

Айвазова Регина Андраниковна

**«Клинико-диагностические критерии и оценка эффективности лечения
воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с
кислотозависимой патологией желудочно-кишечного тракта»**

14.01.14 – Стоматология (медицинские науки)
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

Научные руководители:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Янушевич Олег Олегович
Маев Игорь Вениаминович

Официальные оппоненты:

Орехова Людмила Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра стоматологии терапевтической и пародонтологии, заведующая кафедрой

Блашкова Светлана Львовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии, заведующая кафедрой

Осадчук Михаил Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра поликлинической терапии лечебного факультета, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

Защита состоится «___» _____ 2019 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.03 при ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России по адресу: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4. Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская д. 20, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 201__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Гюева Юлия Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Широкая распространенность заболеваний пародонта, резистентность к проводимому лечению приводят к значительному ухудшению качества жизни пациентов, снижению работоспособности, увеличению стоимости лечения. Одной из ведущих причин данной неблагоприятной ситуации является полиэтиологичность болезней пародонта. В свою очередь, в значительном числе случаев ее причина — коморбидность с соматической патологией, прежде всего с заболеваниями органов пищеварения (Г.И. Лукина, Э.А. Базикян, 2010; Л.Ю. Орехова, В.Г. Атрушкевич, Д.В. Михальченко, И.А. Горбачева, Н.В. Лапина, 2017; О.О. Янушевич, Л.А. Дмитриева, 2018). Таким образом, изменения в ротовой полости могут служить ранним маркером заболеваний органов пищеварения (Г.В. Банченко, Ю.М. Максимовский, В.М. Гринин, 2000).

Достоверно известно, что заболевания желудочно-кишечного тракта могут быть важным пусковым моментом, обуславливающим патологические изменения в полости рта (Н.С. Робакидзе, 2000; А.М. Ковалевский, А.К. Иорданишвили, В.Ю. Кравцов, Ю.А. Грухи, Я.Я. Мазурова, 2012; Т.Д. Джамалдинова, 2012). Существует тесная прямая корреляционная связь тяжести заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки с выраженностью хронического катарального гингивита, включая резистентность к стандартным методам лечения, рецидивирующему и осложненному течению (Э.В. Сурмаев, 2004; I. Adler, A. Muiño, S. Aguas, L. Harada, M. Diaz, A. Lence, M. Labbrozzi, J.M. Muiño, B. Elsner, A. Avagnina, V. Denninghoff, 2014; С.Э. Варванина, 2016). Ряд клинических исследований посвящен изучению вопросов этиологии и патогенеза пародонтита у лиц с хроническим гастродуоденитом (Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, Н.А. Хариш, 2009; Н.В. Булкина, О.В. Еремин, И.В. Козлова, Ю.Л. Осипова, 2012). Изменения в полости рта зависят от секреторной и кислотообразующей функций желудка.

Следует отметить, что наиболее характерными проявлениями изменений на слизистой оболочке рта у пациентов с хроническим гастроэзофагитом являются отечность, петехии, усиление сосудистого рисунка слизистой оболочки рта, гиперемия и отечность языка (69-84%), гипертрофия грибовидных и листовидных сосочков (44-64%), ксеростомия (Г.В. Банченко, Ю.М. Максимовский, В.М. Гринин, 2000). В последние годы все больше клинических исследований подтверждают взаимосвязь между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и патологией, возникающей в полости рта. Итоги исследований указывают на повышенную частоту поражения твердых тканей зуба, слизистой оболочки рта, языка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Г.Л. Юренив, 2007; И.В. Маев, Э.А. Базилян, Г.И. Лукина, Г.Л. Юренив, Е.В. Мухина, 2008).

Достоверно известно, что современные представления о патогенезе хронического генерализованного пародонтита определяют его как нарушение баланса между бактериальной инвазией и резистентностью ротовой полости, что рассматривается в качестве основного фактора, определяющего клинические проявления поражений тканей пародонта (В.Н. Царев, 2013; Л.М. Цепов, Н.А. Голева, 2009; S.J. Byrne, S.G. Dashper, I.B. Darby, G.G. Adams, B. Hoffmann, E.C. Reynolds, 2009; K. Bao, A. Papadimitropoulos, B. Akgul, G.N. Belibasakis, N. Bostanci, 2015). Однако механизм возникновения и прогрессирования заболеваний пародонта в настоящее время изучен не полностью и часто служит предметом экспериментальных научных исследований и дискуссий. В настоящее время широко распространены эффективные методы молекулярного анализа – метагеномное секвенирование, гибридизация на микрочипах высокой плотности и ПЦР-диагностика в реальном времени. Именно они позволяют в самые короткие сроки получать большие объемы данных о количественной представленности пародонтопатогенов в полости рта, которые, в свою очередь, используются для статистической обработки. Таким образом, изучение роли микробного фактора в развитии воспалительных заболеваний пародонта с помощью

молекулярно-генетических методов является одной из насущных задач современной медицины.

Учитывая важную роль микроорганизмов в возникновении и развитии заболеваний пародонта, одним из важнейших компонентов терапии при данной патологии является применение антимикробных препаратов (В. Н. Царев, Р. В. Ушаков, 2004). Вопрос выбора оптимальных терапевтических схем для лечения сочетанной патологии в наши дни до конца не решен. Ситуация осложняется тем, что матрица микробной бляшки формирует экологическое убежище, защищающее бактериальные клетки от действия антибиотиков, что приводит к необходимости увеличения концентрации препарата в 1500 раз (S.S. Martande, A.R. Pradeep, S.P. Singh, M. Kumari, S.B. Naik, D.K. Suke, et al. 2016). Кроме того, доказано, что некоторые микроорганизмы, в том числе пародонтопатогены, локализуются в мягких тканях (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Helicobacter pylori* (HP)), что исключает их элиминацию путем механического воздействия или антисептической обработки. В последующем именно они служат причиной быстрой реколонизации поверхности зуба и слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, соответственно (L. Abusleme, A.K. Dupuy, N. Dutzan, N. Silva, J.A. Burtleson, L.D. Strausbaugh, J. Gamonal, P. Diaz, 2013; A.T. Abadi, A.M. Mobarez, O. Teymournejad, M. Karbalaei, 2014; А.В. Шибаева, А.Б. Шевелев, О.А. Зорина, О.А. Борискина, Е.С. Шубина, О.В. Осипенкова, Д.В. Ребриков, 2014).

Подводя итоги вышеизложенному, следует предположить, что для эффективного лечения указанных пациентов необходимо комплексно назначать препараты, которые обладают явным противомикробным эффектом в отношении патогенных бактерий, населяющих слизистую оболочку гастродуоденальной зоны (ГДЗ) и препятствующих возникновению поражений ротовой полости. Однако до сих пор не разработан наиболее эффективный комплекс профилактических и терапевтических мероприятий, оказывающий выраженный saniрующий эффект на слизистую оболочку рта

и желудочно-кишечного тракта у пациентов с сочетанной кислотозависимой патологией гастродуоденальной зоны и пародонта, не изучен механизм влияния различных схем кислотосупрессивной терапии на состояние полости рта.

Цель исследования

Изучение сочетанной патологии пародонта, слизистой оболочки рта и кислотозависимой патологии гастродуоденальной зоны, разработка алгоритма лечебно-диагностических мероприятий для данной группы пациентов с учетом анализа результативности различных схем терапии.

Задачи исследования

1. Изучить состояние тканей пародонта у пациентов с кислотозависимой патологией гастродуоденальной зоны.
2. Исследовать микрофлору пародонтального кармана при обострении хронического пародонтита у пациентов с сочетанной патологией пародонта и кислотозависимой патологией желудочно-кишечного тракта.
3. Оценить клинико-эндоскопические особенности эрозивно-язвенных поражений эзофагогастродуоденальной зоны и влияние изучаемых схем лечения на течение кислотозависимых заболеваний и состояние пародонта.
4. Апробировать на практике тест-системы на основе ПЦР в реальном времени для выявления пародонтопатогенов *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*, ДНК человека и кандидатных пародонтопротекторов *V. parvula* и *S. sanguinis* у пациентов с функциональной диспепсией.
5. Исследовать влияние функциональной диспепсии на состав микрофлоры зубодесневой борозды и пародонтального кармана у пациентов с различной степенью сохранности пародонта.
6. Исследовать влияние гендерного фактора на связь между функциональной диспепсией и составом микробиоты пародонта.

7. Сопоставить состояние слизистой оболочки рта и тканей пародонта пациентов до лечения и после комплексной санации с использованием различных схем терапии.
8. Создать лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и кислотозависимой патологией желудочно-кишечного тракта.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное исследование состояния тканей пародонта, характера изменений на слизистой оболочке рта у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями гастродуоденальной зоны с учетом анализа результативности различных антибактериальных и антисекреторных препаратов.

Впервые оценен клинико-эндоскопический статус больных с кислотозависимой патологией желудочно-кишечного тракта у пациентов с сочетанной патологией пародонта.

Впервые апробированы на практике оригинальные диагностические ПЦР-системы для количественного анализа в реальном времени кандидатных пародонтопротекторов *V. parvula* и *S. sanguinis* на группе пациентов с функциональной диспепсией с различной степенью сохранности пародонта. Показано, что увеличенная численность этих бактерий проявляет положительную статистическую ассоциацию с отсутствием поражения пародонта и отрицательную – с увеличением количества пародонтопатогенов *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* и *T. denticola* в микробном консорциуме пародонта пациентов с функциональной диспепсией.

Впервые показано существование статистически значимых гендерных различий в представленности пародонтопатогенов и бактерий, потенциально обладающих протективными свойствами в отношении пародонта, в содержимом зубодесневой борозды здоровых людей и содержимом пародонтальных карманов пациентов с воспалительной патологией пародонта и функциональной диспепсией.

Для комплексного обследования и лечения пациентов с патологией пародонта и кислотозависимыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта впервые предложен новый эффективный комплекс диагностики, сочетающий общеклинические и стоматологические методы.

По результатам научной работы получено три патента Российской Федерации.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Подтверждено, что у пациентов с сочетанной патологией степень тяжести пародонтита коррелирует со степенью тяжести кислотозависимых заболеваний ЖКТ.

Показано, что для эффективного лечения воспалительных заболеваний пародонта, связанных с кислотозависимой патологией гастродуоденальной зоны, необходима комплексная оценка состояния тканей пародонта и полости рта.

Предложен оптимальный комплекс общеклинической и стоматологической диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний пародонта и полости рта у больных кислотозависимыми заболеваниями гастродуоденальной зоны.

Показано, что эрадикация хеликобактериоза у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и КЗЗ, ассоциированными с *H. pylori*, является неотъемлемым компонентом комплексной санации.

Доказано, что проведение антирефлюксной терапии ИПП в комплексе с прокинетиками, одновременно с местной обработкой полости рта, не только обуславливает более раннее купирование основных клинических и эрозивных проявлений ГЭРБ, но и ускоряет заживление патологических элементов на красной кайме губ и слизистой оболочке рта пациентов.

Анализ показателя порогового уровня обсемененности пародонтальных карманов патогенами с помощью набора «Дентофлор», предложенный в рамках данного исследования, а также ПЦР-диагностика доли кандидатных протекторов в микробном консорциуме пародонта у пациентов с

функциональной диспепсией в перспективе позволят разработать алгоритм оценки эффективности пародонтологической санации.

Полученные результаты исследования ориентируют врачей-стоматологов и интернистов на необходимость использования комплексного подхода в диагностике и лечении сочетанных кислотозависимых поражений полости рта и ЖКТ по показателям эффективности стоматологической санации, эрадикации патогенных бактерий, кислотосупрессорной терапии, динамики регенерации эрозивно-язвенных поражений ГДЗ и коррекции функциональных нарушений желудка.

Методология и методы исследования

В научной работе были проанализированы данные диагностики и лечения 534 больных с кислотозависимыми заболеваниями ГДЗ, сочетанными с воспалительной патологией пародонта (211 пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны; 90 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью; 233 пациента с функциональной диспепсией (ФД)). Пациенты находились на стационарном и поликлиническом лечении (Главный клинический госпиталь МВД, Медико-санитарная часть №33, Клинический центр «Челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии» (в настоящее время – Клинический центр челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии Клиники МГМСУ им. А.И. Евдокимова).

Сразу после поступления больных в стационар и выявления эрозивно-язвенных поражений ГДЗ на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования, включая лабораторные и инструментальные методы исследования (биохимический и клинический анализ крови, общие анализы мочи и кала, электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, диагностика инфекции *H. pylori* в гастродуоденальной зоне), больным проводилась комплексная оценка

стоматологического статуса, включая пародонтологическое обследование, ПЦР-диагностику микрофлоры полости рта. Аналогичные методы использовались для оценки эффективности эрадикационных схем лечения в контрольные сроки.

Пациентам с ГЭРБ диагноз заболевания был поставлен по результатам комплексного клинического обследования, учитывая жалобы пациентов, данные анамнеза жизни и заболевания, результаты [суточного рН-мониторирования](#) в пищеводе, эндоскопического исследования. Комплексное обследование пациентов, включая стоматологическое, проводили в первые трое суток с момента поступления в стационар или обращения пациента за консультацией при амбулаторном лечении и после четырехнедельного курса терапии ГЭРБ.

Диагноз ФД устанавливался на основании клинических методов исследования, с учетом жалоб пациентов, анамнеза жизни, данных физикального обследования пациентов, а также лабораторных и инструментальных методов (общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, ЭКГ, УЗИ брюшной полости, ЭГДС, [суточного мониторинга внутрижелудочного рН](#), рентгенологического исследования желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки). С целью верификации наличия инфекции *H. pylori* использовались гистологическое исследование, быстрый уреазный тест гастробиоптата, быстрый уреазный дыхательный тест. Контроль эрадикации хеликобактериоза проводился через 4 недели после проведенного лечения. Динамика купирования болевого синдрома и диспепсических жалоб оценивалась на 3, 5, 7-е сутки и через 4 недели после окончания терапии. Все пациенты до лечения проходили комплексное стоматологическое обследование с учетом пародонтологического статуса. Каждый последующий визит пациента к стоматологу сопровождался обследованием и подробными рекомендациями по уходу за полостью рта. Для эрадикации микробиома пародонта пациентов с функциональной диспепсией мы использовали количественный анализ на основании методики

ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени, который позволяет в ходе лечения получать информацию о степени эффективности проводимого лечения, предсказывать периоды ремиссии и обострения заболеваний, выбирать адекватные меры для эффективного лечения пациента с минимальным риском для его здоровья, связанным с недостаточно эффективной терапией (А.Н. Екимов, Г.А. Шипулин, Е.Г. Бочкарев, Д.В. Рюмин, 2001; В.Н. Царев, 2013; О.О. Янушевич, Л.А. Дмитриева, 2018). Исследование проводилось совместно с А.В. Шibaевой (ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН) и д.б.н. А.Б. Шевелевым (ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН) на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Генетический полиморфизм» при Институте общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН (патенты Российской Федерации на изобретение № RU 2607046 С2; № RU 2619172 С1; № RU 2621858 С2).

На основании анализа результатов глубокого секвенирования группой исследователей (О.А. Зорина, Н.Б. Петрухина, А.А. Басова, А.В. Шibaева, Е.В. Трубникова, А.Б. Шевелев, 2014) были идентифицированы виды бактерий, преобладающие на пародонте лиц без поражения пародонта: *V. parvula* и *S. sanguinis* (А.В. Шibaева, А.Б. Шевелев, О.А. Зорина, О.А. Борискина, Е.С. Шубина, О.В. Осипенкова, Д.В. Ребриков, 2014). Далее эти бактерии рассматривались нами в качестве кандидатных пародонтопротекторов. Для их идентификации использовались описанные нами оригинальные тест-системы на основе ПЦР в режиме реального времени (А.В. Шibaева, Р.А. Айвазова, Д.В. Ребриков, Е.В. Трубникова, Ю.К. Кудыкина, А.В. Белякова, Р.С. Зарипова, А.Б. Шевелев, 2016). У каждого пациента отбирали по четыре образца содержимого пародонтальных карманов в случае пародонтита и зубодесневой борозды – в случае нормы для исследования на предмет представленности пародонтопатогенных бактерий *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*,

определения общей бактериальной массы и ДНК человека с помощью набора «Дентофлор», а также ДНК кандидатных пародонтопротекторов *V. parvula* и *S. sanguinis*. Входящая в набор тест-система для определения ДНК человека обозначалась аббревиатурой «КВМ», используемой производителем набора – «контроль взятия материала». ПЦР проводили с помощью детектирующего амплификатора «ДТ–96» (НПО «ДНК–Технология», Россия), а регистрацию результатов реакции – с помощью специального программного обеспечения к этому прибору. Результаты ПЦР в реальном времени регистрировали в графическом виде по кривой флуоресцентного сигнала, пересекающей линию порога базовой флуоресценции с определением значения порогового цикла (Ct), при котором это пересечение происходило. Для определения соотношения пародонтопатогенов в образцах Ct каждого маркера нормировали относительно общей бактериальной массы, представленной в образце (детекция по консервативному участку гена 16S рДНК). Таким образом, обсемененность пародонта конкретным патогеном принимали равной его доле в микробиоценозе, выраженной в процентах. Нормированные значения, соответствующие уровню представленности каждого микроорганизма или транскрипта, рассчитывали с помощью метода ΔCt . С целью нормировки сигнала (учета разброса в количестве взятого биоматериала и эффективности экстракции ДНК) для каждого образца определяли величину относительного Ct. Для этого из величины абсолютного Ct для специфического набора праймеров и зонда, усредненного по двум образцам одной серии, вычитали усредненную величину Ct общей бактериальной массы (или геномной ДНК человека при исследовании транскриптов) для тех же двух образцов серии. Статистической обработке подвергали данные, выраженные в форме относительного Ct.

Для решения задач, поставленных в диссертационной работе, использовались следующие программы статистической обработки: Microsoft Excel-2000, пакеты программ SPSS 13.0, WinPepi 4.5, Excel V14.0, Word V

14.0 «Windows 7» Microsoft, пакет Statistica 8,0 для Windows, BIOSTAT и STATISTICA 6.0.

Научные положения, выносимые на защиту

1. Воспалительная патология пародонта изменяет течение кислотозависимых заболеваний ГДЗ, утяжеляет клинические и эндоскопические проявления эзофагита и гастродуоденита.

2. Необходимым компонентом лечения патологии пародонта у пациентов с КЗЗ, ассоциированными с хеликобактериозом, является эрадикационная терапия с включением гастропротектора висмута трикалия дицитрата, приводящая к более раннему купированию основных клинических проявлений и полноценному противорецидивному эффекту в отношении эрозивно-язвенных поражений ГДЗ.

3. К внепищеводным проявлениям ГЭРБ со стороны полости рта относятся нарушения целостности красной каймы губ, слизистой оболочки рта, сосочкового аппарата языка, прогрессирующие в соответствии со степенью тяжести ГЭРБ.

4. Включение в схему комплексной терапии ГЭРБ ингибиторов протонной помпы и прокинетиков оказывает положительное saniрующее действие на состояние полости рта и слизистой оболочки пищевода.

5. В микробном консорциуме пародонта выделяются бактерии *V. parvula* и *S. sanguinis*, повышенное содержание которых ассоциировано с отсутствием воспалительной патологии пародонта у пациентов с функциональной диспепсией и коррелирует с уменьшением количества пародонтопатогенов *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* и *T. denticola*.

6. Пол и возраст оказывают непосредственное влияние на состав микробиома пародонта пациентов с функциональной диспепсией.

7. Применение фотодинамической терапии в комплексе со стандартной методикой является альтернативой лечения хронического пародонтита у пациентов с ФД.

Связь темы диссертации с планом научных исследований МГМСУ

Диссертационное исследование выполнено по проблеме 30.03 — «Вопросы этиологии, патогенеза, профилактики и лечения болезней пародонта и слизистой оболочки полости рта» и 25.01 — «Гастроэнтерология» и входит в план НИР МГМСУ (№ государственной регистрации 01201252718).

Личный вклад автора

Автором лично проведено комплексное обследование и лечение 534 пациентов, участвовавших в исследовании. Диссертантом проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов научной работы, разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и кислотозависимой патологией желудочно-кишечного тракта.

Лично автором проводилась подготовка публикаций и научных работ по теме диссертации, документов для получения патентов РФ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом клинико-лабораторных исследований с применением современных средств обработки полученных данных и оборудования.

Материалы диссертационной работы были представлены на Всероссийской юбилейной научно-практической конференции, посвященной 110-летию со дня рождения Е.Е. Платонова и 85-летию со дня рождения Т.И. Лемецкой (Москва, 2011), на 25-м Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2013), на 10-й Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии» (Москва, 2013), на Форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза,

ятрогенные влияния» (Москва, 2015); на тематическом секционном заседании XXXVII Итоговой научной конференции ОМУ, (Москва, 2015).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном совещании кафедры пародонтологии, кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова 19 апреля 2018 года.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации, представляемой к защите, опубликована 31 печатная работа, в том числе 21 работа в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ, 2 публикации в международных изданиях, получено три патента Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику отделений пародонтологии №2 и профилактики стоматологических заболеваний Клинического центра стоматологии Клиники МГМСУ им. А.И. Евдокимова и гастроэнтерологического отделения ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России», а также в педагогический процесс на кафедрах пародонтологии и пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 274 страницах текста компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, характеристик материалов и методов исследования, глав с результатами собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 141 отечественный и 145 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 52 таблицами и 21 рисунком.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В соответствии с критериями включения и невключения в когорту обследованных больных было включено 534 пациента, страдающих кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗ), коморбидными с воспалительной патологией пародонта (211 пациентов с эрозивно-язвенными поражениями ГДЗ; 90 пациентов с диагнозом ГЭРБ; 233 пациента с функциональной диспепсией). Пациенты находились на стационарном и поликлиническом лечении.

Постановка диагноза осуществлялась на основе жалоб пациентов, анамнеза заболевания, данных объективного обследования больных.

H. pylori-ассоциированная патология ГДЗ была выявлена у 5,2% больных с ЯБЖ; у 58,8% больных с ЯБ ДПК; у 36% больных с эрозивным поражением желудка из 211 пациентов с эрозивно-язвенными поражениями ГДЗ. У 41,5% больных с диспепсическим синдромом была обнаружена вторичная диспепсия, ассоциированная с *H. pylori*.

Обследованные пациенты с эрозивно-язвенными поражениями ГДЗ были разделены на четыре группы, в зависимости от назначенной терапии с учетом последних рекомендаций Маастрихт-V. Первую группу составили 32 пациента, получавшие классическую тройную терапию: омепразол 20 мг — 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг — 2 раза в день, кларитромицин 500 мг — 2 раза в день в течение 7 дней. Вторая группа в составе 42 человек получала четырехкомпонентную терапию на основе висмута трикалия дицитрата: эзомепразол 20 мг — 2 раза в день, кларитромицин 500 мг — 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг — 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг — 2 раза в день в течение 10 дней. В состав третьей группы вошли 33 пациента, получавшие последовательную терапию: с 1-го по 10-й день омепразол 20 мг — 2 раза в день, с 1-го по 5-й день терапии к омепразолу добавлялся амоксициллин 1000 мг — 2 раза в день, с 6-го по 10-й день амоксициллин заменялся двумя антибиотиками: кларитромицином 500 мг и тинидазолом

500 мг 2 раза в день). Четвертая группа в количестве 44 человек получала модифицированную последовательную терапию с включением висмута трикалия дицитрата (к стандартным компонентам последовательного режима добавлялся висмута трикалия дицитрат в дозе 240 мг 2 раза в день на весь период терапии). Наличие инфекции *H. pylori* подтверждалось с помощью быстрого уреазного теста и УДТ. Контроль эрадикации проводился через 60 суток наблюдения методом УДТ. При возникновении симптомов антибиотикоассоциированной диареи (ААД) пациентам назначался препарат *Saccharomyces boulardii* по 1 капсуле 2 раза в день. Пациентам с ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori* и хеликобактерной контаминацией полости рта, назначалась классическая тройная эрадикационная терапия первой линии на основе рабепразола (20 мг 2 раза в день) продолжительностью 7 и 14 суток (по 30 человек в каждой группе). Контроль эффективности эрадикационной терапии проводился через 6 недель после ее окончания с использованием ¹³C-уреазного дыхательного теста, ПЦР-диагностики биоптатов антрального отдела и тела желудка и через 6 месяцев. При развитии побочных эффектов антибиотикотерапии в схему лечения вводился прием энтеросорбента — смектит диоктаэдрический по требованию через 1,5-2 часа после приема препаратов.

Медикаментозная антисекреторная терапия ГЭРБ проводилась в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации. В качестве базисной терапии больным назначался ингибитор протонной помпы рабепразол в виде таблеток в дозе 20 мг 2 раза в сутки и итоприда гидрохлорид 50 мг 3 раза в сутки до еды в течение 4-х недель. При необходимости прием препарата пролонгировали до 12 недель. Контрольное обследование пациентов, включая стоматологическое, проводили после четырехнедельного курса терапии ГЭРБ.

Пациентам с ФД назначалась базисная терапия прокинетики (домперидон в дозе 10 мг 3 раза в день) и при наличии выраженного болевого

синдрома – ингибиторы протонной помпы (ИПП) (68 пациентов). 32 человека получали ИПП – омепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки; 36 человек – рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Длительность терапии – 3 недели. Пациентам с ФД, у которых выявлялась инфекция *H. pylori* (52 человека), назначалась эрадикационная терапия (амокксициллин – 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин – 500 мг 2 раза в день 7 дней + ИПП). Контроль эффективности эрадикационной терапии осуществлялся по истечении четырех недель после завершения терапии методом быстрого дыхательного уреазного теста (БДУТ), быстрого уреазного теста с гастробиоптатом (ББУТ), гистологическим методом. Динамика купирования болевого синдрома и диспептических жалоб оценивалась на 3-е, 5-е, 7-е сутки и через 4 недели после лечения.

Особое внимание уделялось гигиеническому состоянию полости рта пациентов с эрозивно-язвенными поражениями ДПК, ассоциированными с *H. pylori*. В качестве местных антисептиков и антимикробных препаратов больные применяли хлоргексидинсодержащие средства «Elgydium», «Eludril», «Parodium», а с восьмого дня – зубную пасту «Мексидол», обладающую антиоксидантными и мембранопротективными свойствами. По истечении шести суток проводимой эрадикации пациентам удаляли зубные отложения при помощи ультразвукового стоматологического оборудования, процедура дополнялась ручной обработкой зубов скейлерами и кюретами различных модификаций. В процессе лечения проводился постоянный контроль уровня гигиены полости рта. Через две недели от начала эрадикационной терапии пациентов приглашали на контрольный осмотр для регистрации показателей стоматологических индексов и пародонтологического статуса. При необходимости проводили кюретаж пародонтальных карманов. После выписки из стационара пациентов приглашали на повторный осмотр с оценкой гигиенического статуса, а также проводили комплексное стоматологическое лечение, включающее

терапевтическое, хирургическое и ортопедическое по показаниям. Об эффективности стоматологической санации судили по общепринятым пародонтологическим показателям (О.О. Янушевич, Л.А. Дмитриева, 2018) и степени контаминации содержимого пародонтальных карманов через шесть недель после проведенной эрадикации.

Стоматологическую санацию патологических изменений красной каймы губ, языка и слизистой оболочки рта проводили в момент обострения ГЭРБ одновременно с антирефлюксной терапией. При выявлении сухости губ, трещин проводилась местная медикаментозная обработка красной каймы губ по схеме: аппликация 0,1% раствора трипсина для размягчения чешуек в течение 5 минут, аппликация сложной мази (Е.А. Рыбалкина, 2001) в течение 20 минут (витамин А, витамин Е, витамин В, инсулин, мазь «Целестодерм», мазь «Солкосерил») трижды в сутки в течение 7-10 дней. При обнаружении признаков ХРАС проводили местное обезболивание афт 10% раствором лидокаина гидрохлорида, антисептическую обработку слизистой оболочки рта раствором хлоргексидина биглюконата-0,05%, аппликации метилурациловой мази-5% для эпителизации очагов поражения. Выявленные очаги десквамации на слизистой оболочке языка обрабатывались раствором хлоргексидина биглюконата-0,05% в виде ротовых ванночек, затем проводились аппликации масляного раствора ретинола ацетата-3,44% три раза в день в течение 7 дней. Лечение некариозных поражений твердых тканей зубов и консервативное лечение патологии пародонта в полном объеме проводили после верификации при помощи ЭГДС динамики симптомов основного заболевания через четыре недели после назначения антирефлюксной терапии. Местно пациентам назначались ротовые ванночки раствора хлоргексидина биглюконата-0,05% с целью исключения воздействия на ткани полости рта кислотного рефлюктанта в период обострения ГЭРБ. В качестве зубной пасты пациентам предлагали использовать «Эльгидиум», содержащую хлоргексидин и кальций, который повышает рН слюны,

нейтрализует кислую среду и усиливает антибактериальное действие хлоргексидина.

Пародонтологическое лечение пациентов с функциональной диспепсией было направлено на купирование воспаления в тканях пародонта, предупреждение прогрессирования резорбции костной ткани, профилактику возможных осложнений. В исследование были включены 44 пациента с длительным диспепсическим статусом, со средней степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита, разделенные на две группы в зависимости от вида лечения. В первую группу вошли 22 пациента, которым проводили стандартную консервативную терапию в комплексе с фотодинамической терапией (3 сеанса ФДТ с интервалом 1-2 дня, повторное проведение манипуляций через 1,5 месяца, 3 месяца, 6 месяцев). Во вторую группу вошли 22 пациента, которым проводили стандартную консервативную терапию в качестве монотерапии (удаление зубных отложений и сглаживание поверхностей корней зубов при помощи ультразвукового стоматологического оборудования и ручных инструментов). Исключали применение средств антисептической обработки дополнительно на этапах основного и поддерживающего лечения. Большое внимание уделяли мотивации пациентов, контролю и коррекции индивидуальной гигиены полости рта.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По результатам нашего исследования, самой многочисленной группой (233 человека) оказалась группа пациентов с функциональной диспепсией, что может быть связано с широкой распространенностью данного заболевания (В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, 2011), а также, в ряде случаев, отсутствием необходимости в госпитализации, что позволяет пациентам данной группы беспрепятственно обращаться за стоматологической помощью к врачу-стоматологу.

В группу пациентов с ФД, согласившихся пройти комплексное гастроэнтерологическое обследование и лечение (118 человек), вошли пациенты с синдромом эпигастральной боли (СЭБ – 30,5%), постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС – 37,3%) и смешанной формой заболевания (32,2%). В результате обследования мы отметили, что у пациентов с ФД среди диспепсических симптомов наиболее часто встречались жалобы на вздутие верхней половины живота после еды (23,7%), тошноту (20,3%), отрыжку (20,3%), чувство распирания (15,3%) и тяжести в эпигастрии (18,6%). Среди пациентов с болевым абдоминальным синдромом преобладали умеренно выраженные боли (27,1%). Необходимо отметить, что наличие болевого синдрома при функциональной диспепсии коррелировало с повышенным кислотообразованием в желудке, а нормацидные и гипоацидные состояния у больных часто сопровождалось болевым синдромом средней и слабой интенсивности. Хеликобактерное поражение гастродуоденальной зоны было диагностировано у 52 пациентов (44,1%). Инфицированность *H. pylori* преобладала в группе пациентов с СЭБ (55,6%). Среди пациентов с ПДС инфицированность *H. pylori* обнаруживалась у 18 человек (40,9%), со смешанной формой – у 14 пациентов (36,8%). Среди пациентов, составляющих группу с болевым синдромом (70 человек), *H. pylori*-инфицированных пациентов с сильно выраженным болевым синдромом было в два раза больше, чем *H. pylori*-негативных (17,1% и 8,6% соответственно). Через месяц после окончания лечения болевого синдрома среди всех обследованных больных отмечено не было, а диспепсические явления в виде тошноты, чувства распирания в эпигастрии сохранялись лишь у 5,8% пациентов, инфицированных *H. pylori*. Следует предположить, что у 58,5% больных (69 человек) из 118 обследованных пациентов имела место собственно функциональная диспепсия, а у 41,5% больных (49 человек) – вторичная диспепсия,

ассоциированная с *H. pylori*, что согласуется с данными Киотского консенсуса (2014 г.).

Через месяц после окончания эрадикационной терапии из 52 *H. pylori*-позитивных пациентов на контрольный осмотр пришли 49 человек (26 пациентов, принимавших омепразол, и 23 пациента, принимавших рабепразол). Обе использованные схемы терапии функциональной диспепсии продемонстрировали высокую клиническую и эрадикационную эффективность в отношении инфекции *H. pylori*, однако лучшие результаты были достигнуты при включении рабепразола в схему лечения (таблица 1).

Таблица 1 – Диагностика хеликобактериоза у пациентов с ФД после эрадикационной терапии

Диагностика НР	Омепразол (n=26)	Рабепразол (n=23)
гистология	n=4 (15,4%)	0
ББУТ	n=3 (11,5%)	0
БДУТ	n=4 (15,4%)	n=1 (4,3%)

При стоматологическом обследовании пациентов с различными формами функциональной диспепсии было выявлено, что состояние слизистой оболочки рта у этой группы больных соответствует норме, а состояние тканей пародонта не отличается от пациентов с воспалительной патологией пародонта без функциональной диспепсии.

Для анализа эффективности лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести с использованием комбинации стандартной методики в комплексе с фотодинамической терапией использовали временные интервалы – 1,5 месяца, 3 месяца и 6 месяцев. Через 1,5 месяца после лечения все пациенты отмечали отсутствие неприятного запаха изо рта, болевых ощущений при чистке зубов, приеме пищи, значительное уменьшение кровоточивости десны при использовании индивидуальных средств гигиены. Через 3 и 6 месяцев жалобы пациентов на запах из полости рта и дискомфорт со стороны десны не регистрировались. Десна имела бледно-розовый цвет, была умеренно увлажнена, без признаков воспаления. При оценке результатов лечения отмечалась позитивная

динамика в виде снижения значений индекса Грин-Вермилиона, пародонтального индекса PI (Russel, 1956) (таблица 2), индекса кровоточивости ВОР (таблица 3), глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов, что свидетельствует об эффективности сочетания стандартной и фотодинамической терапии в лечении пациентов с хроническим пародонтитом средней степени тяжести и функциональной диспепсией.

Таблица 2 – Динамика показателя PI в ходе лечения у пациентов с ХГП СС в группе ФДТ по сравнению с контрольной группой

PI (баллы)	Стандартный метод+ФДТ	Стандартный метод	Достоверность
До лечения	4,54 ±0,03	4,6±0,04	p >0,05
6 месяцев	3,86±0,05	4,03±0,06	p <0,05

Таблица 3 – Динамика показателя ВОР в ходе лечения у пациентов с ХГП СС в группе ФДТ по сравнению с контрольной группой

ВОР, %	Стандартный метод+ФДТ	Стандартный метод	Достоверность
До лечения	66,5±1,1	66,0±1,0	p >0,05
1,5 месяца	7,76±0,1	9,98±0,1	p <0,05
3 месяца	12,41±0,2	15,51±0,25	p <0,05
6 месяцев	18,55±0,43	19,49±0,48	p >0,05

Таким образом, комбинация стандартной и фотодинамической терапии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести и функциональной диспепсией способствует повышению эффективности терапии, а значит, и пролонгированию сроков ремиссии, что подтверждается уменьшением значений клинических показателей и стоматологических индексов.

В числе задач нашей работы, направленной на расширение возможностей диагностики и пародонтологической практики, были анализ количественной представленности пародонтопатогенов *A. actinomycetem-comitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*, ДНК человека и предложенных кандидатных пародонтопротекторов *V. Parvula* и *S. Sanguinis* у пациентов с диспепсическим синдромом и исследование влияния функциональной диспепсии на состав микрофлоры зубодесневой борозды и пародонтального кармана у пациентов с различной степенью сохранности пародонта. В исследовании приняли участие 155 пациентов в

возрасте от 17 до 70 лет. Группа контроля (группа 1) была сформирована из пациентов без поражения пародонта и без патологии ЖКТ, в нее вошли 40 человек, средний возраст которых составил 28,7 лет. В группу 2 вошли 40 пациентов без патологии пародонта с диагнозом «функциональная диспепсия» (средний возраст 26,5 лет). Третью группу составили 40 пациентов с пародонтитом, но без поражения ЖКТ (средний возраст пациентов 43,7 лет). Четвертая группа объединила пациентов с сочетанной патологией пародонта и функциональной диспепсией. В ее состав было отобрано 35 пациентов, средний возраст которых составил 41,4 года. Соотношение в выборке мужчин и женщин составило соответственно 62 и 93 человека. Внутри выборки женщин соотношения распределялись следующим образом: женщины из первой группы – 24 пациента, женщины из второй группы – 28 пациентов, женщины из третьей группы – 21 пациент, женщины из четвертой группы – 20 пациентов; в группе мужчин первая группа составила 16 человек, вторая группа – 12 человек, третья группа – 19 человек, четвертая группа – 15 человек. Несмотря на то что возраст самых молодых и самых старших пациентов примерно совпадал, необходимо отметить, что средний возраст в группах 3 и 4 более чем на 10 лет превышал средний возраст в группах 1 и 2. Мы предполагаем, что это может быть обусловлено особенностями течения каждого из анализируемых заболеваний. Несмотря на то что средний возраст пациентов с хроническим пародонтитом снижается с каждым годом, эта патология чаще связана с возрастными изменениями пародонта и в большей степени характерна для пациентов старше 35 лет, в то время как симптомы функциональной диспепсии могут проявляться у пациентов в более раннем возрасте, что, вероятно, и повлияло на такую разницу в среднем возрасте пациентов групп сравнения.

Для того чтобы получить представление о среднем уровне обсемененности пародонта пародонтопатогенами и кандидатными пародонтопротекторами, был произведен расчет средних значений ΔSt

биологического материала пародонта в каждой из анализируемых групп сравнения. Обсемененность пародонта пародонтопатогенами в значениях выше порогового уровня наблюдалась в группах 3 и 4, пациенты обеих групп страдали от патологии пародонта. Сравнение среднего значения ΔCt биологического материала пациентов контрольной группы (1) и исследуемых групп (2, 3, 4) позволило установить, что у пациентов с диагнозом «пародонтит» наблюдалось достоверное отличие от контрольной группы по всем исследуемым бактериям (таблицы 4, 5). Наибольшие отличия среднего значения обсемененности были отмечены для пародонтопатогенов *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia* и кандидатных пародонтопротекторов *S. sanguinis*, *V. parvula*: все они соответствовали 3-му порогу достоверности по критерию Фишера. Сравнение значений КВМ в контрольной группе и группе 2 не выявило достоверных различий. По количеству обнаруженной на пародонте ДНК человека зафиксированы достоверные различия, при сравнении контрольной группы с группой 3, и особенно — с группой 4. При сравнении контрольной группы и группы 2 (пациенты с диагнозом «функциональная диспепсия») достоверные отличия получены только для пародонтопатогенов *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и кандидатного пародонтопротектора *S. sanguinis*.

Таблица 4 – Медианные значения показателей обсемененности биологического материала семью исследуемыми видами бактерий и КВМ(ΔCt) в контрольной группе и исследуемых группах

Вид бактерии	медиана ΔCt			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	30,00	13,65	17,80	15,30
<i>P. gingivalis</i>	30,00	15,05	4,55	5,10
<i>P. intermedia</i>	30,00	30,00	13,90	12,60
<i>T. forsythia</i>	24,10	18,60	5,80	5,90
<i>T. denticola</i>	30,00	30,00	8,55	8,40
<i>V. parvula</i>	9,95	10,45	15,05	12,80
<i>S. sanguinis</i>	8,25	12,35	17,55	18,30
КВМ	11,60	14,10	11,90	4,20

Примечание: Серым выделены значения ΔCt менее 15.

Таблица 5 – Значения параметра достоверности различий показателей обсемененности биологического материала семью исследуемыми видами бактерий и КВМ

(ΔCt) между группой контроля и исследуемыми группами (без разделения по полу и возрасту): а – абсолютные величины критерия Фишера, б – величины критерия Фишера, распределенные по трем порогам достоверности ($p > 0,05$; $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$)

а)

Вид бактерии	p1/p		
	группа 1:2	группа 1:3	группа 1:4
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	1,90E-05	0,004	1,16E-04
<i>P. gingivalis</i>	1,02E-05	4,06E-10	3,66E-08
<i>P. intermedia</i>	0,871	5,84E-06	6,79E-06
<i>T. forsythia</i>	0,874	1,10E-09	1,18E-07
<i>T. denticola</i>	0,206	4,84E-08	5,45E-07
<i>V. parvula</i>	0,079	4,07E-08	8,72E-05
<i>S. sanguinis</i>	3,47E-05	5,18E-11	2,80E-11
KBM	0,939	0,005	2,88E-06

б)

Вид бактерии	p1/p		
	группа 1:2	группа 1:3	группа 1:4
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$
<i>P. gingivalis</i>	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<i>P. intermedia</i>	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<i>T. forsythia</i>	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<i>T. denticola</i>	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<i>V. parvula</i>	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<i>S. sanguinis</i>	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
KBM	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$

При разделении выборки по половому признаку значения для мужчин и для женщин анализировались по тому же принципу, что и вся выборка (таблицы 6, 7). Достоверные различия между группой контроля и группой 2 (пациенты с диагнозом «функциональная диспепсия») у мужчин обнаружены для пародонтопатогена *P. gingivalis*, а кроме того, для бактерии *A. actinomycetemcomitans*, но менее значительные (таблица 6).

Таблица 6 – Значения параметра достоверности различий показателей обсемененности биологического материала семью исследуемыми видами бактерий и KBM (ΔCt) у мужчин между группой контроля и исследуемыми группами (без разделения по возрасту): а – абсолютные величины критерия Фишера, б – величины критерия Фишера, распределенные по трем порогам достоверности ($p > 0,05$; $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$)

а)

Вид бактерии	p1/p		
	группа 1:2	группа 1:3	группа 1:4
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	1,34E-02	2,48E-02	1,82E-02
<i>P. gingivalis</i>	1,01E-02	6,20E-06	5,88E-04
<i>P. intermedia</i>	0,404	7,32E-04	3,60E-03
<i>T. forsythia</i>	0,363	9,61E-06	8,95E-04
<i>T. denticola</i>	0,051	7,13E-05	4,22E-04
<i>V. parvula</i>	0,086	1,14E-05	2,02E-03
<i>S. sanguinis</i>	0,114	5,79E-04	1,22E-04
KBM	0,246	0,051	6,86E-03

б)

Вид бактерии	p1/p		
	группа 1:2	группа 1:3	группа 1:4
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
<i>P. gingivalis</i>	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<i>P. intermedia</i>	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,01$
<i>T. forsythia</i>	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<i>T. denticola</i>	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<i>V. parvula</i>	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,01$
<i>S. sanguinis</i>	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
КВМ	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$

Анализ представленности бактерий на пародонте женщин позволил отметить некоторые закономерности (таблица 7). В первую очередь, необходимо отметить, что различия средних значений обсемененности пародонта женщин контрольной группы и женщин из группы 2 зафиксированы для тех же пародонтопатогенов, что и у мужчин (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*), однако значение параметра достоверности значительно выше, что говорит о значительно бóльших различиях. Кроме того, наблюдается повышенное содержание на пародонте женщин из контрольной группы бактерии *S. sanguinis*, чего не наблюдалось при сравнении аналогичных групп у мужчин.

Таблица 7 – Значения параметра достоверности различий показателей обсемененности биологического материала семью исследуемыми видами бактерий и КВМ (ΔCt) у женщин между группой контроля и исследуемыми группами (без разделения по возрасту): а – абсолютные величины критерия Фишера, б – величины критерия Фишера, распределенные по трем порогам достоверности ($p > 0,05$; $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$)

а)

Вид бактерии	p1/p		
	группа 1:2	группа 1:3	группа 1:4
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	4,43E-04	0,052	1,69E-03
<i>P. gingivalis</i>	3,83E-04	1,10E-05	7,88E-06
<i>P. intermedia</i>	0,643	4,22E-03	6,94E-04
<i>T. forsythia</i>	0,826	3,92E-05	6,29E-05
<i>T. denticola</i>	0,869	2,95E-04	3,32E-04
<i>V. parvula</i>	0,575	2,36E-03	0,014
<i>S. sanguinis</i>	6,45E-05	4,01E-08	4,83E-08
КВМ	0,502	0,050	1,14E-04

б)

Вид бактерии	p1/p		
	группа 1:2	группа 1:3	группа 1:4
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,01$
<i>P. gingivalis</i>	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<i>P. intermedia</i>	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$
<i>T. forsythia</i>	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

<i>T. denticola</i>	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<i>V. parvula</i>	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$
<i>S. sanguinis</i>	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
КВМ	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$

В наше исследование было включено 211 пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны. В группу пациентов с эрозивно-язвенными поражениями ГДЗ и хеликобактерным поражением ЖКТ (151 человек) вошло 50,3% пациентов с эрозивным поражением желудка, 42,4% – с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и 7,3% пациентов с язвенной болезнью желудка. Также нами было обследовано дополнительно 28,4% больных ЯБ ДПК с хеликобактерным поражением ЖКТ и полости рта.

При анализе результатов лечения пациентов с НР – ассоциированными заболеваниями ГДЗ без хеликобактерного обсеменения полости рта мы выявили, что частота эрадикации *H. pylori* у пациентов с классической тройной схемой антихеликобактерной терапии составила 71,8%; у пациентов с четырехкомпонентной схемой на основе висмута трикалия дицитрата – 95,2%; у пациентов с классическим последовательным режимом эрадикации – 84,8%; у пациентов с модифицированной последовательной терапией с включением висмута трикалия дицитрата – 95,4%. Анализируя частоту возникновения антибиотикоассоциированной диареи во время эрадикации *H. pylori*, следует отметить, что умеренная диарея проявилась у 20 пациентов (13,2%) из 151– у девяти на третий день эрадикационной терапии, и у одиннадцати – на шестые сутки лечения. Указанные явления были купированы после назначения пробиотика – лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* в стандартной дозе – 1 капсула 2 раза в день на 2-й день приема препарата. Анализ эффективности семи- и четырнадцатидневных схем эрадикационной терапии у пациентов с наличием инфекции *H. pylori* в полости рта выявил преимущества второй схемы (96,7%) с разницей в 13,3%. Эффективность эрадикационной терапии в ГДЗ коррелировала с эффективностью эрадикационной терапии в полости рта. В содержимом пародонтальных карманов в группе больных, получавших эрадикационную

терапию в течение одной недели, хеликобактер определялся в 10% случаев, в то время как, у больных, получавших эрадикационную терапию в течение двух недель, эффективная эрадикация наблюдалась у всех пациентов. Анализируя полученные результаты эрадикации в группе пациентов с эрозивно-язвенными поражениями ГДЗ, следует отметить, что включение в схемы эрадикации висмута трикалия дицитрата позволило преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину и сократить сроки приема антибиотиков с 14 дней (96,7% эффективности классической тройной схемы) до 10 (95,2% и 95,4% соответственно) у пациентов с сочетанной патологией.

Обращает на себя внимание динамика купирования болевого, диспепсического синдромов и данные эндоскопического исследования у пациентов с хеликобактерным поражением ЖКТ в группах с назначением висмута трикалия дицитрата. Анализируя особенности купирования синдрома боли в группе с назначением четырехкомпонентной эрадикации на основе висмута трикалия дицитрата, мы выявили, что у больных с эрозивным гастритом болевые ощущения полностью исчезали на третий-четвертый день терапии, в то время как в группе пациентов с ЯБ ДПК, ассоциированной с НР, отмечалось лишь уменьшение интенсивности боли к этому времени. Следует отметить, что через неделю от начала эрадикации болевой синдром сохранялся лишь у одного больного с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Пятнадцати пациентам группы с модифицированной последовательной эрадикацией с включением висмута трикалия дицитрата болевой синдром был купирован на третий-четвертый день терапии, а на 7-й день лечения жалобы на боли полностью отсутствовали. При анализе динамики проявления синдрома желудочной диспепсии мы отметили полное его купирование у всех пациентов, принимавших висмута трикалия дицитрат, к пятому дню лечения, тогда как у 16 пациентов первой группы (50%) ощущение тяжести в эпигастрии сохранялось и через неделю. У пациентов третьей группы все проявления синдрома желудочной диспепсии

отсутствовали на седьмой день терапии. При анализе данных ЭГДС следует отметить, что положительная эндоскопическая динамика наблюдалась у подавляющего количества пациентов к концу третьей недели лечения. У пациентов второй и четвертой групп регенерация эрозий и язвенных дефектов характеризовалась отсутствием рубца. По данным анализа динамики гастроэнтерологических симптомов с использованием семи- и четырнадцатидневной тройной схемы эрадикации первой линии с использованием кларитромицина, амоксициллина и рабепразола выявлено эффективное купирование клинической симптоматики к контрольному сроку. Регрессия диспепсического синдрома коррелировала с динамикой болевого синдрома, а через 6 недель во всех случаях наблюдалось рубцевание язв. Побочные явления, возникающие в ходе эрадикации, купировались приемом препарата – «смектит диоктаэдрический».

При оценке пародонтологического статуса в группе пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуодальной зоны было выявлено, что у больных ЯБ ДПК с наличием инфекции *H. pylori* в полости рта и ГДЗ частота субъективных и объективных симптомов поражения пародонта была существенно и статистически достоверно выше по сравнению с группой больных без хеликобактерного поражения ротовой полости. Кровоточивость десны при чистке зубов выявлялась у всех пациентов первой группы и у 84,4% второй; изменение вкусовых ощущений – у 95,0% и 79,7% соответственно; неприятный запах изо рта – у 83,3% и 62,5%; отечность десны – у 86,7% и 68,75%; наличие экссудата из пародонтальных карманов – у 66,7% и 46,9%; подвижность зубов – у 58,3% и 37,5%; гиперемия десны – у 83,3% и 65,6% соответственно. Анализ результатов комплексного пародонтологического исследования показал, что у пациентов без хеликобактерного поражения полости рта преобладали менее выраженные формы воспалительных заболеваний пародонта, что напрямую коррелировало с тяжестью гастродуоденита. Для данных больных были характерны меньшие частота и выраженность абдоминального болевого синдрома, диспепсических

нарушений. Более того при наличии инфекции *H. pylori* в полости рта наблюдалась выраженная тенденция к более частой регистрации выраженного и резко выраженного гастродуоденита (76,7% и 51,6% соответственно).

Положительная динамика проведенного лечения нашла отражение в выраженном и статистически достоверном уменьшении значений стоматологических индексов, что подтверждает более высокую эффективность четырнадцатидневной схемы тройной терапии первой линии на основе рабепразола в отношении стоматологической патологии (таблица 8).

Таблица 8 – Изменение величин стоматологических индексов на фоне эрадикационной терапии и стоматологического лечения (%) (M±m)

Индексы	До лечения		На 14-й день эрадикации		42-43 день	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
ИГР-У	2,71 ± 0,19	2,69 ± 0,12	1,12 ± 0,08*	0,72 ± 0,13**	0,74 ± 0,16*	0,48 ± 0,14*
ПИ	2,16 ± 0,09	2,18 ± 0,08	1,48 ± 0,09*	1,25 ± 0,09*	1,26 ± 0,09*	1,08 ± 0,08*
ПМА	46,18 ± 2,16	45,11 ± 3,05	29,8 ± 2,3*	20,72 ± 3,1**	23,5 ± 2,2*	16,14 ± 2,7*

* достоверность различий показателей до и после лечения ($p < 0,05$);

**достоверность различий конечных величин показателей в первой и второй группах ($p < 0,05$)

При изучении микрофлоры пародонтальных карманов у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями ГДЗ нами были выявлены те же виды пародонтопатогенов, что и у пациентов с функциональной диспепсией: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*. При анализе результатов исследования было выявлено, что бактерии проявляли склонность к коинфекции и оказывали негативное влияние на состояние пародонта и слизистой оболочки ГДЗ. К контрольному сроку (43-й день) у 26,6% пациентов сохранялась ДНК *P. gingivalis* в пародонтальных карманах на фоне тройной семидневной схемы эрадикации первой линии, в то время как аналогичный показатель у пациентов с четырнадцатидневной схемой составил всего 6,7%. Вызывает интерес тот факт, что ДНК *T. forsythia* определялась у 6,7% пациентов после семидневной схемы лечения.

Группу пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью составили 90 человек. Пациенты были разделены на группы в соответствии со степенью тяжести ГЭРБ. Первую группу составили пациенты с

неэрозивной формой ГЭРБ в количестве 25 человек (27,8%). Остальные пациенты были распределены по группам с учетом степени распространенности поражения пищевода. Вторая группа включала 24 пациента (26,7%), у которых по результатам ЭГДС было диагностировано поражение слизистой оболочки пищевода в пределах складок слизистой, при этом размер каждого участка поражения не превышал 5 мм (степень А по Лос-Анджелесской классификации). Третью группу составили 22 пациента (24,4%), у которых по результатам ЭГДС размер одного из участков поражения слизистой оболочки пищевода превышал 5 мм; поражение находилось только в пределах одной складки, не соединяя двух складок между собой (степень В по Лос-Анджелесской классификации). Четвертая группа включала 19 пациентов (21,1%), у которых участки поражения слизистой оболочки пищевода были соединены между собой вершинами двух и более складок, но в патологический процесс было вовлечено менее 75% окружности пищевода (степень С по Лос-Анджелесской классификации). Пациентов, соответствующих степени D Лос-Анджелесской классификации ГЭРБ, среди наших пациентов выявлено не было.

У обследованных больных с ГЭРБ в субъективном статусе преобладали жалобы на изжогу, отрыжку кислым, затрудненное глотание, болевой синдром, а также смешанные жалобы различной степени выраженности. В первой группе у 21 пациента была выявлена изжога (84%), у 19 – отрыжка кислым (76%), жалобы на затрудненное глотание предъявляли 4 пациента (16%), боль в эпигастральной области определялась у 3 пациентов (12%), 4 пациента жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта не высказывали (16%). Во второй группе 22 пациента жаловались на изжогу (91,7%), у 17 была выявлена отрыжка кислым (70,8%), жалобы на затрудненное глотание предъявляли 7 пациентов (29,2%), у 6 пациентов отмечался болевой синдром (25%), одного пациента беспокоила рвота (4,2%). В третьей группе пациентов у всех выявлялась жалоба на изжогу (100%), 18 пациентов жаловались на отрыжку кислым (81,8%), 9 пациентов — на затрудненное глотание (40,9%), у

9 пациентов отмечался болевой синдром (40,9%), двух пациентов беспокоила рвота (9,1%). В четвертой группе все пациенты предъявляли жалобы на изжогу (100%), у 18 была выявлена отрыжка кислым (94,7%), дисфагия была отмечена у 10 человек (52,6%), 16 пациентов жаловались на боль, возникающую после еды и усиливающуюся при наклонах (84,2%), четырех пациентов беспокоила рвота (22,1%). Следует отметить, что выраженность клинических симптомов была прямо пропорциональна тяжести поражения слизистой оболочки пищевода. 24-часовое рН-мониторирование пищевода показало, что с возрастанием степени тяжести гастроэзофагеальной рефлюксной болезни увеличиваются количество регистрируемых рефлюксов, а также время самого длительного из них и происходит сдвиг рН пищевода в кислую сторону. При сравнении показателей суточного рН-мониторирования всех групп у пациентов четвертой группы было зарегистрировано закисление в пищеводе до $5,0 \pm 0,1$, увеличение общего количества рефлюксов до $118,0 \pm 10,1$, что характеризует ярко выраженный рефлюкс-эзофагит.

При обследовании тканей пародонта у пациентов всех четырех групп были выявлены воспалительные и воспалительно-деструктивные поражения, коррелирующие со степенью тяжести ГЭРБ и выраженностью эзофагита. У больных первой группы (I) в 64% случаев был выявлен катаральный гингивит, в 20% случаев – хронический генерализованный пародонтит легкой степени, у 12% пациентов воспалительной патологии пародонта не обнаружено. У больных второй группы (II) в 50% случаев был выявлен катаральный гингивит, в 37,5% случаев – хронический генерализованный пародонтит легкой степени, в 4,2% случаев – хронический генерализованный пародонтит средней степени, у 4,2% пациентов воспалительной патологии пародонта не обнаружено. У больных третьей группы (III) в 27,3% случаев был выявлен катаральный гингивит, в 13,6% случаев – хронический генерализованный пародонтит легкой степени, в 45,5% случаев – хронический генерализованный пародонтит средней степени, в 4,5% случаев – хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, у 4,5%

пациентов воспалительной патологии пародонта не обнаружено. У больных четвертой группы (IV) в 15,8% случаев был выявлен катаральный гингивит, в 21,1% случаев – хронический генерализованный пародонтит легкой степени, в 47,4% случаев – хронический генерализованный пародонтит средней степени, в 15,8% случаев – хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, у 5,3% пациентов воспалительной патологии пародонта не обнаружено.

Анализируя состояние полости рта у больных с ГЭРБ, мы отметили наличие следующих жалоб: главным образом, на неприятный запах изо рта, кровоточивость десны при чистке зубов, сухость красной каймы губ и слизистой оболочки рта (соответственно 87,8%, 83,3%, 78,9% и 60%). Следует отметить, что интенсивность жалоб пациентов увеличивалась при более тяжелых вариантах течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В результате проведенных исследований у пациентов со стоматологическими проявлениями ГЭРБ регистрировался комплекс изменений на слизистой оболочке рта (нарушение целостности, патологическая окраска), языке (изменение целостности органа). При осмотре губ пациентов с ГЭРБ определялись сухость красной каймы губ и слизистой оболочки, наличие чешуек, характерных для эксфолиативного хейлита, трещин, а также признаки ангулярного хейлита. У пациентов первой и второй группы нормальная увлажненность СО рта встречалась значительно чаще, чем у больных третьей и четвертой групп. Во всех обследуемых группах при осмотре выявлялись отпечатки зубов на СО щек – характерный признак отека мягких тканей. У 7,8% пациентов на слизистой оболочке щек, губ, боковых поверхностях языка определялись эрозии овальной формы, покрытые фибринозным налетом, с гиперемированным венчиком по краю, болезненные при пальпации. Со слов пациентов, эрозии причиняли неудобство, связанное с приемом пищи, появлялись периодически, чаще в момент обострения ГЭРБ. На основании данных комплексного обследования мы диагностировали хронический рецидивирующий афтозный стоматит. У

5,6% пациентов определялись патологические элементы на СО, характерные для плоского лишая (гиперкератотические папулы, образующие типичный рисунок на СО щек и в ретромолярной области). Особенный интерес для нас представляли изменения, встречающиеся на языке пациентов с ГЭРБ. У больных всех четырех групп определялись обложенность языка налетом, очаги гиперкератоза нитевидных сосочков, сочетающиеся с отеком языка. Во всех исследуемых нами группах были зарегистрированы очаги десквамации слизистой оболочки языка различной локализации (17,8%). Дорсальная поверхность языка характеризовалась неоднородностью структуры, так как очаги гиперкератоза часто сочетались с очагами десквамации. Характерной особенностью данной группы пациентов являлось увеличение размера очага поражения при обострении основного заболевания и уменьшение – в ремиссии ГЭРБ. Пациентов четвертой группы особенно беспокоило чувство жжения на языке, усиливающееся при приступах ночной и дневной изжоги. Вероятно, изменения в сосочковом аппарате языка с возрастанием степени тяжести ГЭРБ могут быть связаны с увеличением количества регистрируемых гастроэзофагеальных рефлюксов и сдвигом pH в кислую сторону.

Лечение пациентов с тяжелыми формами ГЭРБ проводилось в стационаре. Анализ результатов лечения позволяет сделать вывод о том, что применение рабепразола в сочетании с итоприда гидрохлоридом в течение четырех недель позволило в значительной степени уменьшить выраженность или полностью купировать клинические симптомы рефлюкс-эзофажита. Такой распространенный симптом, как изжога, отмечавшийся у 93,3% пациентов до лечения, полностью исчезал к концу первых суток у 31,1% пациентов. Через месяц после лечения отрыжка кислым сохранялась у 8 пациентов (8,9%), дисфагия – у 6 пациентов (6,7%), боль в эпигастрии – у 2 пациентов (2,2%), рвота – у 1 пациента (1,1%). Таким образом, выбор рабепразола оказался оправданным в отношении купирования основных клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Анализ

результатов антирефлюксной терапии показал, что, по данным эзофагогастродуоденоскопии, у наибольшего количества пациентов восстанавливалась структура эпителия пищевода и происходила эпителизация эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода. К контрольному сроку санации (окончание четвертой недели) мы отметили у всех пациентов признаки клинико-эндоскопической ремиссии эрозивных изменений пищевода, а полное исчезновение эзофагита наблюдалось у 84,4% пациентов, прошедших курс лечения. Анализ данных 24-часового рН-мониторирования свидетельствовал о снижении количества и продолжительности кислых рефлюксов в пищеводе, что способствовало эпителизации эрозивных изменений на фоне приема рабепразола и итоприда гидрохлорида.

Назначение антирефлюксной терапии повлекло за собой исчезновение или уменьшение выраженности основных стоматологических жалоб и симптомов. После окончания курса лечения пациенты отмечали отсутствие жалоб на ощущение жжения на языке, сухость губ, наличие трещин, чешуек на красной кайме губ, афт на слизистой оболочке рта. Характерной особенностью обследования пациентов после антирефлюксной терапии являлось исчезновение жжения СОПР и языка одновременно с купированием изжоги и отрыжки. Через две недели после начала санации жалоба на привкус кислого во рту у больных не выявлялась. При осмотре у всех пациентов СОПР была нормально увлажнена, гиперемия сохранялась лишь у 3 пациентов (3,3% от общего количества обследованных), цианоз – у 2 больных (2,2%), отек слизистой оболочки – у 6 пациентов (6,7%). Признаки лейкоплакии и плоского лишая, выявленные до назначения антирефлюксной терапии, сохранились и после выписки из стационара. Положительная динамика состояния языка отмечалась после комплексного лечения больных с ГЭРБ. Пациенты отмечали исчезновение сухости языка в 100% случаев. У 85 пациентов (94,4%) язык имел нормальные размеры, без признаков

выраженного ороговения нитевидных сосочков. Атрофия нитевидных сосочков в передней трети дорсальной поверхности языка после выписки выявлялась у 2 пациентов первой группы (8%), трех пациентов третьей группы (13,6%), трех пациентов четвертой группы (15,8%). Налет, покрывающий задние 2/3 языка и легко снимающийся при поскабливании, сохранялся у 16,7% больных.

Очаги десквамации эпителия, выявленные нами до начала лечения, сохранились у 8 пациентов, но выраженность десквамативного поражения языка значительно уменьшилась. Через 7 дней от начала лечения наблюдалась полная эпителизация участков десквамации на спинке языка у всех пациентов первой группы. У 8,3% больных второй группы гиперемизированные очаги поражения приобрели розовый цвет, но несколько отличались по цвету от основной массы нитевидных сосочков. У 9,1% пациентов третьей группы определялась частичная эпителизация очагов десквамации без уменьшения размеров поражения (зона поражения приобрела розовый цвет, окаймляющий валик утратил четкость границ). У 21,1% пациентов четвертой группы сохранялись обширные участки десквамации языка, выявленные до лечения, с некоторыми признаками эпителизации. Тем не менее нами не было обнаружено появления новых очагов десквамации на дорсальной поверхности языка в течение четырех недель наблюдения.

При обследовании пациентов с различными формами ГЭРБ через месяц после начала лечения влияния антирефлюксной терапии на состояние тканей пародонта в сравнении с начальным исследованием выявлено не было. Распространенность воспалительной патологии пародонта у пациентов с ГЭРБ через месяц после начала лечения составила 91,1%.

Пародонтологическое лечение пациентов проводилось через четыре недели после назначения антирефлюксной терапии. Положительная динамика проведенного лечения нашла отражение в уменьшении значений стоматологических индексов (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты индексной оценки в группах пациентов с различными формами ГЭРБ до и после стоматологического лечения

Индекс	I n=25		II n=24		III n=22		IV n=19	
	до	после	до	после	до	после	до	после
ИГР-У	2,3±0,2	0,3±0,1*	2,3±0,8	0,4±0,2*	2,6±1,0	0,4±0,1*	2,8±0,4	0,8±0,3*
PI по Russel	0,8±0,2	0,2±0,1*	1,4±0,2	0,7±0,2*	1,8±0,2	1,0±0,2*	2,6±0,1	1,4±0,5*
SBI (%)	20±0,2	1±0,1*	26±0,4	2±0,4*	48±0,8	5±0,2*	58±1,2	8±0,8*

Примечание: достоверность различия данных во всех группах до и после лечения $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка эффективности предложенного подхода показала, что при проведении лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с сочетанной патологией пародонта и кислотозависимыми заболеваниями гастродуоденальной зоны, кроме верификации наличия эрозивно-язвенных дефектов, нарушений моторики, гастроэзофагеального рефлюкса, диагностики хеликобактерной контаминации, подбора схем антимикробной и стоматологической санации следует исследовать полость рта, в том числе состояние тканей пародонта и микробиома.

Развитие методов молекулярной диагностики микробиома полости рта и кишечника — необходимые шаги в диагностике сочетанной патологии, а выбранные методические решения позволят в будущем перейти к созданию усовершенствованного метода детекции *H. pylori* с помощью ПЦР в реальном времени.

ВЫВОДЫ

1. Воспалительная патология пародонта изменяет клинику эрозивно-язвенных поражений ГДЗ, утяжеляет течение и эндоскопические проявления эзофагита и гастродуоденита.

2. В пародонтальном кармане пациентов с кислотозависимыми заболеваниями ЖКТ выявляются пародонтопатогены *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*, проявляющие склонность к коинфекции и оказывающие негативное влияние на состояние пародонта и слизистой оболочки ГДЗ.

3. Комбинация антихеликобактерной терапии с комплексным пародонтологическим лечением приводит к значительному снижению доли патогенов в микробном консорциуме пародонта пациентов с кислотозависимыми заболеваниями ГДЗ, эффективному купированию симптомов пародонтита, нарушений моторики желудка.

4. Добавление гастропротектора висмута трикалия дицитрата (240 мг 2 раза в день) в схемы классической тройной и последовательной терапии до 10 дней увеличивает эффективность эрадикационной терапии (95,2% и 95,4% случаев соответственно), обуславливает более раннее купирование основных клинических проявлений *H. pylori*-ассоциированных эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны на 3-4-й день, наличие полной эпителизации эрозивно-язвенных дефектов к 21-му дню от начала терапии больных с сочетанным поражением ГДЗ и пародонта.

5. К наиболее частым поражениям мягких тканей ротовой полости у пациентов с ГЭРБ относятся: отек слизистой оболочки рта (84,4%), сухость красной каймы губ (78,9%), атрофия сосочков языка (40%), сухость слизистой оболочки рта (33,3%), гиперемия слизистой оболочки рта (33,3%).

6. Степень тяжести поражения тканей пародонта, слизистой оболочки рта и языка у пациентов напрямую коррелирует со степенью тяжести ГЭРБ и прогрессирует у больных с эрозивной формой болезни.

7. Комбинированная со стоматологическим лечением терапия ИПП в комплексе с прокинетиками приводит к уменьшению выраженности пищеводных и стоматологических симптомов ГЭРБ.

8. Все восемь использованных в работе тест-систем для выявления патогенов, ДНК человека и кандидатных пародонтопротекторов *V. parvula* и *S. sanguinis* показывают достоверные различия при сравнении величины порогового цикла для исследуемых групп пациентов (функциональная диспепсия, пародонтит, сочетанная патология пародонта и ФД) по сравнению с контролем (пациенты без исследуемых патологий).

9. Наличие ФД оказывает влияние на состав микрофлоры пародонта вне зависимости от степени его сохранности: она приводит к достоверному увеличению доли в микробиоте патогенов *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis* и достоверному снижению доли кандидатного пародонтопротектора *S. sanguinis*.

10. Наличие ФД в большей мере сказывается на составе микробиоты пародонта женщин по сравнению с мужчинами. У мужчин различия между пациентами с ФД и без ФД обнаружены только для *A. actinomycetemcomitans* (первый порог достоверности) и *P. gingivalis* (второй порог достоверности), тогда как у женщин различия по третьему порогу достоверности между этими группами выявлены для двух патогенов: *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis* — и одному кандидатному пародонтопротектору *S. sanguinis*.

11. Применение фотодинамической терапии в комплексной санации и поддерживающем пародонтологическом лечении у пациентов с ФД способствует повышению эффективности терапии и пролонгированию сроков ремиссии пародонтита, что подтверждается снижением значений клинических показателей и стоматологических индексов. В 41,5% случаев у больных с диспепсическим синдромом обнаружена вторичная диспепсия, ассоциированная с *H. pylori*, подлежащая эрадикационной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В состав лечебно-диагностических мероприятий у больных КЗЗ, кроме верификации наличия эрозивно-язвенных поражений, нарушений моторики, диагностики хеликобактериоза, необходимо включать оценку пародонтологического статуса, состояния и микробного пейзажа ротовой полости.

У больных КЗЗ верхних отделов ЖКТ и воспалительными заболеваниями пародонта, ассоциированными с хеликобактериозом, показано проведение четырехкомпонентной эрадикационной терапии (традиционная тройная терапия плюс препараты висмута), возможно использование также

последовательной схемы, дополненной препаратами висмута, в течение 14 дней.

В комплекс лечения больных КЗЗ, сочетанными с воспалительной патологией пародонта, в частности ГЭРБ, следует включать препараты: «Eludril», «Parodium», содержащие хлоргексидин, а также зубную пасту «Elgydium», которая благодаря содержанию кальция способствует нейтрализации кислой среды в полости рта.

Местное лечение мягких тканей полости рта в момент обострения ГЭРБ рекомендуется проводить одновременно с терапией ИПП и прокинетиками.

При лечении хронического генерализованного пародонтита у пациентов с ФД в качестве альтернативного метода рекомендовано применять фотодинамическую терапию в комплексе со стандартным консервативным лечением, так как она способствует повышению эффективности терапии и пролонгированию сроков ремиссии.

Для оценки эффективности санации воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с функциональной диспепсией рекомендуется использовать обобщенный параметр, определяющий отношение количества пародонтопатогенных микроорганизмов к количеству кандидатных пародонтопротекторов в микробном консорциуме пародонта. Увеличение доли патогенов и уменьшение доли кандидатных пародонтопротекторов рекомендуется рассматривать как неблагоприятный прогностический признак даже в случае снижения значения общей бактериальной обсемененности пародонта в результате лечения. Напротив, уменьшение доли пародонтопатогенов и внеклеточной геномной ДНК на пародонте, увеличение доли кандидатных пародонтопротекторов следует рассматривать как положительный признак, свидетельствующий о нормализации состава микробного консорциума пародонта. Нормализация состава микробиоты пародонта может рассматриваться как критерий стойкости достигнутого терапевтического эффекта санации пародонта.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. Айвазова, Р.А. Инфекция *Helicobacter pylori* – стоматологические аспекты диагностики / Р.А. Айвазова, И.В. Маев. // **Пародонтология**. – 2014. – №4. – С. 26-30.
2. Айвазова, Р.А. Исследование микробиома пародонта у пациентов с функциональной диспепсией / Р.А. Айвазова, А.К. Кулиева, А.А. Самсонов, А.Б. Шевелев. // **Фарматека**. – 2018. – №2 – С. 58-63.
3. Айвазова, Р.А. Комплексный подход к диагностике и лечению хеликобактериоза у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны и синдромом функциональной диспепсии / Р.А. Айвазова, С.С. Якимова, Т.И. Коровина, Е.Ю. Соколова // **Фарматека**. – Москва, 2017. – №13 (346). – С. 58-63.
4. Айвазова, Р.А. Комплексный подход к проблеме хеликобактериоза у детей с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта и полости рта / Р.А. Айвазова, А.К. Кулиева. // **Стоматология детского возраста и профилактика**. – 2014. – №1 – С. 60-64.
5. Айвазова, Р.А. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Р.А. Айвазова, Е.Н. Поликанова, А.А. Самсонов, Г.Л. Юренев, Н.Р. Еварницкая, Л.Р. Шахбазян, Д.Н. Андреев // **Фарматека**. – 2017. – №13(346). – С. 48-52.
6. Маев, И.В. Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике инфекции *H. pylori* / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Р.А. Айвазова, С.И. Раппопорт, В.Б. Гречушников, Б.В. Афонин, Л.В. Сакович // **Саратовский научно-медицинский журнал**. – 2013. – №1. – С. 57-64.
7. Маев, И.В. Желудочная диспепсия, регургитационные симптомы и пути их коррекции / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Р.А. Айвазова, А.В. Яшина, С.А. Караулов // **Фарматека**. – 2012. – №2. – С. 39-44.
8. Маев, И.В. Значение дыхательных тестов в диагностике инфекции *H. pylori* / И.В. Маев, С.И. Раппопорт, В.Б. Гречушников, А.А.

Самсонов, Л.В. Сакович, Б.В. Афонин, Р.А. Айвазова // **Клиническая медицина**. – 2013. – №2. – С. 29-33.

9. Маев, И.В. Клинические аспекты безопасности и переносимости антихеликобактерной терапии при лечении пациентов с заболеваниями пародонта (обзор литературы) / И.В. Маев, Р.А. Айвазова, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.Г. Лебедева, А.К. Кулиева // **Медицинский вестник МВД**. – 2014. – №3(70). – С. 44-47.

10. Маев, И.В. Особенности диагностики и лечения хеликобактер-ассоциированного поражения пародонта и гастродуоденальной зоны / И.В. Маев, Р.А. Айвазова, С.А. Кочетов // Сборник трудов X Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии» по единой тематике «Социально-значимые заболевания». – 2013. – С. 145-146.

11. Маев, И.В. Побочные эффекты антихеликобактерной терапии в лечении пациентов с заболеваниями пародонта / И.В. Маев, Р.А. Айвазова, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев // **Фарматека**. – 2012. – №11(244). – С. 63-67.

12. Маев, И.В. Побочные эффекты эрадикационной терапии хеликобактер-ассоциированной патологии желудка, необходимость поиска новых путей эрадикации инфекции *H. pylori* в смешанной флоре полости рта / И.В. Маев, Р.А. Айвазова. // Сборник трудов X Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии» по единой тематике «Социально-значимые заболевания». – 2013. – С. 142-144.

13. Маев, И.В. Эффективность эзомепразола для инициальной терапии эзофагита у лиц пожилого возраста / И.В. Маев, В.В. Цуканов, Е.В. Онучина, Н.Н. Буторин, Т.Б. Бичурина, А.В. Васютин, Р.А. Айвазова // **Фарматека**. – 2011. – №12. – С. 93-95.

14. Самсонов, А.А. Резистентность *Helicobacter Pylori* к компонентам эрадикационной терапии и пути ее преодоления / А.А.

Самсонов, Н.Г. Андреев, В.Б. Гречушников, Р.А. Айвазова // **Фарматека**. – 2015. – №2(295). – С. 26-30.

15. Шibaева, А.В. Применение метода ПЦР в реальном времени для изучения пародонтологического микробиома у пациентов с сочетанной патологией гастродуоденальной зоны и пародонта / А.В. Шibaева, Р.А. Айвазова, Д.В. Ребриков, Е.В. Трубникова, Ю.К. Кудыкина, А.В. Белякова, Р.С. Зарипова, А.Б. Шевелев // **Молекулярная генетика, микробиология и вирусология**. – 2016. – №1. – С. 26-30.

16. Янушевич, О.О. Алгоритм диагностики и лечения сочетанной патологии желудочно-кишечного тракта и пародонта с учетом факторов патогенности *Helicobacter pylori* / О.О. Янушевич, И.В. Маев, Р.А. Айвазова, А.А. Самсонов, А.К. Кулиева, Д.Н. Андреев, И.В. Чипизубова // **Фарматека**. – 2014. – №14(287). – С. 59-63.

17. Янушевич, О.О. Дыхательные тесты в диагностике *Helicobacter pylori* / О.О. Янушевич, И.В. Маев, А.А. Самсонов, В.Б. Гречушников, Р.А. Айвазова, Л.В. Сакович // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2013. – №1-4. – С. 253-258.

18. Янушевич, О.О. Значение факторов патогенности *Helicobacter pylori* в лечении пациентов с сочетанной патологией гастродуоденальной зоны и пародонта / О.О. Янушевич, И.В. Маев, Р.А. Айвазова, А.А. Самсонов // **Дневник казанской медицинской школы**. – 2014. – №2(5). – С. 22-27.

19. Янушевич, О.О. Использование комплексной ПЦР-диагностики в обследовании пациентов с сочетанной патологией гастродуоденальной зоны и пародонта / О.О. Янушевич, Р.А. Айвазова, А.В. Шibaева, Ю.К. Кудыкина, А.Б. Шевелев // **Стоматология детского возраста и профилактика**. – 2014. – №3. – С. 48-51.

20. Янушевич, О.О. Исследование роли *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и комплекса *Treponema denticola/Tanerella forsythensis* в качестве этиологического фактора хронического пародонтита методами количественной ПЦР / О.О. Янушевич, Р.А. Айвазова, А.В. Шibaева, Д.В.

Ребриков, Е.В. Трубникова, Ю.К. Кудыкина, М.В. Зылькова, Р.С. Зарипова, А.Б. Шевелев // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2015. – №10. – С. 502-504.

21. Янушевич, О.О. Комплексное обследование пациентов с сочетанной хеликобактерной патологией желудочно-кишечного тракта, пародонта и слизистой оболочки рта / О.О. Янушевич, И.В. Маев, Р.А. Айвазова, А.А. Самсонов, В.Б. Гречушников, Л.В. Сакович // **Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».** – 2013. – №1-4. – С. 61-63.

22. Янушевич, О.О. Микробиологическая оценка эффективности метода локальной доставки антисептических средств в терапии хронического генерализованного пародонтита / О.О. Янушевич, В.Г. Атрушкевич, Р.А. Айвазова, Е.Ю. Соколова // **Cathedra – кафедра. Стоматологическое образование.** – 2016. – №58. – С. 18-21.

23. Янушевич, О.О. Особенности микробиома у пациентов с кислотозависимой патологией желудочно-кишечного тракта и воспалительными заболеваниями тканей пародонта / О.О. Янушевич, Р.А. Айвазова, И.В. Маев, А.А. Самсонов, А.Б. Шевелев, А.В. Шibaева // **Dental Forum.** – 2015. – №2(57). – С. 20-24.

24. Янушевич, О.О. Применение безлекарственных антисептических средств в комплексном лечении хронического пародонтита / О.О. Янушевич, В.Г. Атрушкевич, Р.А. Айвазова, Е.Ю. Соколова // **Dental Forum.** – 2017. – №1(64). – С. 63-67.

25. Янушевич, О.О. ПЦР в реальном времени в комплексной диагностике сочетанной патологии пародонта и гастродуоденальной зоны / О.О. Янушевич, И.В. Маев, Р.А. Айвазова, А.В. Шibaева, А.Б. Шевелев // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2015. – №9. – С. 4-7.

26. Янушевич, О.О. Фотоактивируемая дезинфекция, как альтернатива традиционным методам антисептического воздействия в

эндодонтии, пародонтологии, гастроэнтерологии / О.О. Янушевич, Р.А. Айвазова, Е.Ю. Соколова // **Эндодонтия today**. – 2014. – №3. – С. 3-8.

27. Пат. 2607046 Рос. Федерация, МПК 51 С12Q 1/68 (2006.01), G01N33/48 (2006.01). Способ оценки обсемененности пародонта патогенными бактериями с применением полимеразной цепной реакции в реальном времени / Шибеева А.В., Ребриков Д.В., Трубникова Е.В., Айвазова Р.А., Сунцова А.Ю., Шевелев А.Б., Кудыкина Ю.К., Белоус А.С., Болдинова Е.О., Трофимов Д.Ю.; заявитель и патентообладатель ООО «Научно-производственная фирма ДНК-Технология». – №2015120411; заявл. 29.05.2015; опубл. 10.01.2017, Бюл №1. – 22 с.

28. Пат. 2619172 Рос. Федерация, МПК 51 С12Q 1/68 (2006.01), С12N 15/11 (2006.01). Способ оценки состояния пародонта человека на устойчивость к развитию хронического генерализованного пародонтита на основании количественного определения бактерии-пародонтопротектора *Veillonella parvula* методом ПЦР в реальном времени / Шибеева А.В., Ребриков Д.В., Трубникова Е.В., Айвазова Р.А., Сунцова А.Ю., Шевелев А.Б., Кудыкина Ю.К., Белоус А.С., Болдинова Е.О., Кузнецова Т.В., Трофимов Д.Ю.; заявитель и патентообладатель ООО «Научно-производственная фирма ДНК-Технология». – №2015147190; заявл. 03.11.2015; опубл. 12.05.2017, Бюл №14. – 11 с.

29. Пат. 2621858 Рос. Федерация, МПК 51 С12Q 1/68 (2006.01), С12N 15/11 (2006.01). Способ оценки состояния пародонта человека на устойчивость к развитию хронического генерализованного пародонтита на основании количественного определения бактерии-пародонтопротектора *Streptococcus sanguinis* методом ПЦР-РВ / Шибеева А.В., Ребриков Д.В., Трубникова Е.В., Айвазова Р.А., Сунцова А.Ю., Шевелев А.Б., Кудыкина Ю.К., Белоус А.С., Болдинова Е.О., Кузнецова Т.В., Трофимов Д.Ю.; заявитель и патентообладатель ООО «Научно-производственная фирма ДНК-Технология». – №2015147189; заявл. 03.11.2015; опубл. 07.06.2017, Бюл №16. – 11 с.

30. Shibaeva, A.V. The Use of Real-Time PCR for Study of the Periodontal Microbiome in Patients with Combined Pathology of the Gastroduodenal Zone and Chronic Periodontitis / A.V. Shibaeva, R.A. Ayvazova, D.V. Rebrikov, E.V. Trubnikova, Yu.K. Kudykina, A.V. Belyakova, R.S. Zaripova, A.B. Shevelev // **Molecular Genetics, Microbiology and Virology.** – 2016. – Vol.31. – №1. – P. 30-35.

31. Yanushevich, O.O. Quantitative PCR studies of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Treponema denticola/Tanerella forsythensis* Complex as Etiological Factors of Chronic Periodontitis. / O.O. Yanushevich, R.A. Ayvazova, A.V. Shibaeva, D.V. Rebrikov, E.V. Trubnikova, Yu.K. Kudykina, M.V. Zylnikova, R.S. Zaripova, A.B. Shevelev // **Bulletin of Experimental Biology and Medicine.** – 2016. – Vol.160. – №4. – P. 495-497.

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