

*На правах рукописи*

ИСАНИНА СВЕТЛАНА ОЛЕГОВНА

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

Специальность 14.01.14 - стоматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь 2020

Работа выполнена на кафедре стоматологии детского возраста Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

*Косюга Светлана Юрьевна*

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры терапевтической  
стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ  
ВО «Башкирский государственный  
медицинский университет» Минздрава  
Российской Федерации (г. Уфа)

*Кабирова Миляуша Фаузиевна*

доктор медицинских наук, профессор  
кафедры стоматологии детского  
возраста ФГБОУ ВО «Волгоградский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава Российской  
Федерации (г. Волгоград)

*Маслак Елена Ефимовна*

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва).

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, на сайтах [www.pdma.ru](http://www.pdma.ru) и [www.vak.minobrnauki.gov.ru](http://www.vak.minobrnauki.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

*Мудрова Ольга Александровна*

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Достоверно известно, что заболевания слизистой оболочки рта (СОР) широко распространены, по своему разнообразию и количеству превосходят заболевания слизистой оболочки любого другого органа, 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% (Успенская О.А., 2015, Гажва С.И., Котунова Н.А., 2018, 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 зарубежными авторами предполагают, что в сочетании с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта частота встречаемости рецидивирующего афтозного стоматита увеличивается и может достигать до 40-50% случаев (Старикова И.В., 2018; Lankarani, K.V., 2013).

В развитии рецидивирующего афтозного стоматита играет роль большое количество этиологических факторов. Среди них наиболее популярными являются: вирусная теория (Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., 2001; Анохин В.А., Фаткуллина Г.Р., 2012; Силантьева Е.Н., Березина Н.В., Кривонос С.М., 2013; Schooley R.T., 2000; David N. Fisman, 2000); теория сенсibilизации организма (Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., 2001; Лукиных Л.М., 2004); иммунная теория (Дроботько Л.Н., 2006; 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; Дударь Л.В., 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 рецидивирующей 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 (ГК), 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 (Каскаев А.В., Черданцев Д.В., Большаков И.Н., 2011; Fujioka-Kobayashi M., 2017); клеточная дифференцировка (Chrepa V., Austah O., 2017); морфогенез, ангиогенез (Cen X., Liu Y., 2018); бактериостатическое действие (Ушаков Р.В., Царев В.Н., 2017); регуляция 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 этими 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 основного 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 подростков 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, улучшения качества жизни пациентов.

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- $\alpha$ , 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 188 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 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 188 источников, в том числе 63 зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Материалы и методы

Настоящее исследование проводилось в период с 2016 по 2019 г. План, программа и документация получили одобрение Этического комитета Университета (протокол № № 5 от 26.10.2016 г.).

В соответствии с поставленными задачами, в качестве субъекта наблюдения были выбраны лица подросткового возраста (11-17 лет) в количестве 105 человек, находящиеся на диспансерном наблюдении у врача-гастроэнтеролога по поводу хронического гастродуоденита, имеющие клинические проявления рецидивирующего афтозного стоматита (РАС). Из них девочки составили 68 человек, мальчики - 37 человек. Все манипуляции проводились после получения добровольного информированного согласия на участие в исследовании от каждого пациента или его законного представителя.

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.

В качестве клинических баз исследования были определены ГБУЗ НО Детская городская клиническая больница № 27 "Айболит", отделение гастроэнтерологии (стационар), кафедра стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО "Приволжского исследовательского медицинского университета" Минздрава России.

Дизайн исследования - рандомизированное, открытое, прямое, контролируемое.

Методом случайной выборки пациенты были распределены на 5 групп: в 1 группу (группу контроля) вошли 20 человек, во 2 группу - 22 человека, в 3 группу - 21 человек, 4 группу составили 20 человек, 5 группу (группу сравнения) - 22 человека. Пациентам основных групп (№ 2-4) и группы контроля проводилось лечение РАС в соответствии с клиническими протоколами (стандартами).

С целью оптимизации эффективности лечения общесоматической патологии пациентов направляли на консультацию, лечение, динамическое наблюдение к врачу-гастроэнтерологу. Все медикаментозные препараты, назначаемые пациентам в ходе исследования, имеют регистрационные удостоверения и разрешены к применению на территории РФ.

Местное лечение РАС включало в себя: проведение медикаментозного лечения патологии СОР, профессиональной гигиены полости рта, обучения и контроля гигиены полости рта, санации очагов хронических инфекций полости рта на этапе эпителизации афтозных элементов.

С целью повышения эффективности лечения РАС пациентам проводилось следующее лечение: в группе № 1 (группе контроля) - лечение патологии слизистой оболочки рта (СОР) осуществлялось по традиционной схеме; в группе № 2 (основной группе) - местное лечение РАС проводилось с локальным нанесением препарата на основе гиалуроновой кислоты (ГК) "Гиалудент гель" (ООО "НКФ "Омега-Дент", Россия); в группе № 3 (основной группе) - местное лечение осуществлялось по традиционной схеме, лечение хронического гастродуоденита проводилось у гастроэнтеролога с включением в схему лечения капсул для приема внутрь "Гиалуроновая кислота 150 мг" (ЗАО "Эвалар", Россия); в группе № 4 (основной группе) - проводилось местное лечение с локальным нанесением препарата на основе ГК "Гиалудент гель", лечение хронического гастродуоденита у гастроэнтеролога с включением в схему лечения капсул для приема внутрь "Гиалуроновая кислота 150 мг". В группу № 5 (группа сравнения) вошли

пациенты, имеющие клинические проявления РАС и хронический гастродуоденит в анамнезе, но отказавшиеся от местного лечения по личным причинам.

Для составления клинического портрета пациента с РАС в качестве группы сравнения дополнительно 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, развитии настоящего заболевания. В ходе проведения исследования нами оценивалась интенсивность боли, учитывалась динамика развития болевого синдрома.

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/законного представителя от участия в исследовании.

#### **Клинические методы исследования.**

Клинический этап стоматологического обследования включал в себя: сбор жалоб пациентов, данных анамнеза жизни и заболевания, оценку интенсивности кариеса зубов по индексу КПУ(з), определение уровня гигиены полости рта с помощью упрощенного гигиенического индекса Грин-Вермиллиона (ОHI-S), индексацию и последующую интерпретацию папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) и комплексного периодонтального индекса (КПИ) по П.А. Леусу для оценки состояния тканей пародонта, наличие аномалий зубочелюстной системы и состояние слизистой оболочки рта, подробно были описаны патологические элементы, а также проведен сбор данных дополнительных лабораторных обследований.

Для получения данных о болевой чувствительности нами использовалась визуальная ранговая шкала боли. Для оценки динамического процесса эпителизации афт нами проводились измерения линейных размеров патологических элементов в двух плоскостях. Все указанные клинические критерии были оценены в день обращения пациентов за стоматологической помощью и на 7 сутки от начала заболевания с фотодокументированием и протоколированием полученной информации в медицинской карте стоматологического больного (МКСБ, форма № 043/у) и специально разработанных "Анкетах динамического наблюдения пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом".

#### **Лабораторные методы исследования.**

Оценка системного влияния ГК, применяемой пациентами в виде биологически-активной добавки (БАД), биодоступность, биоусвояемость ГК в виде капсул БАД для приема внутрь проводилась на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России.

Определение показателей местного иммунитета полости рта было проведено в отделении клинической лабораторной диагностики на базе клинко-иммунологической лаборатории ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России.

Оценка состояния местного иммунитета полости рта проводилась согласно динамическому определению количественных показателей содержания провоспалительных цитокинов: интерлейкина-2 (IL-2), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), противовоспалительного цитокина: интерлейкина-10 (IL-10) в ротовой жидкости пациентов на 1, затем на 7 сутки от начала заболевания до и после проведенной терапии согласно выбранным схемам лечения соответственно.

Анализ свободно-радикального окисления и состояния антиоксидантной системы в ротовой жидкости методом индуцированной биохемилюминесценции на биохемилюминометре БХЛ-07, исследование состояния перекисного окисления липидов в ротовой жидкости методом спектрофотометрии по методу Волчегорского И.А. с соавторами на спектрофотометре СФ-64 было проведено на кафедре клинической

лабораторной диагностики ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России. В ходе исследования нами были изучены и оценены такие показатели, как интенсивность протекания свободно-радикальных процессов по индексу  $I_{\text{max}}$ , скорость восстановления активности антиоксидантной системы ротовой жидкости по индексу  $S$ , состояние перекисного окисления липидов по конечным продуктам в ротовой жидкости, полученной на 1-е и 7-е сутки от начала заболевания.

#### **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  $H$ -критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрическим методом статистических 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.

Для анализа двух парных (связанных) выборок (исследуемых данных для каждой группы пациентов «до» и «после» проведенного лечения) был использован  $V$ -критерий Уилкоксона-Манна-Уитни.

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 теснота 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 «Результаты собственных исследований» 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  $p < 0,001$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Результаты лабораторных исследований гиалуроновой кислоты.**

Оценивая молекулярную массу ГК по удельной вязкости ее в БАД в зависимости от ее концентрации в растворе, нами было доказано, что биодоступность ГК в БАД при пероральном приеме в 2,3 раза выше, чем для более высокомолекулярного аналога.

Биоусвояемость ГК была оценена по количественному содержанию продуктов кислотного гидролиза в виде более усвояемых фрагментов. В результате проведенных исследований, нами было 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.

Таким образом, лабораторными методами достоверно установлена большая биодоступность и биоусвояемость гиалуроновой кислоты в БАД по сравнению со стандартной ГК, чем объясняется возможность ее применения у подростков с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и проявлениями РАС в полости рта.

### **Клиническая характеристика пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом.**

Стоматологический статус подростков с РАС, имеющих в анамнезе хронический гастродуоденит, характеризуется высокой интенсивностью кариеса (с преобладанием константы "К") во всех группах пациентов до санации полости рта. После проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий, качественные изменения отразились в снижении доли константы "К" и увеличении долей констант "П" и "У" во всех группах, кроме группы сравнения, где местное лечение не проводилось.

Оценивая гигиеническое состояние полости рта подростков с РАС, нами был выявлен низкий уровень гигиены полости рта, что подтверждалось повышенными по сравнению с нормой показателями упрощенного гигиенического индекса ОНI-S: среднее значение составило  $2,11 \pm 0,09$  балла. В результате повторного исследования указанного индекса после проведения мероприятий по санации полости рта данный показатель имел достоверную тенденцию к снижению: среднее значение составило  $1,15 \pm 0,1$  балла.

До лечения были отмечены значительная распространенность поражения пародонтальных тканей, что нашло отражение в превышающих норму показателях индекса РМА: среднее значение было равно  $14,88 \pm 2,08\%$ . После проведенного лечения отмечено статистически достоверное снижение уровня данного показателя примерно в 6,6 раза по сравнению с первоначальным: среднее значение составило  $2,24 \pm 1,12\%$ . Индекс КПИ также отражает картину высокой интенсивности поражения тканей пародонта: до лечения средний показатель находился на уровне  $1,07 \pm 0,2$  балла, после лечения снизился в 3,7 раза и составил  $0,29 \pm 0,1$  балла. Качественные изменения измеряемых стоматологических индексов затронули все группы, кроме группы сравнения, где изменения не имели статистической достоверности. 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 клиничко-лабораторное исследование данной группы больных в сравнительном аспекте с пациентами, имеющими клинические проявления РАС, но у которых отсутствовал в анамнезе хронический гастродуоденит. 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 (Табл. 1).

Табл. 1. 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

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 (Табл. 2).

Табл. 2. Неспецифические жалобы пациентов с РАС, исходя из данных анамнеза

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

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 (Табл. 3).

Табл. 3. 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 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 (Табл. 4).

Табл. 4. 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

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.

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.

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.

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»), представляющая собой программу для определения уровня риска развития РАС, степени тяжести клинических проявлений РАС, формирования индивидуальных программ профилактики и определения алгоритма курса лечения.



Рис. 1. Клинический случай лечения РАС у пациентки 16 лет с использованием комбинации местного лечения в виде аппликаций "Гиалудент гель" и общего лечения в виде внутрь в виде БАД "Гиалуриновая кислота 150 мг"

#### **Динамика показателей цитокинового профиля ротовой жидкости пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом.**

В рамках проведенного диссертационного исследования при динамической оценке уровней отдельных цитокинов нами были выявлены следующие изменения: высокая активность провоспалительных фракций - TNF- $\alpha$ , IL-2, и супрессия противовоспалительного IL-10 в ротовой жидкости при первичном обращении пациентов за стоматологической помощью, что соответствовало началу клинических проявлений РАС как типового воспалительного процесса.

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

Осуществляя анализ концентрации TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости пациентов с РАС до проводимой терапии, нами было отмечено превышение нормативного показателя составило в 2 раза по сравнению с таковым у здоровых людей и в среднем составило  $8,53 \pm 0,61$  пг/мл. После комплексного лечения содержание TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости соответствовало интервалу нормы в группах 4 и 2, 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 среднее значение составило  $21,28 \pm 1,15$  пг/мл. 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 до значений  $11,45 \pm 0,6801$  пг/мл и  $11,67 \pm 0,8171$  пг/мл соответственно, в группе 3 и 1 показатели снижались также достаточно быстро. В группе 5 было отмечено снижение количества IL-2 в ротовой жидкости, тем не менее, показатели превышали физиологическую норму.

Сниженные по сравнению с нормой количественные показатели содержания IL-10 в ротовой жидкости пациентов с РАС о преобладающей реализации иммунного ответа по Th-1 типу, задержке пролиферативных процессов, начала медиаторной реакции с усиленным синтезом провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-2, которые являются антагонистами IL-10 и активации лейкоцитарного звена иммунитета, среднее значение составило  $2,34 \pm 0,54$  пг/мл. После проведения комплексных лечебных мероприятий произошло достоверное повышение содержания IL-10 до физиологических значений в группах 4 и 2:  $9,37 \pm 1,10$  пг/мл и  $8,23 \pm 0,72$  пг/мл, в группе 3 показатели также были близки к оптимальным и составляли  $7,30 \pm 0,71$  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, что может говорить о незаконченном воспалительном процессе, связанном с несостоятельностью клеточного звена иммунитета.

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

Высокая теснота связи была выявлена между параметрами TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$ , IL-2, упрощенным индексом гигиены полости рта - ОНІ-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.

#### **Динамика показателей свободно-радикального окисления ротовой жидкости пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом.**

Для оценки состояния процессов свободно-радикального окисления (СРО) в организме, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и уровня активности антиоксидантной системы нами был проведен биохемилюминесцентный анализ СРО по анализу индексов Ітах, S и определение содержания конечных продуктов ПОЛ в ротовой жидкости по таким параметрам, как ДК, ТК, ОШ.

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 Ітах 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 S нами 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 – триеновых конъюгатов (ТК), оснований Шиффа (ОШ) - было выявлено превышение нормативных показателей в 1,3 и 1,4 раза соответственно. Количественное содержание диеновых конъюгатов (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.

На основании анализа данных, полученных в ходе диссертационного исследования, о клинических проявлениях и динамике показателей лабораторных данных анализов 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 № № 2020615994 от 03.06.2020 «Программа оценки эффективности лечения рецидивирующего афтозного стоматита»), представляющая собой программу для определения уровня успешности проведенного комплексного лечения рецидивирующего афтозного стоматита, сохранения всех накопленных данных в единую базу и составления единого статистического базиса за время эксплуатации программы.

## 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 ОНІ-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- $\alpha$ , 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Воинова С.О.** Возможности применения гиалуроновой кислоты в стоматологии / С.Ю. Косюга, С.О. Воинова // Dental Forum. - 2016. - № 4 (63). - с. 40-41. (из перечня ВАК)
2. **Воинова С.О.** Роль и место гиалуроновой кислоты в лечении рецидивирующего афтозного стоматита слизистой оболочки рта / С.Ю. Косюга, С.О. Воинова // Стоматология для всех, 2017. - № 4 (81). - с. 12-15. (из перечня ВАК)
3. **Воинова С.О.** Опыт применения гиалуроновой кислоты в лечении эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки рта / С.Ю. Косюга, С.О. Воинова // Клиническая стоматология, 2018. - № 3. - с. 48-50. (из перечня ВАК)
4. **Воинова С.О.** Особенности проявлений патологии желудочно-кишечного тракта на слизистой оболочке рта у детей / С.Ю. Косюга, С.О. Воинова // Dental Forum, 2018. - № 4. - с. 30-31. (из перечня ВАК)
5. **Воинова С.О.** Повышение эффективности рецидивирующего афтозного стоматита средне-тяжелой степени тяжести, ассоциированного с *Helicobacter pylori* / С.Ю. Косюга, С.Э. Варванина, В.Ю. Кленина // Современные проблемы науки и образования, 2019. - № 1. - с. 10-18. (из перечня ВАК)
6. **Воинова С.О.** Повышение эффективности лечения рецидивирующего афтозного стоматита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, у подростков и учащейся молодежи / С.Ю. Косюга, С.Э. Варванина, В.Ю. Кленина // Здоровье и образование в XXI веке, 2019. - № 1. - с. 25-28. (из перечня ВАК)
7. **Воинова С.О.** Особенности стоматологического статуса у детей с гастроэнтерологической патологией в возрастном аспекте / С.Ю. Косюга, И.В. Садовникова, С.О. Воинова, А.К. Буркова, М.А. Мелкумова, Д.О. Щемелев // Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии: материалы III Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием, сборник трудов / под ред. Д.О. Иванова, В.П. Новиковой, Т.В. Косенковой. - Санкт-Петербург. - 2018. - с. 256-265.

8. **Воинова С.О.** Структура стоматологической заболеваемости слизистой оболочки рта и красной каймы губ у детей с патологией желудочно-кишечного тракта / С.Ю. Косюга, И.В. Садовникова, С.О. Воинова, А.К. Буркова, М.А. Мелкумова // Клинический случай. Сборник тезисов Научной сессии молодых ученых и студентов "Медицинские этюды". - Нижний Новгород. - 2018. - с. 206-207.

9. **Воинова С.О.** Обоснование применения гиалуроновой кислоты в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита / С.Ю. Косюга, С.О. Воинова // "Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека": материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. - Иваново. - 2018. - с. 507-510.

10. **Воинова С.О.** Особенности заболеваний слизистой оболочки рта у детей с гастроэнтерологической патологией / С.Ю. Косюга, И.В. Садовникова, С.О. Воинова, А.К. Буркова, М.А. Мелкумова // Научный посыл высшей школы - реальные достижения практического здравоохранения. Сборник научных трудов. - Нижний Новгород. - 2018. - с. 755-760.

11. **Воинова С.О.** Эпидемиология заболеваний слизистой рта и красной каймы губ у подростков с гастроэнтерологической патологией / С.Ю. Косюга, И.В. Садовникова, С.О. Воинова, М.А. Мелкумова, Д.О. Щемелев, О.М. Савельева // "Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения": материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции / Под ред. А.С. Симаходского, В.П. Новиковой, М.Ф. Ипполитовой. - Санкт-Петербург. - 2018. - с. 273-282.

12. **Воинова С.О.** Программа профилактики и лечения рецидивирующего афтозного стоматита у подростков / С.О. Воинова, С.Ю. Косюга, С.В. Осипов // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2019666672, 12.12.2019.

13. **Воинова С.О.** Влияние оксидативного стресса на развитие рецидивирующего афтозного стоматита / С.О. Воинова, С.Ю. Косюга // Сборник «Актуальные проблемы стоматологии детского возраста и ортодонтии» по материалам IX региональной научно-практической конференции с международным участием по детской стоматологии. – Хабаровск. 2019. – С. 102-106.

14. **Воинова С.О.** Оценка эффективности применения препарата на основе гиалуроновой кислоты в лечении рецидивирующего афтозного стоматита по состоянию цитокинового профиля ротовой жидкости / С.О. Воинова // Оказание стоматологической помощи детям: материалы научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры детской стоматологии и ортодонтии имени профессора Е.Ю. Симановской. – Пермь. - 2020. – С. 20-24.

15. **Воинова С.О.** Программа оценки эффективности лечения рецидивирующего афтозного стоматита / С.О. Воинова, С.Ю. Косюга, С.В. Осипов // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2020615994, 03.06.2020.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

IL-2 - интерлейкин-2

IL-10 - интерлейкин-10

TNF- $\alpha$  - фактор некроза опухоли- $\alpha$

АГ - антиген

ГК - гиалуроновая кислота

ДК – диеновые конъюгаты

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ПОЛ - перекисное окисление липидов

РАС - рецидивирующий афтозный стоматит

СРО - свободно-радикальное окисление

ТК – триеновые конъюгаты

ОШ – основания Шиффа