков, несмотря на значительную распространенность данной группы патологии среди лиц близкой возрастной категории.

Распространенность заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта в подростковом возрасте велика и составляет, по данным ряда авторов, от 60% до 70% среди гастроэнтерологической патологии, в том числе большая часть приходится на долю хронического гастродуоденита: от 65% до 80% случаев, при этом инфицированность *Helicobacter pylori* составляет от 80% до 83% больных подростков (Зрячкин Н.И., Чеботарева Г.И., Бучкова Т.Н., 2015; Тимофеева Н.В., Боровинский Д.А., Болотнова Т.В., 2018).

Важно отметить, что проведенные исследования предполагают, что в сочетании с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта частота встречаемости рецидивирующего афтозного стоматита увеличивается до 11,6% и в некоторых случаях может достигать до 40-50% случаев (Старикова И.В., 2018; Lankarani, K.B., 2013).

В развитии рецидивирующего афтозного стоматита играет роль большое количество этиологических факторов. Среди них наиболее популярными являются: вирусная теория (Анохин В.А., Фаткуллина Г.Р., 2012; Силантьева Е.Н., Березина Н.В., Кривонос С.М., 2013); теория сенсibilизации организма (Жулев Е.Н., Успенская О.А., 2017); иммунная теория (Абашидзе Н.О., Хардзейшвили О.М., 2010; Булкина Н.В., Токмакова Е.В., 2012; Силантьева Е.Н., 2013; Волков Е.А., Бутова В.Г., 2014; Ярцева А.В., 2017); микроциркуляторная теория (Болатова Л.Х., 2010); теория провоцирующих факторов - в ходе многочисленных исследований было установлено, что практически у всех пациентов, страдающих рецидивирующим афтозным стоматитом, имеется общесоматическая патология (Гажва С.И., Шкаредная О.В., 2013; Волков Е.А. Бутова В.Г., 2014; Успенская О.А., 2015). Наиболее часто рецидивирующий афтозный стоматит, по данным ряда авторов, встречается при патологии желудочно-кишечного тракта (Косюга С.Ю., Кленина В.Ю., 2014).

При длительно текущей патологии желудочно-кишечного тракта, как правило, развиваются эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и тонкой кишки, что сочетается с появлением афт на слизистой оболочке рта (Горбачева И.А., Кирсанов А.И., 2014; Кабирова М.Ф., 2018). При наличии данных поражений целесообразно использовать естественные для человеческого организма биологические составляющие, одной из которых является гиалуроновая кислота, синтезируемая в организме человека и не являющаяся для него аллергеном.

Гиалуроновая кислота обладает широчайшим спектром положительных свойств и обеспечивает различные метаболические процессы: повышенная гидрофильность (Фазылова Ю.В., Рувинская Г.Р., 2011); стабильное клеточное дыхание (Casale M., 2016); увлажнение раневой поверхности, репаративная регенерация тканей (Fujioka-Kobayashi M., 2017); клеточная дифференцировка (Chrepa V., Austah O., 2017); морфогенез, ангиогенез (Sen X., Liu Y., 2018); бактериостатическое действие (Ушаков Р.В., Царев

В.Н., 2017); модерация процесса воспаления (Чайковская Е.А., Парсагашвили Е.З., 2011).

Гиалуроновая кислота обладает значительным противовоспалительным эффектом: снижает скорость движения лейкоцитов, уменьшает коэффициент адгезии нейтрофилов к стенке сосуда, блокирует синтез и секрецию медиаторов воспаления, в том числе гистамина, не нарушает физиологического синтеза простагландинов (Johnson P., 2009).

Таким образом, крайне важным в лечении рецидивирующего афтозного стоматита у лиц с поражениями желудочно-кишечного тракта является комплексный подход, который заключается в применении гиалуроновой кислоты для местной терапии одновременно с ее использованием в дополнение к традиционной схеме системной медикаментозной терапии (Casale M., Moffa A., 2017).

Все перечисленное выше определяет несомненную актуальность диссертационного исследования.

Степень разработанности темы. По данным ряда авторов (Зрячкин Н.И., Чеботарева Г.И., Бучкова Т.Н., 2015; Спивак Е.М., Левит Р.М., Аккуратова И.С., Надёжин А.С., 2016) высокая распространенность патологии верхних отделов пищеварительной системы у подростков связана с малой специфичностью, а нередко и полным отсутствием симптоматики возникновения и развития заболевания, особенностями гормонального статуса данной группы пациентов, пищевого поведения, низкой частоте обращаемости за помощью, а также слабой комплаентности лечения, что приводит к значительной частоте хронизации воспалительного процесса и возникающими в связи с этим значительными трудностями в лечении и профилактике обострений данной группы патологии.

Филогенетическое единство пищеварительного тракта позволяет предполагать, что эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки рта являются отражением воспалительных изменений нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта, в частности, манифестация рецидивирующего

афтозного стоматита может являться одним из первых симптомов обострения хронического гастродуоденита (Осипова Ю.Л., Булкина Н.В., 2015; Кабирова М.Ф., Каримова С.Р., 2018).

Несмотря на значительную распространенность практического применения гиалуроновой кислоты в медицине в целом и в стоматологии в частности (Болатова Л.Х., 2010; Митронин А., 2011; Рахматуллин Р., 2011; Сигаева Н.Н., 2012; Белоклицкая Г.Ф., 2013; Соколова И.И., 2015; Усманова И.Н., 2015) данное лекарственное средство до сегодняшнего дня не применялось в качестве комплексного компонента терапии рецидивирующего афтозного стоматита.

Вышеперечисленные данные обуславливают необходимость глубокого изучения проблемы развития рецидивирующего афтозного стоматита на фоне имеющейся гастродуоденальной патологии, в частности, хронического гастродуоденита среди пациентов в возрасте от 11 до 17 лет, поиска и разработки оптимальной схемы лечения патологии СОР на основе препаратов естественного для организма человека происхождения с целью уменьшения медикаментозной нагрузки на организм пациента, снижения рисков развития побочных эффектов, уменьшения стоимости терапии, повышения комплаентности лечения, удлинения фазы ремиссии.

В результате была сформулирована **цель исследования**: обосновать целесообразность применения и оценить эффективность комплексного лечения рецидивирующего афтозного стоматита с использованием препаратов на основе гиалуроновой кислоты у пациентов с хроническим гастродуоденитом.

Задачи исследования.

1. Изучить распространенность и интенсивность кариеса зубов и его осложнений, заболеваний пародонта у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом, имеющих хронический гастродуоденит.

2. Выявить особенности клинических проявлений, течения рецидивирующего афтозного стоматита у пациентов с хроническим

гастродуоденитом в сравнительном аспекте с пациентами без хронического гастродуоденита.

3. Исследовать динамику иммунологических показателей ротовой жидкости у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне хронического гастродуоденита при лечении препаратами на основе гиалуроновой кислоты.

4. Проанализировать динамику показателей свободно-радикального окисления и конечных продуктов перекисного окисления липидов ротовой жидкости у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом при лечении препаратами на основе гиалуроновой кислоты.

5. Обосновать патогенетическую направленность использования препаратов гиалуроновой кислоты, разработать методики применения и аргументировать дифференцированный подход к назначению терапевтических схем и лечения с использованием препаратов гиалуроновой кислоты у пациентов с различной степенью тяжести рецидивирующего афтозного стоматита.

6. Представить интегральную критериальную оценку эффективности разработанных схем лечения рецидивирующего афтозного стоматита с использованием препаратов на основе гиалуроновой кислоты в непосредственные, ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Научная новизна исследования.

Впервые выявлены клинические особенности течения рецидивирующего афтозного стоматита у пациентов с хроническим гастродуоденитом в сравнительном аспекте с пациентами, имеющими рецидивирующий афтозный стоматит без отягощенного соматического анамнеза.

Впервые разработаны оригинальные методики местного применения гелевого препарата на основе гиалуроновой кислоты и их системного использования в составе биологически-активной добавки при лечении

пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом, имеющих хронический гастродуоденит.

Впервые обоснованы показания и разработана программа ЭВМ для оптимизации выбора методов лечения препаратами гиалуроновой кислоты в зависимости от клинических вариантов течения рецидивирующего афтозного стоматита.

Впервые сформированы и предложены интегральные критерии оценки эффективности лечения рецидивирующего афтозного стоматита у пациентов с хроническим гастродуоденитом, позволяющие оценить успешность лечения по клиническим, иммунологическим, биохимическим параметрам.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании проведенного клинического стоматологического анализа выявлена высокая распространенность и интенсивность кариеса у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом, имеющих отягощенный гастроэнтерологический анамнез, низкий уровень гигиены полости рта и связанный с ним хронический генерализованный катаральный гингивит легкой степени тяжести у 100% пациентов, принявших участие в исследовании.

При анализе данных биохимического исследования ротовой жидкости у пациентов с РАС и хроническим гастродуоденитом установлены повышенные показатели оксидативного стресса, в том числе снижение антиоксидантной активности ротовой жидкости, избыточное накопление конечных продуктов перекисного окисления липидов.

При анализе данных иммунологического исследования ротовой жидкости у пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита выявлен дисбаланс механизма цитокинов, а именно повышенные показатели активности провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-2), супрессия пула противовоспалительных цитокинов, в частности, IL-10, развитие иммунологической клеточной реакции преимущественно по Th1-типу.

На основании проведенных клинических, иммунологических, биохимических исследований, нами была разработана и предложена схема лечения РАС с использованием гиалуроновой кислоты в качестве аппликаций геля для местного симптоматического лечения и приема капсул с гиалуроновой кислотой для системной медикаментозной терапии. Данная схема позволяет оказывать местное и общее воздействие на процессы эпителизации афтозных элементов на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, ускоряя заживление, снижая болевую чувствительность, удлиняя фазу ремиссии, уменьшая количество рецидивов заболевания, снижая медикаментозную нагрузку на пациента, упрощая схему лечения, повышая вероятность приверженности пациента к лечению.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Рецидивирующий афтозный стоматит у пациентов с хроническим гастродуоденитом развивается на фоне несанированной полости рта (высоких показателей распространенности и интенсивности кариеса зубов и заболеваний пародонта), отличается более тяжелым клиническим течением по сравнению с пациентами, не имеющими в анамнезе хронического гастродуоденита. Патогенетические механизмы развития заболевания связаны с дисбалансом цитокинового профиля и показателей свободно-радикального окисления ротовой жидкости.

2. Использование гиалуроновой кислоты в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита у пациентов с хроническим гастродуоденитом обеспечивает высокую эффективность терапии в непосредственные, ближайшие и отдаленные сроки за счет восстановления иммунологических и биохимических параметров ротовой жидкости.

Методы и методология исследования. Диссертационное исследование проводилось по методологии системного подхода. Последовательно были изучены литературные данные, актуальность и степень разработанности темы, в дальнейшем были определены дизайн, алгоритм, объект и субъекты исследования. В работе поэтапно применялись

методы и средства научного познания, специальные социологические, клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы. Выводы сформулированы по итогам проспективного, открытого, контролируемого исследования с включением рандомизированного испытания.

Связь диссертационной работы с планами НИР и научными программами. Диссертационное исследование выполнено в рамках комплексной темы НИР ФГБОУ ВО "Нижегородская государственная медицинская академия" Минздрава России (переименована в ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России Приказом МЗ РФ от 08.02.2018 № 59), № государственной регистрации 0120.1063243. После подписания добровольного информированного согласия ребенком, его родителями или законными представителями проводилось обследование согласно Основам законодательства РФ об охране здоровья граждан от 02.07.1993 г. № 5487-1 (статьи 30, 31, 32, 33) и разрешения локального этического комитета (протокол исследования № 5 от 26.10.2016 г. одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО НижГМА МЗ РФ).

Специальность, которой соответствует диссертация. Область и способы исследования, научные положения диссертационной работы относятся к специальности стоматология, соответствуют пп. 4 и 6 паспорта специальности 14.01.14 - стоматология (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности результатов исследования определяется репрезентативным объемом выборки, научным дизайном клинического исследования (открытое, проспективное, рандомизированное, контролируемое), применением современных методов исследования и обширными методами статистического анализа.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 8-ми форумах различного уровня и направленности: Научная сессия

молодых ученых и студентов "Медицинские этюды", 21.03.2018 г., г. Нижний Новгород; VI Всероссийская научно-практическая и образовательная конференция с международным участием "Медицинский дискурс: теория и практика", 12.04.2018 г., г. Иваново; III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии", 26.04.2018г., г. Санкт-Петербург; конференция "Научный посыл высшей школы - реальные достижения практического здравоохранения", 24.10.2018 г., г. Нижний Новгород; Межрегиональная научно-практическая конференция "Инфекционные и неинфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей", 15.11.2018 г., г. Нижний Новгород; 2-я Всероссийская научно-практическая конференция "Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения", 29.11.2018 г., г. Санкт-Петербург; III Научно-практическая конференция "Актуальные вопросы стоматологии", 5-6 апреля 2019 г., г. Киров; IX региональная научно-практическая конференция с международным участием по детской стоматологии «Актуальные проблемы стоматологии детского возраста и ортодонтии», 2019 г., г. Хабаровск.

Личный вклад диссертанта в исследование. Автор принимал непосредственное участие в разработке и реализации всех этапов диссертационного исследования, самостоятельно проводил поиск и анализ специальной медицинской литературы по направлению работы, разработал комплект документов для сбора и хранения первичной информации, осуществлял клиническое обследование 105 пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом, проводил самостоятельный забор ротовой жидкости в количестве 210 проб для проведения 630 иммунологических и 1050 биохимических анализов. Автором проведено комплексное, этиопатогенетическое лечение изучаемой патологии, анализ, статистическая обработка результатов и последующая интерпретация полученных данных.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, из них 6 - в изданиях, рецензируемых ВАК России.

Внедрение результатов исследования. Диссертационная работа выполнена на кафедре стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., доцент Косюга С.Ю.; ректор - д.м.н., доц. Карякин Н.Н.). Практические рекомендации по лечению рецидивирующего афтозного стоматита препаратами на основе гиалуроновой кислоты внедрены в практическую деятельность Университетской клиники ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России (директор Университетской клиники к.м.н. Арефьев И.Ю.), отделения гастроэнтерологии ДГКБ НО № 27 "Айболит" (главный врач - Кошелев А.Д.), стоматологической клиники ООО "Альпина" (генеральный директор Знаменский О.Ю.). Материалы диссертационного исследования включены в курс лекций и практических занятий для студентов 4 и 5 курсов стоматологического и педиатрического факультетов на кафедре стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., доц. Косюга С.Ю.).

Структура и объем диссертации. Структура диссертационной работы включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа представлена на 192 страницах машинописного текста, иллюстрирована 34 рисунками и дополнена Приложениями, содержащими авторский пакет первичной документации и свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ. Цифровые данные сведены в 35 таблиц. Библиографический список содержит 216 источников, в том числе 65 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Определение, эпидемиология рецидивирующего афтозного стоматита.

Стоматологические заболевания являются наиболее распространенными в организме человека. Большое значение среди них играют болезни слизистой оболочки рта (СОР). Не существует иного органа или ткани организма, где возникало бы сопоставимое по числу со СОР количество заболеваний [46; 173].

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) – хроническое заболевание, характеризующееся образованием на подвижной СОР болезненных афт, которые рецидивируют с различной частотой. Это одно из самых распространенных заболеваний СОР. По данным Всемирной организации здравоохранения, оно обнаруживается примерно у каждого пятого жителя планеты. При этом в зависимости от географических особенностей, распространенность РАС варьируется от 3,6% до 60% по данным разных авторов. Лица женского пола в большей степени подвержены изучаемой патологии [28; 66; 89; 98; 159; 161; 171; 190; 192; 197; 200; 208].

Согласно результатам эпидемиологического стоматологического обследования населения России, доля заболеваний СОР у взрослых 35-44 лет составляет 8,6%, среди них рецидивирующий афтозный стоматит находится на первом месте с показателем 3,67%. У пациентов старше 65 лет увеличивается доля патологий СОР до 11,6%, вместе с тем увеличивается и распространенность РАС - 4,38% [151].

Отмечается, что в сочетании с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта частота встречаемости рецидивирующего афтозного стоматита увеличивается до 40-50% [183].

1.2. Этиология и патогенез рецидивирующего афтозного стоматита.

Согласно различным данным, этиология РАС на сегодняшний день является не до конца изученной [5; 6; 13; 31; 101; 112; 132; 192; 199].

Насчитывается огромное число предположительных этиологических факторов, способных вызвать РАС. К ним относятся различного рода вирусы: аденовирус, энтеровирус, вирусы простого герпеса, кори, гриппа [14; 151]. Среди вирусов наиболее активным является семейство Herpesviridae, в частности, вирус Эпштейна-Барр [43]. Ряд авторов предположили непосредственную связь Эпштейн-Барр-вирусной инфекции с возникновением и развитием рецидивирующего афтозного стоматита, что впоследствии было подтверждено не только обнаружением ДНК возбудителя в соскобе с афтозной поверхности, но и наличием антител к ядерному антигену вируса Эпштейн-Барр в сыворотке крови. Помимо этого, хорошие результаты дала применяемая противовирусная терапия. Авторы исследования не рассматривают вирус в качестве единственного фактора развития РАС, неоднократно отмечая полиэтиологичность данной патологии и лишь единичный случай в своей клинической практике. Но остается несомненным - ведущее место отводится инфекционно-аллергическому фактору, поскольку у больных наблюдается изменение реактивности организма, его сенсibilизация, выражающаяся в чувствительности не только к вирусам, но и к стафилококку, протее, L-формам стрептококка, кишечной палочке [14; 46; 166]. Установлена прямая корреляционная зависимость между длительностью течения патологического процесса и количеством вирулентных микроорганизмов, что, в свою очередь, отражает снижение резистентности слизистой оболочки рта [108].

Кроме микробной аллергии, ряд авторов отмечает в качестве гипотетических этиологических факторов также пищевую и медикаментозную аллергические реакции. В качестве аллергенов могут выступать продукты питания, зубные пасты, глистная инвазия, продукты их жизнедеятельности [32; 46].

Наиболее прогрессивная на сегодняшний день теория возникновения РАС – это иммунные (в том числе аутоиммунные) нарушения, где большая роль отводится перекрестным иммунным реакциям. Аутоиммунная теория предполагает связь возникновения патологических элементов с нарушениями клеточного и гуморального иммунитета, причем как местного, так и общего [13; 28; 42; 55; 57; 144; 146; 147; 196; 203].

Классическая цепь патогенетических механизмов выглядит следующим образом: на слизистой оболочке рта в частности и всего пищеварительного тракта в целом имеются различные микроорганизмы. Эпителиальные клетки СОР могут быть ошибочно атакованы вырабатываемыми на присутствие бактерий антителами благодаря сходству их антигенной структуры с таковой некоторых микроорганизмов. На фоне нарушения неспецифической защиты в виде снижения количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, увеличения количества В-лимфоцитов формируется каскад иммунных реакций немедленного и замедленного типов, которые поддерживают течение патологического процесса и способствуют возникновению рецидивов [1; 38; 115]. Отмечается угнетение клеточного иммунитета и снижение содержания IgM на фоне повышения уровня сывороточного IgG и иммунных комплексов, циркулирующих в крови [32; 79]. Возникшая чрезмерная иммунная реакция на антигены микроорганизмов приводит к прогрессированию аутоиммунной реакции, поражающей клетки эпителия СОР [62].

Кроме общих нарушений иммунитета, определяются изменения на местном уровне в виде уменьшения концентрации лизоцима, снижения лизоцимной активности в среднем в 1,9 раза [52], увеличения бета-лизинов, уменьшение содержания секреторного и сывороточного IgA в ротовой жидкости [108].

Одним из факторов, влияющих на возникновение и клиническую манифестацию РАС в полости рта, является генетическая предрасположенность. При этом особую роль играют гены, кодирующие

синтез цитокинов, которые принимают непосредственное участие в патогенезе PAC - фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-1 β (IL-1 β). Учеными разных стран выявлена прямая корреляционная взаимосвязь повышения частоты встречаемости разнообразных антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA-DRw9, HLA-A28,HLA-A33,HLA-DR4, HLA-DR5,HLA-DR7, HLA-B35,HLA-B51и HLA-B81) у пациентов, страдающих проявлениями PAC [13].

Вне зависимости от того, какой этиологический фактор (или их совокупность) стал причиной развития рассматриваемого патологического процесса, реализация воспалительных механизмов происходит при структурно-функциональных нарушениях системы микроциркуляции, изменении внутрисосудистой реологии, нарушении барьерной функции в очагах поражения, что было доказано методом лазерной доплеровской флоуметрии, снижении интенсивности кровотока. Кроме того, ухудшение микроциркуляции отмечается не только в очаге воспаления, но и в видимо не измененной слизистой оболочке симметричных областей, что указывает на значительную распространенность и вовлеченность в воспалительный процесс всего микроциркуляторного русла СОР [90; 106; 107; 133].

Согласно современным представлениям, микрофлора полости рта является одним из инициирующих и/или поддерживающих факторов развития заболеваний пародонта и СОР, но даже при условии, что в основе этиопатогенетического лечения лежит антибактериальная терапия, она не гарантирует полной остановки процесса деструкции, поскольку патологический механизм дополнительно поддерживается воспалительными, микроциркуляторными, дегенеративными цепными реакциями в зоне поражения [24; 51; 54; 135; 166].

Большую значимость в процессе развития заболевания играют провоцирующие (фоновые) факторы. Самая важная с точки зрения частоты встречаемости – это заболевания органов системы пищеварения - энтероколит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический

гастрит и др., поражения урогенитального тракта, функциональные расстройства центральной и вегетативной нервной системы, заболевания верхних дыхательных путей, генетическая предрасположенность, гипо- и авитаминозы, в частности, дефицит витаминов группы В (В1, В2, В6, В12), очаги хронических инфекций (ангина, хронический тонзиллит, фарингит), отягощенный аллергологический анамнез, прием лекарственных препаратов, угнетающих иммунитет, погрешности в диете, влияние вредных факторов окружающей среды, в том числе промышленных сред и профессиональных вредностей, хронический стресс, частая смена часовых поясов [10; 26; 30; 40; 41; 62; 68; 71; 72; 73; 80; 82; 91; 103; 111; 128; 181; 185].

До настоящего момента единого мнения по поводу ведущего этиологического фактора определено не было. Однако, высказано предположение, что: генетические, иммунологические, аллергические, гормональные, эпидемиологические, паразитарные, фоновые факторы, инфекционные агенты, недостатки питания, гематологические отклонения, стресс, травмы приводят к образованию аффлектов через конечный общий путь, основанный на повышенном оксидативном стрессе. Перечисленные факторы имеют прямой или косвенный потенциал нарушения равновесия между окислителями и состоянием антиоксидантной системы человека [7; 188; 190; 198; 201; 216].

В норме при физиологическом течении процессов жизнедеятельности организма свободнорадикальное окисление (СРО) представляет собой базовый механизм защиты, лежащий в основе фагоцитоза и обуславливающий реализацию кислород-зависимых процессов в фагоцитах. В условиях здорового организма для предотвращения избыточного образования свободных радикалов и нивелирования их окислительной активности действует антиоксидантная система. При патологии происходит избыточное формирование окислительных радикалов, при этом механизмы антиоксидантной системы оказываются неспособны выполнять свою

функцию полностью или частично, что влечет за собой развитие оксидантного (оксидативного) стресса [12].

Таким образом, оксидантный стресс - это неспособность системы антиоксидантной защиты нейтрализовать перепроизводство свободных радикалов. В основе оксидантного стресса лежит перекисное окисление липидов (ПОЛ), повреждение ДНК клеток, окисление ферментов и стимуляция выделения провоспалительных цитокинов, при этом максимальная активность свободных радикалов наступает при взаимодействии с фосфолипидами клеточных мембран, которые гидролизуются до свободных жирных кислот и вместе с высокореактивными формами кислорода запускают каскад арахидоновой кислоты. Все это способствует повреждению эндотелиоцитов и дальнейшей активации воспалительных процессов [157].

Для защиты от повреждения, которое было вызвано оксидантным стрессом, в организме человека имеются ферментативные (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза) и неферментативные антиоксидантные системы (глутатион, мочева кислота, мелатонин и витамины А, С, Е). Ротовая жидкость является первой линией защиты от окислительного стресса. Исследования, в которых проводилась оценка показателей клеточного редокс-потенциала, выявили снижение уровня активности антиоксидантных ферментов у пациентов с РАС по сравнению со здоровыми людьми в сыворотке крови [193; 198; 215].

Развитие афт провоцируется стимуляцией кератиноцитов СОР неизвестным антигеном, что, в свою очередь, приводит к стимуляции Т-лимфоцитов и высвобождению цитокинов и различных интерлейкинов. TNF- α - это основной провоспалительный цитокин, который оказывает хемотаксическое действие на нейтрофилы, стимулируя развитие каскада воспалительных реакций. Аномалии механизма цитокинов (а именно повышенный уровень TNF- α , IL-2, IL-12 и снижение уровня IL-10) ускоряют ПОЛ, при этом снижаются возможности антиоксидантных механизмов

защиты, что в значительной мере увеличивает окислительный стресс. Из-за снижения концентрации IL-10, который действует для ингибирования высвобождения цитокинов, воспалительная реакция не подавляется, что приводит к разворачиванию клинической картины РАС [8; 154; 170; 171; 189].

Доказано, что иммунология Т-клеток играет важную роль в развитии РАС. Реакции иммунитета Т-клеток разделяются на Th-1 и Th-2. В патогенезе РАС доминирует Th-1-реакция, которая инициируется повышенным уровнем IL-12 или сниженным уровнем IL-10. IL-10 также является стимулятором эпителиальной пролиферации, а его низкая концентрация указывает на задержку заживления и поддержание процесса воспаления [200].

Еще одним доказательством превалирующего влияния оксидативного повреждения в патогенезе РАС является показатель индекса окислительного стресса, который рассчитывается как отношение общего состояния окислителя к общему антиоксидантному статусу. В нормальных физиологических условиях продукция АФК уравнивается антиоксидантами, поэтому она не вредна для органов и тканей. У пациентов с РАС выявлено значительное превышение нормы индекса окислительного стресса, что говорит о превышении концентрации АФК патологических значений и/или невозможности компенсировать АФК эндогенными и экзогенными антиоксидантами, что смещает баланс в пользу оксидантов [134; 210].

Снижение антиоксидантной активности происходит при наличии соматической патологии. Единство пищеварительного тракта определяется филогенетической связью и обуславливает развитие реактивных процессов на слизистой полости рта в ответ на воспалительные изменения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Именно поэтому наиболее часто встречаемой соматической патологией при РАС являются заболевания различных отделов ЖКТ, например, хронический гастродуоденит. При этом в значительной мере отягощающим фактором становится колонизация слизистой оболочки желудка бактерией *Helicobacter pylori*. Благодаря вирулентным свойствам

данного микроорганизма многократно усиливаются процессы образования активных форм кислорода (АФК) (т.н. "метаболический взрыв" в фагоцитах, необходимый для элиминации флогогенного агента), и оксидативный стресс в эпителиальных и иммунокомпетентных клетках желудка больного провоцирует развитие патофизиологических процессов не только на локальном, но и общеорганизменном уровне. *Helicobacter pylori* также является самостоятельным источником АФК, что было доказано расшифровкой его генетического кода. Таким образом, персистируя в организме в течение длительного времени, *Helicobacter pylori* может стать одним из основных источников АФК, усиливая процессы ПОЛ и повреждая мембранные структуры клеток [70; 123; 195].

Несмотря на высокий интерес в научном сообществе к влиянию оксидантного стресса на патогенез РАС, проводимые исследования разнообразны методологически и демонстрируют противоречивые результаты. В частности, в исследовании Karıncaoğlu et al. было доказано повышение уровня таких антиоксидантных ферментов, как супероксиддисмутаза, каталаза и восстановленной глутатионпероксидазы в слюне у пациентов с РАС. В исследовании Saralet al. отмечалось нарушение в ферментативной антиоксидантной системе, например, снижение уровней витаминов А, Е и С. С другой стороны, Khademiet al. не выявили различий в состоянии ферментативной части антиоксидантной системы слюны у здоровых людей и лиц с РАС, а Momen-Beitollahiet al. подтвердили эти данные, не обнаружив существенной разницы в показателях общего статуса антиоксидантной способности [198].

Таким образом, в настоящее время требуется тщательное изучение состояния антиоксидантной системы и влияния оксидативного стресса на развитие РАС.

Филогенетически пищеварительный тракт является наиболее древней системой внутренних органов, внутренняя часть которого формируется из энтодермы, а начальная и конечная имеет эктодермальное происхождение.

Несмотря на то, что в ходе гистогенеза происходит функциональная дифференцировка и развитие ЖКТ как части пищеварительной системы, тесная взаимосвязь различных ее уровней остается неизменной. Таким образом, патология нижних отделов ЖКТ создает предпосылки коморбидных поражений полости рта. Чаще других стоматологических патологий проявляется РАС [65; 99; 101; 103].

Согласно данным исследований, у 43% пациентов с РАС выявляется патология ЖКТ, при этом хронический гастрит был выявлен у 68% больных, хронический дуоденит – у 22% обследованных, хронический гастродуоденит – у 21,6% [68].

Распространенность заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта в подростковом возрасте велика и составляет, по данным ряда авторов, от 60% до 70% среди гастроэнтерологической патологии, в том числе большая часть приходится на долю хронического гастродуоденита: от 65% до 80% случаев, при этом инфицированность *Helicobacter pylori* составляет от 80% до 83% больных подростком, что связано с особенностями жизнедеятельности данной группы пациентов: расширение круга общения, что увеличивает риск инфицирования *Helicobacter pylori*, значительное повышение умственных и физических нагрузок, увеличение влияния психоэмоционального стресса [48; 50; 123; 125].

Таким образом, репрезентативную группу в нашем исследовании составили пациенты в возрасте 11-17 лет с клинической манифестацией РАС и хроническим гастродуоденитом в анамнезе.

1.3. Клинические проявления и классификация рецидивирующего афтозного стоматита.

Клиническая картина РАС складывается из двух основных форм: легкой (рецидивирующие поверхностные афты) и тяжелой (рецидивирующие глубокие рубцующиеся афты). Афтозный стоматит может входить в состав основного симптомокомплекса таких системных заболеваний, как большой

афтоз Турена (афтозные высыпания в анально-генитальной области и кишечнике), синдром Маршалла, гранулематоз Вегенера, синдром Бехчета [14; 27; 62; 105].

Легкая форма (афты Микулича) РАС характеризуется появлением одиночных, не сливающихся друг с другом афт на СОР. Возникновению афт предшествуют болезненные ощущения, чувство жжения, покалывания, в ряде случаев – парестезия слизистой оболочки, затрудняется прием пищи, нарушается привычный образ жизни, что приводит к хроническому стрессу, канцерофобии. Образование афт начинается с возникновения четко ограниченного безболезненного пятна округлой или овальной формы, которое слегка поднимается над слизистой оболочкой рта, а со временем (через несколько часов) элемент эрозируется, покрывается фибринозно-белым налетом, по периферии окруженный воспалительной линией [37; 151].

С точки зрения гистологии, афта – это фибринозно-некротическое поражение СОР. К некрозу эпителия и возникновению эрозии приводят альтеративные изменения (расширение сосудов влечет за собой отек, периваскулярную инфильтрацию и отек шиповатого слоя эпителия, спонгиоз с образованием микрополостей). Дефект эпителия заполняется фибрином, за счет чего прочно спаивается с подлежащими тканями [46; 155].

При пальпации афты мягкие, болезненные, инфильтрированы в основании. Афтоз сопровождается регионарным лимфаденитом. Цикл существования афты 7-10 дней. Спустя 2-6 дней некротические массы отторгаются, в последующие 2-3 суток происходит эпителизация [121].

Особая форма РАС – это рецидивирующие глубокие афты (стоматит Сеттона), при котором афта трансформируется в глубокую кратерообразную язву, склонную к торпидности течения и крайне медленному заживлению (до 1,5-2 месяцев), после чего на месте поражения остаются глубокие рубцы, приводящие к деформации СОР [1; 158].

Гистологически афтозная язва представляет собой очаг некроза слизистой оболочки с нарушением целостности базальной мембраны,

воспалением собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы [62; 155].

Периодичность возникновения афт варьирует от 2-2,5 до 7-8 месяцев, но у 15% случаев наблюдается перманентное течение заболевания [10; 169].

Наиболее часто афтозные элементы располагаются в передних отделах ротовой полости, особенно в местах, где слизистая оболочка травмируется зубами, пищей: слизистая оболочка переходных складок верхней и нижней челюстей, слизистая оболочка верхней и нижней губ, боковая поверхность и кончик языка, уздечка языка, слизистая оболочка щек, дно полости рта, реже – мягкое небо и десна [68; 107].

Классификация рецидивирующего афтозного стоматита по МКБ-Х:

K00-K93 Класс XI: Болезни органов пищеварения

K00-K14 Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей

K12 Стоматит и родственные поражения

K12.0: Рецидивирующие афты полости рта: афтозный стоматит (большой (малый; афты Беднара; рецидивирующий слизисто-некротический периаденит; рецидивирующая афтозная язва; герпетиформный стоматит.

1.4. Методы лечения рецидивирующего афтозного стоматита.

На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе имеется огромное количество схем и предложенных модификаций лечения рецидивирующего афтозного стоматита, что связано с разнообразием этиологических факторов развития данной патологии, а также значительной распространенностью заболевания [15; 23; 28; 31; 37; 62; 67; 78; 83; 96; 119; 132].

Лечение РАС представляет собой сложную задачу из-за трудностей конкретизации факторов этиопатогенеза. Особое внимание необходимо уделить общему лечению соматической патологии. В любом случае, выбор лечебных средств должен быть основан на звеньях патогенеза. В том числе

акцент должен быть сделан на местном лечении как на одном из ключевых факторов воздействия [3; 11; 22; 38; 39; 63; 69; 76; 87; 89; 109; 124].

1.4.1. Традиционная схема лечения.

Традиционная схема лечения РАС включает в себя: комплекс лечебно-профилактических мероприятий по выявлению и устранению хронических очагов инфекций, травмирующих факторов, патологических изменений органов полости рта, коррекцию гигиены полости рта, лекарственную терапию (местную и общую) [2; 4; 28; 37].

Немедикаментозная терапия включает в себя профессиональную гигиену рта, в том числе индивидуальную, рациональную гигиену рта, обучение и мотивацию к гигиеническому уходу за полостью рта, проведение контролируемой чистки зубов, санацию рта, устранение хронических стоматогенных очагов инфекции, замену металлических пломб и протезов из разнородных металлов, избирательное шлифование по показаниям, рациональное протезирование (при этом первенство принадлежит несъемным цельнометаллическим протезам из группы благородных металлов, не подверженных коррозии и окислительным повреждениям, а также съемным пластинчатым пластмассовым протезам). Медикаментозная терапия подразделяется на общую и местную. Для общего лечения РАС легкой степени тяжести рекомендованы следующие группы препаратов: антигистаминные (тавегил в дозировке 0,001 г по 1 таблетке, 2 раза в день, курс - 10 дней, перерыв 10 дней, повторный курс - 10 дней), иммунокорректирующие (метилурацил - по 1 таблетке в дозировке 0,5 г, 3 раза в день, курс - 1 месяц или тимоген - по 10 мг внутримышечно, ежедневно, курс - 10 дней), неспецифические гипосенсибилизирующие (гистоглобулин - подкожно, по 2 мл 2 раза в неделю, курс - 10 процедур), седативные препараты (пустырник форте - по 1 таблетке 3 раза в день, курс - 1 месяц), витаминотерапия (витамины группы В, С, РР). Для местного лечения РАС легкой степени тяжести рекомендованы аппликационные

обезболивающие (1-2% раствор лидокаина), ферментативные (растворы трипсина или химотрипсина), антисептические (0,05% раствор хлоргексидина биглюконата или 0,01% раствор мирамистина), кератопластические препараты (масляный раствор витаминов А,Е). Для общего лечения РАС тяжелой степени тяжести рекомендованы следующие группы препаратов: антигистаминные (тавегил - по 1 таблетке в дозировке 0,001 г 2 раза в день, курс - 10 дней, далее перерыв на 10 дней и повторный курс в течение 10 дней), иммунокорректирующие (тимоген - внутримышечно, ежедневно, по 100 мг, курс - 10 дней), кортикостероидные (преднизолон - дозировка 15-20 мг в день, курс - 2-3 недели), седативные (пустырник форте - по 1 таблетке 3-4 раза в сутки в дозировке 28 мг, курс - 1 месяц), неспецифическая гипосенсибилизирующая терапия (гистоглобулин - подкожно, 2 раза в неделю с перерывом в 2-3 дня, на курс - 10-12 процедур), препараты метаболической коррекции (пантотенат кальция - 4 раза в день в дозировке 0,1г, курс - 2 недели). Для местного лечения РАС тяжелой степени тяжести рекомендованы аппликационные обезболивающие (1-2% раствор лидокаина), ферментативные (лидаза /трипсин в виде аппликаций), антисептические (0,01% раствор мирамистина или 0,05% раствор хлоргексидина биглюконата), кортикостероидные (гидрокортизоновая мазь - в виде аппликаций, 2-3 раза в день, 10-15 минут, курс - 3-5 дней), кератопластические препараты (солкосерил дентальная адгезивная паста или масляные растворы витаминов А,Е) [62].

Пациентам, страдающим РАС, необходимо придерживаться строгой диеты, исключая острую, пряную, соленую пищу и возможные аллергены, отказаться от вредных привычек, приводящих к травматизации мягких тканей и СОР.

1.4.2. Современные методы лечения рецидивирующего афтозного стоматита.

Традиционная схема лечения с каждым годом претерпевает все большее количество изменений и включает различные дополнения. Из-за разнообразия применяемых медикаментов растет резистентность микроорганизмов к большинству применяемых средств, увеличивается число побочных эффектов. Кроме того, высокая стоимость многих препаратов оказывается важным сдерживающим фактором применения их в клинической практике врачами. Перечисленные особенности привели к активному поиску альтернативных методов лечения [74; 100].

Одним из перспективных направлений лечения РАС является использование физиотерапевтических методов лечения, к которым относятся: лазерная терапия, фотодинамическая дезинфекция, применение озонированных растворов и фотофореза различных лекарственных препаратов [25; 31; 77; 93; 102; 107; 131; 191].

Важным звеном в патогенезе РАС является нарушение иммунной системы, что подразумевает собой применение препаратов группы иммунокорректоров: «Имудон», «Ликопид», «Гепон», препараты, основанные на бадане и пантогематогене. При использовании указанных лекарственных средств в качестве дополнения к традиционной схеме лечения, было отмечено ускорение эпителизации, повышении активности нейтрофильных гранулоцитов в полости рта и уровня sIgA [15; 57; 64; 120; 126].

Следующим шагом в оптимизации лечения РАС было использование препаратов естественного происхождения. Заслуживает внимания исследование эффективности применения препарата «Пропосол-Н», базирующийся на прополисе, который является продуктом жизнедеятельности пчел. Препарат обладает выраженными противомикробным, противовоспалительным, анальгезирующим и регенерирующим свойствами, в исследовании применялся для лечения

легкой и средней степеней тяжести РАС. По данным авторов, положительная динамика в эпителизации афтозных элементов позволила вдвое сократить сроки лечения пациентов [149].

В 2015 году группа авторов проводила исследования эффективности местного применения препарата «Стоматофит» в комплексном лечении РАС. Обследовались молодые люди в возрасте от 21 до 25 лет, в качестве дополнения к традиционной схеме лечения использовался экстракт жидкий «Стоматофит», в составе которого комплекс из 7 лекарственных растений. Отмечается значительное сокращение болезненности афт ко второму дню лечения, эпителизация патологических элементов наступала к 5-му дню [96].

При исследовании эффективности комплексного лечения больных с РАС препаратами линейки «Асепта» авторами были использованы: для местного лечения - адгезивный бальзам для десен "Асепта", гель "Асепта", содержащий прополис, лечебно-профилактическая зубная паста "Асепта", ополаскиватель "Асепта Active" для полости рта, для общего лечения – витаминно-минеральный комплекс «Асепта» (в составе коэнзимQ10, витамины Д3, С, А, В6, В9, В3, кальций, экстракт зеленого чая). У всех обследованных пациентов к 6-7 дню были отмечены снижение интенсивности воспаления, активная эпителизация элементов поражения. Полная эпителизация отмечалась к 9-10 дню, что на 3-5 дней раньше, чем у пациентов контрольной группы с традиционной схемой лечения [108].

Основываясь на изложенных выше данных, можно говорить о том, что значительная распространенность РАС как в России, так и за рубежом, а также длительность стандартного лечения напрямую говорят об актуальности поисков новых лекарственных средств для общей и местной терапии. Становится очевидным тот факт, что основная направленность лечения РАС – это местное воздействие с использованием средств растительного или немедикаментозного происхождения, в частности, физиотерапия. Прогресс в научной стоматологии не стоит на месте, и по праву современной тенденцией в лечении деструктивных форм поражений

СОР является применение естественных для человека компонентов, которые вырабатываются и постоянно находятся в организме. К числу таких компонентов относятся гликозаминогликаны, в частности, гиалуроновая кислота (ГК).

1.5. Использование гиалуроновой кислоты при лечении заболеваний слизистой оболочки рта.

По данным литературных источников, ГК синтезируется непосредственно в организме человека, а, следовательно, не является для него аллергеном [16; 44]. Кроме того, широкий спектр положительных свойств ГК дает право уменьшить количество применяемых препаратов в комплексном лечении, тем самым значительно снизить медикаментозную нагрузку на организм пациента [18; 33; 113; 122].

На основании анализа литературы можно сделать вывод о том, что практически у всех пациентов с РАС имеется общесоматическая патология. Следовательно, качественное лечение невозможно только на локальном уровне, необходим комплексный подход. Поэтому применять ГК рекомендуется не только в качестве местной терапии, но также использовать ее в дополнение к традиционной общей схеме медикаментозного лечения.

1.5.1. Особенности синтеза, деградации и химического строения гиалуроновой кислоты.

Активной физиологической системой, которая определяет состояние внутренней среды организма, является соединительная ткань, имеющая мезодермальное происхождение. Эта ткань формирует в организме единую систему, взаимодействуя с другими (нервной, эпителиальной, мышечной) по принципу обратной связи. Такая функциональная особенность определена принципиальными отличиями соединительной ткани от других тканей организма. Во-первых, только она имеет 4 формы - твердую (костная ткань), жидкую (разнообразные среды, в том числе межклеточная, синовиальная,

спинномозговая жидкости, кровь, лимфа), гелеобразную (межклеточное вещество), волокнистую (связочный аппарат). Таким образом, множество заболеваний организма может быть связано с патологией соединительной ткани. Во-вторых, уникальность соединительной ткани заключается в избытке внеклеточного матрикса при сравнительно малом количестве клеточных элементов [88].

Одним из базовых высокомолекулярных компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани является ГК (гиалуронан). Впервые она была выделена из стекловидного тела бычьего глаза в середине 30-х годов 20 века К.Мейером и его ассистентом Дж. Палмером, благодаря чему была установлена ее химическая структура [137; 207]. Определено, что ГК представляет собой несulfатированный линейный гликозаминогликан, молекулярная структура которого состоит из повторяющихся дисахаридных звеньев D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, соединенных β -1,3- и β -1,4-гликозидными связями. Количество дисахаридных единиц находится в пределах от 2 000 до 25 000, следовательно, молекулярная масса данного полисахарида колеблется в интервале от 10 000 до нескольких миллионов дальтон. При этом отмечается отсутствие ковалентной гомеопольярной связи с белковым октамером, таким образом, протеогликан гиалуроновой кислоты не существует [47].

Синтез гиалуронана осуществляется на плазматической мембране собственно клеток соединительной ткани - фибробластов - посредством трех разновидностей фермента гиалуронатсинтазы, которые являются трансмембранными белками: HAS1, HAS2, HAS3. Все три фермента имеют общее происхождение, но закодированы разными генами, имеющими локализацию на разных хромосомах. Каждый из ферментов играет особую роль в синтезе гиалуронана: медленный биосинтез высокомолекулярной ГК осуществляется HAS1-белком, гиалуронан с молекулярной массой до 2 миллионов дальтон синтезируется посредством HAS2 - белка, который значительно более активный, чем HAS1, более короткие цепи синтезирует

НАS3-белок. Процесс биосинтеза высокочувствительный, на него оказывают влияние лекарственные вещества, гормоны, факторы роста, цитокины [47; 138].

В организме человека и животных ГК находится в большом количестве, особенно в кожных покровах, костной ткани, синовиальной жидкости, связочном аппарате, сердечных клапанах, стекловидном теле глаза, роговице, пупочном канатике, оболочке яйцеклеток. Кроме организма человека, ГК обнаружена в коже хрящевых рыб (в частности, акул), гребнях петухов, в клеточных структурах некоторых видов микроорганизмов [136; 178].

В тканях ГК может присутствовать в самых разных объемных формах в виде вытянутых цепей, расслабленных спиралей, конденсированных стержневых структур, спиралей вида "ожерелье перламутра", "скрепки". Данные структуры могут формировать полноценные многослойные ленты фибрилл, сетчатые переплетения, столбики. Взаимодействие данных цепей между собой происходит из-за разницы температур, концентраций компонентов, химических потенциалов, химических соединений минеральных комплексов или их смесей. Макромолекула ГК в растворе с низкой концентрацией формирует трехмерные сети, но за счет значительного размера молекулы в длину в растворе она принимает форму клубков, находясь в свернутом состоянии. Образующаяся ячеистая структура - одна из причин, благодаря которой гиалуроновая кислота удерживает значительное количество воды [118].

Вторичная структура ГК - это закрученная по спирали "лента", обладающая значительным внутренним пространством, третичная структура представляет собой рыхлый шар свободной формы [88].

Гелеобразная составляющая, сформированная протеогликанами - значительно вытянутыми полипептидными цепями с большим количеством полисахаридных цепей, которые соединены за счет ковалентных связей - являются чрезвычайно важным компонентом межклеточной матрицы. Полимер ГК представляет собой особый вид глюкозаминогликана,

называемый гиалуронатом. Именно к нему прикрепляются множественные цепи протеогликанов. Нити гиалуронана структурируют гель, объединяя его в единую систему, которая обеспечивает сопротивление растяжению и сжатию интерстициального матрикса, одновременно позволяя с высокой скоростью диффундировать между кровеносными сосудами и соединительнотканскими элементами следующим веществам: гормонам, активным питательным компонентам, ферментам, протеинам. Таким образом, гелеобразная субстанция внеклеточного матрикса сформирована протеогликанами и многодоменными гликобелками. Каждая из нитей гиалуронана, к которой прикрепляются протеогликаны, содержит около 25 тысяч мономерных звеньев ГК, одна цепочка может достигать в размерах несколько десятков микрометров [97; 202].

Деградация ГК осуществляется посредством гиалуронидаз: при воздействии на гиалуронат гиалуронидаз различного происхождения, присутствующих в мембранах патогенных микроорганизмов, в ядах, выделяемых в процессе жизнедеятельности насекомых и пресмыкающихся, а также ферментов, выделяющихся при агрессивном течении опухолевых процессов, происходит разрушение гиалуроновой кислоты. Количество продуцируемого фермента гиалуронидазы является для микроорганизмов фактором вирулентности (в прямой корреляционной зависимости для патогенных микроорганизмов), для ядовитых змей - фактором ядовитости, как фактор метастазирования используется для идентификации автономности, полиморфности и атипичности раковых клеток. Тем не менее, действие гиалуронидазы обратимо, что позволяет регулировать биосинтез гиалуроновой кислоты и широко использовать систему фермент-субстрат в лечебных целях [88; 204].

Распределение фракций ГК в полости рта неоднородно: высокомолекулярные фрагменты содержатся в чистой слюне, получаемой из околоушных слюнных желез, средне- и низкомолекулярные фрагменты обнаруживаются в основном на дне полости рта. Очевидно, это связано со

значительным содержанием здесь гиалуронидазы, которая способствует расщеплению высокомолекулярной ГК на более мелкие фрагменты. Кроме того, активное участие в ферментации принимают гиалуронидазы бактериального происхождения, которые в больших количествах присутствуют у пациентов с патологией пародонта. Учитывая тот факт, что только высокомолекулярная ГК является активным переносчиком факторов роста, необходимых для стимуляции заживления, можно предполагать, что пародонтопатогенные бактерии таким образом стимулируют прогрессирование заболеваний тканей полости рта [137].

1.5.2. Клинические исследования препаратов, основанных на гиалуроновой кислоте, применяемых в стоматологии.

Благодаря исключительным химическим и физическими свойствам, в частности, отличной биосовместимости, значительной биоактивности, генетической идентичности, отсутствию побочных эффектов от применения, ГК применяется в большинстве медицинских областей и получает существенные терапевтические и протекторные преимущества при большинстве патологических процессов в эпителиальных и соединительнотканых структурах [34; 129; 141; 145; 148; 162; 212].

Действие ГК *in vivo* ограничивается влиянием ферментных систем: гиалуронидазы, глюкуронидазы, глюкозидазы. Отмечается, что проникновение биологически активных веществ в ткани обеспечивается благодаря разрушению ГК гиалуронидазой [88].

В статье Omer M.A. (2014) отмечается, что ГК выполняет транспортную и депонирующую функции: широко используется в качестве матрицы для системы доставки лекарственных средств, которые медленно отдаются тканям, тем самым пролонгируется действие активных компонентов. Кроме того, гиалуронаты и сами являются компонентами лечебных средств [187].

Лекарственный препарат "Гиалудент гель с метронидазолом" был подвергнут тщательным клинико-лабораторным исследованиям на предмет

эффективности при лечении заболеваний пародонта воспалительного характера. Согласно полученным результатам, исследуемый гель высокоэффективен и купирует механизм воспаления в тканях за счет увеличения активности системы антиоксидантной защиты ротовой жидкости [58].

В 2011 году были представлены данные научного исследования применения лекарственного средства «Генгигель» на основе ГК, которые убедительно доказывают эффективность препарата при лечении больных язвенно-некротическим и гипертрофическим гингивитом, генерализованным пародонтитом [19].

В 2013 году проводилось исследование эффективности использования препарата «Генгигель» в комплексном этиопатогенетическом лечении больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом. Оценивались результаты на основании клинических и морфологических изменений, которые показали значительное сокращение сроков лечения данной патологии, существенное удлинение периода ремиссии. Отмечается, что данный препарат регулирует повышенную проницаемость сосудов микроциркуляторного русла путем ее уменьшения, увеличивает насыщаемость тканей кислородом, что приводит к снижению гипоксии и инволюции патологического процесса [20].

Изучение лечебного действия оральных гелей с ГК и кверцетином на состояние полости рта у больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом доказало, что ГК в значительной степени снижает степень дисбиоза и воспаления, причем в комбинации с ангио-, гепатопротектором и ингибитором гиалуронидазы квертулином лечебная эффективность повышается. Авторы высказывают предположение, что происходит это за счет уменьшения микробной нагрузки на фоне снижения тканевой проницаемости [140; 142].

В литературе имеются данные об использовании ГК в составе препаратов для лечения герпетических поражений эпителия слизистой

оболочки рта [17; 108].

Эффективность применения дентальных пластин и бальзамов-ополаскивателей на основе ГК в составе комплекса лечебных мероприятий при заболеваниях пародонта оценивалась коллективом авторов в 2016 году. Полученные результаты убедительно доказали безопасность применения исследуемых средств (не выявлено ни одного случая аллергического или местнораздражающего действия), а также высокую эффективность в снижении воспалительных процессов в пародонтальных тканях наряду со снижением количества пародонтопатогенных штаммов бактерий [92].

Помимо использования ГК в качестве лекарственного вещества, она служит показательным диагностическим критерием, как стоматологического здоровья пациента, так и маркером его общесоматического статуса, что было продемонстрировано исследованием Харитоновой Д.Ю. с соавторами в 2016 году [137].

При изучении препаратов ГК в хирургической пародонтологии профессором Ушаковым Р.В. в 2012 году было установлено: клинически после проведенной операции открытого кюретажа на третьи сутки слизистая оболочка в зоне проведенных манипуляций (включая область альвеолярного отростка и переходной складки) имела бледно-розовую окраску, наложенные швы были сохранены в хорошем состоянии, отделяемого не было обнаружено, края ран плотно соединены. В группе контроля слизистая оболочка в зоне операции была отечна, гиперемирована, определялось небольшое количество серозного отделяемого [130].

Проведенное в 2017 году исследование Хетагурова С.К. с соавторами по оценке действия микроинъекций ГК для коррекции изменений десневых сосочков доказало высокую эффективность метода, его атравматичность и доступность по сравнению с иными способами хирургических вмешательств [138].

В диссертационном исследовании Болатовой Л.Х. (2010) «Лечение воспалительных заболеваний пародонта препаратами на основе ГК группы

«Гиалудент» разработан и представлен метод комплексного лечения пародонтальной патологии с одновременным применением лазерной терапии и препаратов, базирующихся на ГК. Полученные результаты при использовании данной схемы лечения убедительно доказывают ее эффективность и необходимость внедрения в практику [24].

Проведенное в 2011 году исследование Митронова А.В. с соавт. геля Гиалудент № 2 установило выраженный противовоспалительный эффект на ткани пародонта. Для получения положительных результатов и более длительных сроков ремиссии воспалительных заболеваний пародонта в схему лечения рекомендовано дополнительно включать гель Гиалудент № 3, который способствует восстановлению тканей пародонта [95].

Клиническая эффективность влияния геля «Гиалудент» с хлоргексидином изучалась Усмановой И.Н. с соавт. в 2015 году. Данное исследование доказало пролонгированное действие геля у лиц молодого возраста при лечении хронического гингивита [61].

С учетом прогрессирующего роста аллергизации жителей всего мира, увеличивающегося бесконтрольного приема медикаментозных препаратов [45], одним из трендовых направлений развития современной стоматологии является применение естественных и безопасных для организма человека биологических составляющих.

Таким образом, ГК, обладающая рядом положительных свойств, способствует улучшению состояния СОР, регулируя процессы воспаления, ускоряет процессы заживления, снижает медикаментозное воздействие на организм пациента, исключая при этом развитие аллергических реакций, резистентности микроорганизмов к применяемым препаратам и формирование сенсibilизации, максимально удлиняет фазу ремиссии. Применение препаратов на основе ГК в комплексном лечении РАС позволит улучшить качество жизни пациентов трудоспособного возраста, повысить уровень стоматологического здоровья.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Клиническая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании.

Клинические исследования были проведены на базе кафедры стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО "Приволжского исследовательского медицинского университета" Минздрава России (зав. кафедрой, д.м.н., доцент Косюга С.Ю.), отделения гастроэнтерологии на базе ГБУЗ НО ДГКБ № 27 "Айболит" за период с 2016 по 2019 гг.

Субъект исследования: лица подросткового возраста, находящиеся на диспансерном наблюдении у врача-гастроэнтеролога по поводу хронического гастродуоденита, имеющие клинические проявления РАС.

Объект исследования: эффективность лечебно-профилактического комплекса мероприятий у лиц подросткового возраста, имеющих проявления РАС, с помощью препаратов на основе гиалуроновой кислоты.

Критерии включения пациентов в исследование: возрастная группа (лица подросткового возраста - от 11 до 17 лет включительно); пациенты, имеющие гастродуоденальную патологию в виде хронического гастродуоденита; наличие у пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении у врача-гастроэнтеролога, клинических проявлений РАС, добровольного информированного согласия подростка или законных представителей с планом лечебно-профилактических мероприятий.

Критериями исключения из исследования являлись: детский возраст (до 10 лет включительно), лица старше 17 лет; наличие сочетанной общесоматической патологии; беременность; проведение иммунокорректирующей терапии за 2 месяца до начала исследования, отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование было проведено в 3 этапа:

1 этап – изучение физико-химических свойств ГК, выделенной из капсул «Гиалуроновая кислота 150 мг» (ЗАО «Эвалар»);

2 этап – выявление клинических особенностей течения РАС, иммунологических, биохимических параметров ротовой жидкости пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита в сравнительном аспекте с РАС, протекающем у пациентов без хронического гастродуоденита;

3 этап – анализ и оценка эффективности предложенных схем лечения РАС с использованием препаратов на основе ГК у пациентов с хроническим гастродуоденитом.

Дизайн исследования: рандомизированное, открытое, прямое, контролируемое. Было обследовано 254 пациента, находящихся на диспансерном наблюдении у врача-гастроэнтеролога по поводу хронического гастродуоденита. Выборка составила 105 пациентов в возрасте от 11 до 17 лет с клиническими проявлениями РАС. Из них девочки составили 68 человек, мальчики - 37 человек. Период участия в исследовании составил 12 месяцев (с проведением повторного осмотра на 3, 5, 7 сутки заболевания, далее через 3, 6 и 12 месяцев).

При первичном обращении за стоматологической помощью методом случайной выборки производился отбор пациентов, из которых в последующем были сформированы 5 групп: в 1 группу вошли 20 человек, во 2 группу - 22 человека, в 3 группу - 21 человек, в 4 группу - 20 человек, в 5 группу - 22 человека.

В четырех группах пациентам было проведено комплексное этиопатогенетическое лечение РАС, которое включало в себя: лечение соматической патологии у гастроэнтеролога согласно стандартным протоколам клинического ведения болезни, консультацию смежных специалистов (врача-терапевта, эндокринолога, невролога, иммунолога-аллерголога) с назначением препаратов системного действия по индивидуальным показаниям (иммунокорректирующих препаратов, антигистаминных, седативных, витаминных комплексов).

В рамках местной терапии в процессе исследования у пациентов всех четырех групп были санированы хронические очаги инфекции полости рта, проведены профессиональная, рациональная гигиена полости рта, а также обучение особенностям индивидуальной гигиены полости рта с последующей контролируемой чисткой зубов. Местное лечение включало в себя применение препаратов с анальгезирующим действием, антисептическую обработку патологических очагов и полости рта, использование протеолитических ферментов.

Далее у пациентов 1 группы было проведено традиционное лечение РАС: гель "Холисал" в качестве средства, обладающего противовоспалительным действием, "Солкосерил дентальная адгезивная паста" (СДАП) для ускорения эпителизации патологических очагов.

Пациенты 2 группы вместо комбинации препаратов противовоспалительного и эпителизирующего действия получали местное лечение с локальным нанесением препарата на основе гиалуроновой кислоты "Гиалудент гель".

Пациентам группы № 3 проводилось местное лечение по традиционной схеме, лечение гастроэнтерита осуществлялось у гастроэнтеролога с включением в схему лечения капсул для приема внутрь "Гиалуроновая кислота 150 мг" (ЗАО "Эвалар"). Для наибольшей эффективности пациентам были даны рекомендации по применению БАД: соблюдать кратность приема капсул согласно назначению лечащего врача, принимать капсулы внутрь во время приема пищи, запивая большим количеством воды. Временной промежуток между приемами пищи - не менее 2 часов.

У пациентов 4 группы проводилось местное лечение с локальным нанесением препарата на основе гиалуроновой кислоты "Гиалудент гель" вместо препаратов "Холисал" и СДАП, лечение гастроэнтерита - у гастроэнтеролога с включением в схему лечения капсул для приема внутрь "Гиалуроновая кислота 150 мг" (ЗАО "Эвалар").

Пациенты 5 группы от местного лечения отказались по личным причинам, при этом продолжив общее лечение, назначенное врачом-гастроэнтерологом и дав согласие на стоматологический осмотр, оценку состояния полости рта и забор ротовой жидкости для проведения иммунологических и биологических исследований.

Стоматологический осмотр проводился в стоматологическом кресле с использованием искусственного освещения и стандартного набора стоматологических инструментов.

Для составления клинического портрета пациента с РАС в качестве группы сравнения было отобрано 22 пациента, имеющих клинические проявления РАС, но не отягощенных хроническим гастродуоденитом.

Все обследованные пациенты были включены в специально разработанные таблицы клинического исследования, где накапливались данные сбора жалоб, анамнеза жизни, анамнеза перенесенных и сопутствующих заболеваний, развитию настоящего заболевания. В ходе проведения исследования нами оценивалась интенсивность боли, учитывалась динамика развития болевого синдрома.

Для оценки интенсивности боли нами была использована визуальная ранговая шкала (рис. 1), которая представляет собой линию длиной в 10 см с отметками градации боли от 0 до 10 баллов, которая дополнительно имеет надписи: 0 см - "боль отсутствует", 2 см - "боль слабой силы", 4 см - "боль умеренной силы", 6 см - "боль достаточной силы", 8 см - "очень сильная боль", 10 см - "боль невыносимая". Пациент ставит отметку на том уровне, с которым у него ассоциируется восприятие болевого синдрома. Выбор данной шкалы обоснован тем, что ее можно применять у лиц любого возраста, в том числе у подростков.



Рис. 1. Визуальная ранговая шкала боли (Verbal Descriptor Scale - Gaston-Johansson F., Albert M., Fagan E. et al., 1990)

В ходе проведения осмотра полости рта, нами были выявлены и оценены такие параметры, как интенсивность кариеса зубов, уровень гигиены полости рта, состояние пародонта по папиллярно-маргинально-альвеолярному и комплексному периодонтальному индексам, наличие аномалий зубочелюстной системы и состояние слизистой оболочки рта, подробно были описаны патологические элементы, а также проведен сбор данных дополнительных лабораторных обследований с протоколированием полученной информации в специально разработанных таблицах клинического исследования.

2.1.1. Оценка стоматологического статуса пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом.

Интенсивность кариеса нами определялась по значению индекса КПУ(з). В ходе стоматологического осмотра фиксировались зубы, имеющие кариозные полости, пломбы, а также удаленные зубы.

Для объективной оценки *уровня гигиены полости рта* нами был использован *Oral Hygiene Indices Simplified (OHI-S)* по *Green-Vermillion*. Для этого были обследованы вестибулярные поверхности четырех зубов: 1.6, 1.1, 2.6, 3.1 и язычные поверхности двух зубов: 3.6 и 4.6. Оценка наличия зубного налета проводилась с помощью красителя метиленового синего. Оценка наличия над- и поддесневого зубного камня осуществлялась при помощи пародонтологического зонда.

Критерии оценки наличия зубного налета:

- "0" - полное отсутствие зубного налета;
- "1" - зубной налет покрывает менее 1/3 обследуемой поверхности;
- "2" - зубной налет покрывает от 1/3 до 2/3 обследуемой поверхности;
- "3" - зубной налет покрывает более 2/3 обследуемой поверхности.

Критерии оценки наличия зубного камня:

- "0" - полное отсутствие зубного камня;
- "1" - выявлен наддесневой зубной камень, занимающий до 1/3 обследуемой поверхности зуба;
- "2" - выявлен наддесневой зубной камень, занимающий до 2/3 обследуемой поверхности зуба и/или выявлены отдельные отложения поддесневого зубного камня в пришеечной части зуба;
- "3" - выявлен наддесневой зубной камень, занимающий более 2/3 обследуемой поверхности зуба и/или большое количество отложений поддесневого зубного камня в пришеечной части зуба.

Исходя из полученных данных, были рассчитаны индекс зубного налета (ИЗН) и индекс зубного камня (ИЗК):

ИЗН = Сумма полученных критериев каждого зуба/6

ИЗК = Сумма полученных критериев каждого зуба/6

Итоговое значение ОНІ-S составляло сумму ИЗН и ИЗК, на основании которого был сделан вывод об уровне гигиены полости рта обследуемого пациента: при значениях ОНІ-S от "0" до "1,2" уровень оценивался как

"хороший", при показателях от "1,3" до "3,0" - как "удовлетворительный", диапазон от "3,1" до "6,0" был оценен как "плохой".

Для **оценки состояния тканей пародонта** нами был использован *папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (индекс РМА)*. Интенсивность и распространенность воспалительного процесса оценивали по уровню окрашивания десны раствором Люголя.

Критерии оценивания:

"0" - нет окрашивания;

"1" - окрашивание десневого сосочка;

"2" - окрашивание маргинальной десны;

"3" - окрашивание альвеолярной десны.

Для расчета индекса РМА в процентном соотношении была использована модификация Parma С.:

Индекс РМА = (Сумма баллов/ (Зхчисло зубов)) x 100%

Оценка полученных значений индекса:

до 30% - легкая степень тяжести гингивита, воспалительный процесс ограничен;

от 30 до 60% - средняя степень тяжести гингивита, воспалительный процесс значительно распространен;

свыше 60% - тяжелая степень гингивита, разлитой воспалительный процесс.

Для **оценки факторов риска развития патологии пародонтальных тканей**, нами был использован *комплексный пародонтальный индекс (КПИ)* по П.А. Леусу.

У пациентов проводился осмотр тканей пародонта в области зубов 1.7/1.6, 1.1, 2.6/2.7, 3.1, 3.6/3.7, 4.6/4.7. При отсутствии зуба, который подлежит исследованию, проводилось обследование в области ближайшего, но в пределах одноименной группы. Если в одной группе отсутствовали все зубы, то регистрировалась максимальная тяжесть поражения тканей пародонта. При определении КПИ нами были учтены следующие критерии:

Код "0" - не выявляются зубной налет и признаки воспаления пародонта;

Код "1" - определяется любое количество мягкого зубного налета на поверхностях коронки зуба, а также в области межзубных промежутков;

Код "2" - выявлена кровоточивость любой степени тяжести при зондировании зубодесневого желобка;

Код "3" - определяется наличие зубного камня в поддесневой области;

Код "4" - при использовании пуговчатого зонда выявлен патологический карман;

Код "5" - определена подвижность зуба 2 и более высокой степени.

В случае обнаружения нескольких признаков поражения тканей пародонта в области одного зуба, нами регистрировался самый высокий балл из выявленных, характеризующий более тяжелое состояние тканей и больший риск развития заболевания.

Далее нами был рассчитан показатель КПИ для пациента:

КПИ = Сумма кодов (6 зубов)/6

Интерпретация полученных данных:

0,1 - 1,0 - имеется риск развития заболеваний пародонта;

1,1 - 2,0 - заболевание пародонтальных тканей легкой степени тяжести;

2,1 - 3,5 - заболевание пародонтальных тканей средней степени тяжести;

3,6 - 5,0 - заболевание пародонтальных тканей высокой степени тяжести.

2.1.2. Клиническая оценка проявлений рецидивирующего афтозного стоматита.

В ходе проведения исследования под наблюдением на базе кафедры стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО "ПИМУ" МЗ РФ, отделения гастроэнтерологии ГБУЗ НО ДГКБ № 27 "Айболит" находилось 105 пациентов, имеющих обострение хронического гастродуоденита и клинические признаки РАС со следующими степенями тяжести:

1) легкая степень тяжести была выявлена у 87 пациентов: общее состояние удовлетворительное, температура тела в пределах нормы, не выявлено симптомов общей интоксикации, афтозные элементы в количестве 1-2, одиночные, слабо болезненные, рецидив заболевания не чаще 2 раз в год, высокая скорость эпителизации афт;

2) среднетяжелая форма РАС была выявлена у 15 пациентов: общее состояние удовлетворительное, температура тела в пределах субфебрильных значений (37,0 - 37,5°C), отмечалась реакция регионарных лимфатических узлов, афтозные элементы до 3 единиц, одиночные, болезненные при пальпации, рецидив заболевания отмечался 3-4 раза в год, скорость эпителизации афт средняя;

3) тяжелая форма РАС была выявлена у 3 пациентов: общее состояние нарушено, температура тела в пределах фебрильных значений (38,0 - 39,1°C), регионарные лимфатические узлы увеличены в размерах, болезненны при пальпации, подвижны, афтозные элементы одиночные, в количестве от трех и более, резко болезненные при пальпации, рецидив заболевания более 4 раз в год, в двух случаях - ежемесячно, низкая скорость эпителизации афт.

По МКБ-Х: РАС (К 12.0 - рецидивирующие афты полости рта):

- афтозный стоматит (большой) (малый) - 94 человека;
- рецидивирующая афтозная язва - 11 человек.

2.2. Лекарственные средства, используемые в исследовании.

Согласно созданным группам наблюдения, нами были применены следующие лекарственные препараты:

- у пациентов 1 группы - местноанальгезирующие, антисептические, протеолитические ферменты, противовоспалительные и кератопластические препараты;
- у пациентов 2 группы - антисептики, гель на основе ГК "Гиалудент гель";

- у пациентов 3 группы - местноанальгезирующие, антисептические препараты, протеолитические ферменты, противовоспалительные и кератопластические препараты, а также капсулы для приема внутрь "Гиалуроновая кислота 150 мг";
- у пациентов 4 группы - антисептики, гель на основе ГК "Гиалудент гель" и капсулы для приема внутрь "Гиалуроновая кислота 150 мг".

На первом этапе нами был использован "Десенсетин гель" (ООО "ТехноДент", Россия) в качестве препарата местноанестезирующего действия. Препарат выпускается в форме геля в пластиковой таре объемом 30 мл. Действующее вещество: лидокаина гидрохлорид 15%. Согласно инструкции, перед использованием гель в баночке следует перемешать чистым сухим инструментом. Перед нанесением препарата на СОР следует подсушить ее стерильным ватным тампоном или струей теплого воздуха. Затем при помощи аппликатора гель наносится на участок СОР, который необходимо обезболить. Время экспозиции составляет 10-15 секунд, но может быть увеличено до 30-40 секунд при повторном нанесении препарата. Гелевая основа "Десенсетин" позволяет наносить препарат точно, не позволяет ему растекаться по поверхности, оказывает быстрое воздействие на поверхностные рецепторы СОР.

Для удаления фибринозного налета с поверхности афтозных элементов нами был использован препарат "Трипсин кристаллический" (Микроген НПО ФГУП Омское предприятие по производству бакпрепаратов, Россия). Действие ферментного препарата основано на специфической особенности к ускорению расщепления и выведения некротических масс и фибринозных образований за счет гидролиза высокомолекулярных продуктов распада белков и пептонов с образованием пептидов, имеющих низкую молекулярную массу.

"Трипсин кристаллический" выпускается в ампулах в виде сухого белого порошка со слегка желтоватым оттенком. Приготовление раствора происходило непосредственно перед его применением в полости рта: 10 мг

препарата разводили в 2-4 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Марлевый тампон смачивали в полученном растворе, отжимали, наносили на поверхность афтозного элемента и оставляли. Время экспозиции препарата составляло 5-10 минут, после чего марлевый тампон извлекали. При неполном устранении фибринозного налета процедура проводилась повторно.

В качестве антисептического препарата нами использовался 0,05% водный раствор хлоргексидина биглюконата (ООО "Росбио", Россия) - бесцветная прозрачная жидкость без запаха, оказывающая бактериостатическое и бактерицидное действия. Особенность препарата в том, что он повышает активность фагоцитоза, но при этом интенсивность его снижена за счет уменьшения числа зрелых и ранних нейтрофилов в очаге воспаления и нарушению взаимосвязи между клеточными и гуморальными факторами защиты полости рта.

Нами был использован следующий способ применения антисептика: марлевый тампон, смоченный в водном растворе хлоргексидина биглюконата, отжимали и наносили на поверхность афтозного элемента и прилежащей видимо неизменной СОР на 2-3 минуты. Затем тампон извлекали из полости рта.

В качестве противовоспалительного компонента этиопатогенетического лечения у пациентов 1 и 3 групп нами был использован гель стоматологический "Холисал" (ООО "Валеант", Россия, регистрационный номер П N012118/01). Гель выпускается в тубах по 15 мг. В составе: холина салицилат, цеталкония хлорид. Препарат относится к группе нестероидных противовоспалительных средств, оказывает ингибирующее действие на циклооксигеназу, снижает активность макрофагов, подавляет секрецию интерлейкина-1 и синтез простагландинов, обладает антисептическими свойствами. Согласно инструкции, препарат применяют 2-3 раза в день до или после приема пищи, а также перед сном. Полоску геля толщиной 1 см пациент выдавливает из тубы на чистый палец и легкими

втирающими движениями наносит на область поражения СОР. Время экспозиции составляет 10-15 минут. Препарат не требует смывания.

Для стимуляции регенерации тканей у пациентов 1 и 3 групп нами был использован препарат "Солкосерил дентальная адгезивная паста" (СДАП) (Meda Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Швейцария), действующее вещество: лауромакрогол 400, стандартизированный депротеинизированный диализат из крови здоровых молочных телят. Препарат представляет собой зернистую пасту бледно-бежевого цвета с запахом мяты перечной, выпускается в тубах по 5 грамм. Фармакологическое действие препарата основано на активации транспорта кислорода и питательных веществ на уровне клеток, повышении потребности клетки в кислороде, стимуляции синтеза АТФ и усилении пролиферации клеток, подвергшихся повреждению. СДАП стимулирует активацию ангиогенеза, обеспечивает реваскуляризацию ишемизированных тканей, создает благоприятную среду для синтеза коллагеновых волокон и формирования грануляционной ткани. Обладает цитопротекторным и мембраностабилизирующим свойствами.

Согласно инструкции, СДАП применяется после стихания воспалительных процессов в полости рта (начиная с 4-х суток заболевания) следующим способом: полоску пасты шириной 0,5 см наносят, не втирая, на предварительно подсушенный марлевым тампоном пораженный участок СОР тонким слоем 3 раза в день. Затем слегка смачивают нанесенную пасту водой. Время экспозиции составляет 10-15 минут. Лечение проводится до полной эпителизации (до исчезновения симптомов заболевания).

Пациентам 2 и 4 групп вместо сочетания нестероидных противовоспалительных препаратов и СДАП в схему лечения был включен "Гиалудент гель" (ООО "НКФ Омега-Дент", Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09808). Гель выпускается в пластиковых шприцах по 2,5 мл, в комплекте сменные канюли в количестве 10 штук. В составе: гиалуронат натрия, трилон-Б, клуцел, вода дистиллированная, хлорбензиловый спирт. Препарат является лечебно-профилактическим

средством для терапии инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта и СОР. В основе механизма работы препарата лежат физико-химические особенности действующего биологически-активного вещества: гиалуроновой кислоты. Помимо собственной противовоспалительной, антиоксидантной, обезболивающей, противоотечной активности, ГК оказывает непосредственное влияние на транспорт прочих лекарственных средств в ткани, повышая проницаемость последней. ГК играет роль депо в месте аппликации, пролонгируя действие лекарственных препаратов и снижая риски развития побочных эффектов.

Гелевая основа "Гиалудент гель" обуславливает легкость, удобство и простоту нанесения препарата на увлажненную СОР, не давая растекаться лекарственному средству по поверхности, обеспечивая его хорошую фиксацию на время экспозиции препарата, что крайне важно для сохранения необходимой терапевтической концентрации в период действия ГК и контроля времени экспозиции. Согласно инструкции, после приема пищи СОР однократно обрабатывается методом ополаскивания кипяченой водой комнатной температуры. "Гиалудент гель" наносится непосредственно на увлажненный участок поражения СОР с помощью индивидуальной канюли. Толщина наносимого слоя геля составляет 1-2 мм, площадь нанесения включает зону поражения и прилегающие участки видимо неизменной СОР на расстоянии 5 мм от окружности афтозного элемента. Время аппликации "Гиалудент гель" составляет 15-20 минут.

Количество аппликаций и длительность курса зависят от степени тяжести РАС. При легкой степени тяжести препарат было рекомендовано наносить 2-3 раза в день, длительность курса составляла 4-5 дней (до полного исчезновения симптомов заболевания). При средней степени тяжести РАС количество аппликаций в течение дня составляло 3-4 раза, длительность курса увеличивалась до 6-7 дней. При тяжелой степени течения РАС было рекомендовано 4-5-кратное нанесение препарата в течение дня на афтозные элементы, курс составлял 8-10 дней.

После окончания времени аппликации пациентам рекомендовалось прополоскать полость рта кипяченой водой комнатной температуры.

Пациентам 3 и 4 групп в схему лечения был включен препарат системного действия: биологически-активная добавка (БАД) "Гиалуроновая кислота 150 мг" (ЗАО "Эвалар", Алтайский край, г. Бийск, Россия). Форма выпуска: капсулы массой 0,19 г. Действующим веществом (150 мг в каждой капсуле) является смесь фракций высокомолекулярной и низкомолекулярной ГК.

Способ применения капсул: согласно схеме лечения, во время еды, запивая большим количеством воды. Дозировка БАД зависит от степени тяжести РАС: при легком течении рекомендовано принимать по 1 капсуле 1 раз в день, продолжительность приема: 30 дней. При средней степени тяжести РАС пациенту рекомендуется принимать по 1 капсуле 2 раза в день, курс лечения 1 месяц. При тяжелом течении РАС рекомендовано принимать по 1 капсуле 2 раза в день, продолжительность курса при этом увеличивается до 2 месяцев.

2.3. Лабораторные методы исследования гиалуроновой кислоты.

Исследование было проведено на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России (зав. кафедрой д.х.н., профессор Мельникова Н.Б.).

Для качественной оценки системного влияния ГК, применяемой пациентами в виде биологически-активной добавки, нами были исследованы такие физико-химические характеристики ГК как биодоступность, биоусвояемость.

2.3.1. Приборы и реактивы.

Реактивы: «Гиалуроновая кислота» БАД в виде капсул; гиалуронатнатрия (порошкообразное вещество из стекловидного тела глаза быка, 99,8%, $1,63 \times 10^6$ Да, CPNSpol.s.r.o, Чехия; «Sigma», Product Number: H7630); карбазол (дибензопиррол, $\geq 95\%$ (GC), «Sigma», Product Number:

С5132); очищенная вода (ФС 42-0324-09), которая была получена путем очистки воды на установке системы Elix 3 с картриджем Progard (Франция), удельное сопротивление составило меньше $0,2\mu\text{См}$.

Приборы: на приборе «Bioline Specord S-100» (Германия) и спектрофотометре «Unico® 1200 Series» (США) были получены электронные спектры поглощения (в области 190-600 нм) и в "видимом окне" области спектра (325-1000 нм) соответственно, толщина кварцевой кюветы составляла 10 мм; инфракрасные спектры (ИК) были сняты на ИК-спектрофотометре с преобразователем Фурье «IR Prestige-21» (Япония) в области $4000-500\text{ см}^{-1}$ в виде смесей с калием бромидом, а также в тонкой пленке вазелинового масла, при этом концентрация изучаемых веществ в смеси составила 0,1-0,3%.

2.3.2. Определение вязкости растворов гиалуроновой кислоты.

Удельную вязкость полученных растворов оценивали с помощью капиллярного вискозиметра Уббелюде, диаметр капилляра 0,56 мм (рис. 2).

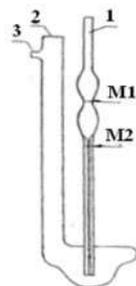


Рис.2. Внешний вид вискозиметра Уббелюде (марка ВПЖ-2).

Измерения проводили следующим образом. В вискозиметр через трубку (2) наливали 10 мл дистиллированной воды, устанавливали вискозиметр в термостат и выдерживали при температуре $20\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10-15 минут. Резиновую грушу прикрепляли к капиллярной трубке вискозиметра (1), затем троекратно промывали капилляр и измерительный шарик, при этом производя всасывание жидкости на 1 см выше крайней метки сверху (M1). Затем капилляр и измерительный шарик заново наполняли и отмечали по

секундомеру период истечения от верхней (M1) до нижней метки (M2) измерительного шарика дистиллированной воды. Период истечения фиксировали пятикратно и затем брали среднее значение. После определения времени истечения дистиллированной воды (t_0) сливали дистиллированную воду через трубку вискозиметра (2), извлекая его из капилляра (1) при помощи груши, впоследствии удаляя остатки дистиллированной воды. В сухой вискозиметр вносили градуированной пипеткой 10 мл определяемого раствора ГК и устанавливали вискозиметр в термостат и выдерживали при температуре 20 ± 1 °C 10-15 минут. Термостатирование проводилось в течение 15 минут, после чего капилляр и измерительный шарик промывали описанным ранее методом и фиксировали время истечения раствора (t_1). Период истечения измеряли пятикратно и вычисляли среднее значение. После промывки вискозиметра снова определяли время истечения дистиллированной воды, которое не отличалось от первоначального значения.

Удельную вязкость ($\eta_{уд}$) вычисляли по формуле:

$$\eta_{уд} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0} \approx \frac{t - t_0}{t_0}$$

где: t – время истечения раствора гиалуроновой кислоты, (сек);

t_0 - время истечения дистиллированной воды, (сек).

2.3.3. Спектрофотометрический анализ гиалуроновой кислоты.

Анализ проводили следующим образом:

К 0,3 г содержимого капсул ГК («Эвалар») прибавляли 15 мл дистиллированной воды, по каплям 1-2 мл концентрированной хлористоводородной кислоты. После растворения суспензии добавляли 15 мл ацетонитрила. Через 30 мин раствор центрифугировали и сливали полученную надосадочную жидкость. Оставшийся осадок смывали при помощи воды, количественно перемещали в мерную колбу, обладающую вместимостью 100 мл, после чего доводили до метки водой. К полученным 2

мл раствора, находящимся в пробирке с притертой пробкой, прибавляли раствор тетрабората натрия в количестве 5 мл, пробирку встряхивали и охлаждали в холодной воде. Пробирку плотно закрывали пластиковыми колпачками и помещали в кипящую водяную баню ровно на 15 мин. Затем охлаждали в холодной воде и добавляли 0,20 мл раствора карбазола. Пробирку закрывали, содержимое помещали в кипящую водяную баню ровно на 15 мин и затем охлаждали (испытуемый раствор). Определяли оптическую плотность испытуемого раствора в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 530 ± 2 нм. В качестве сравнительного раствора был использован холостой опыт, проведенный с дистиллированной водой в количестве 2 мл и всеми указанными выше реактивами.

Расчет содержания натрия гиалуроната основан на линейной калибровочной функции производной от трех стандартных растворов.

Формула линейной зависимости. Угловый коэффициент (а) и свободный член (b) линейной зависимости были вычислены по следующим уравнениям:

$$a = \frac{3 \cdot (\sum m_i \cdot A_i) - \sum m_i \cdot \sum A_i}{3 \cdot \sum m_i^2 - (\sum m_i)^2}$$

$$b = \frac{\sum A_i \cdot \sum m_i^2 - \sum m_i \cdot (\sum m_i \cdot A_i)}{3 \cdot \sum m_i^2 - (\sum m_i)^2}$$

где A_i – оптические плотности градуировочных растворов;

m_i – навески натрия гиалуроната, взятые для приготовления градуировочных растворов.

1. Приготовление раствора тетрабората натрия: 0,95 г тетрабората натрия растворяли в мерной колбе вместимостью 100 мл в концентрированной серной кислоте и доводили раствор до метки тем же растворителем. Раствор использовали свежеприготовленным.

2. Приготовление раствора карбазола: 0,125 г карбазола растворяли в безводном этаноле в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводили раствор до метки тем же растворителем.

3. Приготовление растворов натрия гиалуроната для градуирования: для этого были приготовлены три серии образцов, содержащих по 0,05 г, 0,1 г, 0,15 г натрия гиалуроната.

2.4. Дополнительные методы обследования.

2.4.1. Лабораторные иммунологические методы исследования.

Исследование было проведено в отделении клинической лабораторной диагностики на базе клиничко-иммунологической лаборатории ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России.

Для оценки показателей местного иммунитета полости рта и эффективности проводимого лечения препаратами на основе ГК по сравнению с традиционным методом лечения нами были изучены такие показатели, как уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина-2 (IL-2), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), противовоспалительного цитокина: интерлейкина-10 (IL-10). Для исследования был проведен сбор нестимулированной ротовой жидкости путем сплевывания пациентом в пробирку натоцак в объеме 5 мл. Накануне пациент получал рекомендации об особенностях подготовки к забору культуральной жидкости: с утра пищу не принимать, не чистить зубы, не использовать ополаскиватели, эликсиры, не курить и не использовать губную помаду (как гигиеническую, так и косметическую).

После забора ротовой жидкости пробирка однократно плотно закрывалась, ей присваивался индивидуальный номер в соответствии со списком исследования. Весь собранный материал сразу после забора замораживался при температуре -18°C , хранился в морозильной камере строго в вертикальном положении, размораживанию подвергался однократно

и непосредственно перед лабораторными исследованиями. Всего проведено 1050 анализов.

Забор нестимулированной ротовой жидкости у пациентов проводился двукратно: в начале лечения и спустя 7 суток. Проводилось определение содержания TNF- α , IL-2, IL-10 до и после проведенной терапии согласно выбранным схемам лечения.

Количественное определение содержания TNF- α в ротовой жидкости было проведено методом твердофазного ИФА с использованием моно- и поликлональных антител к TNF- α .

Непосредственно до проведения анализа исследуемые образцы ротовой жидкости и компоненты набора были выдержаны в течение 30 минут при комнатной температуре.

Анализ проводился в три этапа.

На первом этапе в каждую лунку планшета вводили по 100 мкл раствора для разведения образцов. Далее в соответствующие лунки вводили в дублях по 100 мкл каждого калибровочного и контрольного образцов. В оставшиеся лунки вводили по 100 мкл образцов ротовой жидкости. Планшет заклеивали пленкой, контрольные и исследуемые образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами, с которыми связывался TNF- α , содержащийся в образцах. Инкубация проводилась при встряхивании на шейкере в течение 120 минут при температуре $37\pm 1^\circ\text{C}$, со скоростью 700 оборотов в минуту. По завершении инкубации снимали пленку, лунки планшета пятикратно промывали промывочным раствором. По окончании удаляли остатки жидкости из лунок.

На втором этапе в каждую лунку планшета вносили по 100 мкл конъюгата № 1 (представляющий собой поликлональные АТ к TNF- α). Далее планшет плотно заклеивали пленкой и проводили инкубацию при встряхивании на шейкере в течение 60 минут при температуре $37\pm 1^\circ\text{C}$, со скоростью 700 оборотов в минуту. При этом происходило взаимодействие

связанного TNF- α с конъюгатом № 1. По окончании инкубации снимали пленку, лунки планшета пятикратно промывали промывочным раствором.

Третий этап представлял собой реакцию между связавшимся конъюгатом № 1 и конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена) в процесс инкубации. Для проведения завершающего этапа планшет герметично заклеивали пленкой и подвергали инкубации в течение 30 минут при встряхивании на шейкере при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$, со скоростью 700 оборотов в минуту. По завершении инкубации содержимое лунок удаляли и пятикратно промывали промывочным раствором.

Количество связавшегося конъюгата № 2 определяли по цветной реакции с использованием перекиси водорода и хромогена - тетраметилбензидина. Для этого в каждую из лунок вводили по 100 мкл раствора тетраметилбензидина плюс, затем инкубировали в темном месте в течение 25 минут при температуре от 18 до 25°C . Далее во все лунки вводили стоп-реагент, в результате чего содержимое лунок приобретало желтый оттенок. Интенсивность желтого окрашивания прямо пропорциональна концентрации TNF- α в образце.

Расчет концентрации производился после проведения измерений величины оптической плотности растворов в лунках на спектрофотометре вертикального сканирования. Время между завершением реакции и проведением измерения плотности растворов не превышало 10 минут. Измерение проводилось в двухволновом режиме. Основной длиной волны была выбрана величина 450 нм, длина волны сравнения находилась в диапазоне от 620 до 655 нм.

Далее проводилось вычисление средних арифметических значений оптической плотности для каждой пары лунок планшета, которые содержали калибровочные, контрольные и исследуемые образцы. На основании полученных результатов в линейных координатах строили калибровочный график корреляции среднего арифметического значения оптической плотности от концентрации TNF- α в калибровочных образцах (пг/мл) и затем

по калибровочному графику определялась концентрация TNF- α в контрольном и анализируемом образцах.

Количественное определение содержания IL-2 в ротовой жидкости было проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моно- и поликлональных антител к IL-2 человека.

Непосредственно до проведения анализа исследуемые образцы ротовой жидкости и компоненты набора были выдержаны в течение 30 минут при комнатной температуре.

Анализ проводился в три этапа.

На первом этапе в каждую лунку планшета вводили по 100 мкл раствора для разведения образцов. Далее в соответствующие лунки вводили в дублях по 100 мкл каждого калибровочного и контрольного образцов. В оставшиеся лунки вводили по 100 мкл образцов ротовой жидкости. Планшет заклеивали пленкой, контрольные и исследуемые образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами, с которыми связывался IL-2, содержащийся в образцах. Инкубация проводилась при встряхивании на шейкере в течение 120 минут при температуре от 18 до 25°C, со скоростью 700 оборотов в минуту. По завершении инкубации снимали пленку, лунки планшета пятикратно промывали промывочным раствором. По окончании удаляли остатки жидкости из лунок.

На втором этапе в каждую лунку планшета вносили по 100 мкл конъюгата № 1 (представляющий собой поликлональные АТ к человеческому IL-2). Далее планшет плотно заклеивали пленкой и проводили инкубацию при встряхивании на шейкере в течение 60 минут при температуре от 18 до 25°C, со скоростью 700 оборотов в минуту. При этом происходило взаимодействие связанного IL-2 с конъюгатом № 1. По окончании инкубации снимали пленку, лунки планшета пятикратно промывали промывочным раствором.

Третий этап представлял собой реакцию между связавшимся конъюгатом № 1 и конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена) в

процесс инкубации. Для проведения завершающего этапа планшет герметично заклеивали пленкой и подвергали инкубации в течение 30 минут при встряхивании на шейкере при температуре от 18 до 25°C, со скоростью 700 оборотов в минуту. По завершении инкубации содержимое лунок удаляли и пятикратно промывали промывочным раствором.

Количество связавшегося конъюгата № 2 определяли по цветной реакции с использованием перекиси водорода и хромогена - тетраметилбензидина. Для этого в каждую из лунок вводили по 100 мкл раствора тетраметилбензидина плюс, затем инкубировали в темном месте в течение 25 минут при температуре от 18 до 25°C. Далее во все лунки вводили стоп-реагент, в результате чего содержимое лунок приобретало желтый оттенок. Интенсивность желтого окрашивания прямо пропорциональна концентрации IL-2 в образце.

Расчет концентрации производился после проведения измерений величины оптической плотности растворов в лунках на спектрофотометре вертикального сканирования. Время между завершением реакции и проведением измерения плотности растворов не превышало 10 минут. Измерение проводилось в двухволновом режиме. Основной длиной волны была выбрана величина 450 нм, длина волны сравнения находилась в диапазоне от 620 до 655 нм.

Далее проводилось вычисление средних арифметических значений оптической плотности для каждой пары лунок планшета, которые содержали калибровочные, контрольные и исследуемые образцы. На основании полученных результатов в линейных координатах строили калибровочный график корреляции среднего арифметического значения оптической плотности от концентрации IL-2 в калибровочных образцах (пг/мл) и затем по калибровочному графику определялась концентрация IL-2 в контрольном и анализируемом образцах.

Количественное определение содержания IL-10 в ротовой жидкости было проведено методом твердофазного ИФА с использованием моно- и поликлональных антител к человеческому IL-10.

Непосредственно до проведения анализа исследуемые образцы ротовой жидкости и компоненты набора были выдержаны в течение 30 минут при комнатной температуре.

Анализ проводился в три этапа.

На первом этапе в каждую лунку планшета вводили по 100 мкл раствора для разведения образцов. Далее в соответствующие лунки вводили в дублях по 100 мкл каждого калибровочного и контрольного образцов. В оставшиеся лунки вводили по 100 мкл образцов ротовой жидкости. Планшет заклеивали пленкой, контрольные и исследуемые образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами, с которыми связывался IL-10, содержащийся в образцах. Инкубация проводилась при встряхивании на шейкере в течение 120 минут при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$, со скоростью 700 оборотов в минуту. По завершении инкубации снимали пленку, лунки планшета пятикратно промывали промывочным раствором. По окончании удаляли остатки жидкости из лунок.

На втором этапе в каждую лунку планшета вносили по 100 мкл конъюгата № 1 (представляющий собой поликлональные АТ к IL-10 человека с биотином). Далее планшет плотно заклеивали пленкой и проводили инкубацию при встряхивании на шейкере в течение 60 минут при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$, со скоростью 700 оборотов в минуту. При этом происходило взаимодействие связанного IL-10 с конъюгатом № 1. По окончании инкубации снимали пленку, лунки планшета пятикратно промывали промывочным раствором.

Третий этап представлял собой реакцию между связавшимся конъюгатом № 1 и конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена) в процесс инкубации. Для проведения завершающего этапа планшет герметично заклеивали пленкой и подвергали инкубации в течение 30 минут

при встряхивании на шейкере при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$, со скоростью 700 оборотов в минуту. По завершении инкубации содержимое лунок удаляли и пятикратно промывали промывочным раствором.

Количество связавшегося конъюгата № 2 определяли по цветной реакции с использованием перекиси водорода и хромогена - тетраметилбензидина. Для этого в каждую из лунок вводили по 100 мкл раствора тетраметилбензидина плюс, затем инкубировали в темном месте в течение 25 минут при температуре от 18 до 25°C . Далее во все лунки вводили стоп-реагент, в результате чего содержимое лунок приобретало желтый оттенок. Интенсивность желтого окрашивания прямо пропорциональна концентрации IL-10 в образце.

Расчет концентрации производился после проведения измерений величины оптической плотности растворов в лунках на спектрофотометре вертикального сканирования. Время между завершением реакции и проведением измерения плотности растворов не превышало 10 минут. Измерение проводилось в двухволновом режиме. Основной длиной волны была выбрана величина 450 нм, длина волны сравнения находилась в диапазоне от 620 до 655 нм.

Далее проводилось вычисление средних арифметических значений оптической плотности для каждой пары лунок планшета, которые содержали калибровочные, контрольные и исследуемые образцы. На основании полученных результатов в линейных координатах строили калибровочный график корреляции среднего арифметического значения оптической плотности от концентрации IL-10 в калибровочных образцах (пг/мл) и затем по калибровочному графику определялась концентрация IL-10 в контрольном и анализируемом образцах.

2.4.2. Лабораторные биохимические методы исследования.

Исследование было проведено на кафедре клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России (зав. кафедрой д.б.н., профессор Конторщикова К.Н.).

Для оценки показателей антиоксидантной активности ротовой жидкости и оценки эффективности проводимого лечения препаратами на основе ГК по сравнению с традиционным методом лечения нами были изучены такие показатели, как интенсивность протекания свободно-радикальных процессов, скорость восстановления активности антиоксидантной системы ротовой жидкости, уровень работы антиоксидантной системы защиты, состояние перекисного окисления липидов.

2.4.2.1. Анализ свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы в ротовой жидкости биохемилюминесцентным методом.

Интенсивность свечения (люминесценции), вызванная протеканием химических реакций, представляет собой меру количества свободных радикалов. Уровень мощности хемилюминесценции снижается при добавлении в исследуемую среду антиоксидантов, что объясняется уменьшением количества радикалов. Методом индуцированной биохемилюминесценции нами была проведена оценка интенсивности процессов окисления и анализ состояния общей антиоксидантной системы ротовой жидкости.

На биохемилюминометре БХЛ-07 задавались условия регистрации хемилюминесценции за период времени 30 секунд, в течение которых измеряли темновой ток. Для определения интенсивности биохемилюминесценции использовалась среда следующего состава: 0,4 мл 0,02 мМ калий-фосфатного буфера с рН = 7,4; 0,4 мл раствора сульфата железа; 0,1 мл ротовой жидкости. Стартом для запуска реакции служило

добавление 0,2 мл 2%-го раствора пероксида водорода. Последний компонент вносили непосредственно перед проведением измерений из-за нестабильности пероксида водорода на воздухе.

Исследуемые показатели: интенсивность протекания свободнорадикальных процессов отражают параметры I_{\max} и S .

2.4.2.2. Исследование состояния перекисного окисления липидов в ротовой жидкости с использованием спектрофотометра.

Одной из самых удобных и надежных методик оценки состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) является фотометрическая регистрация. Анализ продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов, оснований Шиффа) нами был проведен с использованием методики регистрации оптической плотности ротовой жидкости по методу Волчегорского И.А. с соавторами на спектрофотометре СФ-64. В дальнейшем был проведен расчет коэффициента липопероксидации, который является отражением вектора процессов ПОЛ в сторону образования конечных продуктов.

Исследование проводили следующим образом. К 0,5 мл ротовой жидкости добавляли 8 мл гептан-изопропанольной смеси в пропорции 1:1, встряхивали полученный раствор в течение пятнадцати минут, затем центрифугировали на аппарате СФ-64 в течение пятнадцати минут при скорости 3000 оборотов в минуту. Извлеченный липидный экстракт в последующем был перенесен в стерильную пробирку, куда вносили 5 мл гептан-изопропанольной смеси в пропорции по объему 3:7, затем в пробирку был добавлен 0,01н водный раствор соляной кислоты в количестве 2 мл для разделения фаз и очищения от нелипидных примесей путем их удаления.

После того, как фазы были разделены на верхнюю (гептановую) и нижнюю, первую помещали в стерильную пробирку, ко второй для обезвоживания изопропанольного экстракта вносили 1 г прокаленного хлорида натрия, который впоследствии переносили в стерильную пробирку.

Далее производили измерение оптических плотностей на спектрофотометре СФ-64 при толщине кюветы 1 см. Каждая фаза была оценена по сравнению с соответствующим контролем при таких длинах волн, как: 220 нм (поглощение изолированных двойных связей), 232 нм (поглощение диеновых конъюгатов), 278 нм (поглощение триеновых конъюгатов), 400 нм (поглощение оснований Шиффа).

Расчет производился по следующим формулам:

$$DK = \left(\frac{232ВФ}{220ВФ} + \frac{232НФ}{220НФ} \right) \times 0,14$$

$$TK = \left(\frac{278ВФ}{220ВФ} + \frac{278НФ}{220НФ} \right) \times 0,16$$

$$OШ = \left(\frac{400ВФ}{220ВФ} + \frac{400НФ}{220НФ} \right) \times 52$$

где ДК - диеновые конъюгаты ВФ - верхняя фаза

ТК - триеновые конъюгаты НФ - нижняя фаза

ОШ - основания Шиффа 220, 232, 278, 400 - длины волн

2.5. Фотодокументирование.

Фотодокументирование у пациентов подросткового возраста, находящихся на диспансерном наблюдении у врача-гастроэнтеролога, имеющих проявления РАС, проводилось с помощью фотоаппарата CanonEOS 500Dв режиме макросъемки с круговой вспышкой после получения добровольного информированного согласия пациента или его законных представителей.

2.6. Статистические методы исследования.

Организация, систематизация, первичная обработка статистических данных, полученных в ходе диссертационного исследования, были проведены с помощью программы Microsoft Office Excel (версия 15.0) для персонального компьютера.

Для расчета описательных характеристик полученных данных была использована программная среда R.

Дескриптивная статистика применялась для количественной характеристики эмпирических данных с использованием стандартных статистических параметров.

В качестве показателей описательной статистики были использованы меры среднего уровня: среднее значение, стандартное отклонение выборочного среднего, стандартная ошибка среднего, интервальная оценка, минимум, максимум, медиана, квартиль (процентили). Для качественной оценки характеристик распределения случайных величин был использован графический метод анализа с помощью построения гистограмм. Проведенный визуальный анализ выявил ярко выраженную асимметрию и мультимодальность распределения значений, что позволило сделать вывод о том, что распределение признаков в совокупностях отличается от нормального, что обуславливают применение непараметрических статистических выводов для анализа данных исследования.

Для проведения сравнительного анализа всех групп пациентов между собой до лечения, а также после лечения, нами был использован Н-критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрическим методом статистических исследований. Данный метод основывается на расчете Н-критерия с учетом присвоенных имеющимся значениям исследований рангов и их сумм. Интерпретация полученных данных была проведена по определению критических значений критерия с учетом принятых уровней значимости и поправок для количества исследований.

Для определения, какие группы различаются, а какие похожи после проведенного лечения, нами было проведено попарное сравнение всех групп пациентов по исследуемым признакам с использованием W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Расчет проводился в программной среде R.

Для анализа двух парных (связанных) выборок (исследуемых данных для каждой группы пациентов «до» и «после» проведенного лечения) был

использован V-критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. Расчет основывается на построении единого ранжированного ряда параметров, выявлении нетипичных изменений показателей и расчете суммы рангов нетипичных отклонений. Интерпретация полученных данных проводилась по сопоставлению с таблицей критических значений.

Корреляционный анализ был проведен с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (непараметрический метод). В рамках проведения корреляционного анализа была определена степень параллельности двух количественных рядов изучаемых признаков, а также оценена тесноты связи между признаками. При этом было взято, что значения менее или равные 0,3 соответствуют показателям со слабой теснотой связи; значения менее 0,7 – показателям со средней теснотой связи; значения более или равные 0,7 – показателям высокой тесноты связи.

Для более точной оценки статистической значимости связи применялись т.н. «уровни значимости», т.е. вероятности ошибочного признания наличия связи. В приведенных таблицах главы № 3 одной звездочке «*» соответствуют значения, обозначающие статистически значимую связь на уровне значимости $p < 0,05$, двум звездочкам «**» – на уровне $p < 0,01$, трем звездочкам «***» – на уровне $p < 0,001$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Результаты лабораторных исследований гиалуроновой кислоты.

3.1.1. Анализ вискозиметрических исследований.

Оценку молекулярной массы ГК в БАД проводили по изучению зависимости удельной вязкости стандартной ГК с молекулярной массой $1,83 \cdot 10^6$ Да от ее концентрации в растворе (Табл. 1).

Табл. 1. Зависимость удельной вязкости от концентрации гиалуроновой кислоты

Концентрация раствора, мг\100 мл	τ_0 , сек	τ , сек	$\eta_{удел}$
0	174	-	-
1		180	1,234
2		185	1,236
3		240	1,379
4		621	3,569
Образец ГК ("Эвалар")		186	1,569

При концентрации 4% (4 мг/100 мл) для стандартной ГК достигалась величина удельной вязкости, равная 3,5, что является типичным для полимеров молекулярной массой этого диапазона. В отличие от этого, ГК, выделенная из капсул, характеризовалась намного меньшей удельной вязкостью ($\eta_{удел}=1,5$), соответствующей полимеру с меньшей молекулярной массой диапазона $5 \cdot 10^5 - 7,3 \cdot 10^5$ Да (средняя молекулярная масса). Доля высокомолекулярной ГК незначительна.

В результате проведенного исследования было выявлено, что биодоступность ГК в БАД при пероральном приеме в 2,3 раза выше, чем для более высокомолекулярного аналога.

3.1.2. Количественное определение гиалуроновой кислоты в БАД.

Показано, что концентрация ГК в БАД соответствует указанной величине в инструкции – 150 ± 2 мг в капсуле.

При пероральном применении при оценке биоусвояемости важна деструкция высокомолекулярной ГК до D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, компонентов крайне важных соединений, участвующих в метаболизме соединительной и костной тканей (рис. 3). В связи с этим, нами было определено количественное содержание ГК с карбозолом по продуктам гидролиза ГК.

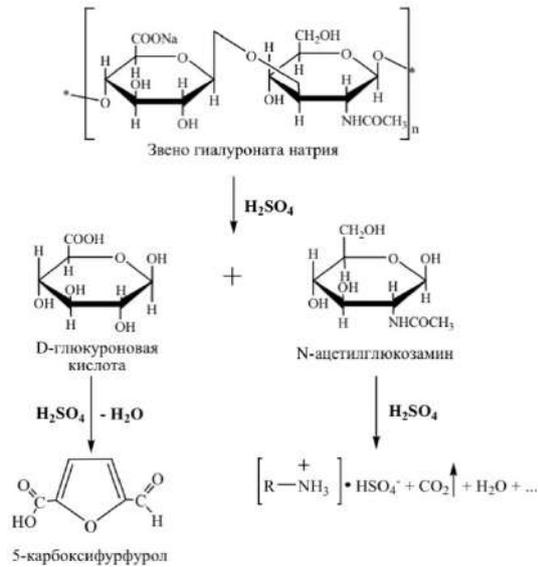


Рис. 3. Кислотный гидролиз гиалуроновой кислоты.

В соответствии с методикой количественно определяется только D-глюкуроновая кислота в виде продукта её окисления – 5-карбоксивульфурола, поскольку N-ацетилглюкозамин количественно связывается в виде боратной соли и не влияет на ход анализа.

Таким образом, ход анализа (скорость и полнота выделения глюкуроновой кислоты) позволяют косвенно оценить эффективность гидролиза ГК в виде более усвояемых фрагментов.

Нами показано, что гидролиз ГК из БАД происходит более эффективно (меньшее время, требуется более низкая концентрация кислоты, при этом достигается более высокая степень выделения глюкуроновой кислоты), чем гидролиз стандартной ГК с молекулярной массой $1,83 \cdot 10^6$ Да.

В результате проведенных исследований и анализа полученных результатов нами была достоверно установлена большая биодоступность и

биоусвояемость гиалуроновой кислоты в БАД по сравнению со стандартной ГК.

3.2. Патогенетическое обоснование включения гиалуроновой кислоты в состав комплексного лечения рецидивирующего афтозного стоматита.

В основе механизма развития РАС лежит базовый патологический процесс – воспалительная реакция организма. ГК – гликозаминогликан, входящий в состав межклеточного матрикса соединительной ткани, который в зависимости от молекулярной массы проявляет про- или противовоспалительные свойства. Многочисленными исследованиями доказано, что РАС развивается на фоне снижения иммунной защиты организма, способствуя тем самым активации пародонтопатогенных бактерий в полости рта, одним из факторов вирулентности которых является выработка гиалуронидазы. Данный фермент расщепляет высокомолекулярную ГК на низкомолекулярные фрагменты, которые играют роль «сигнальных молекул» и стимулируют начало воспалительной реакции.

Конкурентно связываясь с рецепторами CD44 на поверхности иммунокомпетентных клеток (таких как макрофаги, Т-лимфоциты, моноциты), молекулы ГК с низкой молекулярной массой стимулируют внутриклеточную выработку синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α , IL-1 β , MBB-1 α и MBB-1 β и других на фоне снижения активности противовоспалительных фракций цитокинов. Указанные цитокины стимулируют активность Т-хелперов 1 типа, которые являются активными продуцентами таких цитокинов как IL-2 [88; 200].

Такая аномалия механизма цитокинов как повышенный уровень TNF- α , IL-2 и сниженный уровень IL-10 увеличивает интенсивность ПОЛ, при этом снижаются возможности антиоксидантных механизмов защиты, что в значительной мере увеличивает окислительный стресс. Из-за снижения концентрации IL-10, который действует для ингибирования высвобождения

цитокинов, воспалительная реакция не подавляется, что приводит к развертыванию клинической картины РАС [8; 170; 189; 171].

Таким образом, становится очевидно, что низкомолекулярная ГК принимает активное участие в процессе активации воспаления на этапе альтерации. Следовательно, введение ГК со средней и высокой молекулярной массой, обладающей противовоспалительными свойствами, способствует снижению интенсивности воспалительного процесса и ускорению процесса заживления элементов поражения [17; 19; 21; 29; 60; 75; 118; 127; 143; 152; 153; 167; 175; 176].

Концентрация ГК оказывает влияние на рецепторы фибробластов. Опытным путем *invitro* было доказано, что максимальная ответная реакция со стороны клеток происходит при воздействии экзогенной ГК средней молекулярной массы, в то время как высокомолекулярная ГК слабее стимулировала синтез эндогенных гиалуронатов, а клеточный ответ на воздействие низкомолекулярной ГК был минимальным или равным нулю. На процесс связывания ГК с клеточными рецепторами на поверхности фибробластов оказывают влияние несколько факторов. К ним относятся: размер гиалуроната (лиганда), плотность расположения рецепторов CD44 на поверхности клеток и статус рецептора (активный или неактивный CD44). ГК представляет собой полимер, состоящий из повторяющихся дисахаридных цепей, с которым взаимодействуют большое количество расположенных рядом молекул рецептора CD44. Но поскольку сила связывания в одном сайте контакта между гиалуронатом и CD44 крайне мала, то для увеличения прочности связи каждая молекула ГК взаимодействует с более чем одним рецептором, при этом аффинность молекулы тем выше, чем больше сформируется слабых связей лиганд-рецептор. Однако, размеры ГК, обладающих высокой молекулярной массой, настолько значительны, что эффективность их связывания с рецепторами на поверхности клеток резко уменьшается из-за возникающих пространственных препятствий. Из этого следует, что оптимальными для взаимодействия с рецепторами являются

молекулы ГК среднего спектра. Кроме того, доказано, что среднемолекулярные фракции ГК (до 2000 кДа) легче проникают в поврежденные ткани, чем гиалуронаты с высокой молекулярной массой [60; 88; 206].

Высокомолекулярная ГК подавляет чрезмерное продуцирование фосфолипазы А₂, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и TNF- α), цитокина RANTES (Regulated on Activation Normal T-Expressed and Secreted), матриксных металлопротеиназ, активно поддерживает индукцию регуляторных Т-клеток, способствует подавлению фагоцитарной активности моноцитов и снижает активацию лейкоцитов. Важно отметить, что при этом не происходит нарушения естественного цикла образования простагландинов, за счет чего гиалуроновая кислота, в отличие от кортикостероидов, не обладает такими тяжелыми побочными эффектами, как артериальная гипертензия, формирование отеков, остеопороз, снижение пролиферативной активности тканей, иммунодефицитные состояния, расстройства нервной системы [160; 168; 174; 209; 214].

В исследованиях ряда ученых была выявлена способность гиалуроновой кислоты уменьшать скорость движения лейкоцитов, снижая тем самым фиксацию нейтрофилов к сосудистой стенке [186]. Существует гипотеза, что излишки гиалуроновой кислоты конкурентно связываются с рецепторами CD44, в результате чего лейкоциты не взаимодействуют с эндотелием, благодаря чему ограничивается проницаемость стенки сосуда [211], развитие отека снижается, но при этом миграция лейкоцитов в очаг воспаления остается на неизменно высоком уровне [167].

Отмечается, что ГК обладает обезболивающим действием, непосредственно воздействуя на чувствительные нервные окончания и подавляя синтез таких медиаторов, как брадикинин и простагландин Е₂ в результате селективного ингибирования циклооксигеназы 2 типа. При этом ГК модулирует синтез арахидоновой кислоты, ограничивая активность последующего каскада воспалительной реакции, но не полностью, что

позволяет синтезироваться простагландинам с протекторными функциями, и подавляет продукцию гистамина, тем самым предотвращая чрезмерное развитие воспаления [17; 213].

Согласно другой теории, анальгезирующее действие гиалуроновой кислоты может быть связано с ее прямым или косвенным воздействием на субстанцию Р из семейства нейрокининовых рецепторов, которая связана с развитием боли [116; 167; 214].

Таким образом, применение препаратов ГК не требует дополнительного применения обезболивающих препаратов на этапах лечения РАС, что снижает риски побочных действий от применяемых медикаментов, уменьшает количество времени, необходимого для проведения терапевтических мероприятий пациентом самостоятельно и повышает комплаентность лечения, тем самым обуславливая большую эффективность лечения РАС.

Необходимо отметить особое свойство ГК - антиоксидантное. Установлено, что избыток свободных радикалов вызывает деполимеризацию ГК и других компонентов соединительной ткани, способствует увеличению проницаемости капилляров; интенсификация процессов свободно-радикального окисления способствует активизации протеолитических ферментов, что ведет к развитию и обострению заболеваний пародонта [85, 127]. В свою очередь, ГК обладает собственной антиоксидантной активностью, защищая клетки от повреждающего действия активных форм кислорода (АФК), которые играют ключевую роль в патогенезе РАС [53; 164].

На этапе пролиферации ГК также играет важную роль: связывается с сетью из нитей фибрина, формирует транзитивный матрикс, благодаря чему стимулирует активизацию макрофагов по альтернативному пути, миграцию ядерных лейкоцитов, фибробластов, регенерацию клеток эпителия. Помимо этого, ГК способствует значительному освобождению поверхности поражения от некротического распада за счет стимуляции процесса

фагоцитоза, что позволяет исключить из курса местного лечения этап использования протеолитических ферментов [53; 59; 110; 156].

Благодаря уникальным реологическим свойствам, ГК создает на поверхности раны вязкий слой, обладающий значительной кислотностью, что позволяет механически изолировать поврежденную поверхность от воздействий внешней среды. При этом пленка продолжает активно поглощать влагу, предотвращая испарение с поверхности раны и поддерживая необходимое количество воды в ране [110].

Удержание интерстициальной воды во внутриклеточном матриксе способствует связыванию в единую систему клеток и структурных элементов межклеточного вещества (воды, гидратированного геля из различных белков и углеводов, коллагеновых и ретикулярных волокон). Таким образом создается "буферный объем", определяющий прочность и механическую упругость тканей. Благодаря своей способности к стабилизации основного вещества, ГК, тем самым, проявляет протекторные свойства в отношении различных тканей, защищая их от внедрения вирусов, многочисленных микроорганизмов и выделяемых ими токсинов, в том числе выявлено бактериостатическое действие гиалуроновой кислоты на пародонтопатогенные микроорганизмы, в частности, *Actinobacillus actionomycesetem comitans*, *Prevotella intermedia* и *Staphylococcus aureus* [86; 94]. Происходит это из-за уникального свойства гиалуроновой кислоты краткосрочно встраиваться в структуру межклеточного матрикса, создавая защитный буфер, который делает клетки невосприимчивыми для диффузии токсических веществ [88].

Филогенетическое единство пищеварительного тракта и общность строения слизистой оболочки на всем его протяжении позволяют предполагать, что применение ГК в виде биологически-активной добавки с постепенным ее высвобождением на протяжении ЖКТ позволяет повысить эффективность лечения гастродуоденальной патологии, а также использоваться в качестве препарата для профилактики обострений

хронического гастродуоденита.

3.3. Обоснование и оптимизация дифференцированного подхода к назначению препаратов гиалуроновой кислоты в составе комплексного лечения рецидивирующего афтозного стоматита.

На основании данных, полученных в ходе диссертационного исследования, о степени тяжести и закономерностях клинического течения РАС в результате лечебно-профилактических мероприятий нами (Косюга С.Ю., Воинова С.О., Осипов С.В.) была разработана компьютерная программа (свидетельство о государственной регистрации для программы ЭВМ № 2019666672 от 12.12.2019 г. «Программа профилактики и лечения рецидивирующего афтозного стоматита», приложение № 2), представляющая собой программу для определения уровня риска развития РАС, степени тяжести клинических проявлений РАС, формирования индивидуальных программ профилактики и определения алгоритма курса лечения.

Рекомендации относительно формирования индивидуальной лечебно-профилактической программы производятся на основании указанных пользователем значений в 2 этапа.

На первом этапе определение риска развития РАС по данным анамнеза и объективного осмотра осуществляется путем ответа на вопросы и ранжирования полученных ответов согласно баллам.

По данным анамнеза учитываются ключевые триггеры, имеющие отношение к развитию РАС, а именно 10 параметров: отягощенность аллергологического анамнеза; гельминтная инвазия; наследственность относительно соматической патологии; характер питания; наличие соматической патологии; воздействие хронического стресса; наличие вирусной инфекции; влияние гипо- и авитаминозов; имеющиеся неблагоприятные экологические факторы; периодичность смены часовых поясов.

Среди данных объективного осмотра полости рта ключевыми факторами являются: регулярность гигиены полости рта; уровень гигиенического индекса (согласно упрощенного индекса гигиены Грин-Вермиллиона); значение папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА); значение комплексного периодонтального индекса (КПИ).

На основании полученных данных и суммирования баллов определяется риск развития РАС у обследуемого пациента и составляется программа профилактики РАС с использованием биологически-активной добавки на основе ГК для приема внутрь.

На втором этапе для составления индивидуальной программы лечения клинической манифестации РАС с использованием гелевого препарата ГК для нанесения на афтозные элементы в полости рта определяется степень тяжести РАС путем фиксации клинических параметров и ранжирования их вариабельности по баллам. Основываясь на установленной степени тяжести РАС, определяется индивидуальный курс аппликаций гелевого препарата на основе ГК. В дополнение к курсу лечения составляется план профилактики РАС с использованием биологически-активной добавки на основе ГК для приема внутрь в зависимости от установленной степени тяжести РАС.

Разработанная «Программа профилактики и лечения рецидивирующего афтозного стоматита» обеспечивает облегчение назначения препаратов на основе ГК с учетом дифференцированного подхода для каждого пациента.

Рабочие алгоритмы программы составлены таким образом, что они не пересекаются и не противоречат друг другу.

3.4. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом.

В настоящей главе представлена развернутая клиническая характеристика состояния полости рта пациентов с хроническим гастродуоденитом, имеющих РАС в стадии обострения в сравнительном аспекте с пациентами без гастродуоденальной патологии, но имеющих

развернутую клиническую картину РАС в момент обращения за стоматологической помощью и на этапах лечения, обозначены характерные особенности патогенеза заболевания. Подробно описаны полученные результаты проведенного комплекса обследований больных РАС, в том числе оценка состояния цитокинового профиля, системы про- и антиоксидантной активности.

3.4.1. Оценка стоматологического статуса пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом в динамике.

Для оценки интенсивности течения кариозного процесса нами был использован индекс КПУз. Анализируя структуру данного показателя у пациентов до начала лечения, нами было выявлено, что среднее значение индекса равно 5,56, при этом на долю константы "К" приходилось 52,7% (абсолютное среднее значение = 2,93), на долю константы "П" = 44,2% (абсолютное среднее значение = 2,46), на долю константы "У" = 3,1% (абсолютное среднее значение = 0,14).

Повторно индекс КПУз нами был оценен после проведения комплексного лечения РАС, полного завершения воспалительного процесса, проведения профессиональной гигиены и санации полости рта. Динамика качественных изменений отразилась в снижении показателя константы "К" до 21,6% (среднее значение показателя = 1,20), увеличении показателя константы "П" до 72,67% (среднее значение = 4,04) и константы "У" до 5,73% (среднее значение = 0,3).

Для оценки гигиенического состояния полости рта пациентов с РАС нами было проведено вычисление упрощенного индекса гигиены полости рта по J.C.Green, J.R.Vermillione. До проведения комплексного лечения среднее значение данного показателя составило 2,11, при этом в 1-й группе пациентов ИГР-У = $2,13 \pm 0,24$, во 2-й группе ИГР-У = $2,14 \pm 0,27$, в 3-й группе ИГР-У = $2,11 \pm 0,31$, в 4 группе ИГР-У = $2,17 \pm 0,21$, в 5 группе = $2,11 \pm 0,22$, в группе пациентов, не имеющих гастродуоденальной патологии,

данный показатель составил $1,85 \pm 0,21$ ($p < 0,05$). В результате повторного исследования гигиенического индекса после проведения лечебно-профилактического комплекса мероприятий показатели имели достоверную тенденцию к снижению: в 1-й группе среднее значение ИГР-У стало равно $1,19 \pm 0,28$, во 2-й группе = $1,25 \pm 0,25$, в 3-й группе = $1,16 \pm 0,29$, в 4-й группе = $0,98 \pm 0,29$, в группе пациентов, не имеющих хронического гастродуоденита = $0,86 \pm 0,22$ ($p < 0,05$ между группами). В группе 5 показатели практически не изменились относительно первого исследования.

Неудовлетворительные значения индекса гигиены полости рта у пациентов во всех группах в первый день наблюдения объясняется значительным ухудшением качества проводимой индивидуальной гигиены в связи с обострением РАС и появлением резко выраженного болевого синдрома. Снижение значений упрощенного индекса гигиены после проведенного комплексного лечения свидетельствует об устранении болевого синдрома, стихании воспалительных явлений в полости рта, что является подтверждением высокой эффективности проводимой терапии, которая включала в себя не только медикаментозное лечение, санацию полости рта, но и огромное значение было уделено проведению профессиональной гигиены, обучению пациента особенностям индивидуальной и рациональной гигиены полости рта, подобраны предметы и средства гигиены в соответствии с клинической ситуацией в полости рта.

Для оценки выраженности и распространенности воспалительных процессов, тяжести состояния тканей пародонта у пациентов с РАС нами были изучены 2 ключевых пародонтологических индекса: папиллярно-маргинально-альвеолярный (РМА) и комплексный периодонтальный индекс (КПИ).

До проведения лечения в день обращения нами были зарегистрированы следующие значения индекса РМА: в 1-й группе пациентов $14,8 \pm 2,1\%$, во 2 группе = $12,1 \pm 3,3\%$, в 3-й группе = $15,4 \pm 3,9\%$, в 4-й группе = $17,2 \pm 3,2\%$, в

5-й группе = $13,7 \pm 2,3\%$, в 6-ой группе пациентов = $13,9 \pm 2,5\%$. Различия между группами статистически достоверны.

После проведенного лечения указанный индекс определялся нами повторно. Полученные результаты свидетельствуют о значительном снижении показателей данного пародонтального индекса, что также подтверждает эффективность проведенных лечебно-профилактических мероприятий. В 1-й группе пациентов данный показатель составил $3,36 \pm 1,2\%$, во 2 группе = $1,6 \pm 0,4\%$, в 3-й группе = $2,7 \pm 1,1\%$, в 4-й группе = $1,3 \pm 0,2\%$, в группе пациентов № 6 (без гастродуоденальной патологии) = $2,4 \pm 1,2\%$. В группе 5 показатели остались на неизменном уровне относительно первого дня исследования.

При подсчете индекса КПИ до лечения нами были получены следующие результаты: в 1-й группе пациентов данный показатель составил $0,95 \pm 0,20$, во 2-й группе = $0,99 \pm 0,21$, в 3-й группе = $1,21 \pm 0,33$, в 4-й группе = $1,13 \pm 0,31$, в группе 5 = $1,21 \pm 0,27$, в группе 6 = $1,15 \pm 0,22$. Различия между группами имеют статистическую достоверность.

Повторно индекс КПИ нами определялся после проведения санации полости рта и этиопатогенетического лечения РАС. Средние значения индекса составили: в 1-й группе = $0,26 \pm 0,1$, во 2-й группе = $0,31 \pm 0,15$, в 3-й группе = $0,35 \pm 0,12$, в 4-й группе = $0,24 \pm 0,13$, в группе 6 = $0,22 \pm 0,11$ ($p < 0,05$ между группами). В 5-й группе изменения показателя индекса КПИ не имели статистической достоверности.

3.4.2. Клиническая характеристика пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом.

В диссертационное исследование было включено 105 пациентов с хроническим гастродуоденитом в анамнезе, имеющих клинические проявления РАС. Больные прошли полное обследование и комплексное лечение на базе кафедры стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО

"Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России, отделения гастроэнтерологии ДГКБ НО № 27 "Айболит".

Группу сравнения составили 22 пациента, имеющих клиническую манифестацию РАС, но не имеющих гастродуоденальной патологии. У пациентов всех групп длительность РАС составляла более 1 года, частота рецидивов - не реже 1 раза в год.

В исследовании приняли участие пациенты в возрасте от 11 до 17 лет включительно. Среди них девочек - 68 человек (64,8%), мальчиков - 37 человек (35,2%). Средний возраст пациентов составил 14,2 года. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в таблице 2.

Табл. 2. Распределение пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита по возрастным группам

Возраст	Доля пациентов абс (%)	Девочки абс (%)	Мальчики абс (%)
11-13 лет	36 (34,3%)	22 (21,0%)	14 (13,3%)
14-17 лет	69 (65,7%)	46 (43,8%)	23 (21,9%)
Всего	105 (100%)	68 (64,8%)	37 (35,2%)

Количество пациентов пубертатного возраста (с 14 до 17 лет) почти в 2 раза превышало число пациентов препубертатной возрастной группы (с 11 до 13 лет). В обеих группах по количеству обращений за стоматологической помощью лидировали представительницы женского пола.

Основной оставляющей всех жалоб пациентов при первичном осмотре являлся болевой синдром. Большинство обследуемых в первый день обращения предъявляли жалобы на жжение, болезненность в полости рта, усиливающуюся при приеме пищи, разговоре и попадании воздуха в полость рта, появление болезненных "язвочек" на СОР, жжение, покалывание в области очагов поражения. Часть пациентов не обратили внимание на

появление каких-либо образований в полости рта, но отмечали значительную болезненность (Табл. 3).

Табл. 3. Ведущий симптом у пациентов с РАС, исходя из данных анамнеза

Жалобы	Доля пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита абс (%)	Доля пациентов с РАС без хронического гастродуоденита абс (%)	Достоверность различий между группами (p)
Функциональные ограничения при приеме пищи, разговоре	32 (30,5%)	2 (9,1%)	p <0,05
Появление болезненных элементов поражения	45 (42,9%)	5 (22,7%)	p <0,05
Жжение, покалывание, незначительная болезненность	28 (26,6%)	15 (68,2%)	p <0,05

Пациенты с клиническими проявлениями РАС, не имеющие в анамнезе диагноза хронический гастродуоденит, обращали внимание на жжение, покалывание при приеме пищи и разговоре, проведении гигиенических процедур в полости рта – 68,2% пациентов. Болевой синдром был выражен незначительно (данные оценки боли в рангах приведены ниже). Пациенты с клинической манифестацией РАС, имеющие отягощенный анамнез по гастродуоденальной патологии, в качестве ведущего симптома отмечали боль – 42,9% и функциональные нарушения – 30,5% обследованных: ограниченность в приеме пищи, особенно раздражающей СОР, трудности проведения гигиены полости рта и речевую дисфункцию (Табл. 3).

Среди неспецифических симптомов пациенты с РАС, имеющие хронический гастродуоденит в анамнезе, в первую очередь отмечали сухость в полости рта, преимущественно по утрам, наличие налета на языке, горький и/или кислый привкус во рту, при этом пациенты с РАС без хронического

гастродуоденита в анамнезе обращали внимание на кровоточивость десен во время чистки зубов или при приеме твердой пищи и повышенное слюноотделение (Табл. 4).

Табл. 4. Неспецифические жалобы пациентов с РАС

Жалобы пациентов с РАС	Доля пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита абс (%)	Доля пациентов с РАС без хронического гастродуоденита абс (%)	Достоверность различий между группами (p)
Сухость в полости рта	65 (61,9%)	1 (4,6%)	p < 0,05
Повышенное слюноотделение	12 (11,4%)	18 (81,8%)	p < 0,05
Кровоточивость десен	37 (35,2%)	13 (59,1%)	p < 0,05
Налет на языке	83 (79,0%)	5 (22,7%)	p < 0,05
Горький/кислый привкус во рту	46 (43,8%)	2 (9,1%)	p < 0,05

Симптомокомплекс, сопровождающий клиническую манифестацию РАС у пациентов, оценивался по нескольким параметрам:

- Выраженность болевого синдрома;
- Длительность течения клинической манифестации РАС по данным анамнеза;
- Частота рецидивов в течение года;
- Количество элементов поражения, выявленных в полости рта;
- Локализация элементов поражения;
- Площадь поражения;
- Первичность проявления РАС по отношению к обострению сопутствующей соматической патологии.

Болевой синдром нами оценивался с помощью визуальной ранговой шкалы боли. Наиболее часто пациенты с РАС на фоне хронического

гастродуоденита обозначали уровень болевой чувствительности как соответствующий "5 баллам" - 25 человек (23,8% случаев) и "4 баллам" - 23 человека (21,9%). Более высокий уровень боли отметили 34 пациента: по 17 человек в каждой подгруппе охарактеризовали его как соответствующий "6 баллам" и "7 баллам". Ни один пациент не отметил боль как минимальную (1 балл) или максимальную (10 баллов). Средний уровень боли во всех группах составил 5,33 балла. У пациентов, не имеющих патологии ЖКТ, но обратившихся за стоматологической помощью по поводу клинической манифестации РАС, болевой синдром был выражен слабее по итогу оценки с помощью визуальной ранговой шкалы боли. Большинство пациентов – 31,8% отметило уровень болевой чувствительности равный 3 баллам, по 22,7% приходится на отметки в «2 балла» и «4 балла». Ни в одном случае не выявлено уровня боли выше «7 баллов». Средний уровень боли в данной группе пациентов составил 3,64 балла (Табл. 5).

Табл. 5. Распределение болевой чувствительности у пациентов с РАС

Болевая чувствительность (баллы)	Доля пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита абс (%)	Доля пациентов с РАС без хронического гастродуоденита абс (%)	Достоверность различий между группами (p)
1 балл	0 (0%)	0 (0%)	p >0,05
2 балла	3 (2,9%)	5 (22,7%)	p <0,05
3 балла	9 (8,6%)	7 (31,8%)	p <0,05
4 балла	23 (21,9%)	5 (22,7%)	p <0,05
5 баллов	25 (23,8%)	2 (9,1%)	p <0,05
6 баллов	17 (16,2%)	2 (9,1%)	p <0,05
7 баллов	17 (16,2%)	1 (4,6%)	p <0,05
8 баллов	10 (9,5%)	0 (0%)	p <0,05
9 баллов	1 (0,9%)	0 (0%)	p >0,05

10 баллов	0 (0%)	0 (0%)	p >0,05
-----------	--------	--------	---------

Из анамнеза было выявлено, что средняя продолжительность клинической манифестации РАС у пациентов, имеющих хронический гастродуоденит в анамнезе, составила 6,4 дня. Наименьшая длительность была зарегистрирована у 7 пациентов (6,6%): длительность рецидивов у них составляла менее 4 дней, после чего афты заживали самостоятельно. Наибольшая длительность была выявлена у 2 пациентов (1,9%) и составляла более 10 дней. У большинства пациентов - в 49 случаях, что составляет 46,7% от всего количества обследованных, - продолжительность рецидива заболевания составляла 6-7 дней. У пациентов, не имеющих в анамнезе хронического гастродуоденита, средняя длительность заболевания составила 4,8 дня. Подавляющее большинство пациентов – 68,2% - отметили, что чаще всего длительность заболевания составляет не более 4-5 дней (Табл. 6).

Табл. 6. Длительность рецидива заболевания в анамнезе у пациентов с РАС

Длительность рецидива в анамнезе	Доля пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита абс (%)	Доля пациентов с РАС без хронического гастродуоденита абс (%)	Достоверность различий между группами (p)
до 4 дней	7 (6,6%)	4 (18,2%)	p <0,05
4-5 дней	26 (24,8%)	15 (68,2%)	p <0,05
6-7 дней	49 (46,7%)	2 (9,1%)	p <0,05
8-10 дней	21 (20%)	1 (4,5%)	p <0,05
свыше 10 дней	2 (1,9%)	0 (0%)	p <0,05

Количество рецидивов в анамнезе у пациентов с диагнозом "рецидивирующий афтозный стоматит", имеющих хронический гастродуоденит, в среднем составило 2,6 раза в год. У 31 пациента (29,5%) количество рецидивов ограничивается 1-2 случаями в течение года. У 71 пациента (67,6%) данная патология встречается не менее 3-4 раз в год. Значительно меньшее количество пациентов - 2,9% - отмечало

возникновение РАС чаще 5 раз в год: 3 человека. Среди пациентов, не имеющих хронического гастродуоденита в анамнезе, распределение частоты рецидивов было иным: 1-2 раза в год появление афт отмечали 77,3% пациентов, 3-4 раза в год – 22,7%, чаще 4х раз в год – не выявлено (Табл. 7).

Табл. 7. Частота рецидивов у пациентов с РАС

Частота рецидивов в течение года	Доля пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита абс (%)	Доля пациентов с РАС без хронического гастродуоденита абс (%)	Достоверность различий между группами (p)
1-2 раза в год	31 (29,5%)	17 (77,3%)	p <0,05
3-4 раза в год	71 (67,6%)	5 (22,7%)	p <0,05
более 5 раз в год	3 (2,9%)	0 (0%)	p <0,05

Количество афтозных элементов, выявленных при первичном осмотре пациентов с РАС, подтвердило имеющиеся различия между больными, у которых манифестация РАС протекала на фоне имеющегося хронического гастродуоденита в анамнезе и больных без патологии ЖКТ. У первой категории больных преобладала средняя степень тяжести РАС с количеством элементов до 4 единиц – 53,3% пациентов; у второй категории – 1-2 элемента поражения в 81,8% случаев (Табл. 8).

Табл. 8. Количество элементов поражения у пациентов с РАС

Количество афтозных элементов в полости рта пациентов	Доля пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита абс (%)	Доля пациентов с РАС без хронического гастродуоденита абс (%)	Достоверность различий между группами (p)
1-2 элемента	37 (35,3%)	18 (81,8%)	p <0,05
3-4 элемента	56 (53,3%)	3 (13,6%)	p <0,05

более 5 элементов	12 (11,4%)	1 (4,6%)	p <0,05
-------------------	------------	----------	---------

Локализация патологических элементов у пациентов с РАС отличается значительным разнообразием. При этом не было выявлено достоверных различий между частотой встречаемости той или иной локализации у пациентов с РАС, имеющих хронический гастродуоденит в анамнезе и не имеющих такового. Нами были обнаружены афты на слизистой оболочке переходных складок нижней и верхней челюстей, дна полости рта, щек, верхней и нижней губ, кончика и боковой поверхности языка, уздечках верхней и нижней губ, уздечке языка, смешанная локализация. Наиболее частым расположением афтозных элементов у пациентов с хроническим гастродуоденитом являлись слизистая оболочка переходной складки нижней и верхней челюстей - по 22,9% и 18,1% соответственно, у пациентов без хронического гастродуоденита – слизистая оболочка переходной складки верхней и нижней челюстей – по 27,2% и 22,7%. Наиболее редкими локализациями у пациентов на фоне хронического гастродуоденита являлись уздечка нижней губы и слизистая оболочка щеки - по 4,7% и 3,8%, у пациентов без хронического гастродуоденита не встречалось афтозных элементов в области слизистой оболочки уздечек и верхней губы, наиболее редкими локализациями стали слизистая оболочки щеки и смешанная локализация – по 4,6% в каждом случае (Табл. 9; рис. 4-11).

Табл. 9. Локализация элементов поражения у пациентов с РАС

Локализация афтозных элементов	Доля пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита абс (%)	Доля пациентов с РАС без хронического гастродуоденита абс (%)	Достоверность различий между группами (p)
СО переходной складки нижней челюсти	24 (22,9%)	5 (22,7%)	p >0,05

СО переходной складки верхней челюсти	19 (18,1%)	6 (27,2%)	$p > 0,05$
СО кончика языка	12 (11,4%)	2 (9,1%)	$p > 0,05$
СО дна полости рта	11 (10,5%)	3 (13,6%)	$p > 0,05$
СО боковой поверхности языка	9 (8,6%)	2 (9,1%)	$p > 0,05$
СО нижней губы	6 (5,7%)	2 (9,1%)	$p > 0,05$
СО щеки	6 (5,7%)	1 (4,6%)	$p > 0,05$
Уздечка верхней губы	5 (4,8%)	0 (0%)	$p > 0,05$
Смешанная локализация	4 (3,8%)	1 (4,6%)	$p > 0,05$
Уздечка языка	4 (3,8%)	0 (0%)	$p > 0,05$
Уздечка нижней губы	3 (2,9%)	0 (0%)	$p > 0,05$
СО верхней губы	2 (1,9%)	0 (0%)	$p > 0,05$



Рис. 4. Пациент М., 15 лет рецидивирующий афтозный стоматит легкой степени тяжести, малые афты (классификация МКБ-10); локализация патологического элемента - слизистая оболочка переходной складки нижней челюсти



Рис. 5. Пациент К., 15 лет, рецидивирующий афтозный стоматит малые афты (классификация МКБ-10); локализация патологического элемента - слизистая оболочка переходной складки верхней челюсти в области зуба 2.1.



Рис. 6. Пациент Е., 17 лет, рецидивирующий афтозный стоматит малые афты (классификация МКБ-10);

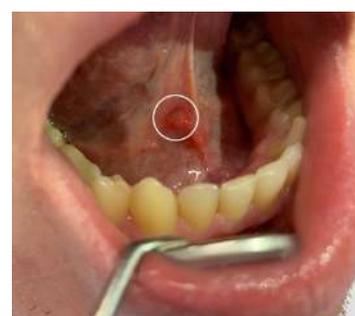


Рис. 7. Пациент Д., 16 лет, рецидивирующий афтозный стоматит малые афты (классификация МКБ-10);

локализация патологических элементов -
слизистая оболочка нижней губы.



Рис. 8. Пациент С., 12 лет,
рецидивирующий афтозный стоматит
малые афты (классификация МКБ-10);
локализация патологического элемента -
уздечка нижней губы.

локализация патологического элемента -
уздечка языка справа.



Рис. 9. Пациент О., 13 лет,
рецидивирующий афтозный стоматит
малые афты (классификация МКБ-10);
локализация патологического элемента -
слизистая оболочка щеки.



Рис. 10. Пациент А., 17 лет,
рецидивирующий афтозный стоматит
малые афты (классификация МКБ-10);
локализация патологического элемента -
слизистая оболочка переходной складки
нижней челюсти в области зубов 3.2, 3.3.



Рис. 11. Пациент Н., 17 лет,
рецидивирующий афтозный стоматит
малые афты (классификация МКБ-10);
локализация патологического элемента -
слизистая оболочка переходной складки
нижней челюсти в области зуба 3.6.

Измерения размеров элементов поражения у пациентов с РАС проводились нами с помощью миллиметровой линейки, и затем приводились к единому параметру путем расчета средней длины большой полуоси афтозного элемента.

На основании того, что у 81% пациентов с клиническими проявлениями РАС на фоне хронического гастродуоденита и у 32% пациентов с клинической манифестацией РАС без сопутствующего

гастродуоденита количество элементов поражения составляло не менее двух единиц, нами была рассчитана средняя длина большой полуоси элементов поражения для каждого пациента индивидуально. В табл. 10 представлено распределение средней площади элементов поражения у двух категорий пациентов, из которой наглядно видно, что меньшие по площади размеры были характерны для пациентов с РАС без сопутствующего хронического гастродуоденита, а более значительные размеры – для пациентов с РАС на фоне имеющегося хронического гастродуоденита в анамнезе (Табл. 10).

Табл. 10. Средняя площадь элементов поражения пациентов с РАС

Средняя длина большой полуоси элементов поражения	Доля пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита абс (%)	Доля пациентов с РАС без хронического гастродуоденита абс (%)	Достоверность различий между группами (p)
1-3 мм	20 (19,0%)	10 (45,5%)	p <0,05
4-6 мм	54 (51,4%)	7 (31,8%)	p <0,05
7-9 мм	26 (24,8%)	5 (22,7%)	p <0,05
От 10 мм	5 (4,8%)	0(0%)	p <0,05

Все пациенты групп 1-5, включенные в исследование, имели в анамнезе хронический гастродуоденит. Достоверно установлена непосредственная филогенетическая взаимосвязь различных отделов пищеварительной системы, в том числе проявление патологии нижележащих отделов на слизистой оболочке полости рта.

Подавляющее большинство пациентов, включенных в диссертационное исследование - в 79% случаев (83 обследованных) – отмечали клиническую манифестацию РАС как дебютный симптом обострения хронического гастродуоденита. Для 21% пациентов (22 человека) развитие РАС в полости рта было следствием обострения основного заболевания (рис. 12).

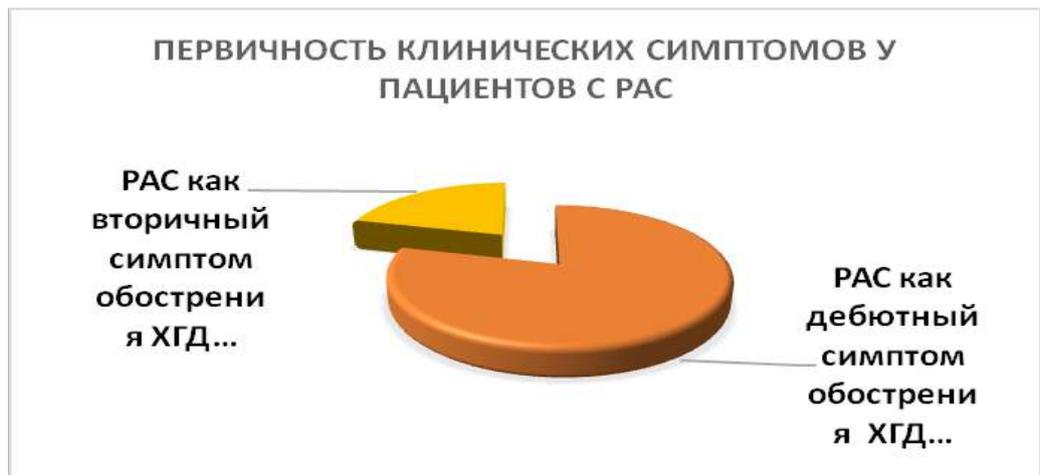


Рис. 12. Первичность клинических симптомов у пациентов с РАС

Помимо РАС, у осмотренных подростков были выявлены и другие заболевания СОР. У 14,3% пациентов (15 человек) выявлено наличие герпетического стоматита в анамнезе; у 12,4% пациентов (13 человек) обнаружен эксфолиативный хейлит, сухая форма; 9,5% пациентов (10 подростков) имели мягкую лейкоплакию Пашкова с преимущественной локализацией на слизистой оболочке щек; 7,6% пациентов (8 человек) страдали метеорологическим хейлитом; у 3,8% пациентов (4 человека) была обнаружена хроническая травма СОР; у 2,9% осмотренных подростков (3 человека) - хроническая трещина губы. При этом большинство пациентов - 22,8% (24 человека) имели сочетанную патологию СОР: достоверно чаще эксфолиативный хейлит сочетался с мягкой лейкоплакией Пашкова и/или герпетическим стоматитом (по данным анамнеза). У 26,7% пациентов (28 человек) никакой иной патологии, кроме РАС, выявлено не было (рис. 13).

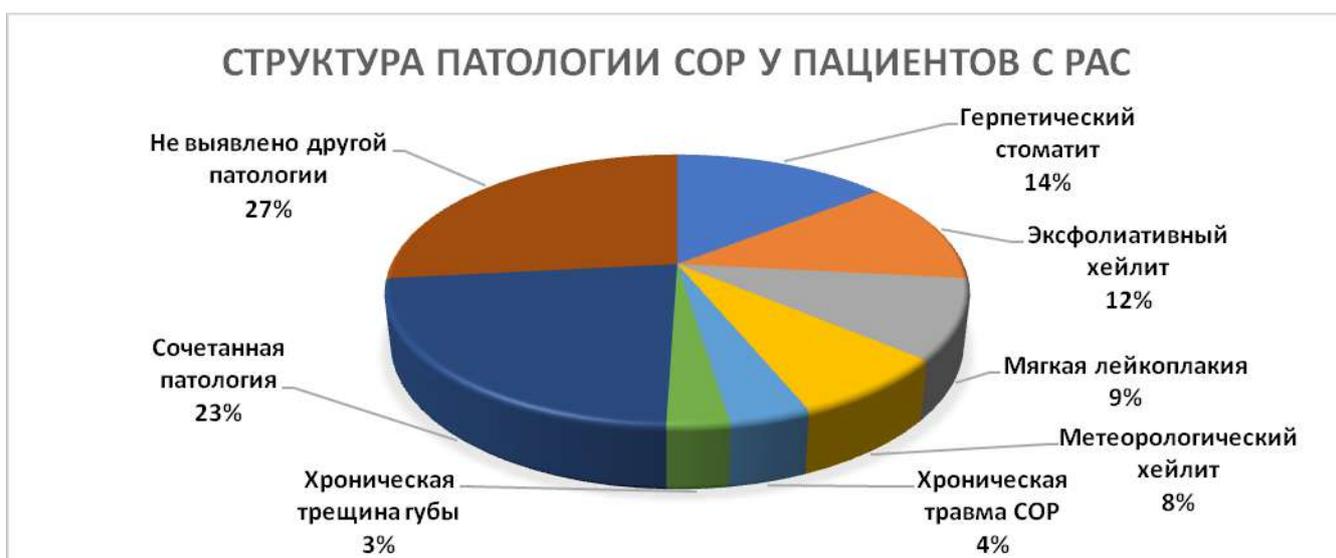


Рис. 13. Структура патологии СОР у пациентов с РАС

3.4.3. Клиническая оценка эффективности лечения рецидивирующего афтозного стоматита у пациентов с хроническим гастродуоденитом.

Критерии успешности проводимой терапии у пациентов с РАС оцениваются в непосредственные, ближайшие и отдаленные сроки наблюдения (Табл. 11).

Табл. 11. Исследуемые параметры эффективности лечения РАС

Сроки наблюдения	Временной интервал	Исследуемые критерии
Непосредственные	До 7 суток	<ul style="list-style-type: none"> Скорость уменьшения и полного купирования болевого синдрома; Скорость эпителизации афтозных элементов.
Ближайшие	До 6 месяцев	Количество рецидивов
Отдаленные	6-12 месяцев	Количество рецидивов

Непосредственные сроки наблюдения.

Уровень болевой чувствительности оценивался при помощи визуальной ранговой шкалы боли в момент первичного обращения пациента за стоматологической помощью, на 3 и 5 сутки наблюдения, выражался в

баллах, соответствующих уровню болевой чувствительности. Все данные фиксировались в Анкете динамического наблюдения пациента с РАС.

На момент первичного обследования пациентов болевой синдром во всех группах находился на одинаковом уровне и составлял в среднем 5,33 балла (рис. 15).

Полученные данные клинического обследования подтверждаются значениями Н-критерия Краскела-Уоллиса для сравнения независимых групп пациентов между собой (Табл. 12).

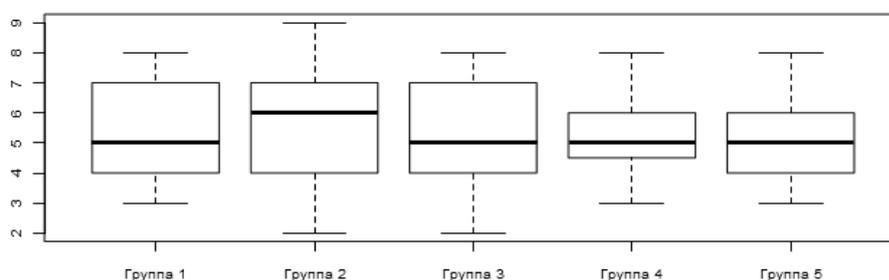


Рис. 14. Уровень болевой чувствительности пациентов с РАС на момент первичного обследования (баллы).

В таблице 12 одним символом «*» обозначены параметры, соответствующие наличию статистически значимого различия на уровне значимости $p < 0,05$, двумя символами «**» – на уровне $p < 0,01$, тремя символами «***» – на уровне $p < 0,001$.

В данном исследовании нулевая гипотеза была отвергнута на уровне статистической значимости $p < 0,017$, т.е. вероятность ошибочного признания различий значимыми меньше 0,017. Данный показатель был рассчитан путем введения поправки Бонферрони для учета множественных сравнений:

$$0,017 = 0.05 / 3,$$

где 0,05 - стандартное значение критического уровня значимости для одинарного сравнения в медико-биологических исследованиях, а 3 - число сравнений.

Табл. 12. Результаты сравнения независимых групп пациентов по признаку «Боль» методом Краскела-Уоллиса

	Н	р
Боль (баллы) на 1 сутки	2.383	0,67
Боль (баллы) на 3 сутки	37.082	$0,17 \cdot 10^{-6} ***$
Боль (баллы) на 5 сутки	15.216	$0,43 \cdot 10^{-2} **$

Из таблицы 12 видно, что группы различимы с уровнем значимости $p < 0,017$ по признакам «Боль» (баллы) на 3 сутки, «Боль» (баллы) на 5 сутки, но не имеют статистически значимого различия по параметру «Боль» (баллы) на 1 сутки.

По мере проведения лечебных мероприятий уровень интенсивности боли снижался. Наиболее выраженное снижение интенсивности болевого синдрома было выявлено в первые трое суток от начала проведения терапии. Самая высокая скорость уменьшения боли была отмечена у пациентов 4-й группы - в 5 раз на 3-й сутки по сравнению с исходным уровнем; достаточно высокая скорость уменьшения боли зафиксирована у пациентов 2-й группы - на 3-й сутки показатели снизились в 2,5 раза по сравнению с первичными данными; у пациентов 1-й и 3-й групп скорость уменьшения боли была одинаковая и оказалась на 3-и сутки в 1,5 раза ниже уровня, отмеченного при первичном осмотре. У пациентов 5 группы болевой синдром на 3-и сутки снизился незначительно по сравнению с исходными данными (рис. 15).

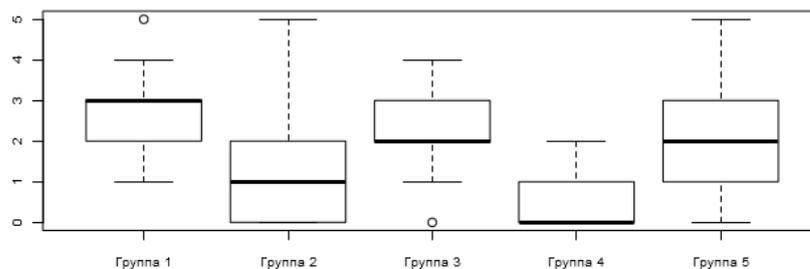


Рис. 15. Уровень болевой чувствительности пациентов с РАС на 3 сутки от начала лечения (баллы).

На 5-ые сутки наблюдения уровень болевой чувствительности остался наиболее выраженным у пациентов 5 группы наблюдения, при этом у всех пациентов 4 и 3 групп данный показатель составил «0 баллов». У пациентов групп 1 и 2 отмечались единичные случаи незначительной болезненности (до 1 балла) (рис. 16).

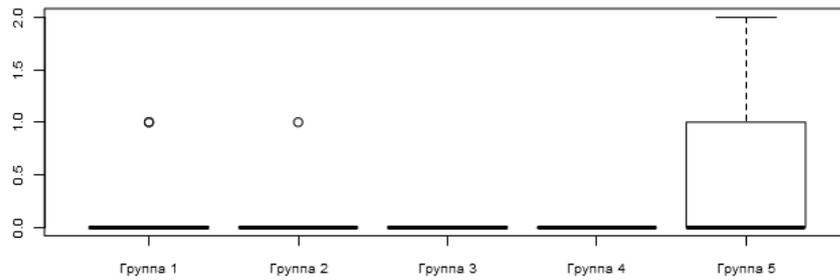


Рис. 16. Уровень болевой чувствительности пациентов с РАС на 5 сутки от начала лечения (баллы).

Скорость эпителизации афтозных элементов оценивалась нами по уменьшению линейных размеров которая оценивалась по уменьшению их размеров. Измерения проводились миллиметровой линейкой и затем приводились к единому параметру путем расчета площади эллипса.

$$s = \pi \cdot a \cdot b,$$

где s - площадь;

π - константа 3,1415;

a - длина большой полуоси (т.е. первый размер / 2);

b - длина малой полуоси (т.е. второй размер / 2).

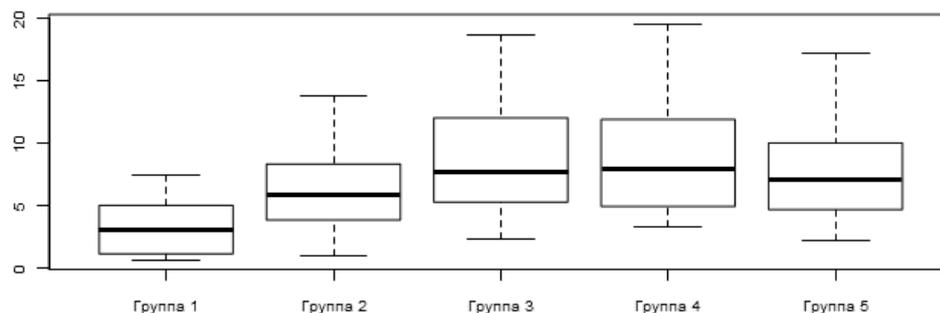


Рис. 17. Размеры афтозных элементов пациентов с РАС
на момент первичного обращения

Исходя из анализа рисунка 17, на момент первичного обращения средние размеры афтозных элементов во всех группах пациентов находились на одинаковом уровне, статистически неразличимом между собой, что подтверждалось значениями Н-критерия Краскела-Уоллиса для сравнения независимых групп пациентов между собой (табл. 12).

Табл. 13. Результаты сравнения независимых групп пациентов
по признаку «Размер» методом Краскела-Уоллиса

	Н	р
Размеры на 1 сутки	1.723	0.86
Размеры на 3 сутки	26.807	$0.22 \cdot 10^{-4}$ ***
Размеры на 5 сутки	40.95	$0.3 \cdot 10^{-7}$ ***

Исходя из анализа таблицы 13 можно сделать вывод, что группы различимы с уровнем значимости $p < 0,017$ по признакам «Размер» на 3 сутки, «Размер» на 5 сутки, но не имеют статистически значимого различия по параметру «Размер» на 1 сутки.

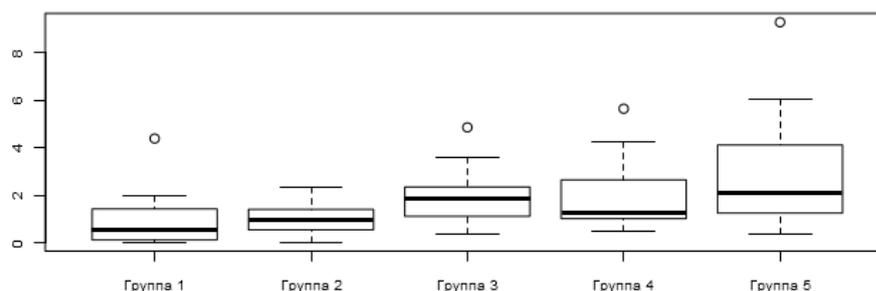


Рис. 18. Размеры афтозных элементов пациентов с РАС на 3 сутки от начала лечения

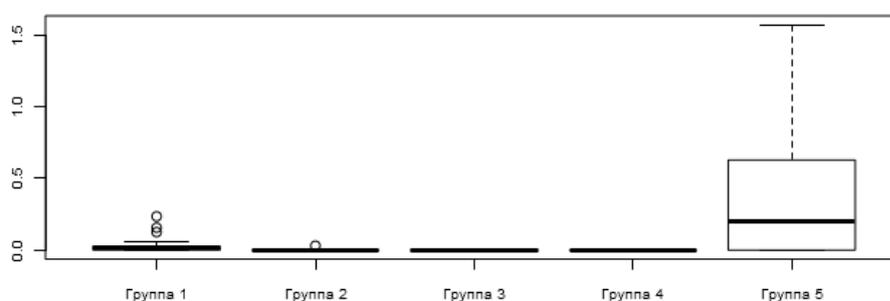


Рис. 19. Размеры афтозных элементов пациентов с РАС на 5 сутки от начала лечения

Наибольшая скорость уменьшения размеров патологических элементов происходила в группе пациентов № 4. Скорость эпителизации в среднем у них составила 3,4 дня. Далее следовала 2-я группа пациентов, где период заживления составил 4,5 дня, у пациентов 1-й и 3-й групп данный показатель был примерно одинаков и составил 4,8 и 4,9 дней, у пациентов 5 группы была отмечена самая низкая скорость эпителизации патологических элементов - 7,2 дня (Рис. 18; Рис. 19).

Ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Все пациенты с РАС, имеющие в анамнезе хронический гастродуоденит, и прошедшие лечение в рамках диссертационного

исследования были поставлены на диспансерный учет для установления длительности периода ремиссии в ближайшие (до 6 месяцев) и отдаленные (от 6 до 12 месяцев) сроки наблюдения.

На рисунке 20 продемонстрировано, что наиболее длительная ремиссия (в среднем $262,2 \pm 26,9$ дня) была отмечена у пациентов 4 группы, затем следовала группа № 3 с периодом ремиссии $203,2 \pm 31,7$ дня. Для группы 2 средняя продолжительность ремиссии РАС составила $174,1 \pm 28,5$ дня, для группы 1 – $139,9 \pm 25,9$ дня. Наименьшая длительность периода ремиссии была зафиксирована у пациентов 5 группы – $86,9 \pm 20,7$ дня.



Рис. 20. Длительность ремиссии РАС у пациентов всех групп за период наблюдения в течение 12 месяцев

3.5. Результаты дополнительных методов обследования пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне хронического гастродуоденита.

Основываясь на результатах проведенного клинического обследования, для оценки эффективности лечения препаратами гиалуроновой кислоты нами была выбрана декретированная группа пациентов с РАС, имеющих в анамнезе хронический гастродуоденит, наличие которого подтверждалось врачом-гастроэнтерологом на основании лабораторных данных ФГДС, УЗИ брюшной полости, общим анализом крови и мочи.

3.5.1. Оценка динамики показателей цитокинового профиля ротовой жидкости пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом.

Современные представления о патогенезе РАС отмечают значительную роль дисбаланса цитокинового профиля в возникновении и клинической манифестации изучаемой патологии.

В рамках проведенного диссертационного исследования при динамической оценке уровней отдельных цитокинов нами были выявлены следующие изменения: повышение значений провоспалительных фракций - TNF- α , IL-2и супрессия противовоспалительного IL-10 в ротовой жидкости, что соответствовало началу клинических проявлений РАС как типового воспалительного процесса (Табл. 14).

После проведенного комплексного лечения РАС нами были отмечены существенные изменения в показателях провоспалительных фракций цитокинов: снижение уровней TNF- α , IL-2 до показателей нормы, повышение противовоспалительного IL-10 также происходило до физиологических значений (Табл. 14).

Табл. 14. Динамика показателей цитокинового профиля ротовой жидкости пациентов с РАС до и после лечения

Показатели		TNF- α , пг/мл	IL-2, пг/мл	IL-10, пг/мл
Норма		6,4 \pm 1,2	11,4 \pm 2,1	8,4 \pm 1,6
1 группа	До лечения	8,483 \pm 0,5648	21,09 \pm 0,8508	2,164 \pm 0,3774
	После лечения	7,819 \pm 0,4247	13,54 \pm 0,7442	6,41 \pm 1,195
2 группа	До лечения	8,577 \pm 0,6397	21,26 \pm 1,157	2,306 \pm 0,5386
	После лечения	6,58 \pm 0,8457	11,67 \pm 0,8171	8,234 \pm 0,7169
3 группа	До лечения	8,54 \pm 0,6055	21,19 \pm 0,6773	2,402 \pm 0,6343
	После лечения	7,396 \pm 0,6124	12,34 \pm 0,6841	7,304 \pm 0,7153
4 группа	До лечения	8,505 \pm 0,8116	21,58 \pm 0,9148	2,498 \pm 0,7547

группа	После лечения	6,449 ± 0,8075	11,45 ± 0,6801	9,377 ± 1,102
5 группа	До лечения	8,58 ± 0,5359	21,38 ± 0,8146	2,22 ± 0,5667
	После лечения	7,79 ± 0,5195	15,6 ± 1,158	3,29 ± 0,6729

В 1-й группе пациентов при первичном обращении показатели TNF- α , IL-2 превышали нормальные значения в несколько раз и составляли 8.483 ± 0.5648 пг/мл; 21.09 ± 0.8508 пг/мл и 10.67 ± 0.9483 пг/мл соответственно. При этом противовоспалительный цитокин IL-10 отразил значения существенно ниже нормы и составил 2.164 ± 0.3774 пг/мл. После проведенного комплексного лечения с использованием традиционной схемы терапии было зарегистрировано уменьшение активности противовоспалительной фракции цитокинов до верхних границ нормы, повышение активности противовоспалительной фракции, достигнув нижних пределов физиологических значений. Полученные данные могут быть объяснены стиханием процесса воспаления, переходом заболевания в фазу ремиссии, имеющими стандартную скорость, но недостаточно выраженную эффективность при классическом терапевтическом подходе к лечению РАС.

В группе пациентов № 2 на момент первичного обращения и забора ротовой жидкости для исследования, были зафиксированы повышенные значения провоспалительных фракций цитокинов: показатель TNF- α превышал норму в 2 раза, что составляло 8.577 ± 0.6397 пг/мл, показатель IL-2 увеличился в 1,86 раза и составил 21.26 ± 1.157 пг/мл. Снижение показателей противовоспалительного цитокина IL-10 соотносилось с данными пациентов группы № 1 и составляло 2.306 ± 0.5386 пг/мл. После проведения терапии РАС с включением в схему препарата на основе ГК "Гиалудент гель" для местного применения было выявлено достоверное снижение активности провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости, снижение количественных показателей до средних границ нормы, а также нормализация активности противовоспалительной фракции иммунитета, что нашло отражение в средних значениях для данной группы. Полученные

данные можно объяснить высокой эффективностью проводимого местного лечения, ускоренным стиханием воспалительного процесса и эпителизацией элементов поражения, что нашло отражение в местной иммунологической реакции.

Для пациентов 3-й группы на момент первичного осмотра так же, как и в прочих группах, отмечалось повышение содержания мРНК TNF- α , IL-2 в ротовой жидкости, одновременно была отмечена сниженная активность IL-10. На фоне проведенного лечения с включением в общую терапевтическую схему БАД "Гиалуроновая кислота 150 мг" было зафиксировано статистически достоверное снижение активности мРНК TNF- α , IL-2 в ротовой жидкости в среднем до верхних границ нормальных значений, повышение активности IL-10 до физиологических показателей. Полученная динамика может быть объяснена переходом хронического гастродуоденита у подростков в стадию ремиссии и стиханию воспалительного процесса на локальном уровне, которое имело менее выраженный эффект в отношении местного иммунного ответа по сравнению с группой 2, но большую эффективность по сравнению с контрольной группой № 1.

Повышенное содержание цитокинов провоспалительной фракции TNF- α , IL-2 у пациентов 4-й группы при первичном обследовании и заборе ротовой жидкости для исследования отражает острую начальную стадию развития РАС и яркую клиническую картину воспаления в полости рта. Содержание IL-10 в ротовой жидкости у данной группы пациентов имело выраженное снижение по сравнению с нормальными значениями данного показателя у здоровых подростков. После проведения комплексных лечебных мероприятий, которые включали использование ГК как локально в виде аппликаций геля, так и системно в виде приема внутрь капсул с ГК, нами было выявлено достоверное снижение активности мРНК TNF- α , IL-2 до средних значений нормы, повышение содержания IL-10 в ротовой жидкости также устойчиво достигало средних физиологических значений. Полученные данные можно объяснить наибольшей эффективностью проведенной терапии

по сравнению с предыдущими группами, где ГК применялась в качестве одного компонента общей или местной схемы лечения, либо не применялась вовсе (в традиционной схеме терапии, группа № 1).

У пациентов 5-й группы на момент первичного обращения и обследования так же, как и в предыдущих группах, было выявлено повышение активности мРНК TNF- α , IL-2 и снижение содержания IL-10 в ротовой жидкости. После лечения было отмечено снижение активности мРНК TNF- α и IL-2, что в количественных показателях отразилось колебаниями на уровне верхней границы нормы и/или близкой к ней с небольшим превышением. Повышение активности IL-10 в ротовой жидкости было незначительным и не достигало значений нормы. Данные, полученные в ходе анализа результатов исследований цитокинового профиля ротовой жидкости пациентов группы № 5, можно объяснить наименее выраженным стиханием воспалительного процесса, что связано с отсутствием местного лечения РАС.

3.5.2. Оценка динамики показателей биохемилюминесценции ротовой жидкости пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом.

Современные представления о патогенезе РАС указывают на значительное влияние оксидативного стресса на развитие и клиническую манифестацию заболевания. В рамках проведенного диссертационного исследования нами было выявлено изменение уровней показателей свободнорадикального окисления - индексов I_{max}, S- выше пределов нормы до лечения по сравнению с группой контроля, которую составили здоровые подростки, не имеющие соматической патологии и проявлений РАС в анамнезе.

После проведенного комплексного лечения РАС, нами было отмечено статистически значимое снижение указанных индексов, которые не являются количественными показателями концентрации свободных радикалов, но отражают уровень компенсаторных механизмов процессов

свободнорадикального окисления, до значений нормы, что характеризовало стихание воспалительного процесса, снижение влияние оксидативного стресса и активацию антиоксидантной системы защиты организма (Табл. 15).

Табл. 15. Показатели индексов биохемилюминесценции ротовой жидкости пациентов с РАС до и после лечения

Показатели		I _{max} , мВ	S, мВ
Норма		462,8±13,4	1669,6±114,7
1 группа	До лечения	762,4 ± 37,81	2565,0 ± 226,3
	После лечения	583,7 ± 22,25	2000,4 ± 121,8
2 группа	До лечения	745,7 ± 43,13	2550,3 ± 244,3
	После лечения	530,9 ± 21,27	1905,3 ± 167,4
3 группа	До лечения	739,5 ± 39,06	2558,4±386,2
	После лечения	545,9 ± 20,75	2013,6 ± 138,4
4 группа	До лечения	736,9 ± 44,76	2532,4 ± 285,3
	После лечения	507,4 ± 25,42	1835,8 ± 138,4
5 группа	До лечения	760,7 ± 37,34	2573,6 ± 293,9
	После лечения	693,7 ± 43,86	2310,1 ± 207,5

Индекс I_{max} представляет собой показатель максимальной интенсивности свечения, что является прямым отражением потенциальной способности ротовой жидкости к свободнорадикальному окислению. До лечения во всех группах указанный индекс превышал физиологические значения в среднем в 1,6 раз и составлял: в 1-й группе 752,2±57,3 мВ, во 2-й группе - 745,3±60,8 мВ, в 3-й группе - 740,3±56,5 мВ, в 4-й группе - 736,2±65,7 мВ, в 5-й группе - 761,3±56,5 мВ.

После проведенного комплексного лечения РАС индекс I_{max} ротовой жидкости пациентов имел тенденцию к снижению во всех группах, кроме группы 5, достигнув наилучших показателей в группе 4 со значениями на уровне верхней границы нормы: 508,6±38,1 мВ. Близкими к

физиологическим, но превышающими норму значениями оказались показатели индекса I_{\max} у пациентов группы 2: $528,5 \pm 37,2$ мВ; у пациентов групп 3 и 1 указанный параметр снизился по сравнению с исходными данными, но превышал норму в 1,18 ($546,1 \pm 32,9$ мВ) и 1,25 раза ($580,1 \pm 34,6$ мВ) соответственно (Табл. 15). Указанные изменения статистически достоверны ($p < 0,05$).

Индекс S является показателем содержания в ротовой жидкости свободных радикалов и рассчитывается как светосумма хемилюминесценции за период времени в 30 секунд. Полученная величина соответствует моменту обрыва цепи процесса окисления и тем самым обратно пропорциональна показателю активности антиоксидантной системы пробы. До проведенного лечения РАС во всех группах показатель S превышал показатель нормы в среднем в 1,5 раз и составлял в группе 1 - $2562,4 \pm 418,2$ мВ, в группе 2 - $2523,4 \pm 407,8$ мВ, в группе 3 - $2558,4 \pm 386,2$ мВ, в группе 4 - $2531,4 \pm 422,3$ мВ, в группе 5 - $2572,7 \pm 433,2$ мВ.

Повторная оценка индекса S нами была проведена после комплексного лечения РАС. Анализируя полученные данные, было выявлено достоверное снижение показателей указанного индекса до значений нормы в группах № 4 и № 2, несмотря на то, что показатели колебались на уровне верхних пределов нормальных значений: $1835,9 \pm 234,1$ мВ и $1906,3 \pm 211,5$ мВ соответственно. В группах № 3 и № 1 также произошло статистически достоверное снижение показателей индекса S , но уровень нормы в обоих случаях был превышен: в группе № 1 в 1,19 раза со значением $1982,4 \pm 219,1$ мВ, в группе № 3 в 1,21 раза со значением $2012,6 \pm 226,7$ мВ. Все значения статистически достоверны ($p < 0,05$). В группе 5 показатель имел тенденцию к снижению, но статистически различия не имели необходимой достоверности (Табл. 15).

3.5.3. Оценка динамики показателей перекисного окисления липидов ротовой жидкости пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом.

Развитие воспалительной реакции является отражением общего адаптационного синдрома, для которого характерно образование активных форм кислорода в значительных количествах. Для оценки степени выраженности ПОЛ в ротовой жидкости пациентов с РАС, имеющих хронический гастродуоденит в анамнезе, нами было исследовано содержание первичных продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов (ДК), вторичных продуктов ПОЛ – триеновых конъюгатов (ТК) и конечных продуктов ПОЛ - полимерных соединений - оснований Шиффа (ОШ), образование которых происходит в результате взаимодействия вторичных продуктов ПОЛ с различными аминами (куда относятся белки и белковые структуры фосфолипидов, аминокислоты, нуклеотиды, гормоны и прочие физиологически важные соединения).

В рамках проведенного диссертационного исследования нами было установлено превышение нормативных показателей содержания продуктов ПОЛ, таких как ДК, ТК, ОШ в ротовой жидкости при первичном обращении пациентов с РАС до начала терапевтических мероприятий. Повторное исследование указанных параметров осуществлялось после проведения комплексного лечения РАС. В результате анализа полученных данных было выявлено статистически значимое снижение уровней ДК, ТК и ОШ в ротовой жидкости, что является отражением эффективности лечения согласно выбранным терапевтическим схемам (Табл. 16).

Табл. 16. Показатели содержания продуктов ПОЛ ротовой жидкости пациентов с РАС до и после лечения

Показатели		ДК, отн. ед.	ТК, отн. ед.	ОШ, отн. ед.	ОШ/ДК+ТК, отн. ед.
Норма		0,1805±0,0013	0,1299±0,0027	8,7757±1,6291	28,2722±3,8023
1 группа	До лечения	0,1835±0,0012	0,1718±0,0023	12,49 ± 1,898	35,1523±4,2941
	После лечения	0,1823±0,0011	0,1489±0,0007	11,16 ± 1,16	33,6713±4,1105

2 группа	До лечения	0,1835±0,0013	0,1722±0,0021	12,28 ± 1,728	34,5093±5,1265
	После лечения	0,1814±0,0011	0,1406±0,0011	10,37 ± 0,7543	32,2019±3,1862
3 группа	До лечения	0,1836±0,0012	0,1712±0,0025	12,52 ± 1,713	35,2598±6,2551
	После лечения	0,1818±0,0012	0,1458±0,0011	10,48 ± 0,6808	31,9939±2,5312
4 группа	До лечения	0,1832±0,0012	0,1715±0,0025	12,37 ± 2,052	34,8523±5,3287
	После лечения	0,1811±0,0007	0,1386±0,0027	10,14 ± 0,6999	31,7028±4,7368
5 группа	До лечения	0,1841±0,0013	0,1724±0,0022	12,46 ± 1,92	34,9526±4,6983
	После лечения	0,1823±0,0016	0,1618±0,0018	12,04 ± 1,57	35,2005±2,1943

Диеновые конъюгаты (ДК) представляют собой токсические метаболиты, являясь первичными продуктами ПОЛ. При первичном обращении пациентов, имеющих клинические проявления РАС, во всех группах было отмечено незначительное повышенное содержание ДК в ротовой жидкости по сравнению с нормой: в 1-й группе - 0,1834±0,0018 отн. ед., во 2-й группе - 0,1835±0,0023 отн. ед., в 3-й группе - 0,1836±0,0019 отн. ед., в 4-й группе - 0,1832±0,0021 отн. ед., в 5-й группе - 0,1841±0,0022 отн. ед.

Повторное определение содержания ДК в ротовой жидкости было проведено после окончания комплексного лечения РАС. Во всех группах, кроме 5-й, где не проводилось местное лечение РАС, было зафиксировано снижение числовых показателей: в 4-й группе данные были наиболее близки к норме - 0,1810±0,0011 отн. ед., во 2-й группе значения были несколько выше - 0,1814±0,0017 отн. ед., в группах 3 и 1 показатели находились на уровне 0,1818±0,0024 отн. ед. и 0,1821±0,0015 отн. ед. соответственно. В группе 5 существенных изменений содержания ДК отмечено не было.

Триеновые конъюгаты (ТК) представляют собой токсичные продукты ПОЛ. Определение содержания их в ротовой жидкости было проведено при первичном обращении пациентов с РАС и выявлено превышение физиологической нормы во всех группах в среднем в 1,3 раза с показателями: в 1-й группе - 0,1718±0,0036 отн. ед., во 2-й группе - 0,1721±0,0032 отн. ед., в 3-й группе - 0,1712±0,0038 отн. ед., в 4-й группе - 0,1715±0,0039 отн. ед., в 5-й группе - 0,1723±0,0036 отн. ед.

После проведения комплексной терапии РАС нами было повторно определено содержание ТК в ротовой жидкости пациентов. Анализируя

полученные данные, было выявлено статистически достоверное снижение показателя ТК в группе 4: $0,1386 \pm 0,0042$ отн. ед., что является наиболее близким к норме по сравнению с остальными группами. Также значительное уменьшение содержания ТК было зафиксировано во 2-й группе: $0,1405 \pm 0,0021$ отн. ед. В группах 3 и 1 показатели имели тенденцию к снижению, но превышали физиологическую норму в 1,12 и 1,15 раза соответственно: $0,1458 \pm 0,0016$ отн. ед. и $0,1489 \pm 0,0012$ отн. ед. В группе 5 изменения были незначительными и превышали норму в 1,25 раз: $0,1618 \pm 0,0027$ отн. ед. Все полученные данные являются статистически достоверными ($p < 0,05$).

Концентрация оснований Шиффа (ОШ) при первичном обследовании пациентов с РАС превышала показатели нормы во всех группах в среднем в 1,4 раза и составляла: в 1-й группе - $12,4861 \pm 2,7935$ отн. ед., во 2-й группе - $12,2715 \pm 2,8514$ отн. ед., в 3-й группе - $12,5102 \pm 2,6791$ отн. ед., в 4-й группе - $12,3621 \pm 3,2915$ отн. ед., в 5-й группе - $12,4571 \pm 3,1781$ отн. ед.

При повторном исследовании содержания ОШ после завершения терапевтических мероприятий по комплексному лечению РАС, нами было выявлено достоверное снижение количественных показателей исследуемого параметра в группе 4 - $10,1322 \pm 1,0024$ отн. ед. и группе 2 - $10,3658 \pm 1,2306$ отн. ед., достигнув тем самым верхних границ нормы. В группе 3 показатель ОШ был зафиксирован на уровне $10,4812 \pm 1,0793$ отн. ед., что несколько превышает допустимый физиологический порог. В 1-й группе значения исследуемого параметра составили $11,1452 \pm 1,1865$ отн. ед., что существенно превышает нормативные данные. В 5-й группе изменений отмечено не было, показатель составил $12,1125 \pm 2,0661$ отн. ед. Все полученные данные являются статистически достоверными ($p < 0,05$).

В рамках проводимого исследования нами был определен такой интегральный показатель, как коэффициент липопероксидации, рассчитываемый как отношение показателя уровня ОШ к сумме показателей ДК и ТК. Данный показатель является отражением дисбаланса между ПОЛ и

состояние антиоксидантной системы защиты организма. Оценив показатели коэффициента липопероксидации до и после проводимого комплексного лечения РАС, можно утверждать, что имеющийся при первичном осмотре сдвиг баланса в сторону увеличения активности ПОЛ, после терапевтических лечебных мероприятий имел положительную динамику в сторону повышения активности защитных функций антиоксидантной системы во всех группах, кроме 5-й, где был отмечен рост активности ПОЛ. Так, при первичном обследовании, коэффициент липопероксидации во всех группах превышал значения нормы в среднем в 1,24 раза и составлял: в группе 1 - $35,1523 \pm 4,2941$ отн. ед., в группе 2 - $34,5093 \pm 5,1265$ отн. ед., в группе 3 - $35,2598 \pm 6,2551$ отн. ед., в группе 4 - $34,8523 \pm 5,3287$ отн. ед., в группе 5 - $34,9526 \pm 4,6983$ отн. ед. Повторный расчет указанного интегрального коэффициента продемонстрировал наибольшее снижение активности ПОЛ до верхних границ нормы в группах 4 и 2 с показателями $31,7028 \pm 4,7368$ отн. ед. и $32,2019 \pm 3,1862$ отн. ед. Для группы 3 было зафиксировано снижение коэффициента до значений $31,9939 \pm 2,5312$ отн. ед., что также является вариантом нормы. В группе 1 было отмечено наименьшее снижение активности ПОЛ, показатели составили $33,6713 \pm 4,1105$ отн. ед., тем не менее, полученные данные являются приближенными к верхней границе нормы, что также, как и в случае предыдущих групп, указывает на стихание воспалительного процесса и активацию антиоксидантной системы защиты организма. Все данные являются статистически достоверными ($p < 0,05$). В группе 5 значение коэффициента липопероксидации не только не было снижено, но и повысилось, что говорит о незавершенности воспалительного процесса, которое протекало на фоне отсутствия местных лечебных мероприятий и продолжения негативного влияния ПОЛ на состояние полости рта (рис. 21).

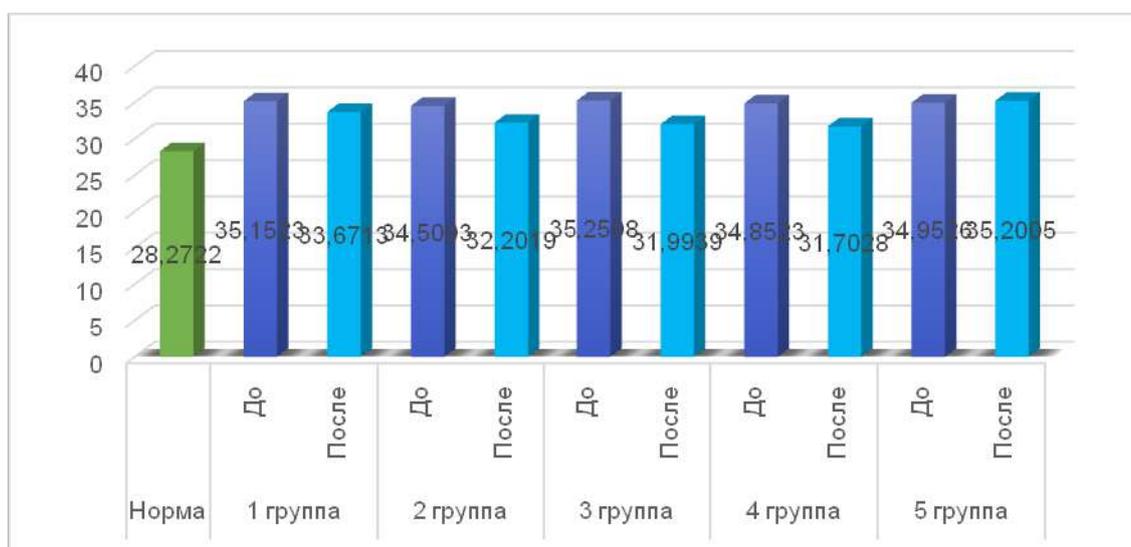


Рис. 21. Показатели коэффициента липопероксидации пациентов с РАС, отн.ед.

3.6. Статистический анализ полученных результатов исследования.

3.6.1. Анализ данных для числовых признаков пациентов всех групп по данным иммунологических исследований. Объединенные показатели описательной статистики.

Табл. 17. Описательные статистики для групп наблюдения по признаку TNF- α до и после лечения.

Группа 1								
Признак	N	Сред.	Медиана	Мин.	Макс.	25-й процентиль	75-й процентиль	Станд. отклонен.
TNF- α до лечения	20	8.483	8.33	7.65	9.75	8.155	8.732	0.1263
TNF- α после лечения	20	7.819	7.725	6.98	8.74	7.64	8.047	0.0949
Группа 2								
TNF- α до лечения	22	8.577	8.705	6.78	9.42	8.49	8.95	0.1364
TNF- α после лечения	22	6.58	6.735	4.62	7.82	6.162	7.195	0.1803
Группа 3								
TNF- α до лечения	21	8.54	8.57	7.62	9.72	8.13	8.77	0.1321
TNF- α после	21	7.39	7.47	6.14	8.62	7.12	7.72	0.1336

лечения								
Группа 4								
TNF- α до лечения	20	8.505	8.69	6.98	9.73	7.83	9.143	0.1815
TNF- α после лечения	20	6.449	6.585	5.12	7.52	5.957	7.122	0.1806
Группа 5								
TNF- α до лечения	21	8.587	8.64	7.62	9.67	8.23	8.87	0.1169
TNF- α после лечения	21	7.794	7.81	6.95	8.76	7.35	8.13	0.1134

Табл. 18. Описательные статистики для групп наблюдения по признаку IL-2 до и после лечения.

Группа 1								
Признак	N	Сред.	Медиана	Мин.	Макс.	25-й процентиль	75-й процентиль	Станд. отклонен.
IL-2 до лечения	20	21.09	21.13	19.64	22.43	20.55	21.67	0.1902
IL-2 после лечения	20	13.54	13.7	12.11	14.73	13.07	14.06	0.1664
Группа 2								
IL-2 до лечения	22	21.26	21.39	19.51	23.14	20.2	22.15	0.2466
IL-2 после лечения	22	11.67	11.66	10.14	12.93	11.2	12.21	0.1742
Группа 3								
IL-2 до лечения	21	21.19	21.15	20.14	22.71	20.73	21.71	0.1478
IL-2 после лечения	21	12.34	12.03	11.52	13.76	11.76	12.78	0.1493
Группа 4								
IL-2 до лечения	20	21.58	21.92	19.67	22.71	20.84	22.18	0.2046
IL-2 после лечения	20	11.45	11.57	10.13	12.47	10.89	11.90	0.1521
Группа 5								
IL-2 до лечения	21	21.38	21.35	20.17	22.95	20.71	22.03	0.1778
IL-2 после лечения	21	15.60	15.73	13.02	17.31	14.92	16.42	0.2528

Табл. 19. Описательные статистики для групп наблюдения по признаку IL-10 до и после лечения.

Группа 1								
Признак	N	Сред.	Медиана	Мин.	Макс.	25-й процентиль	75-й процентиль	Станд. отклонен.
IL-10 до лечения	20	2.164	2.135	1.65	2.76	1.818	2.445	0.0844
IL-10 после лечения	20	6.41	6.23	5.11	8.21	5.202	7.588	0.2673
Группа 2								
IL-10 до лечения	22	2.306	2.35	1.51	3.41	1.873	2.532	0.1148
IL-10 после лечения	22	8.234	8.245	7.13	9.45	7.607	8.727	0.1528
Группа 3								
IL-10 до лечения	21	2.402	2.26	1.15	3.47	1.98	2.97	0.1384
IL-10 после лечения	21	7.304	7.19	6.14	8.62	6.72	7.67	0.1561
Группа 4								
IL-10 до лечения	20	2.498	2.29	1.43	3.71	1.942	3.04	0.1687
IL-10 после лечения	20	9.377	9.725	7.76	10.95	8.235	10.37	0.2464
Группа 5								
IL-10 до лечения	21	2.22	2.11	1.31	3.58	1.76	2.48	0.1237
IL-10 после лечения	21	3.29	3.34	1.95	4.28	3.15	3.77	0.1468

3.6.2. Графический анализ распределений пациентов всех групп по данным иммунологических исследований.

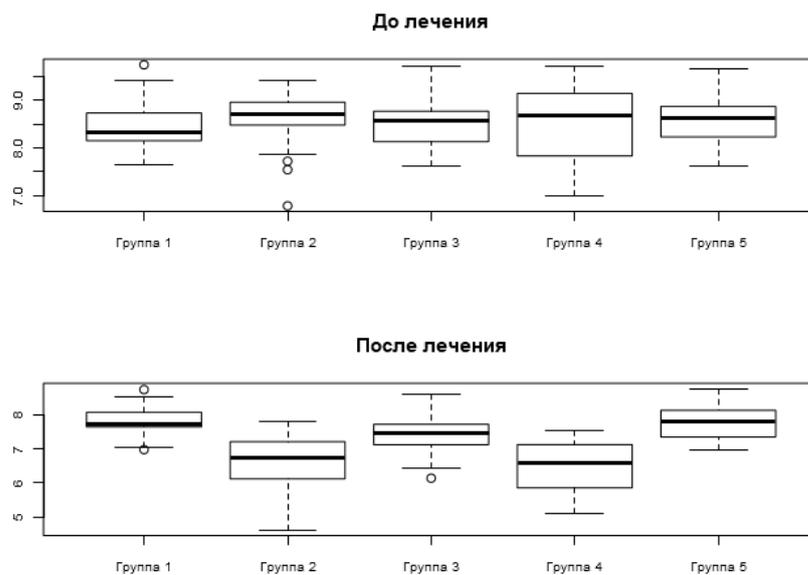


Рис. 22. Распределение значений признака TNF- α у пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита до и после лечения

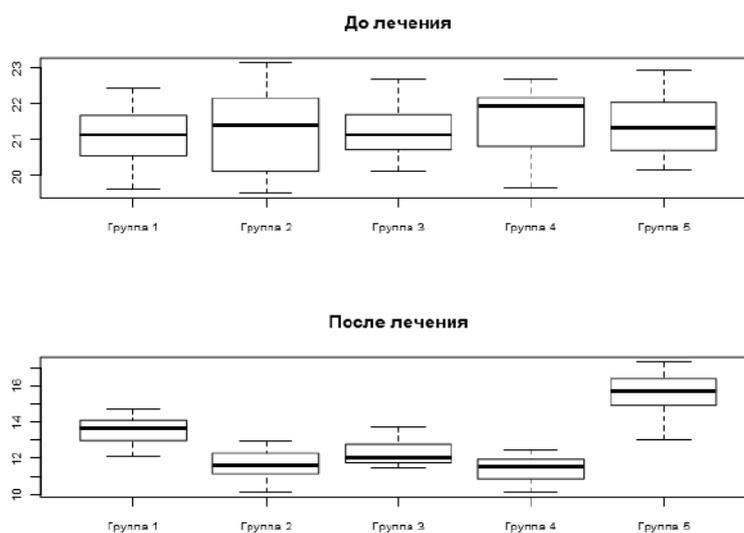


Рис. 23. Распределение значений признака IL-2 у пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита до и после лечения

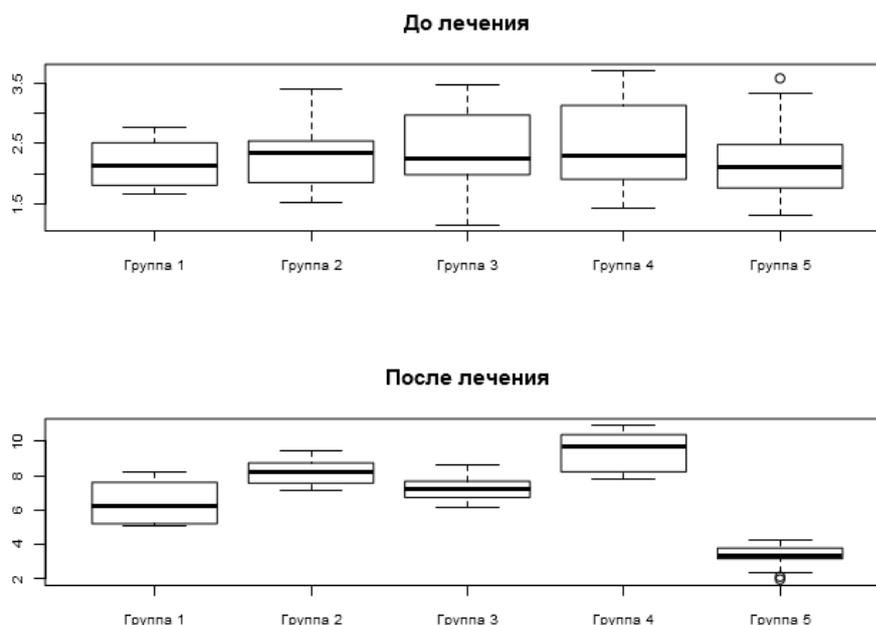


Рис. 24. Распределение значений признака IL-10 у пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита до и после лечения

Анализируя данные, полученные в ходе иммунологического исследования, нами был сделан вывод о высокой эффективности применения комплексного подхода к лечению РАС с включением в терапевтическую схему препаратов на основе ГК для применения на локальном и системном уровнях. Подтверждения достоверности количественных показателей, отраженных в таблицах 17-19 нашло графическое отражение распределения показателей цитокинового профиля ротовой жидкости у пациентов с РАС до и после проведенной терапии согласно утвержденным схемам лечения для каждой группы (Рис. 22-24). На указанных графиках наглядно продемонстрировано, что в 4-й группе пациентов наблюдалась наибольшая динамика изменения течения воспалительного процесса в сторону стихания за счет снижения активности провоспалительных фракций цитокинов и повышения содержания противовоспалительной фракции в ротовой жидкости. Данный факт объясняется одновременным воздействием ГК на местный и общий иммунитет пациента и выраженной ответной реакцией организма. Также существенные положительные изменения нами отмечены в

группе № 2, что нашло быстрое отражение в показателях местного иммунитета. Несколько менее выраженная клиническая эффективность отмечается в группе пациентов № 3, что связано с применением ГК только на системном уровне и накопительным эффектом данного препарата и, соответственно, пролонгированным иммунным ответом. У пациентов 1-й группы нами отмечена более низкая по сравнению с группами 2-4, но, тем не менее, выраженная скорость стихания воспалительных процессов. В группе № 5 достоверных изменений выявлено не было.

Учитывая особенности распределения исследованных признаков, которые отличаются от нормального, нами было принято решение при проведении статистического анализа использовать непараметрические критерии.

3.6.3. Сравнение результатов комплексного лечения среди групп пациентов по данным иммунологического исследования статистическими методами.

В данном исследовании нулевая гипотеза была отвергнута в соответствии с уровнем статистической значимости $<0,02$, так как для выполнения множественных сравнений учитывалась поправка Бонферрони:

$$0,02 = 0,05 / 3,$$

где 0,05 - стандартное значение критического уровня значимости для одинарного сравнения в медико-биологических исследованиях,

3 - число сравнений.

В данном исследовании принято:

«*» - значения, свидетельствующие о наличии статистически значимого различия на уровне значимости $p < 0,05$

«**» – значения, свидетельствующие о наличии статистически значимого различия на уровне значимости $p < 0,01$

«***» – значения, свидетельствующие о наличии статистически значимого различия на уровне значимости $p < 0,001$

Сравнительный попарный анализ связанных групп пациентов (до и после лечения) был проведен с использованием V-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. В табл. 20 приведены полученные значения критерия для всех групп пациентов. Принятый уровень значимости $p < 0,02$ указывает, что вероятность ошибочного принятия гипотезы о различии групп меньше 0,02.

Табл. 20. Результаты сравнения связанных групп пациентов по V-критерию Уилкоксона-Манна-Уитни

Параметры	TNF- α		IL-2		IL-10	
	V	p	V	p	V	p
Группа 1	210	$0,2 \cdot 10^{-5}$ ***	210	$0,2 \cdot 10^{-5}$ ***	0	$0,2 \cdot 10^{-5}$ ***
Группа 2	253	$0,4 \cdot 10^{-4}$ ***	253	$0,5 \cdot 10^{-6}$ ***	0	$0,4 \cdot 10^{-4}$ ***
Группа 3	231	$0,6 \cdot 10^{-4}$ ***	231	$0,1 \cdot 10^{-5}$ ***	0	$0,6 \cdot 10^{-4}$ ***
Группа 4	210	$0,1 \cdot 10^{-3}$ ***	210	$0,1 \cdot 10^{-3}$ ***	0	$0,1 \cdot 10^{-3}$ ***
Группа 5	231	$0,1 \cdot 10^{-5}$ ***	231	$0,6 \cdot 10^{-4}$ ***	0	$0,1 \cdot 10^{-5}$ ***

Сравнивая полученные данные V-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни с табличным критическим значением данного параметра, можно сделать вывод о том, что данные во всех группах пациентов до и после лечения различимы с уровнем значимости $p < 0,02$ по всем исследованным признакам.

Данные по группе 1 до и после лечения показывают, что значения следующих признаков в среднем увеличились после лечения: IL-10 (медиана увеличилась на 191.8% с 2.135 до 6.23), значения следующих признаков в среднем уменьшились после лечения: TNF- α (медиана уменьшилась на 7.3% с 8.33 до 7.725); IL-2 (медиана уменьшилась на 35.2% с 21.13 до 13.695).

Данные по группе 2 до и после лечения показывают, что значения следующих признаков в среднем увеличились после лечения: IL-10 (медиана увеличилась на 250.9% с 2.35 до 8.245), значения следующих признаков в среднем уменьшились после лечения: TNF- α (медиана уменьшилась на 22.6% с 8.705 до 6.735); IL-2 (медиана уменьшилась на 45.5% с 21.395 до 11.66).

Данные по группе 3 до и после лечения показывают, что значения следующих признаков в среднем увеличились после лечения: IL-10 (медиана увеличилась на 218.1% с 2.26 до 7.19), значения следующих признаков в среднем уменьшились после лечения: TNF- α (медиана уменьшилась на 12.8% с 8.57 до 7.47); IL-2 (медиана уменьшилась на 43.1% с 21.15 до 12.03).

Данные по группе 4 до и после лечения показывают, что значения следующих признаков в среднем увеличились после лечения: IL-10 (медиана увеличилась на 324.7% с 2.29 до 9.725), значения следующих признаков в среднем уменьшились после лечения: TNF- α (медиана уменьшилась на 24.2% с 8.69 до 6.585); IL-2 (медиана уменьшилась на 47.2% с 21.92 до 11.57).

Данные по группе 5 до и после лечения показывают, что значения следующих признаков в среднем увеличились после лечения: IL-10 (медиана увеличилась на 58.3% с 2.11 до 3.34), значения следующих признаков в среднем уменьшились после лечения: TNF- α (медиана уменьшилась на 9.6% с 8.64 до 7.81); IL-2 (медиана уменьшилась на 26.3% с 21.35 до 15.73).

При попарном сравнении независимых между собой групп пациентов нами был применен Н-критерий Краскела-Уоллиса и соответствующие ему уровни значимости (р) последовательно для всех показателей, полученных нами до и после проведенного лечения.

Табл. 21. Результаты сравнения независимых групп пациентов методом Краскела-Уоллиса до лечения

	Н	р
TNF- α	0.98565	0.9120
IL-2	4.05809	0.3982
IL-10	2.94509	0.5671

В результате было установлено, что все сравниваемые между собой группы пациентов с РАС до лечения были неразличимы с уровнем значимости $p < 0,02$ ни по одному из признаков, что подтверждает рандомизированность исследования (Табл. 21).

Сравнение независимых групп пациентов после лечения также проводилось с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса и вычислялись соответствующие ему уровни значимости (p) для каждого признака для сравнения всех групп. В данном исследовании в качестве критического был принят уровень значимости $p = 0,02$ (Табл. 22).

Табл. 22. Результаты сравнения независимых групп пациентов методом Краскела-Уоллиса после лечения

	H	p
TNF- α	50.6784	$0.27 \cdot 10^{-9***}$
IL-2	75.2833	$0.17 \cdot 10^{-14***}$
IL-10	79.6018	$0.2 \cdot 10^{-15***}$

Анализируя данные, представленные в таблице 22, можно сделать вывод о том, что группы пациентов после проведения лечения РАС различимы с уровнем значимости $p < 0.02$ по признакам TNF- α , IL-2, IL-10.

Для того, чтобы определить, какие группы различаются, а какие похожи, нами было проведено попарное сравнение всех групп по этим признакам с использованием W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

В табл. 23 приведены значения W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни и соответствующие ему уровни значимости (p) для каждого признака для попарного сравнения групп.

Из анализа таблицы 23 следует, что:

Группа 1 и Группа 2 различимы с уровнем значимости $p < 0.02$ по признакам TNF- α , IL-2, IL-10. Значения следующего признака в среднем

больше в Группе 2: ИЛ-10 (медианы 6.23 и 8.245). Значения следующих признаков в среднем меньше в Группе 2: TNF- α (медианы 7.725 и 6.735); ИЛ-2 (медианы 13.695 и 11.66).

Группа 1 и Группа 3 различимы с уровнем значимости $p < 0.02$ по признаку ИЛ-2. Значения следующего признака в среднем меньше в Группе 3: ИЛ-2 (медианы 13.695 и 12.03).

Группа 1 и Группа 4 различимы с уровнем значимости $p < 0.02$ по признакам, TNF- α , ИЛ-2, ИЛ-10. Значения следующих признаков в среднем больше в группе "Группа 4": ИЛ-10 (медианы 6.23 и 9.725). Значения следующих признаков в среднем меньше в Группе 4: TNF- α (медианы 7.725 и 6.585); ИЛ-2 (медианы 13.695 и 11.57).

Группа 1 и Группа 5 различимы с уровнем значимости $p < 0.02$ по признакам ИЛ-2, ИЛ-10. Значения следующих признаков в среднем больше в Группе 5: ИЛ-2 (медианы 13.695 и 15.73). Значения следующих признаков в среднем меньше в Группе 5: ИЛ-10 (медианы 6.23 и 3.34).

Группа 2 и Группа 4 различимы с уровнем значимости $p < 0.02$ по признакам, ИЛ-10. Значения следующих признаков в среднем больше в Группе 4: ИЛ-10 (медианы 8.245 и 9.725).

Группа 2 и Группа 5 различимы с уровнем значимости $p < 0.02$ по признакам TNF- α , ИЛ-2, ИЛ-10. Значения следующих признаков в среднем больше в Группе 5: TNF- α (медианы 6.735 и 7.81); ИЛ-2 (медианы 11.66 и 15.73). Значения следующих признаков в среднем меньше в Группе 5: ИЛ-10 (медианы 8.245 и 3.34).

Группа 3 и Группа 4 различимы с уровнем значимости $p < 0.02$ по признакам TNF- α , ИЛ-2, ИЛ-10. Значения следующего признака в среднем больше в Группе 4: ИЛ-10 (медианы 7.19 и 9.725). Значения следующих признаков в среднем меньше в Группе 4: TNF- α (медианы 7.47 и 6.585); ИЛ-2 (медианы 12.03 и 11.57).

Группа 3 и Группа 5 различимы с уровнем значимости $p < 0.02$ по признакам ИЛ-2, ИЛ-10. Значения следующего признака в среднем больше в

Группе 5: IL-2 (медианы 12.03 и 15.73). Значения следующего признака в среднем меньше в Группе 5: IL-10 (медианы 7.19 и 3.34).

Группа 4 и Группа 5 различимы с уровнем значимости $p < 0.02$ по признакам TNF- α , IL-2, IL-10. Значения следующих признаков в среднем больше в Группе 5: TNF- α (медианы 6.585 и 7.81); IL-2 (медианы 11.57 и 15.73). Значения следующего признака в среднем меньше в Группе 5: IL-10 (медианы 9.725 и 3.34).

В рамках диссертационного исследования нами был проведен корреляционный анализ между показателями состояния полости рта и исследуемыми цитокинами ротовой жидкости. Статистическая значимость связи была оценена по уровням значимости.

Табл. 24. Коэффициенты корреляции признаков по объединенной совокупности пациентов.

	Возраст	КПУ	К	П	У	ИГР-У	РМА	КПИ	TNF- α	ИЛ-2
Возраст										
КПУ	0.20*									
К	0.17	0.80***								
П	0.17	0.85***	0.53***							
У	0.18	0.62***	0.56***	0.41***						
ОHI-S	0.07	0.44***	0.34***	0.47***	0.32**					
РМА	0.13	0.17	0.07	0.30**	0.08	0.64***				
КПИ	0.09	0.39***	0.31**	0.42***	0.27**	0.73***	0.67***			
TNF- α	0.04	0.04	0.02	0.15	0.04	0.33***	0.54***	0.32***		
IL-2	0.12	0.08	-0.06	0.28**	-0.03	0.53***	0.78***	0.50***	0.51***	
IL-10	-0.14	-0.13	0.03	-0.30**	-0.09	-0.61***	-0.79***	-0.62***	-0.59***	-0.80***

Результатами проведенного анализа стало выявление прямой корреляционной связи между показателями, отражающими состояние гигиены полости рта, воспалительных изменений пародонтальных тканей и уровнем активности цитокинов ротовой жидкости. Так, высокая теснота связи была выявлена между параметрами TNF- α и IL-2, что говорит о тесной взаимосвязи данных цитокинов в процессе патогенеза РАС. Высокая теснота связи обратной корреляционной зависимости также была выявлена между параметрами TNF- α и IL-10; IL-2 и IL-10, что подтверждает связь указанных пар цитокинов и их взаимное влияние друг на друга в ходе развития

воспалительного процесса. Важно отметить корреляционную связь высокой тесноты между параметрами TNF- α , IL-2, упрощенным индексом гигиены полости рта - ОНI-S - и показателями воспалительных изменений пародонта - индексов РМА и КПИ, что подтверждает роль ухудшения гигиены полости рта, значимое влияние пародонтопатогенных бактерий на развитие, прогрессирование, поддержание течения и рецидивы воспалительных изменений в полости рта, в том числе клинической манифестации РАС (Табл. 24).

3.6.4. Анализ данных для числовых признаков пациентов всех групп по данным биохимических исследований. Объединенные показатели описательной статистики.

Табл. 25. Описательные статистики для групп наблюдения по признаку I_{max} до и после лечения.

Группа 1								
Признак	N	Сред.	Медиана	Мин.	Макс.	25-й процентиль	75-й процентиль	Станд. отклонен.
I _{max} до лечения	20	762.4	766.3	694.3	809.5	746.1	794.6	8.455
I _{max} после лечения	20	583.7	589.9	540.8	614.7	570.3	600.9	4.976
Группа 2								
I _{max} до лечения	22	745.7	755.9	684.5	806.1	702.8	782.6	9.196
I _{max} после лечения	22	530.9	534.7	491.3	565.7	515.9	547.8	4.535
Группа 3								
I _{max} до лечения	21	739.5	740.9	683.8	796.8	704.1	772.6	8.523
I _{max} после лечения	21	545.9	549.3	513.2	579.1	526.4	561.2	4.528
Группа 4								
I _{max} до лечения	20	736.9	729.5	670.5	801.9	701.6	778.1	10.010
I _{max} после лечения	20	507.4	500.9	470.5	546.7	487.3	531.8	5.685

Группа 5								
Имах до лечения	22	760.7	754.8	704.7	817.9	733.0	796.4	7.961
Имах после лечения	22	693.7	693.5	627.4	761.2	660.3	732.2	9.351

Табл. 26. Описательные статистики для групп наблюдения по признаку S до и после лечения.

Группа 1								
Признак	N	Сред.	Медиана	Мин.	Макс.	25-й процентиль	75-й процентиль	Станд. отклонен.
S до лечения	20	2565	2604	2144	2981	2455	2704	50.59
S после лечения	20	2000	2023	1763	2202	1926	2100	27.24
Группа 2								
S до лечения	22	2529	2546	2116	2931	2274	2771	57.80
S после лечения	22	1905	1915	1695	2118	1746	2083	35.70
Группа 3								
S до лечения	21	2550	2560	2172	2945	2389	2713	53.31
S после лечения	21	2013	2015	1786	2239	1945	2078	30.21
Группа 4								
S до лечения	20	2532	2502	2109	2954	2295	2798	63.79
S после лечения	20	1835	1826	1602	2070	1732	1924	30.96
Группа 5								
S до лечения	22	2573	2578	2140	3006	2353	2801	62.66
S после лечения	22	2310	2307	1995	2628	2106	2474	44.24

Табл. 27. Описательные статистики для групп наблюдения по признаку ДК до и после лечения.

Группа 1								
Признак	N	Сред.	Медиана	Мин.	Макс.	25-й процентиль	75-й процентиль	Станд. отклонен.
ДК до лечения	20	0.1835	0.1835	0.1816	0.1852	0.1826	0.1845	0.00027
ДК после лечения	20	0.1823	0.1823	0.1806	0.1836	0.1816	0.1830	0.00021

Группа 2								
ДК до лечения	22	0.1835	0.1835	0.1812	0.1858	0.1829	0.1842	0.00028
ДК после лечения	22	0.1814	0.1814	0.1797	0.1831	0.1808	0.1820	0.00021
Группа 3								
ДК до лечения	21	0.1836	0.1836	0.1817	0.1855	0.1825	0.1845	0.00027
ДК после лечения	21	0.1818	0.1821	0.1797	0.1839	0.1807	0.1827	0.00025
Группа 4								
ДК до лечения	20	0.1832	0.1832	0.1811	0.1853	0.1825	0.1840	0.00027
ДК после лечения	20	0.1811	0.1811	0.1799	0.1823	0.1807	0.1817	0.00016
Группа 5								
ДК до лечения	22	0.1841	0.1840	0.1819	0.1863	0.1833	0.1852	0.00028
ДК после лечения	22	0.1823	0.1822	0.1796	0.1851	0.1812	0.1833	0.00034

Табл. 28. Описательные статистики для групп наблюдения по признаку ТК до и после лечения.

Группа 1								
Признак	N	Сред.	Медиана	Мин.	Макс.	25-й процентиль	75-й процентиль	Станд. отклонен.
ТК до лечения	20	0.1718	0.1719	0.1682	0.1754	0.1700	0.1733	0.0005
ТК после лечения	20	0.1489	0.1490	0.1477	0.1501	0.1485	0.1493	0.0002
Группа 2								
ТК до лечения	22	0.1722	0.1725	0.1689	0.1753	0.1713	0.1735	0.0004
ТК после лечения	22	0.1406	0.1407	0.1384	0.1426	0.1399	0.1413	0.0002
Группа 3								
ТК до лечения	21	0.1712	0.1709	0.1674	0.1753	0.1695	0.1735	0.0005
ТК после лечения	21	0.1458	0.1458	0.1442	0.1474	0.1451	0.1463	0.0002
Группа 4								
ТК до	20	0.1715	0.1716	0.1676	0.1754	0.1695	0.1734	0.0005

лечения								
ТК после лечения	20	0.1386	0.1384	0.1344	0.1428	0.1367	0.1411	0.0006
Группа 5								
ТК до лечения	22	0.1724	0.1724	0.1687	0.1759	0.1706	0.1743	0.0005
ТК после лечения	22	0.1618	0.1620	0.1591	0.1651	0.1603	0.1628	0.0004

Табл. 29. Описательные статистики для групп наблюдения
по признаку ОШ до и после лечения.

Группа 1								
Признак	N	Сред.	Медиана	Мин.	Макс.	25-й перцентиль	75-й перцентиль	Станд. отклонен.
ОШ до лечения	20	12.49	12.64	9.51	15.28	10.96	14.15	0.4243
ОШ после лечения	20	11.16	11.30	9.18	12.98	10.11	12.21	0.2593
Группа 2								
ОШ до лечения	22	12.28	12.30	9.42	15.12	11.13	13.62	0.3684
ОШ после лечения	22	10.37	10.28	9.12	11.60	10.07	11.09	0.1608
Группа 3								
ОШ до лечения	21	12.52	12.39	9.83	15.19	11.37	13.90	0.3737
ОШ после лечения	21	10.48	10.36	9.40	11.79	10.01	11.11	0.1486
Группа 4								
ОШ до лечения	20	12.37	12.15	9.07	15.65	10.89	13.91	0.4587
ОШ после лечения	20	10.14	10.07	9.03	11.13	9.62	10.80	0.1565
Группа 5								
ОШ до лечения	22	12.46	12.32	9.279	15.64	10.95	14.03	0.4094
ОШ после лечения	22	12.04	11.95	10.05	14.84	10.72	13.28	0.3346

3.6.5. Графический анализ распределений пациентов всех групп по данным биохимических исследований.

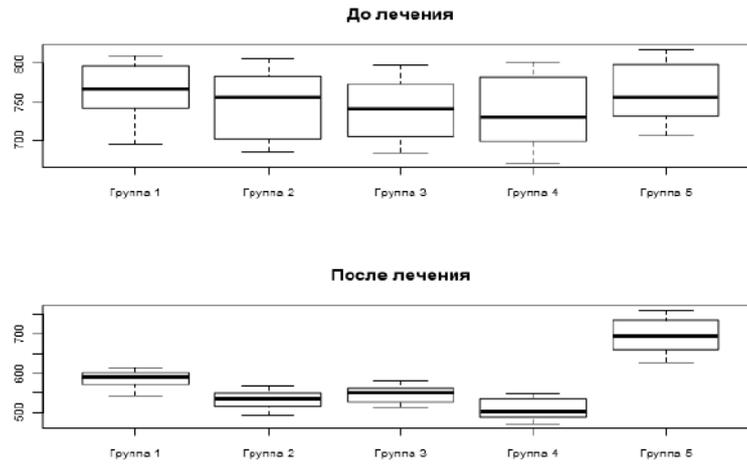


Рис. 25. Распределение значений признака I_{max} ротовой жидкости пациентов с РАС, мВ до и после лечения

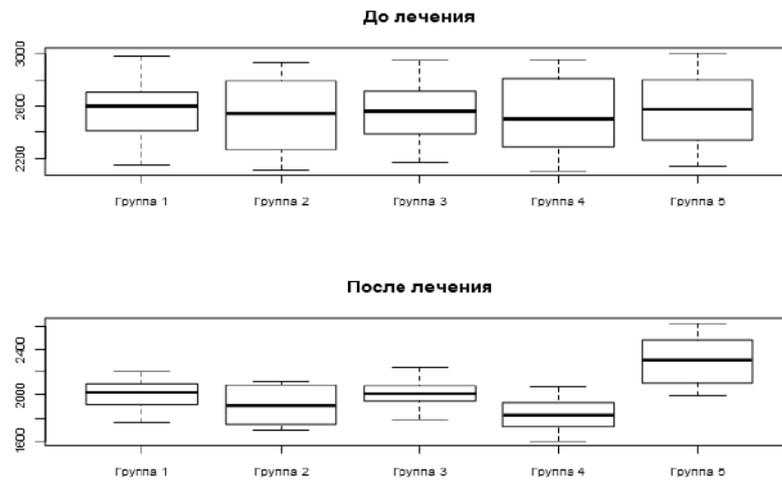


Рис. 26. Распределение значений признака S ротовой жидкости пациентов с РАС, мВ до и после лечения

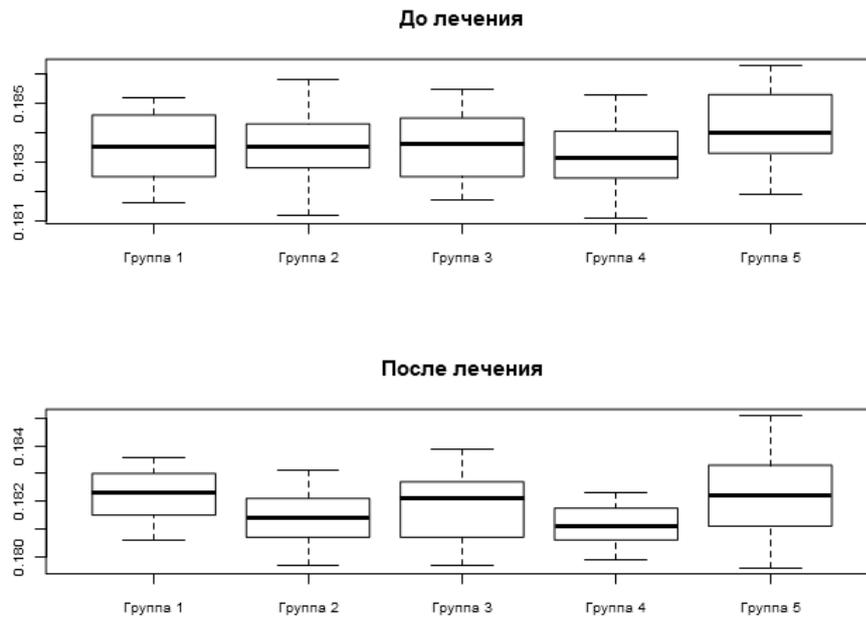


Рис. 27. Распределение значений признака ДК ротовой жидкости пациентов с РАС, мВ до и после лечения

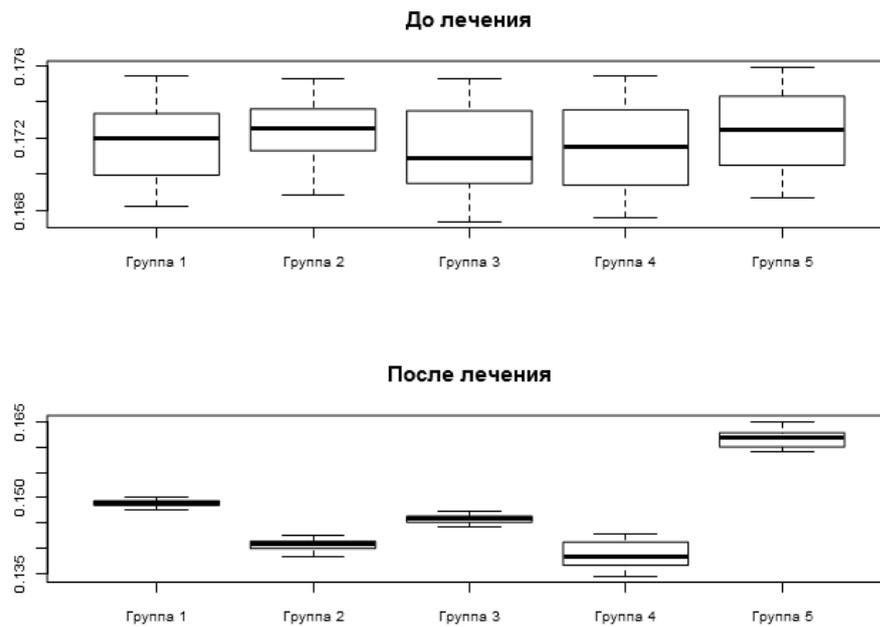


Рис. 28. Распределение значений признака ТК ротовой жидкости пациентов с РАС, мВ до и после лечения

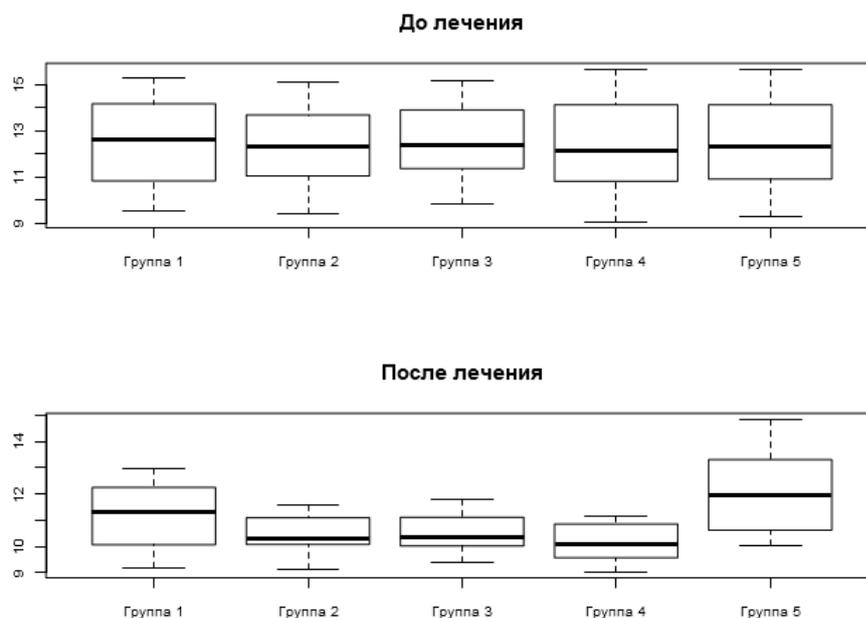


Рис. 29. Распределение значений признака ОШ ротовой жидкости пациентов с РАС, мВ до и после лечения

Согласно анализу данных, полученных в ходе биохимических исследований ротовой жидкости пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита, наиболее эффективным является комплексный подход с использованием ГК для местного и системного применения, реализованный в группе пациентов № 4.

3.6.6. Сравнение результатов комплексного лечения среди групп пациентов по данным биохимических исследований статистическими методами.

Учитывая особенности распределения исследованных признаков, которые отличаются от нормального, нами было принято решение при проведении статистического анализа использовать непараметрические критерии.

В данном исследовании нулевая гипотеза была отвергнута в соответствии с уровнем статистической значимости $<0,01$, так как для выполнения множественных сравнений учитывалась поправка Бонферрони:

$$0,01 = 0,05 / 5,$$

где 0,05 - стандартное значение критического уровня значимости для одинарного сравнения в медико-биологических исследованиях,

5 - число сравнений.

В данном исследовании принято:

«*» - значения, свидетельствующие о наличии статистически значимого различия на уровне значимости $p < 0,05$

«**» – значения, свидетельствующие о наличии статистически значимого различия на уровне значимости $p < 0,01$

«***» – значения, свидетельствующие о наличии статистически значимого различия на уровне значимости $p < 0,001$

Сравнительный попарный анализ связанных групп пациентов (до и после лечения) был проведен с использованием V-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. В таблице 30 приведены полученные значения критерия для всех групп пациентов. Принятый уровень значимости $p < 0,01$ указывает, что вероятность ошибочного принятия гипотезы о различии групп меньше 0,01.

Табл. 30. Результаты сравнения связанных групп пациентов по V-критерию Уилкоксона-Манна-Уитни

Параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Уровень значимости
Imax	210	253	231	210	253	$p < 0.01$
S	210	253	231	210	253	$p < 0.01$
ДК	210	253	230	210	253	$p < 0.01$
ТК	210	253	231	209	253	$p < 0.01$
ОШ	209	253	231	210	234	$p < 0.01$

Сравнивая полученные данные V-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни с табличным критическим значением данного параметра, можно сделать вывод

о том, что данные во всех группах пациентов до и после лечения различимы с уровнем значимости $p < 0,01$ по всем исследованным признакам.

Данные по группе 1 до и после лечения показывают, что значения следующих признаков в среднем уменьшились после лечения: I_{max} (медиана уменьшилась на 23.0% с 766.3 до 589.9); S (медиана уменьшилась на 22.3% с 2604.5 до 2022.7); ДК (медиана уменьшилась на 0.7% с 0.1835 до 0.1823); ТК (медиана уменьшилась на 13.3% с 0.17195 до 0.149); ОШ (медиана уменьшилась на 10.6% с 12.6356 до 11.3011).

Данные по группе 2 до и после лечения показывают, что значения следующих признаков в среднем уменьшились после лечения: I_{max} (медиана уменьшилась на 29.3% с 755.85 до 534.65); S (медиана уменьшилась на 24.8% с 2545.75 до 1914.7); ДК (медиана уменьшилась на 1.1% с 0.1835 до 0.1814); ТК (медиана уменьшилась на 18.4% с 0.1725 до 0.14075); ОШ (медиана уменьшилась на 16.4% с 12.3043 до 10.2805).

Данные по группе 3 до и после лечения показывают, что значения следующих признаков в среднем уменьшились после лечения: I_{max} (медиана уменьшилась на 25.9% с 740.9 до 549.3); S (медиана уменьшилась на 21.3% с 2560.3 до 2015.4); ДК (медиана уменьшилась на 0.8% с 0.1836 до 0.1821); ТК (медиана уменьшилась на 14.7% с 0.1709 до 0.1458); ОШ (медиана уменьшилась на 16.4% с 12.3896 до 10.3551).

Данные по группе 4 до и после лечения показывают, что значения следующих признаков в среднем уменьшились после лечения: I_{max} (медиана уменьшилась на 31.3% с 729.5 до 500.9); S (медиана уменьшилась на 27.0% с 2502.3 до 1826.2); ДК (медиана уменьшилась на 1.1% с 0.18315 до 0.1811); ТК (медиана уменьшилась на 19.4% с 0.17155 до 0.13835); ОШ (медиана уменьшилась на 17.1% с 12.1479 до 10.0717).

Данные по группе 5 до и после лечения показывают, что значения следующих признаков в среднем уменьшились после лечения: Значения следующих признаков в среднем уменьшились после лечения: I_{max} (медиана уменьшилась на 8.1% с 754.8 до 693.5); S (медиана уменьшилась на 10.5% с

2577.95 до 2307.15); ДК (медиана уменьшилась на 1.0% с 0.184 до 0.1822); ТК (медиана уменьшилась на 6.1% с 0.17245 до 0.162); ОШ (медиана уменьшилась на 3.0% с 12.3154 до 11.9503).

Сравнительный анализ несвязанных групп пациентов до лечения с применением Н-критерия Краскелла-Уоллиса выявил, что группы пациентов неразличимы между собой по признакам I_{max}, S, ДК, ТК, ОШ, что доказывает рандомизированность исследования (Табл. 31).

Табл. 31. Результаты сравнения независимых групп пациентов методом Краскела-Уоллиса до лечения

	Н	р
I _{max}	6.77969	0.148
S	0.3535	0.986
ДК	5.5589	0.235
ТК	3.34548	0.502
ОШ	0.26751	0.992

Сравнительный анализ несвязанных групп пациентов после лечения с применением Н-критерия Краскелла-Уоллиса выявил, что группы различимы между собой с уровнем значимости $p < 0,01$ по всем исследованным признакам, кроме ДК (Табл. 32).

Табл. 32. Результаты сравнения независимых групп пациентов методом Краскела-Уоллиса после лечения

	Н	р
I _{max}	82,195	$0.59 \cdot 10^{-16}***$
S	47,744	$0.11 \cdot 10^{-8}***$
ДК	16,371	0.002*
ТК	95,716	$0.8 \cdot 10^{-19}***$
ОШ	25,514	$0.39 \cdot 10^{-4}***$

Было установлено, что группы пациентов различимы между собой по признакам: I_{max}, S, ТК, ОШ, что отражает статистически значимые различия в данных, полученных при использовании разных схем лечения.

Для выявления, какие группы соответствуют друг другу, а какие отличаются друг от друга после лечения, нами был проведен анализ с использованием W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. В таблице 33 приведены значения критерия и соответствующие ему уровни значимости p для каждого признака для попарного сравнения групп.

Из анализа данных таблицы 33 видно:

Группа 1 и Группа 2 различимы с уровнем значимости $p < 0.01$ по признакам I_{max}, ТК. Значения следующих признаков в среднем меньше в Группе 2: I_{max} (медианы 589.9 и 534.65); ТК (медианы 0.149 и 0.14075).

Группа 1 и Группа 3 различимы с уровнем значимости $p < 0.01$ по признакам I_{max}, ТК. Значения следующих признаков в среднем меньше в Группе 3: I_{max} (медианы 589.9 и 549.3); ТК (медианы 0.149 и 0.1458).

Группа 1 и Группа 4 различимы с уровнем значимости $p < 0.01$ по признакам I_{max}, S, ДК, ТК, ОШ. Значения следующих признаков в среднем меньше в Группе 4: I_{max} (медианы 589.9 и 500.9); S (медианы 2022.7 и 1826.2); ДК (медианы 0.1823 и 0.1811); ТК (медианы 0.149 и 0.13835); ОШ (медианы 11.3011 и 10.0717).

Группа 1 и Группа 5 различимы с уровнем значимости $p < 0.01$ по признакам I_{max}, S, ТК. Значения следующих признаков в среднем больше в Группе 5: I_{max} (медианы 589.9 и 693.5); S (медианы 2022.7 и 2307.15); ТК (медианы 0.149 и 0.162).

Группа 2 и Группа 3 различимы с уровнем значимости $p < 0.01$ по признакам ТК. Значения следующего признака в среднем больше в Группе 3: ТК (медианы 0.14075 и 0.1458).

Группа 2 и Группа 4 различимы с уровнем значимости $p < 0.01$ по признакам I_{max}. Значения следующего признака в среднем меньше в Группе 4: I_{max} (медианы 534.65 и 500.9).

Группа 2 и Группа 5 различимы с уровнем значимости $p < 0.01$ по признакам I_{max}, S, ТК, ОШ. Значения следующих признаков в среднем больше в Группе 5: I_{max} (медианы 534.65 и 693.5); S (медианы 1914.7 и 2307.15); ТК (медианы 0.14075 и 0.162); ОШ (медианы 10.2805 и 11.9503).

Группа 3 и Группа 4 различимы с уровнем значимости $p < 0.01$ по признакам I_{max}, S, ТК. Значения следующих признаков в среднем меньше в Группе 4: I_{max} (медианы 549.3 и 500.9); S (медианы 2015.4 и 1826.2); ТК (медианы 0.1458 и 0.13835).

Группа 3 и Группа 5 различимы с уровнем значимости $p < 0.01$ по признакам I_{max}, S, ТК, ОШ. Значения следующих признаков в среднем больше в Группе 5: I_{max} (медианы 549.3 и 693.5); S (медианы 2015.4 и 2307.15); ТК (медианы 0.1458 и 0.162); ОШ (медианы 10.3551 и 11.9503).

Группа 4 и Группа 5 различимы с уровнем значимости $p < 0.01$ по признакам I_{max}, S, ДК, ТК, ОШ. Значения следующих признаков в среднем больше в Группе 5: I_{max} (медианы 500.9 и 693.5); S (медианы 1826.2 и 2307.15); ДК (медианы 0.1811 и 0.1822); ТК (медианы 0.13835 и 0.162); ОШ (медианы 10.0717 и 11.9503).

Корреляционный анализ был проведен с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

В таблице одной звездочкой «*» обозначены значения, соответствующие статистически значимой связи на уровне значимости $p < 0,05$, двумя звездочками «**» – на уровне $p < 0,01$, тремя звездочками «***» – на уровне $p < 0,001$.

Табл. 34. Коэффициенты корреляции признаков по объединенной совокупности пациентов до лечения

	I _{max}	S	ДК	ТК
I _{max}				
S	0.84***			
ДК	0.71***	0.62***		
ТК	0.56***	0.49***	0.79***	
ОШ	0.58***	0.63***	0.77***	0.83***

Графическое распределение корреляции признаков по объединенной совокупности пациентов до лечения представлено на рис. 30.

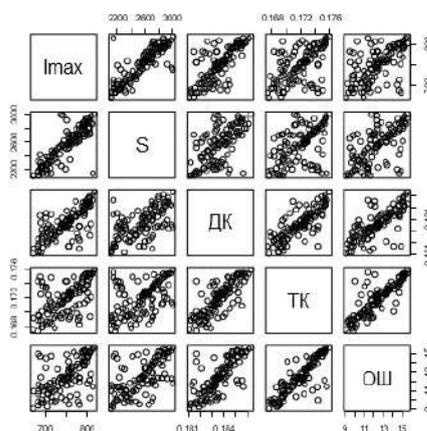


Рис. 30. График зависимости между признаками по объединенной совокупности пациентов до лечения

Из представленных данных табл. 34 и рис. 30 можно сделать вывод о наличии высокой тесноты связи между всеми изучаемыми признаками: Imax, S, ДК, ТК, ОШ во всех группах пациентов до проведенного лечения рецидивирующего афтозного стоматита.

Табл. 35. Коэффициенты корреляции признаков по объединенной совокупности пациентов после лечения

	Imax	S	ДК	ТК
Imax				
S	0.85***			
ДК	0.59***	0.62***		
ТК	0.92***	0.72***	0.51***	
ОШ	0.66***	0.62***	0.67***	0.63***

Графическое распределение корреляции признаков по объединенной совокупности пациентов после лечения представлено на рис. 31.

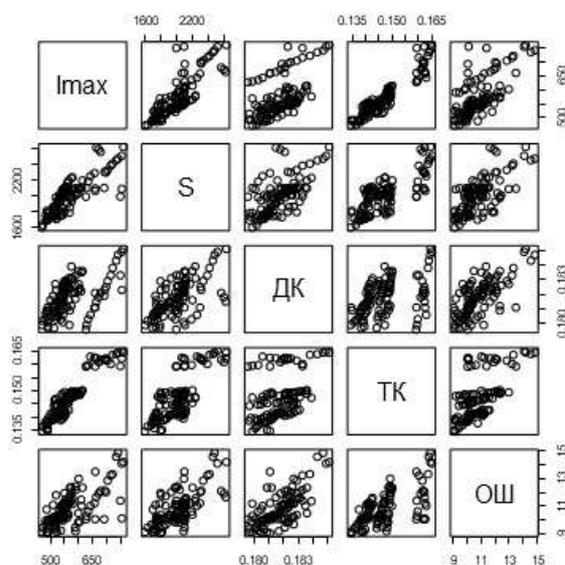


Рис. 31. График зависимости между признаками по объединенной совокупности пациентов после лечения

Из представленных данных табл. 35 и рис. 31 можно сделать вывод о наличии высокой тесноты связи между всеми изучаемыми признаками во всех группах пациентов после проведенного лечения РАС. Следовательно, снижение активности системы свободно-радикального окисления имеет прямую взаимосвязь с уменьшением содержания конечных продуктов перекисного окисления липидов после проведенного лечения.

3.7. Оценка эффективности проведенного комплексного лечения пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом.

На основании лабораторных и клинических показателей об особенностях течения РАС в результате проводимых комплексных лечебных мероприятий, полученных в ходе диссертационного исследования, нами (Косюга С.Ю., Воинова С.О., Осипов С.В.) была разработана компьютерная программа (свидетельство о государственной регистрации для программы ЭВМ № 2020615994 от 05.06.2020 г. «Программа оценки эффективности лечения рецидивирующего афтозного стоматита», приложение № 3), представляющая собой программу для определения уровня успешности

проведенного комплексного лечения РАС, сохранения всех накопленных данных в единую базу и составления общего статистического пула за время эксплуатации программы.

Расчет эффективности проведенного лечения осуществлялся на основании указанных пользователем данных клинического течения заболевания и показателей лабораторных тестов за период наблюдения.

На первом этапе после регистрации пациента в базе данных проводится заполнение стандартной формы медицинской карты стоматологического больного согласно случаю обращения с заболеванием СОР по данным анамнеза.

На втором этапе определяется степень тяжести течения РАС по данным клинических показателей, вводимых пользователем на основании объективного осмотра полости рта пациента. Все параметры фиксируются в карте обследования. На основании суммируемых данных первого и второго этапов определяется алгоритм лечения пациента с РАС.

На третьем этапе ведется фиксация всех изменений в клинических и лабораторных параметрах в индивидуальной карте пациента согласно последовательности посещения им лечащего врача.

Определение эффективности проведенной терапии складывается, исходя из суммы баллов, выставленных по каждому исследуемому критерию на протяжении всего курса лечения. При этом эффективность лечения определяется в непосредственные, ближайшие и отдаленные сроки наблюдения, что позволяет составить полную картину клинического течения РАС у конкретного больного и сформировать единую базу всех обследованных и выписанных пациентов.

Разработанная «Программа оценки эффективности лечения рецидивирующего афтозного стоматита» обеспечивает облегчение назначения препаратов на основе ГК с учетом дифференцированного подхода для каждого пациента.

Рабочие алгоритмы программы составлены таким образом, что они не пересекаются и не противоречат друг другу.

3.8. Клинический случай лечения пациента с рецидивирующим афтозным стоматитом.

Схема лечения с применением геля на основе гиалуроновой кислоты "Гиалудент гель" одновременно с включением в схему общей терапии капсул БАД "Гиалуроновая кислота" "Эвалар"



Рис. 32. Пациентка С., 16 лет, МКСБ № 4551.

Пациентка С., 16 лет, МКСБ № 4551, диагноз: рецидивирующий афтозный стоматит легкой степени тяжести, малые афты (согласно классификации МКБ-10); рецидивирующий афтозный стоматит, типичная форма (согласно классификации Байковой Р.А.), локализация патологического элемента - слизистая оболочка переходной складки нижней челюсти слева, состояние на момент обращения.

Пациентка С., 16 лет, МКСБ № 4551, обратилась в поликлинику с жалобами на возникновение боли при разговоре и приеме пищи в области нижней губы слева, появление "язвочки" во рту (рис. 32).

Из анамнеза было выявлено: со слов пациентки, 2 раза в год в одном и том же месте в области нижней губы появляются болезненные язвочки на СОР. Считает себя больной около 3 лет. Пациентка отмечает периодическое появление металлического привкуса в полости рта и сухости СОР,

кровоточивость десен при чистке зубов. Начало заболевания связывает с погрешностями диеты и нервным стрессом. Состоит на диспансерном учете у врача-гастроэнтеролога с 15 лет по поводу хронического гастродуоденита, лабильный загиб в области шейки желчного пузыря.

По данным объективного внешнего осмотра выявлено: общее состояние пациента удовлетворительное, температура тела на момент осмотра составляет 36,5 °С, конфигурация лица без особенностей, состояние кожных покровов в пределах физиологической нормы. Красная кайма и зона Клейна губ имеет светло-розовый оттенок, визуально изменений патологического характера не выявлено. При пальпации регионарные лимфатические узлы не увеличены, подвижны, безболезненны. При открывании полости рта затруднений, патологических щелчков и хрустов не возникает. Прикус – по ортогнатическому типу (I класс по Энгля).

По данным объективного осмотра ротовой полости выявлено: слизистая оболочка губ, преддверия полости рта, щек, дна полости рта, мягкого и твердого неба имеет физиологическую бледно-розовую окраску без видимых патологических изменений. Слизистая оболочка десневых сосочков и маргинальной десны отечна, гиперемирована, отмечается кровоточивость при зондировании. Зубодесневое прикрепление не нарушено. Обильные отложения твердого и мягкого зубного налета. На поверхности слизистой оболочки дорсальной поверхности языка выявлен налет беловато-желтого цвета в больших количествах, по всей спинке равномерно расположены увеличенные грибовидные сосочки языка. Жалоб на покалывания, жжение, зуд в языке не выявлено.

На фоне видимо неизменной слизистой оболочки переходной складки нижней челюсти слева бледно-розового цвета в области зубов 3.3; 3.4 обнаружен поверхностный дефект эпителия СОР размерами 3,2x1,8 мм, овальной формы, имеющий четкие контуры, покрытый налетом фибринозного происхождения бледно-серого оттенка, не снимающимся при попытке удаления, по периферии патологический элемент ограничен

гиперемированным кольцом воспалительной этиологии. При пальпации определяется афта мягкой консистенции, резко болезненная (5 баллов по 10-бальной вербальной ранговой шкале).

Диагноз: рецидивирующий афтозный стоматит, легкая степень тяжести, малые афты (согласно классификации МКБ-10); рецидивирующий афтозный стоматит, типичная форма (согласно классификации Байковой Р.А.).

Оценка состояния полости рта:

Индекс КПУ = 5 (константа "К" = 2, константа "П" = 3);

Индекс гигиены по Green-Vermillion (ОНИ-S/ИГР-У) = 2,3 балла (неудовлетворительная гигиена полости рта);

Индекс РМА = 18% (легкая степень тяжести хронического генерализованного катарального гингивита);

Комплексный периодонтальный индекс (КПИ) = 1,3 балла (легкая степень тяжести заболеваний пародонта);

Оценка цитокинового профиля в ротовой жидкости:

ТНФ- α = 7,83 пг/мл

IL-2 = 22,17 пг/мл

IL-10 = 1,74 пг/мл

Оценка показателей биохемилюминесценции ротовой жидкости:

I_{max} = 745,2 мВ

S = 2619,8 мВ

Оценка показателей перекисного окисления липидов ротовой жидкости:

ДК = 0,1833 ед.

ТК = 0,1723 ед.

ОШ = 12,1784 ед.

Рекомендовано комплексное, этиопатогенетическое, индивидуальное, динамическое, рациональное лечение РАС.

1. Продолжение лечения хронического гастродуоденита и динамическое наблюдение у врача-гастроэнтеролога.
2. Проведение профессиональной гигиены полости рта рекомендовано через 3 дня после начала усиленной местной и общей терапии РАС, перед процедурой на участок пораженного эпителия необходимо нанести гель на основе гиалуроновой кислоты "Гиалудент гель".
3. Проведение обучения индивидуальной и рациональной гигиене полости рта, контролируемой гигиены полости рта, индивидуальный подбор средств и предметов гигиены полости рта ;
4. Санация полости рта;
5. Щадящая диета с исключением острой, пряной, горячей, грубой пищи, сбалансированное питание.
6. Общее лечение (у врача-гастроэнтеролога в течение 2-х недель):
 - Дротаверин - по 1 таблетке 2 раза в день;
 - Де-нол - по 2 таблетки 2 раза в день;
 - Омепразол - по 1 дозе 2 раза в день;
 - Альмагель - по 1 дозе 4 раза в день;
 - Неосмектин - по 1 дозе 3 раза в день;
 - Тригидросоль - по 200 мл 1 раз в день;
 - Бифидумбактерин - по 5 доз 3 раза в день;
 - "Тенотен" - по 1 таблетке, 2 раза в день, курс - 1-1,5 месяца.
 - С 1-го дня прием внутрь БАД "Гиалуроновая кислота" (ЗАО "Эвалар") по 1 капсуле, запивая большим количеством воды, во время приема пищи, 1 раз в день, курс - 30 дней.
7. Местное лечение:
 - Антисептическая обработка полости рта 0,05% водным раствором хлоргексидина биглюконата - 3 дня;
 - С 1-го дня аппликации геля на основе гиалуроновой кислоты "Гиалудент гель" 3 раза в день, время экспозиции - 15 минут, курс - 3-4 дня (до полной эпителизации).



Рис. 33. Пациентка С., 16 лет, МКСБ № 4551.

Пациентка С., 16 лет, МКСБ № 4551, диагноз: рецидивирующий афтозный стоматит легкой степени тяжести, малые афты (согласно классификации МКБ-10); рецидивирующий афтозный стоматит, типичная форма (согласно классификации Байковой Р.А.), локализация патологического элемента - слизистая оболочка переходной складки нижней челюсти слева, состояние на третьи сутки от начала заболевания (рис. 33).

Данные объективного осмотра после проведенного комплексного лечения РАС на 5 сутки: слизистая оболочка переходной складки нижней губы слева в области зуба 3.3 бледно-розового цвета, умеренно увлажнена видимых патологических изменений не выявлено.

Оценка состояния полости рта на 5-ый день наблюдения:

Индекс КПУ = 5 (константа "К" = 2, константа "П" = 3);

Индекс гигиены по Green-Vermillion (ОНИ-S/ИГР-У) = 1,1 балла (удовлетворительная гигиена полости рта);

Индекс РМА = 1,5%;

Комплексный периодонтальный индекс (КПИ) = 0,2 балла;

Оценка цитокинового профиля в ротовой жидкости:

ТНФ- α = 6,53 пг/мл

IL-2 = 12,44 пг/мл

IL-10 = 8,25 пг/мл

Оценка показателей биофлюоримесценции ротовой жидкости:

$I_{\max} = 510,3 \text{ мВ}$

$S = 1865,6 \text{ мВ}$

Оценка показателей перекисного окисления липидов ротовой жидкости:

ДК = 0,1812 ед.

ТК = 0,1391 ед.

ОШ = 10,0052 ед.

Пациент взят на диспансерный учет. Рекомендована повторная явка через 1, 3, 6 и 12 месяцев.



Рис. 34. Пациентка С., 16 лет, МКСБ № 4551, рецидивирующий афтозный стоматит легкой степени тяжести, малые афты (согласно классификации МКБ-10); полная эпителизация элементов поражения.

Заключение.

Заболевания слизистой оболочки рта на сегодняшний день представляют собой актуальную, распространенную проблему среди населения России, в том числе среди лиц подросткового возраста. Особую роль в ряду заболеваний слизистой рта играют эрозивно-язвенные поражения, в частности, рецидивирующий афтозный стоматит. Однако, за последние несколько лет эпидемиология заболеваний слизистой оболочки рта была мало изучена у пациентов детского возраста, в том числе полностью не были исследованы проявления рецидивирующего афтозного стоматита у детей и подростков с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

РАС представляет значительные трудности как для пациентов в связи с выраженным болевым синдромом, снижением качества жизни, рецидивирующим, в отдельных случаях монотонным, непрерывным течением, так и для врачей-стоматологов, что объясняется существованием множества предполагаемых этиологических факторов, трудностями механизмов патогенеза, и связанным с этим разнообразием предлагаемых схем лечения РАС. Однако, на сегодняшний день, большинство терапевтических мероприятий направлены исключительно на форсированное медикаментозное лечение при возникновении обострения заболевания, которое не оказывает влияния на продление фазы ремиссии, а проводимые диагностические мероприятия не направлены на выявление предикторов развития РАС для своевременной профилактики обострений. Традиционная схема лечения РАС включает в себя: комплекс лечебно-профилактических мероприятий по выявлению и устранению хронических очагов инфекций, травмирующих факторов, патологических изменений органов полости рта, коррекцию гигиены полости рта, местную и общую лекарственную терапию.

Наиболее актуальными на сегодняшний день в медицине являются две четко прослеживаемые тенденции в терапии любых заболеваний организма в целом, и патологии СОР в частности: во-первых, многоуровневый подход к

диагностике, лечению и профилактике выявляемой патологии. Данный аспект проявляется в комплексном, этиопатогенетическом, индивидуальном подходе к выявленной патологии, системном и местном воздействии применяемых медикаментозных и немедикаментозных лекарственных средств. Реализация его в значительной мере связана с открытым, многосторонним взаимодействием врачей различных специальностей и выверенной преемственностью пациента на различных этапах медицинской помощи, направленным на повышение эффективности лечебных и профилактических мероприятий. С учетом течения РАС у подростков с гастродуоденальной патологией нами предложено комплексное этиопатогенетическое лечение, включающее общее лечение, назначаемое гастроэнтерологом и местное, проводимое врачом-стоматологом.

Второй и не менее важный аспект - акцент на применение естественных для организма человека компонентов, которые вырабатываются и постоянно находятся в тканях для снижения медикаментозной нагрузки на системы органов и тканей, уменьшения количества применяемых препаратов, что повышает комплаентность лечения и снижает его стоимость. К числу таких компонентов относятся гликозаминогликаны, в частности, гиалуроновая кислота.

Таким образом, на основании вышеизложенных фактов, нами был определен научный интерес и обоснован выбор лекарственных средств на основе ГК для включения в схему системной и местной медикаментозной терапии с целью повышения эффективности лечения и профилактики РАС.

Настоящая диссертационная работа была проведена на базе кафедры стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России и отделения гастроэнтерологии ДГКБ НО № 27 "Айболит", в ходе которой было проведено клинко-иммунологическое исследование 105 больных с РАС, имеющих отягощенную гастроэнтерологическую патологию в виде хронического гастродуоденита. Возраст пациентов составил от 11 до 17 лет включительно, среди них девочек - 68 человек (64,8%), мальчиков - 37

человек (35,2%). Средний возраст пациентов составил 14,2 года. У всех пациентов длительность заболевания составляла более 1 года, частота рецидивов - не реже 1 раза в год.

Группу сравнения составили 22 пациента в возрасте от 11 до 17 лет с клиническими проявлениями РАС, не имеющие в анамнезе хронического гастродуоденита.

Клинический этап наблюдения и обследования включал: сбор анамнеза жизни, анамнеза заболевания, объективный осмотр полости рта, оценку основных стоматологических индексов: индекс распространенности кариеса КПУ, упрощенный гигиенический индекс ОНI-S по Грин-Вермиллион, пародонтологические индексы РМАи комплексный периодонтальный индекс КПИ.

При оценке стоматологического статуса у пациентов с РАС был выявлен низкий уровень гигиены полости рта, что подтверждалось повышенными по сравнению с нормой показателями упрощенного гигиенического индекса ОНI-S: от $2,02 \pm 0,08$ до $2,30 \pm 0,11$. Данные показатели соответствуют неудовлетворительному уровню гигиены полости рта. Также нами была выявлена высокая распространенность воспалительного процесса в тканях пародонта: показатели индекса РМА до лечения РАС составляли от 12,1% до 17,9%, что определяет легкую степень тяжести хронического генерализованного катарального гингивита, данные индекса КПИ находились в диапазоне от 0,94 до 1,21 баллов, что подтверждало легкую степень тяжести воспалительного процесса. До лечения РАС у пациентов во всех группах для индекса КПУ(з) было характерно преобладание константы "К". Ухудшение гигиены полости рта на начальных этапах развития РАС могло быть связано с наличием болевого синдрома значительной силы и связанным с этим затруднением использования индивидуальных средств и предметов гигиены полости рта. Необходимо отметить, что неудовлетворительная гигиена полости рта дополнительно провоцировала и усиливала возникшее воспаление на СОР,

чем усугубляла снижение местного иммунитета и затрудняла процесс заживления патологических элементов, создавая порочный круг воспаления.

Для динамической оценки эффективности проводимой терапии указанные индексы были оценены повторно после проведения лечения РАС и санации полости рта. Полученные данные подтвердили существенное изменение стоматологического статуса пациентов. Показатели индекса гигиены ОНІ-S, РМА, КПИ претерпели снижение до нормы во всех случаях, кроме 5-й группы, где местное лечение не проводилось, что связано с полноценной индивидуальной гигиеной полости рта на фоне стихания воспалительного процесса и снижения болевой чувствительности в процессе лечения РАС. Таким образом, нами была подтверждена важность качественной гигиены полости рта и отсутствие воспалительных изменений в тканях пародонта для профилактики развития и облегчения течения РАС.

Для выявления особенностей течения РАС у пациентов на фоне хронического гастродуоденита нами было проведено комплексное клинико-лабораторное исследование данной группы больных в сравнительном аспекте с пациентами, имеющими клинические проявления РАС, но у которых отсутствовал в анамнезе хронический гастродуоденит.

В ходе диссертационного исследования было выявлено, что течение РАС у пациентов, страдающих хроническим гастродуоденитом по сравнению с пациентами, не имеющими изменений в ЖКТ, имеет более выраженный характер и определяется большей степенью тяжести.

Основной жалобой пациентов, имеющих хронический гастродуоденит, в 42,9% случаев являлся болевой синдром, при этом пациенты, не страдающие соматической патологией, в 68,2% случаев первичным отмечали неприятные ощущения в полости рта, такие как покалывание, жжение, незначительно выраженный болевой синдром. Среди неспецифических проявлений РАС пациенты 1-ой категории отмечали значительную сухость в полости рта и наличие обильного, светло-серого/светло-желтого налета на дорсальной поверхности языка, для пациентов 2-ой категории была

характерна иная клиническая картина: повышенное слюноотделение, отсутствие налета на спинке языка, кровоточивость при чистке зубов и приеме твердой пищи.

Болевой синдром ранжировался нами по данным опроса пациентов с помощью визуальной ранговой шкалы боли. Пациенты, имеющие в анамнезе хронический гастродуоденит, отмечали болевой синдром большей силы по сравнению с пациентами без хронического гастродуоденита: средний уровень боли, характерный для первой категории пациентов, на момент первичного осмотра составлял 5,33 балла, средний уровень боли для пациентов второй категории = 3,64 балла.

Согласно данным анамнеза, продолжительность и частота рецидивов РАС в течение года выше у пациентов с хроническим гастродуоденитом в анамнезе. Так, достоверно чаще длительность заболевания у данной категории пациентов составляет 6-7 суток (46,7% обследованных), а количество рецидивов в среднем составляет 2,6 раза в год. При этом у пациентов с РАС, не имеющих хронического гастродуоденита, продолжительность клинической манифестации чаще составляет 4-5 суток (68,2% обследованных), а количество рецидивов в среднем составляет 1,9 раза в год.

Количество элементов поражения у пациентов с РАС на фоне хронического гастродуоденита в 53,3% случаев насчитывается от 3 до 4 единиц, при этом у 11,4% выявлено от 5 и более афтозных элементов одновременно, что определяет тяжелую степень поражения. Для пациентов с РАС без хронического гастродуоденита характерно наличие не более 2 элементов поражения в один момент времени в полости рта.

Средние размеры элементов поражения также имела значительные отличия. Сравнение происходило путем измерения длин больших полуосей эллипсов. Большие значения имели пациенты с хроническим гастродуоденитом: в 51,4% случаев данный параметр составлял 4-6 мм, при этом у 24,8% обследованных выявлен линейный размер в пределах 7-9 мм, а

у 4,8% - более 10 мм. Для пациентов второй категории (не имеющих хронического гастродуоденита) были выявлены меньшие линейные размеры: в 45,5% случаев данный параметр находился в диапазоне 1-3 мм, для 31,8% пациентов – в диапазоне 4-6 мм.

Локализация патологических элементов у пациентов с РАС отличается значительным разнообразием, при этом нами не выявлено достоверных различий по расположению элементов поражения у двух категорий пациентов. Наиболее частым расположением афтозных элементов являлась слизистая оболочка переходной складки нижней (22,9%) и верхней (18,1%) челюстей. На СО кончика и боковой поверхности языка патологические элементы встречались в 11,4% и 8,6% случаев. Кроме того, афты были обнаружены на СО дна полости рта, верхней и нижней губ, щек, уздечках языка, верхней и нижней губ. Для 3,8% пациентов была характерна смешанная локализация элементов поражения.

Таким образом, на основании изложенных фактов, можно сделать вывод о том, что РАС, протекающий у пациентов на фоне хронического гастродуоденита, имеет более тяжелый и затяжной характер течения, более низкую скорость эпителизации патологических элементов и более высокий уровень болевой чувствительности, чем у пациентов с РАС, не имеющих в анамнезе хронического гастродуоденита. Несомненно, что большую значимость в процессе развития РАС играет сопутствующая соматическая патология, при этом наиболее распространенными являются заболевания органов системы пищеварения. Единство пищеварительного тракта определяется филогенетической связью и обуславливает развитие реактивных процессов на слизистой полости рта в ответ на воспалительные изменения ЖКТ. Именно поэтому наиболее часто встречаемой соматической патологией при РАС среди обследованных нами пациентов являлись заболевания различных отделов ЖКТ, например, хронический гастродуоденит, что подтверждалось данными ФГДС и УЗ-диагностикой в 100% случаев у пациентов групп 1-5. При этом в значительной мере

отягощающим фактором становится колонизация слизистой оболочки желудка бактерией *Helicobacter pylori*, что подтверждается данными титров антител у пациентов, принимавших участие в нашем исследовании. Кроме того, нами было подтверждено, что развертывание клинической картины РАС не только соответствует периоду обострения хронического гастродуоденита, но и в 79% случаев является дебютным симптомом.

Таким образом, на основании вышеизложенных фактов, становится очевидна важность многоуровневого подхода к лечению организма пациента как единого целого, без разделения на "зоны ответственности" врача определенной специальности, а также особая роль многостороннего взаимодействия врачей различных специальностей, в том числе научно обоснована и жизненно необходима совместная работа врачей-стоматологов и врачей-гастроэнтерологов.

Основываясь на полученных данных клинических характеристик пациентов с РАС, нами была определена декретированная группа для проведения диссертационного исследования. В нее вошло 105 пациентов в возрасте 11-17 лет с хроническим гастродуоденитом в анамнезе, имеющих клинические проявления РАС. Для того, чтобы представить основные результаты сравнительного анализа эффективности лечения больных РАС на основании клинических, иммунологических и биохимических критериев, все пациенты с хроническим гастродуоденитом методом случайной выборки были распределены на 4 группы, в 5 группу вошли пациенты, добровольно по личным причинам отказавшиеся проходить местное лечение.

Первая группа пациентов, являясь контрольной, получала местное симптоматическое лечение РАС согласно традиционной схеме, общее лечение - по согласованию с врачом-гастроэнтерологом. Вторая группа пациентов получала стандартное общее гастроэнтерологическое лечение, местная терапия включала лекарственный препарат на основе гиалуроновой кислоты "Гиалудент гель" (ООО «НКФ Омега-Дент», Россия) для аппликаций на очаги поражения. Третья группа пациентов получала

стандартное симптоматическое местное лечение, общее - по согласованию с врачом-гастроэнтерологом с добавлением курса БАД "Гиалуроновая кислота 150 мг" от ЗАО "Эвалар" (Россия). Четвертая группа пациентов получала местное и общее лечение с включением в схему терапии препаратов на основе гиалуроновой кислоты: аппликации "Гиалудент гель" на область афтозных элементов и курс БАД "Гиалуроновая кислота 150 мг" внутрь, дозировка подбиралась индивидуально в зависимости от степени тяжести РАС. 5 группа пациентов являлась группой сравнения и состояла из пациентов, имеющих клинические проявления РАС на СОР и хронический гастродуоденит в анамнезе, но при этом добровольно отказавшихся от лечебных мероприятий. Всем пациентам групп № 1-4 проводились санация, профессиональная гигиена полости рта, обучение индивидуальной и рациональной гигиене полости рта, подбор средств и предметов гигиены.

По мере проведения лечебных мероприятий уровень интенсивности боли снижался. Наиболее высокая скорость уменьшения боли была отмечена у пациентов 4-й группы - в 5 раз на 3-й сутки по сравнению с исходным уровнем; достаточно высокая скорость уменьшения боли зафиксирована у пациентов 2-й группы - на 3-й сутки показатели снизились в 2,5 раза по сравнению с первичными данными; у пациентов 1-й и 3-й групп скорость уменьшения боли была одинаковая и оказалась на 3-и сутки в 1,5 раза ниже уровня, отмеченного при первичном осмотре. У пациентов 5 группы болевой синдром на 3-и сутки снизился незначительно по сравнению с исходными данными.

Важным критерием эффективности лечения является скорость эпителизации патологических элементов, которая оценивалась по количеству дней, в течение которых полностью завершался процесс заживления афт. У пациентов 4-й группы, получающих ГК комплексно: местно в виде аппликаций "Гиалудент гель" ООО "НКФ Омега-Дент" и в внутрь в виде БАД "Гиалуроновая кислота 150 мг" ЗАО "Эвалар", была зафиксирована самая высокая скорость эпителизации: 3,4 дня, далее следовала 2-я группа

пациентов, где период заживления составил 4,5 дня, у пациентов 1-й и 3-й групп данный показатель был примерно одинаков и составил 4,8 и 4,9 дней, у пациентов 5 группы была отмечена самая низкая скорость эпителизации патологических элементов - 7,2 дня.

Еще одним критерием эффективности лечения, отмеченным нами в ходе проведенного исследования, является длительность ремиссии. Наибольший межрецидивный период был зафиксирован у пациентов 4-й группы и составил 148 дней, на втором месте с показателем 122 дня отмечена 3-я группа пациентов. Данные показатели значительно отличаются от полученных данных пациентов 1-й, 2-й и 5-й групп, в которых период ремиссии составил 85, 106 и 78 дней соответственно. Пациенты 3-й и 4-й групп получали ГК в виде капсул внутрь, курсом не менее 30 дней, что говорит о высокой эффективности как самой ГК, так и выраженном пролонгированном эффекте накопления.

Согласно современным исследованиям, большую роль в развитии клинических проявлений РАС играют процессы свободно-радикального окисления и существенное влияние оказывает оксидативный стресс. Свободно-радикальное окисление представляет собой типовой патологический процесс, который в норме уравнивается действием антиоксидантной системы. При несостоятельности антиоксидантной защиты и/или избыточного накопления свободных радикалов в организме формируется оксидативный стресс. Одним из условий снижения антиоксидантной активности является наличие соматической патологии, в частности, хронического гастродуоденита. Отягощающим фактором становится инфицированность слизистой оболочки желудка бактерией *Helicobacter pylori*. Вирулентные свойства данного микроорганизма способствуют активации и значительному усилению процессов образования активных форм кислорода в фагоцитах, необходимых для элиминации флогогенного агента, провоцируя тем самым развитие оксидативного стресса.

В исследованиях отечественных авторов отмечается, что особенности этиологического фактора хронического гастродуоденита определяют приоритетную направленность местного иммунного ответа и развитие цитокинового дисбаланса. При *Helicobacter pylori*-ассоциированном хроническом гастродуодените основной стратегией развития иммунологической реакции является Th1-механизм, при этом Th2-реакция оказывается в состоянии супрессии, в связи с чем происходит снижение продукции противовоспалительного цитокина IL-10. Основными цитокинами Th-1 типа являются провоспалительные TNF- α , IL-2.

Известно, что аномалии механизма цитокинов (а именно повышенный уровень TNF- α , IL-2, IL-12 и снижение уровня IL-10) ускоряют ПОЛ, при этом снижаются возможности антиоксидантных механизмов защиты, что в значительной мере увеличивает оксидативный стресс, замыкает порочный круг развития воспалительной реакции и приводит к разворачиванию клинической картины РАС.

В ходе иммунологического исследования нами были выявлены следующие изменения в цитокиновом профиле у пациентов с РАС: высокая активность провоспалительных цитокинов - TNF- α , IL-2 - при первичном обращении пациентов за стоматологической помощью.

TNF- α - это основной провоспалительный цитокин, наиболее рано появляющийся в очаге воспаления, преимущественно продуцируется Т-лимфоцитами и активированными макрофагами, естественными киллерами (NK-клетки), моноцитами и В-лимфоцитами, оказывает активирующее и хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги, стимулируя индукцию дальнейшего развития каскада воспалительных реакций. Повышенный в 2 раза по сравнению с нормой уровень TNF- α в ротовой жидкости в начале развития РАС доказывает начало разворачивания острой фазы воспаления.

К важным провоспалительным цитокинам относится плеiotропный IL-2, который продуцируется активированными Th-1 типа, играет важнейшую

роль в стимуляции пролиферации и дифференцировки активированных Т-лимфоцитов в эффекторные Th-лимфоциты и цитотоксические Т-клетки. Ключевыми мишенями действия IL-2 являются механизмы врожденного иммунитета, а именно НК-клетки и моноциты, и адаптивного антиген-зависимого иммунного ответа, который реализуется посредством Т- и В-лимфоцитов: IL-2 усиливает рост В-клеток, синтез иммуноглобулинов, IFN- γ . Полученные в нашем исследовании данные о повышенном в 1,86 раза по сравнению с нормой содержании IL-2 в ротовой жидкости пациентов с РАС до лечения говорит об активном развитии процесса острого воспаления и формировании дисбаланса цитокинового профиля в сторону провоспалительного пула.

Антагонистом провоспалительных цитокинов является противовоспалительный IL-10, экспрессируемый преимущественно активированными Th-2 типа. Основная функция данного цитокина состоит в изменении вектора иммунного ответа с Th-1 типа на Th-2 тип, что способствует активации выработки IL-4 и запуску гуморального иммунного ответа организма, ингибирование избыточного синтеза провоспалительных цитокинов, защита организма от развития аутоиммунных повреждений. IL-10 также является стимулятором эпителиальной пролиферации, а выявленная в нашем исследовании его сниженная концентрация по сравнению с нормативными показателями в начале развития РАС, указывает на задержку заживления и поддержание процесса воспаления.

Нами разработаны и предложены 2 новые схемы комплексного лечения РАС, включающие препараты на основе гиалуроновой кислоты для местного и системного применения. В качестве местной противовоспалительной и эпителизирующей терапии нами предложено использование отечественного препарата "Гиалудент гель" (ООО "НКФ Омега-Дент, Россия). В качестве лекарственного средства для системного применения нами предложена биологически-активная добавка "Гиалуроновая кислота 150 мг" (ЗАО "Эвалар", Россия).

В основе двух препаратов лежит действующее вещество - гиалуроновая кислота, представляющая собой высокомолекулярное соединение, являющееся основным компонентом внеклеточного матрикса соединительной ткани. Важнейшая функция ГК - регуляция воспалительного процесса. В основе регулирующих свойств лежит взаимодействие гиалуроновой кислоты с клеточными рецепторами фибробластов, макрофагов, лимфоцитов. Решающую роль в проявлении биологических свойств играет молекулярная масса гиалуроновой кислоты: высокомолекулярная гиалуроновая кислота проявляет противовоспалительные свойства, эффект которой сопоставим с действием нестероидных противовоспалительных средств. Однако, присутствующие в полости рта гиалуронидазы бактериального происхождения расщепляют ГК на низкомолекулярные фрагменты, которые играют роль "сигнальных" молекул, конкурентно связываясь с рецепторами макрофагов и активируют внутриклеточную индукцию синтеза провоспалительных цитокинов, в частности, $\text{TNF-}\alpha$ и $\text{IL-1}\beta$, способствующую дальнейшему разворачиванию клинической картины острого воспаления.

В нашем исследовании было доказано, что существует прямая корреляционная зависимость между интенсивностью воспалительных изменений пародонтальных тканей (по данным пародонтологических индексов РМА и КПИ, гигиенического индекса ОНI-S) и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов ротовой жидкости. На фоне проводимой медикаментозной терапии и санации полости рта заметно улучшались показатели гигиены полости рта и состояния пародонтальных тканей, отмечалось клиническое стихание воспалительного процесса, что подтверждалось лабораторными данными: снижением количества фракций провоспалительных цитокинов и повышением содержания противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости до нормативных показателей. Таким образом, важную роль в развитии патогенеза РАС играют имеющиеся в полости рта пародонтопатогенные бактерии. На фоне

иммуносупрессии, возникающей вследствие влияния общесоматической патологии, происходит активация действия патогенных микроорганизмов, одним из ключевых факторов вирулентности которых является гиалуронидаза - фермент, расщепляющий высокомолекулярную ГК на низкомолекулярные фрагменты, что дает начало формированию и развертыванию клинической картины РАС, в основе которого лежит острый воспалительный процесс и цитокинопосредованное повреждение СОР.

Помимо регуляции воспалительного процесса, ГК обладает анальгезирующим, эпителизирующим, ангиогенным, антиоксидантным, буферным, реологическим, бактериостатическим в отношении некоторых пародонтопатогенных микроорганизмов эффектами.

Осуществляя анализ концентрации TNF- α в ротовой жидкости пациентов с РАС до проводимой терапии, нами было отмечено повышенное содержание данного цитокина у представителей всех групп, при этом превышение нормативного показателя составило в 2 раза по сравнению с таковым у здоровых людей и оказалось на следующем уровне: у пациентов 1-й группы 8.483 ± 0.5648 пг/мл; у пациентов 2-й группы: 8.577 ± 0.6397 пг/мл; у пациентов 3-й группы: 8.54 ± 0.6055 ; у пациентов 4-й группы: 8.505 ± 0.8116 ; у пациентов 5-й группы: 8.587 ± 0.5359 пг/мл. После комплексного лечения содержание TNF- α в ротовой жидкости соответствовало интервалу нормы в группах 4 и 2: 6.449 ± 0.8075 пг/мл и 6.58 ± 0.8457 пг/мл соответственно, тогда как в группах 1, 3 показатель снизился до верхних границ нормы, в группе 5 показатель превышал нормальные значения.

Показатели IL-2 при первичном обращении в ротовой жидкости пациентов с РАС превышали уровень нормы во всех группах пациентов и составляли следующие значения: в 1-й группе: 21.09 ± 0.8508 пг/мл; во 2-й группе: 21.26 ± 1.157 пг/мл; в 3-й группе: 21.19 ± 0.6773 пг/мл; в 4-й группе: 21.58 ± 0.9148 пг/мл; в 5-й группе: 21.38 ± 0.8146 пг/мл. Данные количественные показатели характеризуют острую фазу воспаления, стадию активации пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, НК-

клеток, тканевых макрофагов, моноцитов и макрофагоподобных клеток, индуцированных указанным цитокином. Стихание воспалительного процесса нашло отражение в нормализации показателей IL-2 после проведенной комплексной терапии РАС: наиболее выражено снижение количественных значений произошло в группах 4 и 2 - 11.45 ± 0.6801 пг/мл и 11.67 ± 0.8171 пг/мл соответственно, в группе 3 и 1 показатели снижались достаточно быстро и были равны 12.34 ± 0.6841 пг/мл и 13.54 ± 0.7442 пг/мл. В группе 5 было отмечено снижение количества IL-2 в ротовой жидкости, тем не менее, показатели превышали физиологическую норму: 15.6 ± 1.158 пг/мл. Полученные результаты можно объяснить не только элиминацией альтеративных и экссудативных фаз воспаления, но и переходом его в фазу пролиферации, стиханием АГ-стимуляции Т- и В-лимфоцитов.

Анализируя содержание IL-10 в первый день обследования в ротовой жидкости до проведения комплексной этиопатогенетической терапии у пациентов с РАС, нами было отмечено достоверное снижение концентрации данного цитокина во всех группах обследуемых, что позволяет говорить о преобладающей реализации иммунного ответа по Th-1 типу, задержке пролиферативных процессов, начала медиаторной реакции с усиленным синтезом провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-2, которые являются антагонистами IL-10 и активации лейкоцитарного звена иммунитета. Количественные показатели содержания IL-10 в ротовой жидкости пациентов составили: у пациентов 1-й группы: 2.164 ± 0.3774 пг/мл; 2-й группы: 2.306 ± 0.5386 пг/мл; 3-й группы: 2.402 ± 0.6343 пг/мл; 4-й группы: 2.498 ± 0.7547 пг/мл; 5-й группы: 2.22 ± 0.5667 пг/мл. После проведения комплексных лечебных мероприятий пациентов с РАС, нами было повторно определено содержания IL-10 в ротовой жидкости. Полученные данные убедительно доказывают что подтверждается повышением содержания IL-10 до физиологических значений в группах 4 и 2: 9.377 ± 1.102 пг/мл и 8.234 ± 0.7169 пг/мл, в группе 3 показатели также были близки к оптимальным и составляли 7.304 ± 0.7153 пг/мл. Подобную картину можно объяснить

завершением макрофагально-фибробластической стадии воспалительной реакции, подавлением антиген-презентирующей и цитотоксической функций макрофагов и моноцитов, естественных киллеров и нейтрофилов, пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, смещение приоритета иммунного ответа в сторону Th-2 типа и формирования антител, активации пролиферативных процессов, эпителизацией элементов поражения. В группах 1 и 5 показатели повысились, но находились ближе к нижней границы нормы и составляли 6.41 ± 1.195 пг/мл и 3.297 ± 0.6729 пг/мл соответственно, что может говорить о незаконченном воспалительном процессе, связанном с несостоятельностью клеточного звена иммунитета.

Таким образом, динамическое изучение цитокинового профиля на этапе диагностики и в процессе комплексного лечения РАС является высокоинформативным и надежным методом оценки состояния пациента, выбора и коррекции способа проводимой терапии.

Для оценки состояния процессов СРО в организме, ПОЛ и уровня активности антиоксидантной системы нами был проведен биохемилюминесцентный анализ СРО по анализу индексов I_{max}, S и определение содержания конечных продуктов ПОЛ в ротовой жидкости по таким параметрам, как ДК, ТК, ОШ и коэффициент липопероксидации.

В ходе биохимического исследования нами была выявлена повышенная способность ротовой жидкости к СРО пациентов с РАС, имеющих хронический гастродуоденит в анамнезе, что нашло отражение в превышении нормы индекса I_{max} в 1,6 раза во всех группах до лечения и снижение данного параметра после лечения во всех группах, кроме группы № 5, где местная терапия не проводилась. Ни в одной группе не произошло снижение активности СРО до физиологических значений, но наиболее близкими к норме оказались параметры ротовой жидкости пациентов групп 4 и 2: $508,6 \pm 38,1$ мВ и $528,5 \pm 37,2$ мВ соответственно. В группах 3 и 1 превышение нормы после лечения составило 1,18 и 1,25 раза. Полученные

данные можно характеризовать как положительную динамику стихания воспалительного процесса на фоне снижения активности процессов СРО.

По анализу индекса Sнами было отмечено значительное увеличение содержания свободных радикалов в ротовой жидкости, что нашло отражение в количественных показателях: уровень содержания в ротовой жидкости свободных радикалов до лечения превышал допустимые значения в среднем в 1,5 раза во всех группах. После проведенной комплексной терапии РАС исследуемый индекс снизился в наибольшей степени в группах 4 и 2 и составил $1835,9 \pm 234,1$ мВ и $1906,3 \pm 211,5$ мВ, что является верхней границей нормы. В группах 3 и 1 также было зафиксировано уменьшение количества свободных радикалов, но с превышением нормы в 1,2 раза в обеих группах. В группе 5 статистически значимого снижения зафиксировано не было. Снижение количества содержания свободных радикалов в пробах ротовой жидкости пациентов свидетельствует о завершении активной фазы воспалительного процесса и его стихании.

Анализируя уровень ПОЛ до лечения по содержанию конечных продуктов в ротовой жидкости - ТК, ОШ - было выявлено превышение нормативных показателей в 1,3 и 1,4 раза соответственно. Количественное содержание ДК в ротовой жидкости пациентов с РАС до лечения превышало физиологическую норму незначительно, после лечения отмечена динамика к снижению, но статистическую достоверность полученные результаты не имели.

Однако, повышенное в 1,3 раза по сравнению с нормой содержание ТК при первичном обращении пациентов с РАС за стоматологической помощью и дальнейшее снижение до нормы в группах 4 и 2 являются отражением повышения активности системы антиоксидантной защиты организма на фоне проведенного лечения, что может быть доказательством наличия у ГК собственной антиоксидантной активности. В группах 3 и 1 также было отмечено снижение содержания ТК в ротовой жидкости, но с незначительным превышением нормы в 1,12 и 1,15 раза соответственно. В

группе 5 существенных изменений по сравнению с первичным анализом не выявлено.

Изменение содержания коснулось и ОШ - при первичном обследовании превышение нормы данного показателя во всех группах в среднем составляло 1,4 раза, при повторном анализе после проведенной терапии в группах 4, 2 и 3 показатели в большей степени, чем в двух других, приблизились к верхней границе нормы со значениями $10,1322 \pm 1,0024$ отн. ед., $10,3658 \pm 1,2306$ отн. ед. и $10,4812 \pm 1,0793$ отн. ед. соответственно. В группах 1 и 5 превышение нормы после завершения терапевтических мероприятий составило 1,27 и 1,38 раза.

Исследуемый интегральный показатель ПОЛ - коэффициент липопероксидации - отразил изменение вектора про- и антиоксидантной активности в сторону преобладания последней после завершения комплексного лечения РАС, достигнув нормы в группах, где проводилось лечение препаратами на основе ГК - 4, 2 и 3 - с показателями $31,7028 \pm 4,7368$ отн. ед., $32,2019 \pm 3,1862$ отн. ед. и $31,9939 \pm 2,5312$ отн. ед. соответственно. В группе 1 с традиционным местным лечением снижение указанного коэффициента произошло, но превышало норму в 1,2 раза после лечения. В группе 5, где не проводилось местной медикаментозной терапии РАС, данный коэффициент изменился в сторону увеличения, что может говорить о незавершенности воспалительного процесса и высокой активности прооксидантной системы организма.

Основываясь на полученных данных стоматологического статуса и состояния слизистой оболочки рта подростков и представителей учащейся молодежи с РАС, имеющих хронический гастродуоденит, клинических особенностей течения РАС, анализа иммунологических и биохимических показателей ротовой жидкости, изученных в динамике, можно сделать вывод о наибольшей эффективности комплексной этиопатогенетической терапии указанной патологии с включением в схему общего и местного лечения препаратов на основе гиалуроновой кислоты.

ВЫВОДЫ.

1. Стоматологический статус пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне хронического гастродуоденита, характеризуется высокой интенсивностью кариеса (средний показатель КПУ(з) = 5,56 (с преобладанием константы "К"), низким уровнем гигиены полости рта (среднее значение индекса ОНI-S = $2,11 \pm 0,10$), наличием признаков генерализованного воспаления тканей пародонта легкой степени тяжести (значение индекса РМА в среднем составило 14,72%, индекса КПИ = 1,09 балла).

2. Течение рецидивирующего афтозного стоматита у пациентов, страдающих хроническим гастродуоденитом в сравнительном аспекте с пациентами, не имеющими указанной коморбидной патологии, имеет более выраженный характер и определяется большей степенью тяжести: увеличенное число рецидивов в течение года, большая длительность клинической манифестации заболевания, повышенная частота встречаемости пациентов, имеющих от 5 элементов поражения в полости рта, более обширная площадь пораженной слизистой оболочки рта. Преобладающими жалобами являются: выраженный болевой синдром, сухость в полости рта, наличие обильного налета на дорсальной поверхности языка.

3. При наличии рецидивирующего афтозного стоматита у пациентов с хроническим гастродуоденитом наблюдается дисбаланс цитокинов ротовой жидкости с преобладанием провоспалительных фракций (TNF- α , IL-2) и супрессией противовоспалительного пула (IL-10). В результате комплексного лечения рецидивирующего афтозного стоматита препаратами на основе гиалуроновой кислоты для местного и системного применения происходит снижение показателей провоспалительных цитокинов, а также повышение количественных значений противовоспалительных фракций цитокинов до нормальных значений. При отдельном применении гиалуроновой кислоты только в качестве препарата местной терапии полученные иммунологические

показатели свидетельствуют о менее интенсивном стихании воспалительного процесса на слизистой оболочке рта.

4. При изучении динамики показателей свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом до лечения во всех группах отмечено увеличение интенсивности свободно-радикального окисления, прогрессирование оксидативного стресса, избыточное накопление конечных продуктов перекисного окисления липидов. После проведенной комплексной терапии наибольшие положительные изменения свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов отмечены в группе пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом, получавших комбинированное локальное и системное лечение препаратами на основе гиалуроновой кислоты.

5. Обоснование применения гиалуроновой кислоты в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита различной степени тяжести у пациентов с хроническим гастродуоденитом базируется на дифференцированном подходе к назначению терапевтических схем лечения с использованием компьютерной программы для ЭВМ.

6. Разработанная и представленная в виде автоматизированной программы для ЭВМ интегральная критериальная система оценки эффективности разработанных схем лечения рецидивирующего афтозного стоматита с использованием препаратов на основе гиалуроновой кислоты у пациентов с хроническим гастродуоденитом в непосредственные, ближайшие и отдаленные сроки наблюдения позволяет говорить о наиболее эффективном использовании препаратов на основе гиалуроновой кислоты в комбинации местного и системного применения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Для повышения эффективности комплексного этиопатогенетического лечения рецидивирующего афтозного стоматита у подростков с хроническим гастродуоденитом необходимо проводить своевременную санацию полости рта и стоматологическое просвещение, включающее обучение рациональной гигиене полости рта, подбор индивидуальных средств и предметов гигиены полости рта.

2. С целью повышения эффективности лечения рецидивирующего афтозного стоматита у подростков с хроническим гастродуоденитом в зависимости от степени тяжести, длительности течения и частоты рецидивов заболевания, необходимо включать гиалуроновую кислоту в виде препарата для местного применения "Гиалудент гель" (ООО "НКФ Омега-Дент, Россия) и БАД для приема внутрь "Гиалуроновая кислота 150 мг" (ЗАО "Эвалар", Россия).

3. Лечение рецидивирующего афтозного стоматита легкой степени тяжести у подростков с хроническим гастродуоденитом должно включать следующие рекомендации: локальное нанесение препарата "Гиалудент гель" на очаги поражения 2 раза в день, курс - 3-5 дней (до полной эпителизации афтозных элементов), прием БАД "Гиалуроновая кислота 150 мг" по 1 капсуле 1 раз в день, курс - 30 дней.

4. Лечение рецидивирующего афтозного стоматита средней степени тяжести у подростков с хроническим гастродуоденитом должно включать следующие рекомендации: локальное нанесение препарата "Гиалудент гель" на очаги поражения 3 раза в день, курс - 6-7 дней (до полной эпителизации афтозных элементов), прием БАД "Гиалуроновая кислота 150 мг" по 1 капсуле 2 раза в день, курс - 30 дней.

5. Лечение рецидивирующего афтозного стоматита тяжелой степени тяжести у подростков с хроническим гастродуоденитом должно включать следующие рекомендации: локальное нанесение препарата "Гиалудент гель"

на очаги поражения 4 раза в день, курс - 8-10 дней (до полной эпителизации афтозных элементов), прием БАД "Гиалуроновая кислота 150 мг" по 2 капсулы 2 раза в день, курс - 30 дней.

6. Лечение и диспансеризация подростков с рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне имеющейся гастродуоденальной патологии должны проводиться в зависимости от степени тяжести, местных клинических проявлений и особенностей течения общесоматической патологии совместно с основными специалистами - педиатрами и гастроэнтерологами. Диспансерное наблюдение подростков с рецидивирующим афтозным стоматитом легкой степени тяжести на фоне хронического гастродуоденита должно проводиться не реже 2 раз в год, средней степени тяжести - 3-4 раза в год, тяжелой степени тяжести - 5-6 раз в год.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашидзе Н.О. Иммуноморфологические аспекты диагностики стоматита Сеттона / Н.О. Абашидзе, О.М. Хардзейшвили, М.Б. Ивериели // Аллергология и иммунология. - 2010. — Т. 2. - № 2. — С. 195-198.
2. Аббасова Д.Б. Особенности лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Д.Б. Аббасова, И.З. Утешева // Форум молодых ученых. – 2018. - № 3 (19). – С. 9-12.
3. Аббасова, Д. Б. Современный подход к лечению хронического рецидивирующего афтозного стоматита у подростков / Д. Б. Аббасова, М. Т. Кодирова. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2020. — № 6 (296). — С. 92-94. — URL: <https://moluch.ru/archive/296/67117/> (дата обращения: 18.05.2020).
4. Азимбаев Н.М. Диагностика и методы лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита полости рта (обзор литературы) / Н.М. Азимбаев // Наука, образование и культура. – 2018. - № 8 (32). – С. 43-53.
5. Азимбаев Н.М. Этиология и причины возникновения хронического рецидивирующего афтозного стоматита полости рта (обзор литературы) / Н.М. Азимбаев // Молодой ученый. – 2016. - № 26 (130). – С. 189-193.
6. Акынбекова С.Б. Современные представления об этиологии и патогенезе хронического рецидивирующего афтозного стоматита (обзор литературы) / С.Б. Акынбекова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2017. - № 6. – С. 129-134.
7. Алимова Д.М. Процессы липопероксидации как маркеры тяжести клинического течения и рецидивирования афтозного стоматита / Д.М. Алимова, Х.П. Камилов // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. - № 51. – С. 54-61.
8. Алимова Д.М. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе рецидивирующих афт полости рта / Д.М. Алимова, Х.П.

- Камилов, О.Е. Бекжанова // Клиническая стоматология. – 2017. - № 1 (81). – С. 20-24.
9. Амхадова М.А. Динамическая оценка метаболизма в мягких тканях при дентальной имплантации у пациентов с тонким биотипом десны / М.А. Амхадова, А.М. Фролов // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 3, - № 24 (361). – С. 6-11.
10. Анализ изменений в полости рта при различных заболеваниях внутренних органов / О.Б. Сумкина, Ф.А. Биджиева, Н.В. Гетман и др. // Альманах современной науки и образования. – 2008. - № 11 (18). – С. 121-123.
11. Анализ этиопатогенетических и клинических особенностей течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей с ревматическими заболеваниями / А.А. Скакодубал, Н.А. Геппе, О.И. Адмакин и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. - № 4. – С. 76-82.
12. Андрианова Е.В. Оксидативный стресс в патогенезе заболеваний / Е.В. Андрианова, А.Н. Егорова // Молодежь и медицинская наука: материалы V межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. - Тверь: ТГМУ, 2018. Режим доступа: <http://repo.tvergma.ru/416/1/молодежь-наука-сайт-2018-2.pdf>. Ссылка активна на 03.03.2019.
13. Аспекты этиологии и патогенеза рецидивирующего афтозного стоматита / О.Ф. Рабинович, Е.С. Абрамова, К.В. Умарова и др. // Клиническая стоматология. – 2015. - № 4 (76). – С. 8-13.
14. Афтоз Сеттона и Эпштейна-Барр-вирусная инфекция / В.А. Анохин, Г.Р. Фаткуллина, Л.Б. Акчурина и др. // Практическая медицина. – 2012. - № 1(56). – С. 120-122.
15. Аханова Ж.Н. Иммунокорректирующая терапия хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Ж.Н. Аханова // Наука и здравоохранение. – 2014. - № 1. – С. 94-95.

16. Ашуров Г.Г. Эффективность применения Куриозина в пародонтологической практике / Г.Г. Ашуров, Ш.Ф. Джураева // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2006. - Т. 11. - № 1-2. - с. 90-91.
17. Бадюкин В.В. Применение нового класса препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза / В.В. Бадюкин, Михайлова Н.П., Погодина М.А. // Ревматология/неврология. - 2016. - № 2. - С. 79-82.
18. Белоклицкая Г.Ф. Клиническая эффективность пародонтальной пленки на основе глюкозаминогликана у больных генерализованным пародонтитом II степени в период реабилитации / Г.Ф. Белоклицкая, Е.Ю. Афанасенко // Вестник стоматологии. – 2015. – 3 (92). – С. 34-37.
19. Белоклицкая Г.Ф. Оценка эффективности применения препарата «Генгигель» в комплексном лечении больных генерализованными заболеваниями тканей пародонта / Г.Ф. Белоклицкая, Н.А. Колесова, Т.Д. Центило // Современная стоматология. – 2011. - № 5 (59). – С. 16.
20. Белоклицкая Г.Ф. Применение препарата гиалуроновой кислоты в комплексном лечении больных хроническим катаральным гингивитом / Г.Ф. Белоклицкая, Т.Д. Центило, К.Ю. Афанасенко // Современная стоматология. – 2013. - № 5 (69). – С. 28.
21. Биосовместимая терапия в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / М.И. Сойхер, М.Г. Сойхер, М.А. Амхадова и др. // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 1. - № 2. - С. 19-22.
22. Блашкова С.Л. Современные аспекты местной патогенетической терапии хронического рецидивирующего стоматита / С.Л. Блашкова, Ю.В. Фазылова, М.А. Ушакова // Пародонтология. – 2018. – Т. 23, № 4 (89). – С. 77-80.
23. Блашкова С.Л. Современные подходы к лечению афтозного стоматита / С.Л. Блашкова, Фазылова Ю.В. // Сборник трудов конференции: «Актуальные вопросы детской стоматологии». Материалы 2-ой Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-

- летию со дня рождения профессора Сайфуллиной Халимы Мухлисовны. – 2019. – С. 28-33.
- 24.Болатова Л.Х. Лечение воспалительных заболеваний пародонта препаратами на основе гиалуроновой кислоты группы «Гиалудент». – Диссертация. – 2010г.;
- 25.Борисова Э.Г. Методика диагностики и лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита с использованием низкоинтенсивного светодиодного излучения / Э.Г. Борисова, Е.А. Никитина // Вестник «Биомедицина и социология». – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 29-32.
- 26.Борисова Э.Г. Особенности клинического течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне гальваноза / Э.Г. Борисова, Е.А. Никитина, А.А. Комова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 46-49.
- 27.Борисова Э.Г. Особенности клинического течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Э.Г. Борисова, Е.А. Никитина // Вестник научных конференций. – 2017. - № 9-1 (25). – С. 25-27.
- 28.Булкина Н.В. Современные аспекты патогенеза и комплексной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Н.В. Булкина, Е.В. Токмакова, О.В. Мелешина // Фундаментальные исследования. – 2012 г. - № 4 (часть 1). - С. 30-33.
- 29.Бялик В.Е. Изучение эффективности локальной инъекционной терапии препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы у больных остеоартритом коленного сустава / Е.И. Бялик, М.А. Макаров, С.А. Макаров // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57. - № 2. – С. 235-242.
- 30.Варванина С.Э. Особенности лечения рецидивирующего афтозного стоматита тяжелой степени тяжести у пациента с высокой степенью обсемененности желудка *Helicobacter pylori* / С.Э. Варванина, С.Ю. Косюга // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 2. –

С. 107.

31. Васенёв Е.Е. Применение фотоактивируемой дезинфекции аппаратом «Fotosan» при лечении больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом // Е.Е. Васенёв, И.Ф. Алеханова, Д.С. Тунтия // Инновационная наука. – 2016. - № 2-5 (14). – С. 129-131.
32. Васильева Е.А. Современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения хронического афтозного стоматита // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 61. - № 6. – С. 84-91.
33. Виноградова И.И. Применение препарата Куриозин в лечении заболеваний пародонта/ И.И. Виноградов, Ф.А. Алыбаев, Х.Н. Кожаметова // Вестник Алматинского государственного института совершенствования врачей. - 2010. - № 2 (10). - с. 78-79.
34. Воронкова А.В. Пародонтопротекторное действие геля «Симбитер» при экспериментальном гингивите у крыс / А.В. Воронкова, А.П. Левицкий, Л.В. Смаглюк // Вестник проблем биологии и медицины. - 2013. - Вып. 4. -Т. 1 (104). - С. 314-317.
35. Гажва С.И. Повышение эффективности ранней диагностики заболеваний слизистой оболочки рта / С.И. Гажва, Н.А. Котунова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 110.
36. Гажва С.И. Распространенность стоматологических заболеваний слизистой оболочки полости рта и их диагностика / С.И. Гажва, Т.Б. Степанян, Т.П. Горячева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. - № 5-1. – С. 41-44.
37. Гализина О.А. Основные аспекты возникновения, клинических проявлений, лечения и профилактики хронического рецидивирующего афтозного стоматита / О.А. Гализина // Российский стоматологический журнал. – 2014. - № 6. – С. 39-42.
38. Галимова И.А. Современные подходы к комплексной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита у лиц молодого возраста / И.А. Галимова, З.Х. Халилова // Сборник трудов

конференции «Open innovation», Пенза. – 2018. – С. 247-249.

39. Гигиеническое состояние полости рта у детей с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом / Г.Н. Акмалова, С.В. Чуйкин, Г.Г. Акатьева и др. // Dental Forum. – 2019. - № 4 (75). – С. 18-19.
40. Гилева О.С. Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-консультативного приема) / О.С. Гилева, Е.Н. Смирнова, А.А. Позднякова // Пермский медицинский журнал. - 2012. - № 6. - С. 18-24.
41. Горбачева И.А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / И.А. Горбачева, А.И. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Стоматология. -2014. - № 3. – С. 25.
42. Гусева Х.А. Содержание иммуноглобулинов и лактоферрина в ротовой жидкости у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом / Х.А. Гусева, Н.Д. Чернышева, Т.В. Бушуева // В сборнике: IV Всероссийское рабочее совещание по проблемам фундаментальной стоматологии. – 2016. – С. 38-39.
43. Дрыганова М.Б. Оценка эффективности иммунотерапии инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна — Барр, у детей с учетом индивидуальной клеточной чувствительности к интерферону- $\alpha 2$ / М.Б. Дрыганова, Г.П. Мартынова, Л.М. Куртасова // Инфекционные болезни. - 2011. — Т. 9. - № 2. — С. 93-96.
44. Ефимович О.И. Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Обзор литературы / О.И. Ефимович // Клиническая стоматология. – 2018. - № 1 (85). – С. 28-33.
45. Заболевания слизистой оболочки полости рта: методы диагностики и лечения / О.С. Гилева, Т.В. Либик, А.А. Позднякова и др. // Dental Forum. – 2019. - № 1 (72). – С. 27-36.
46. Заболевания слизистой оболочки полости рта: учеб. пособие / под ред.

- О.А. Успенской, Е.Н. Жулева. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. Медицинской академии, 2017. – 504 с.: ил.
47. Значение параметра молекулярной массы гиалуроновой кислоты в препаратах для эстетической медицины / В.Н. Хабаров, П.Я. Бойков, Н.А. Чижова и др. // Вестник Эстетической Медицины. - 2009. - №8 (4). - С. 16-21.
48. Зрячкин Н.И. Хронический гастрит и гастродуоденит у детей дошкольного и школьного возраста (1-я часть) / Н.И. Зрячкин, Г.И. Чеботарева, Т.Н. Бучкова // Вопросы детской диетологии. - 2015. - Т. 13. - №4. - С. 46-51.
49. Зрячкин Н.И. Хронический гастрит и гастродуоденит у детей дошкольного и школьного возраста (2-я часть) / Н.И. Зрячкин, Г.И. Чеботарева, Т.Н. Бучкова // Вопросы детской диетологии. - 2015. - Т. 13. - №4. - С. 55-61.
50. Иванова О.Н. Рецидивирующий стоматит у детей / О.Н. Иванова // Якутский медицинский журнал. – 2019. - № 3 (67). – С. 61-63.
51. Изучение особенностей микрофлоры пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Оценка эффективности применения средства на основе бактериофагов "Фагодент" в комплексном лечении хронического афтозного стоматита и красного плоского лишая / Е.А. Волков, М.Л. Половец, К.Е. Исаджанян и др. // Исследования и практика в медицине. - 2015. - Т.2. - № 4. - С. 50-58.
52. Ионов В.В. Состояние местного иммунитета, свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты в слюне при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите. /Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 2008. – 27 с.
53. Исакина М.В. Влияние гиалуроната калия на состояние мембран поврежденных соматических нервов / М.В. Исакина, Э.С. Ревина, В.В. Ревин // Вестник Новосибирского государственного университета.

- Серия: Биология, клиническая медицина. - 2015. - Т. 13. – № 2. - С. 25-31.
- 54.Исмоилов И.Х. Изменение микробиоценоза полости рта у детей с рецидивирующим афтозным стоматитом / И.Х. Исмоилов, Д.А. Рахимов // European Science. – 2019. - № 3 (45). – С. 95-97.
- 55.Кабирова М.Ф. Клинико-иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с хроническим гастродуоденитом / М.Ф. Кабирова, С.Р. Каримова, Л.П. Герасимова // Клиническая стоматология. – 2018. - № 1 (85). – С. 24-26.
- 56.Кабирова М.Ф. Клинические изменения в полости рта у пациентов с хроническим гастродуоденитом / М.Ф. Кабирова, С.Р. Каримова, С.В. Чунчукова // Сборник статей Международной научно-практической конференции «Инновационные механизмы решения проблем научного развития». – 2018. – С. 270-273.
- 57.Китаева Е.В. Иммунологические аспекты применения препарата "Имудон" в комплексной терапии кариеса зубов у детей и подростков / Е.В. Китаева, Л.М. Лукиных, М.И. Заславская // Клиническая стоматология. – 2009. – № 3 (51). – С. 60-62.
- 58.Клинико-лабораторная оценка эффективности применения препарата «Гиалудент № 2 с метронидазолом» / А.Н. Даниленко, Е.И. Паличева, Р.Р. Суфияров и др. // Здоровье и образование в XXI веке. - 2006. - Т.8. - № 5. – С. 221-222.
- 59.Клиническая оценка эффективности комплексного лечения пациентов с хроническим катаральным гингивитом с применением инъекционного геля гиалуроновой кислоты / М.О. Нагаева, В.В. Мирошниченко, И.М. Петров и др. // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. - № 1. – С. 38-43.
- 60.Клиническая эффективность препаратов гиалуроновой кислоты в лечении деформирующего остеоартроза / А.И. Найманн, С.В. Донченко, Л.А. Якимов и др. // Кафедра травматологии и ортопедии. - 2012. - № 2 (2). -

С. 29-35.

61. Клиническая эффективность пролонгированного воздействия геля «Гиалудент» в местном лечении хронического гингивита у лиц молодого возраста / И.Н. Усманова, М.Ф. Кабирова, И.Р. Усманов и др. // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2015. - №3. - С. 29-30.
62. Клинические рекомендации (протокол лечения) при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите / Е.А. Волков, В.Г. Бутова, Т.И. Позднякова и др. // Российский стоматологический журнал. - 2014. - № 5. - С. 35-49.
63. Ключникова М.О. Лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита / М.О. Ключникова, О.Н. Ключникова, А.О. Ключникова // В сборнике: «Наука XXI века: теория, практика, перспективы» по материалам международной научно-практической конференции. Уфа. – 2015. – С. 143-144.
64. Коленко Ю.Г. Обоснование применения иммуномодуляторов в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости / Ю.Г. Коленко // Современная медицина: актуальные вопросы. - 2013. - № 23. - С. 85-91.
65. Коморбидность болезней пародонта и внутренних органов / А.З. Закарьяев, Д.А. Шихнебиев, М.Н. Меджидов и др. // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2018. – № 1 (26). – С. 78-83.
66. Комплексная стоматологическая реабилитация больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта: рациональные подходы к протетическому лечению / О.С. Гилева, Ж.С. Яшина, Т.В. Либик и др. // Стоматология для всех. – 2013. - № 4. – С. 9-14.
67. Комплексное лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита / И.В. Старикова, Т.Н. Радышевская, Т.В. Пысларь и др. // Научный альманах. – 2017. - № 4-3 (30). – С. 268-271.

68. Косюга С.Ю. Анализ структуры сопутствующей общесоматической патологии у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом / С.Ю. Косюга, В.Ю. Клемина, В.И. Ашкинази // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 1-1. - С. 1292.
69. Косюга С.Ю. Использование нанотехнологичного геля «Vivax Dent» и КВЧ-терапии в лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита // С.Ю. Косюга, В.Ю. Клемина, В.И. Ашкинази // В сборнике «Научный посыл высшей школы – реальные достижения практического здравоохранения», Сборник научных трудов, посвященный 30-летию стоматологического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета. Под общей редакцией О.А. Успенской, А.В. Кочубейник; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Нижний Новгород. – 2018. – С. 778-782.
70. Косюга С.Ю. Особенности лечения рецидивирующего афтозного стоматита тяжелой степени тяжести у пациента с высокой степенью обсемененности *Helicobacter pylori* / С.Ю. Косюга, С.Э. Варванина // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - №2 - С. 107-114.
71. Косюга С.Ю. Рецидивирующий афтозный стоматит с сопутствующим заболеванием крови. Клинический случай / С.Ю. Косюга, Т.С. Балабина, В.Ю. Клемина // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 1 (56). – С. 16-19.
72. Косюга С.Ю. Современные аспекты этиопатогенеза рецидивирующего афтозного стоматита / С.Ю. Косюга, В.Ю. Клемина // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 6. - С. 1112.
73. Косюга С.Ю. Сравнение эффективности различных схем местного лечения рецидивирующего афтозного стоматита у пациенток с гинекологическими заболеваниями в анамнезе / С.Ю. Косюга, В.Ю.

- Кленина, В.И. Ашкинази // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 1-1. – С. 1293.
74. Кузнецова Ю.Н. Лечение афтозного стоматита / Ю.Н. Кузнецова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 6. - № 1. – С. 387-388.
75. Ларкина С.А. Исследование противовоспалительной эффективности препаратов гиалуроновой кислоты различной концентрации у крыс с экспериментальным пародонтитом / С.А. Ларкина, А.В. Селецкая, О.А. Макаренко // Вестник стоматологии. – 2019. – Т. 31. - № 1 (106). – С. 2-7.
76. Лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита / А.В. Савичук, Е.М. Зайцева, Ю.П. Немирович и др. // Современная стоматология. – 2015. - № 2 (76). – С. 37.
77. Лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита / А.В. Ярцева, А.В. Багрий, М.А. Власова и др. // Евразийское научное объединение. - 2017. - Т. 1, № 5 (27). - С. 50-52.
78. Максимова О.П. Роль препарата "Холисал" в комплексном лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта / О.П. Максимова // Клиническая стоматология. – 2018. - № 2 (86). – С. 46-49.
79. Максимовская Л.Н. Механизмы патогенеза рецидивирующего афтозного стоматита и обоснование его комплексного лечения: диссертация. – 1992 г.
80. Маслак Е.Е. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний: обзор литературы / Е.Е. Маслак, С.В. Туркина, В.Н. Наумова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. - № 2 (50). – С. 25-27.
81. Маслак Е.Е. Межпрофессиональное взаимодействие врачей-стоматологов и врачей-интернистов / Е.Е. Маслак, В.Н. Наумова // Институт стоматологии. – 2019. - № 3 (84). – С. 68-69.
82. Маслак Е.Е. Результаты применения алгоритма для обследования, лечения

- и реабилитации стоматологических пациентов с коморбидной патологией / Е.Е. Маслак, В.Н. Наумова // Dental Forum. – 2020. - № 2 (77). – С. 39-43.
83. Мещерский Г.А. Альтернативная программа лечения рецидивирующего афтозного стоматита / Г.А. Мещерский, Е.О. Павловская, Ю.Ш. Гущина // Молодежный научный форум: естественные и медицинские науки. – 2015. - № 9 (27). – С. 37-40.
84. Мумин А.Н. Применение электро- и фонофореза Куриозина в лечении трофических язв / А.Н. Мумин, А.В. Волотовская // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. - 2013. - № 3 (3). - С. 75-79.
85. Новикова М.А. Взаимосвязь свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы при заболеваниях пародонта / М.А. Новикова // Вестник стоматологии. - 2011. - № 3 (76). - С. 29-32.
86. Обоснование применения препарата гиалуроновой кислоты в лечении пародонтальных дефектов / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев, М.С. Дьякова и др. // Dental Forum. – 2017. - № 4. – С. 75-76.
87. Опыт использования коллагеновых фитопластин при лечении афтозных поражений слизистой оболочки рта / А.В. Тимошин и др. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 11. – С. 49-52.
88. Особенности действия гиалуронидаз различного происхождения на соединительную ткань / Р.У. Хабриев, Н.О. Камаев, Т.И. Данилова и др. // Биомедицинская химия. - 2016. - № 62 (1). - С. 82-88.
89. Особенности клинической симптоматиологии заболеваний слизистой оболочки полости рта и влияние ксеростомического симптома на стоматологические показатели качества жизни / А.А. Позднякова, О.С. Гилева, Т.В. Либик и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - № 2. – С. 77.
90. Особенности микроциркуляции полости рта при воспалительно-деструктивных заболеваниях / Д.В. Михальченко, Ю.А. Македонова, С.В. Поройский и др. // Кубанский научный медицинский вестник. –

2016. - № 4 (159). – С. 85-89.

91. Оценка состояния слизистой оболочки рта у лиц с патологией желудочно-кишечного тракта / И.А. Галимова, И.Н. Усманова, Л.П. Герасимова и др. // Уральский медицинский журнал. – 2019. - № 9 (177). – С. 15-19.
92. Оценка эффективности применения в стоматологии бальзамов-ополаскивателей и дентальных пластин на основе гиалуроновой кислоты / А.В. Силин, Е.А. Сатыго, Л.М. Шевченко и др. // Российская стоматология. - 2016. – Т. 9. - № 4. - С. 18-23.
93. Попова А.Н. Лазеротерапия при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта / А.Н. Попова, С.В. Крайнов // Colloquim-Journal. - 2018. - № 11-2 (22). - с. 57-58.
94. Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении заболеваний пародонта / Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода, Н.А. Яманидзе и др. // Пародонтология. – 2018. – Т. 23. - № 3 (88). – С. 25-30.
95. Применение препаратов гиалудент в лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. Митронин, Т. Вавилова, О. Жилкина и др. // Клиническая стоматология. – 2011. - № 2 (58). – С. 34-36.
96. Применение экстракта жидкого «Стоматофит» в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита у лиц молодого возраста / М.Ф. Кабирова, И.Н. Усманова, А.Х. Хафизова и др. // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. - № 3. – С. 41-42.
97. Птицына И.А. Возможные механизмы возникновения дисплазии соединительной ткани / И.А. Птицына // Научные итоги года: достижения, проекты, гипотезы. - 2015. - № 5. - С. 64-69.
98. Распространенность заболеваний слизистой оболочки полости рта по обращаемости за помощью / И.В. Старикова, Т.С. Дибцева, Д.С. Бобров и др. // Сборник статей Международной научно-практической конференции: «Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации», г. Пенза. – 2018. – С. 142-145.
99. Рахимов Д.А. Особенности течения хронического рецидивирующего

- афтозного стоматита у детей с различной соматической патологией / Д.А. Рахимов, И.Х. Исмоилов // Научный журнал. – 2019. - № 4 (38). – С. 85-86.
100. Рахова В.Н. Применение минералов при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / В.Н. Рахова, Н.С. Оксас // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - № 11-5. С. 95-97.
101. Рецидивирующий афтозный стоматит: частота, фоновые заболевания, иммунные расстройства / Т.Л. Рединова, В.Н. Тимофеева, Н.Р. Дмитракова и др. // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2019. – № 2. – С. 41-43.
102. Рисованная О.Н. Антибактериальное воздействие фотодинамической терапии на патогенную микрофлору полости рта / О.Н. Рисованная, С.И. Рисованный, Д.А. Доменюк // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. - № 6 (141). – С. 155-158.
103. Робакидзе Н.С. Анализ течения рецидивирующего афтозного стоматита у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / Н.С. Робакидзе, А.Ю. Барановский // Институт стоматологии. - 2016. - № 1. - С. 58-59.
104. Робакидзе Н.С. Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.С. Робакидзе, О.Б. Щукина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29. - № 4. – С. 15-21.
105. Саакян Б.С. Острый и хронический рецидивирующий афтозный стоматит / Б.С. Саакян, С.С. Саакян // Авиценна. – 2017. - № 14. – С. 18-23.
106. Северина Т.В. Изменение состояния капиллярного кровотока слизистой оболочки полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите / Т.В. Северина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. - №1 (106). – С. 112-115.

107. Северина Т.В. Применение фотофореза Метрогила Дента в комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Т.В. Северина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. - № 6 (141). – с. 158-160.
108. Силантьева Е.Н. Комплексное лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита с использованием препаратов линейки «Асепта» / Е.Н. Силантьева, Н.В. Березина, С.М. Кривонос // Практическая медицина. – 2013. - № 4 (72). – С. 52-53.
109. Скакодуб А.А. Междисциплинарное взаимодействие при диагностике и лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей с различной соматической патологией / А.А. Скакодуб, А.А. Мамедов, Ю.А. Козлитина // В сборнике «Современная стоматология: от традиций к инновациям» по материалам международной научно-практической конференции. Под редакцией М. Н. Калинкина, Б. Н. Давыдова, О. А. Гавриловой, И. А. Жмакина, К. Б. Баканова. Тверь. – 2018. – С. 350-352.
110. Слюсар Г.В. Роль гликозаминогликанов в патогенезе раневого процесса / Г.В. Слюсар, Р.В. Передера, Т.Н. Собчишина // Научный вестник Львовского национального университета ветеринарной медицины и биотехнологий им. Гжицкого С.З. - 2016. - Т. 18. - № 1 (65). - С. 148-153.
111. Совершенствование методов лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у маломобильных пациентов / М.В. Козлова, Е.А. Горбатова, С.И. Токмакова и др. // Институт стоматологии. – 2019. – № 2 (83). – С. 70-73.
112. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / К.А. Керимов, О.М. Субботина, А.С. Рахметова и др. // Университетская медицина Урала. – 2019. – Т. 5, № 2 (17). – С. 92-94.
113. Соколова И.И. Лечебное действие оральных гелей с гиалуроновой

- кислотой и кверцетином на состояние полости рта у больных гингивитом / И.И. Соколова, Хлыстун Н.Л. // Science&Healthcare. – 2015. - № 6. – С. 110-123.
114. Состояние стоматологического статуса взрослого населения в зависимости от наличия заболеваний слизистой оболочки полости рта / Р.М. Мамедов, А.Р. Ализаде, Л.К. Ибрагимова и др.// Проблемы стоматологии. – 2013. - № 6. – С. 18-21.
115. Состояние топического иммунитета при хроническом афтозном стоматите / Н.Д. Чернышева, Т.В. Бушуева, Г.И. Ронь и др. // Уральский медицинский журнал. - 2009. - № 5 (59). - С. 71-73.
116. Сочетанное применение хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты для лечения артрозов / И.Ю. Ежов, А.А. Бояршинов, А.Е. Глушков и др.// Терапия. – 2019. – Т. 5. - № 2 (28). – С. 75-82.
117. Спивак Е.М. Современные представления об аутоиммунном гастрите в детском возрасте / Е.М. Спивак, Левит Р.М. // Вопросы детской диетологии. – 2017. - Т. 15. - № 1. - С. 25-29.
118. Страхов М.А. Современные тенденции использования средств, замещающих синовиальную жидкость, на основе связанной гиалуроновой кислоты в лечении пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата / М.А. Страхов, В. Скороглядов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Пирогова. – 2013. - № 4. – С. 2-6.
119. Страхова С.Ю. Применение пробиотиков при лечении детей с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом / С.Ю. Страхова, К.А. Петрова // Российская стоматология. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 64.
120. Страхова С.Ю. Смесь лизатов бактерий (Имудон) в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта у детей / С.Ю. Страхова, Л.Н. Дроботько // Клиническая стоматология. - 2014. - № 4 (72). - с. 26-30
121. Сулейменова Д.М. Клиника хронического рецидивирующего афтозного

- стоматита /Д. М. Сулейменова // Наука и здравоохранение. - 2014. -№ 6. -С. 87-89.
122. Тарасенко С.В. Препараты на основе гиалуроновой кислоты для лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / С.В. Тарасенко, О.И. Кулага // Российский стоматологический журнал. – 2016. – Т. 20. - № 26. – С. 340-343.
123. Татаренко Д.П. Взаимосвязь заболеваемости хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом с инфицированием бактерией *Helicobacter pylori* / Д.П. Татаренко // В сборнике: «Медицина XXI века». – 2016. – С. 46-55.
124. Тё Е.А. Результаты местного лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Е.А. Тё, Е.Л. Каличкина // Dental Forum. – 2019. - № 4 (75). – С. 94-95.
125. Тимофеева Н.В. Анализ эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* при хроническом гастродуодените у студентов / Н.В. Тимофеева, Д.А. Боровинский, Т.В. Болотнова // Университетская медицина Урала. – 2018. – Т.4. - № 4 (15). – С. 35-38.
126. Токмакова С.И. Коррекция местного иммунитета у пациентов с воспалительно-деструктивными заболеваниями полости рта / С.И. Токмакова, Ю.В. Луницына // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 4. – с. 27-30.
127. Усманова И.Н. Оценка влияния гиалуроновой кислоты в комплексе лечения воспалительных заболеваний пародонта / И.Н. Усманова, А.М. Гайфуллина, Э.Р. Абдюкова // Статья в сборнике трудов конференции: Исторические вехи развития стоматологической службы республики Башкортостан, г. Уфа. – 2019. – С. 244-247.
128. Успенская О.А. Особенности гормонального фона у бесплодных женщин с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом / О.А. Успенская // Фундаментальные исследования. - 2015. - № 1-2. - С. 398-401.

129. Ушаков Р. В. Применение препаратов гиалуроновой кислоты Ревидент в хирургической стоматологии / Р. В. Ушаков, А. Р. Ушаков, М. С. Дьяконова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, No 24 (321). – С. 47–50.
130. Ушаков Р.В. Этиология и этиотропное лечение периимплантационного мукозита с применением препарата поперечно сшитой гиалуроновой кислоты Flex Barrier/ Р.В. Ушаков, В.Н. Царев // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 3. - № 13. – С. 37-39.
131. Фазылова Ю.В. Эффективность озонотерапии в лечении поражений слизистой ротовой полости / Ю.В. Фазылова, Г.Р. Рувинская, С.Б. Ковязина // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - № 6. - С. 674.
132. Хабибова Н.Н. Некоторые аспекты возникновения хронического рецидивирующего афтозного стоматита полости рта / Н.Н. Хабибова // Medicus. – 2019. - № 2 (26). – С. 66-69.
133. Хабибова Н.Н. Оценка сосудисто-тканевых расстройств и регионарного кровотока при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите / Н.Н. Хабибова, Н.Л. Хабилов // Новый день в медицине. – 2019. - № 4 (28). – С. 328-331.
134. Хабибова Н.Н. Характерные особенности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты организма (АОС) в полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите / Н.Н. Хабибова, А.А. Саидов, М.Р. Саидова // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 1. - № 3 (22). – С. 37-40.
135. Характеристика микрофлоры полости рта у детей с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, И.А. Мирсаяпова и др. // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2018. – Т. 17. - № 2 (65). – С. 29-31.
136. Характеристика различных методов получения гиалуроновой кислоты /

- О.В. Савоськин, Е.Ф. Семенова, Е.Ю. Рашевская и др. // Научное обозрение. Биологические науки. – 2017. – № 2. – С. 125-135.
137. Харитонов Д.Ю. Определение общесоматического и стоматологического статуса пациентов методом иммуноферментного анализа крови и ротовой жидкости / Д.Ю. Харитонов, К.В. Барсукова, Д.В. Самбулов // Вестник новых медицинских технологий. - 2016. - Т. 23, № 3. - С. 106-111.
138. Хетагуров С.К. Оценка эффективности применения гиалуроновой кислоты для реконструкции межзубных десневых сосочков / С.К. Хетагуров, Э.В. Басиева, А.О. Гацалова // Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - № 19(2). - С. 15-16.
139. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине / Н.Н.Сигаева, С.В.Колесов, П.В.Назаров и др. // Вестник Башкирского университета. - 2012. - Т. 17. - № 3. - С. 1220-1241.
140. Хлыстун Н.Л. Лечебно-профилактическое действие аппликаций геля с гиалуроновой кислотой на состояние десны крыс с экспериментальным гингивитом у крыс / Н.Л. Хлыстун, И.И.Соколова, Л.Н. Хромагина // Вестник стоматологии. – 2012. - № 3 (80). – С. 8-11.
141. Хлыстун Н.Л. Лечебное действие кверцетина гиалуроновой кислоты при воздействии на десну липополисахарида/ Н.Л. Хлыстун// Вестник стоматологии. – 2014. - № 1. – С. 8-13.
142. Хлыстун Н.Л. Лечебное действие оральных гелей с гиалуроновой кислотой и кверцетином на состояние полости рта у больных гингивитом / Н.Л. Хлыстун, И.И. Соколова // Science&Healthcare. - 2015. - №6. - С. 110-123.
143. Чайковская Е.А. Гиалуроновая кислота: биологический контроль над воспалением и ранозаживлением / Е.А. Чайковская, Е.З. Парсагашвили // Инъекционные методы в косметологии. - 2011. - № 4. - С. 20-29.
144. Чернышева Н.Д. Иммунологические аспекты при хроническом

- рецидивирующем афтозном стоматите / Н.Д. Чернышева, Т.В. Бушуева // В сборнике: Стоматология большого Урала III Всероссийское рабочее совещание по вопросам фундаментальной стоматологии под ред. Ковтун О.П. Екатеринбург. – 2015. – С. 44.
145. Чумакова Ю.Г. Влияние геля, содержащего 0,2 % гиалуроновую кислоту, на процесс ремоделирования костной ткани челюстей крыс при экспериментальном пародонтите / Ю.Г. Чумакова, Т.В. Николаенко // Вестник стоматологии. – 2015. – 3 (92). – С. 29-33.
146. Шевченко Е.А. Изменение уровня секреторного иммуноглобулина в ротовой жидкости при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции у женщин разных возрастных групп / Е.А. Шевченко, О.А. Успенская, Е.А. Загребин // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - № 5. – С. 141.
147. Шевченко Е.А. Разработка новой схемы патогенетической терапии рецидивирующего афтозного стоматита / Е.А. Шевченко, М.В. Решетина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - № 4. – С. 4.
148. Шинкина А.А. Строение и применение в медицине гиалуроновой кислоты / А.А. Шинкина, В.И. Шарапов // научное сообщество студентов. Междисциплинарные исследования. Электронный сборник статей по материалам X студенческой международной научно-практической конференции. – 2016. – С. 231-237.
149. Эффективность применения препарата «Пропосол-Н» в лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита у лиц молодого возраста / Н.В. Питерская, Т.С. Чижикова, Е.И. Адамович и др.// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. - №4. – С. 60.
150. Янушевич, О.О. Стоматологическая заболеваемость населения России / О.О. Янушевич. - М.: 2009. - 228 с.

151. Янушевич, О.О. Терапевтическая стоматология. Учебник: 3-е издание, переработанное и дополненное / О.О. Янушевич [и др.] - М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 760 с.
152. A Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Derivative Accelerates Excisional Wound Healing by Modulating Pro-Inflammation, Promoting Epithelialization and Neovascularization, and Remodeling Collagen / Y. Gao et al. // International journal of molecular sciences. – 2019. - № 20 (15). – P. 3722.
153. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee / D. Caborn, J. Rush, W. Lanzer et.al. // The Journal of rheumatology. – 2004. - № 31. – P. 333-343.
154. Adnan E. Serum Prolidase and Oxidative Stress Levels in Patients With Recurrent Aphthous Stomatitis: A Prospective, Controlled Study / E. Adnan, D. Emre, E. Halil // Indian journal of dermatology, venereology and leprology. – 2020. - № 86 (1). – P. 18-23.
155. Analysis of oral mucosa erosive-ulcerative lesions by reflectance confocal microscopy / A. Romano et al. // Journal of biological regulators and homeostatic agents. – 2019. - № 33 (3 Suppl. 1). – P. 11-17.
156. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid / D.C. West et.al. // Science. – 1985. - № 228 (4705). – P. 1324-1326.
157. Assessment of salivary and serum antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis / J. Momen-Beitollahi et al. // Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. - 2010. - № 15(4). - P. 557-568.
158. Boldo A. Major recurrent aphthous ulceration: case report and review of the literature / A. Boldo // Connecticut medicine. – 2008. – Vol. 72. - № 5. – P. 271–273.
159. Brailo V. Recurrent aphthous ulcerations: analysis of predisposing factors in 68 patients / V. Brailo, V.V. Boras, A. Cekić-Arambasin // Liječničnik. – 2007. – № 129 - P. 4-7.

160. Campo G.M. Molecular size hyaluronan differently modulates toll-like receptor-4 in LPS-induced inflammation in mouse chondrocytes / G.M. Campo, A. Avenoso, S. Campo // *Biochimie.* – 2010. - № 92 (2). – P. 204-215.
161. Chattopadhyay A. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US / A. Chattopadhyay, S. Chatterjee // *Community dentistry and oral epidemiology.* – 2007. - № 35(2). – P. 152-159.
162. Chircov C. Hyaluronic acid-based scaffolds for tissue engineering / C. Chircov, A.M. Grumezescu, L.E. Bejenaru // *Romanian journal of morphology and embryology.* – 2018. - № 59 (1). – P. 71-76.
163. Chrepa V. Evaluation of a Commercially Available Hyaluronic Acid Hydrogel (Restylane) as Injectable Scaffold for Dental Pulp Regeneration: An In Vitro Evaluation / V. Chrepa, O. Austah, A. Diogenes // *Journal of endodontics.* - 2017. - № 43(2). - P. 257-262.
164. Collins M.N. Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering - A review / M.N. Collins, C. Birkinshaw // *Carbohydrate Polymers.* - 2013. - № 92. - P. 1262-1279.
165. Comparative evaluation of coenzyme Q10-based gel and 0.8 % hyaluronic acid gel in treatment of chronic periodontitis / V. Sharma, R. Gupta, P. Dahiya et.al. // *J Indian SocPeriodontol.* – 2016. – № 20 (4). – P. 374–380.
166. Comparison of Microbiomes in Ulcerative and Normal Mucosa of Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS)-affected Patients / Y. Zhongjun [et. al.] // *BioMed Central oral health.* – 2020. - № 20 (1). – P. 128. doi:10.1186/s12903-020-01115-5
167. Cooper C.A. Inflammation and Hyaluronic acid / C.A. Cooper, K.K. Brown, C.D. Meletis // *Alternative Complementary Therapies.* – 2008. - № 14 (2). – P. 78-84.
168. Does hyaluronan affect inflammatory cytokines in knee osteoarthritis? / M. Sezgin et al. // *Rheumatology international.* – 2005. - № 25 (4). – P. 264-269.

169. Edgar N.R. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review / N.R. Edgar, D. Saleh, R.A. Miller // *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. – 2019. - № 10 (3). – P. 26-36.
170. Establishment of role of IL-2, IL-10 and IL-12 in patients with recurrent aphthous stomatitis-a clinical study / S.S. Bhosale et al. // *The journal of contemporary dental practice*. – 2018. - № 19 (10). – P. 1242-1245.
171. Evaluation of salivary tumour necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis / S. Hegde et al. // *European oral research*. - 2018. - № 52 (3). - P. 157-161.
172. Evaluation of the physical and biological properties of hyaluronan and hyaluronan fragments / E.L. Ferguson, J.L. Roberts, R. Moseley et.al. // *International journal of pharmaceutics*. - 2011. - № 420 (1). – P. 84-92.
173. Giannetti L. Recurrent aphtous stomatitis / L. Giannetti, Murri D.D.A., Lo M.L. // *Minerva stomatologica*. – 2018. - № 67 (3). – P. 125-128.
174. High, but not low, molecular weight hyaluronan prevents T-cell-mediated liver injury by reducing proinflammatory cytokines in mice / K. Nakamura et al. // *Journal of gastroenterology*. – 2004. - № 39. – P. 346-354.
175. Hyaluronic acid and upper airway inflammation in pediatric population: A systematic review / M. Casale et al. // *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. – 2016. - № 85. – P. 22-26.
176. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration / M. Litwiniuk, A. Krejner et.al. // *Wounds: a compendium of clinical research and practice*. – 2016. - № 28 (3). – P. 78-88.
177. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review / M. Casale, A. Moffa, P. Vella et.al. // *International journal of immunopathology and pharmacology*. - 2016. - № 29 (4). – P. 572-582.
178. Hyaluronidase reduces human breast cancer xenografts in SCID mice / S. Shuster et al. // *International journal of cancer*. – 2002. - № 102 (2). – P. 192-197.
179. In vitro effects of hyaluronic acid on human periodontal ligament cells / M.

- Fujioka-Kobayashi et al. // *BioMed Central oral health*. – 2017. - № 17 (1). – P. 44.
180. Influence of dental restorations on oxidative stress in gingival crevicular fluid / E. Taso et al. // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2018. - P. 182-189.
181. Is vitamin D deficiency a risk factor for recurrent aphthous stomatitis? A systematic review and meta-analysis / S.A. Al-Maweri [et al.] // *Oral diseases*. – 2019. - doi:10.1111.
182. Johnson P. CD44 and its role in inflammation and inflammatory diseases / P. Johnson, B. Ruffell // *Inflammation and allergy drug targets*. – 2009. - № 8 (3). – P. 208-210.
183. Lankarani, K.B. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review / K.B. Lankarani, G.R.Sivandzadeh, S.Hassanpour // *World journal of gastroenterology*. - 2013. - № 19 (46). - P. 8571-8579.
184. Low molecular weight hyaluronan mediated CD44 dependent induction of IL-6 and chemokines in human dermal fibroblasts potentiates innate immune response / L.Vistejnova et al. // *Cytokine*. – 2014. - № 70 (2). – P. 97-103.
185. Nalbantoğlu B. Vitamin D Levels in Children With Recurrent Aphthous Stomatitis / B. Nalbantoğlu, A. Nalbantoğlu A. // *Ear, nose, and throat journal*. – 2019. - 145561319882783. doi:10.1177.
186. Nandi A. Hyaluronan anchoring and regulation on the surface of vascular endothelial cells is mediated through the functionally active form CD44 / A. Nandi, P. Estess, M.H. Siegelman // *The Journal of biological chemistry*. – 2000. - № 275 (20). – P. 14939-14948.
187. Omer A.M. High-molecular weight of biopolymer // *Вестник Волгоградского государственного университета* / A.M. Omer, T.M. Tamer, M.S. Mohyeldin // *Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 10: инновационная деятельность*. - 2014. - №3 (12). - С.56-70.
188. Oxidant/antioxidant status in recurrent aphthous stomatitis / S. Arikan, C.

- Durusoy, N. Akalin et.al. // Oral diseases. – 2009. - № 15(7). – P. 512-515.
189. Oxidative stress and cellular immunity in patients with recurrent aphthous ulcers / E. Avci, Z.Z. Akarslan, H. Erten et.al. // Brazilian journal of medical and biological research. – 2014. - № 47(5). – P. 355–360.
190. Oxidative stress and recurrent aphthous stomatitis / J. Bagan, G. Saez, C. Tormos et.al. // Clinical oral investigations. – 2014. – № 18(8). – P. 1919–1923.
191. Photobiomodulation Therapy for the Management of Recurrent Aphthous Stomatitis in Children: Clinical Effectiveness and Parental Satisfaction / E. Bardellini, F. Veneri, F. Amadori et.al. // Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal. – 2020. - 23573. doi:10.4317/medoral.23573
192. Prevalence of oral lesions in 13- to 16-year-old students in Duzce, Turkey / A.H. Parlak et al. // Oral diseases. – 2006. - № 12 (6). – P. 553-558.
193. Ramezani G.H. Effect of dental restorative materials on total antioxidant capacity and calcium concentration of unstimulated saliva / G.H. Ramezani // Journal of clinical and experimental dentistry. – 2017. - № 9 (1). – P. 71-77.
194. Recurrent aphthous stomatitis - Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management // C.P. Chiang et al. // Journal of the Formosan Medical Association. – 2019. - № 118 (9). – P. 1279-1289.
195. Recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter pylori / C.C. Gomes, R.S. Gomez et.al. // Medicina oral, patología oral y cirugíabucal. – 2016. - № 21 (2). – P. 187-191.
196. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors / S. Koybasi et al. // American journal of otolaryngology. – 2006. – № 27 (4). – P. 229–232.
197. Recurrent oral ulcer: clinical characteristic and differential diagnosis / P.P. Toche et al. // Revistachilena de infectología. – 2007. - № 24 (3). – P. 215-219.
198. Rezaei F. Evaluation and comparison of total antioxidant capacity of saliva

- between patients with recurrent aphthous stomatitis and healthy subjects / F. Rezaei, T. Soltani // *The open dentistry journal*. – 2018. - № 12. – P. 303-309.
199. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis / C. Rivera // *Biomedical reports*. – 2019. - № 11 (2). – P. 47-50.
200. Ruan H.H. Frequencies of abnormal humoral and cellular immune component levels in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulceration / H.H. Ruan // *Journal of dental sciences*. - 2018. - № 13 (2). - P. 124-130.
201. Salivary oxidant/ antioxidant status and hematological parameters in patients with recurrent aphthous stomatitis / N. Babaei, H. Hosseinkazemi, M. Pouramir et.al. // *Caspian Journal of Internal Medicine*. – 2016. - № 7(1). – P. 13–18.
202. Schneider H.P. Preclinical and Clinical Studies of Hyaluronic Acid in Wound Care: A Case Series and Literature Review / H.P. Schneider, A. Landsman // *Wounds: a compendium of clinical research and practice*. – 2019. - № 31 (2). – P. 41-48.
203. Slebioda Z. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review / Z. Slebioda, E. Szponar, A. Kowalska // *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. – 2014. -№ 62 (3). – P. 205-215.
204. Stern R. Hyaluronidases in cancer biology / R. Stern // *Seminars in cancer biology*. – 2008. - № 18 (4). – P. 275-280.
205. Systematic review: the efficacy of topical hyaluronic acid on oral ulcers / M. Casale, A. Moffa, P. Vella et.al. // *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. - 2017. - № 31 (4 Suppl 2). - P. 63-69.
206. Temporal expression of hyaluronic acid and hyaluronic acid receptors in a porcine small intestinal submucosa-augmented rat bladder regeneration model / F.G. Mondalek et.al. // *World journal of urology*. – 2015. - № 33 (8). – P. 1119-1128.

207. The nature of lysozyme action / K. Meyer, R. Thompson, J.W. Palmer et.al. // Science. – 1934. - № 79. – P. 61.
208. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area // M. Pentenero et al. // Oral diseases. – 2008. - № 14. – P. 356—366.
209. The role of hyaluronic acid in protecting surface-active phospholipids from lysis by exogenous phospholipase A (2) / D.W. Nitzan et.al. // Rheumatology (Oxford). – 2001. - № 40. – P. 336-340.
210. Total antioxidant status and oxidative stress in recurrent aphthous stomatitis / S. Tugrul et al. // International journal of dermatology. – 2016. - № 55 (3). – P. 130-135.
211. Transactivation of sphingosine 1-phosphate receptors is essential for vascular barrier regulation: Novel role for hyaluronan and CD44 receptor family / P.A. Singleton et.al. // The Journal of biological chemistry. – 2006. - № 281 (45). – P. 34381-34393.
212. Treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS; aphthae; canker sores) with a barrier forming mouth rinse or topical gel formulation containing hyaluronic acid: a retrospective clinical study / D. Dalessandri et al. // BioMed Central oral health. – 2019. - № 19 (1). – P. 153.
213. Yasuda T. Hyaluronan inhibits cytokine production by lipopolysaccharide-stimulated U937 macrophages through down-regulation of NF-kappaB via ICAM-1 / T. Yasuda // Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]. – 2007. - № 56 (6). – P. 246-253.
214. Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages / T. Yasuda // The Tohoku journal of experimental medicine. – 2010. - № 220 (3). – P. 229-235.
215. Zhang Z. Enzymatic antioxidants status in patients with recurrent aphthous stomatitis / Z. Zhang, S. Li, H. Fang // Journal of oral pathology and medicine. - 2017. - № 46 (9). – P. 817-820.
216. Ziaudeen S. Assessment of oxidant-antioxidant status and stress factor in

recurrent aphthous stomatitis patients: case control study / S. Ziaudeen, R. Ravindran // Journal of clinical and diagnostic research. – 2017. - № 11(3):ZC01-ZC04.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Анкета динамического наблюдения пациента с рецидивирующим афтозным стоматитом

ФИО _____

Возраст _____

№ МКСБ _____

Дата	КПУ	ИГ	РМА	КПИ	Боль	Размеры

Дата	Иммунология					Биохемилюминесценция				Спектрофотометрия		
	IgE	TNF- α	IL-2	IL-10	IF- γ	I _{max}	S	Z	tg(-2 α)	ДК	ТК	ОШ

Ведущий диагноз: _____

Сопутствующий диагноз: _____

Соматическая патология: _____

Локализация очага: _____

Провоцирующий фактор: _____

Частота рецидивов: _____

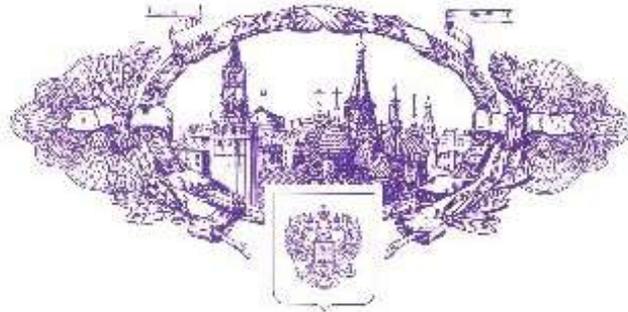
Время года: _____

Длительность

заболевания:

Самостоятельное лечение: _____

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2019666672

**Программа профилактики и лечения рецидивирующего
афтозного стоматита у подростков**

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Косюга Светлана Юрьевна (RU), Воинова Светлана
Олеговна (RU), Осипов Сергей Владимирович (RU)*



Заявка № 2019665579

Дата поступления 29 ноября 2019 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 12 декабря 2019 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г. П. Иванов Г. П. Иванов

