

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО - СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА»**

На правах рукописи

Иванникова Анастасия Вячеславовна

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ
РТА У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ**

14.01.14 – «Стоматология» (медицинские науки)

диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Г.И. Лукина

Москва – 2018

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Понятие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	17
1.2. Распространенность ГЭРБ.....	19
1.3. Этиология и патогенез ГЭРБ....	21
1.4. Основные клинические характеристики ГЭРБ.....	25
1.4.1. Пищеводные проявления ГЭРБ.....	26
1.4.2. Внепищеводные проявления ГЭРБ. Поражения органов и тканей полости рта	27
1.4.2.1. Клиническое состояние мягких тканей полости рта.....	29
1.4.2.2. Функциональные особенности саливации.....	30
1.4.2.3. Изменения в пародонте у пациентов с ГЭРБ	32
1.4.2.4. Состояние твердых тканей зубов на фоне ГЭРБ	32
1.5. Диагностика ГЭРБ.	34
1.5.1. Современные методы диагностики ГЭРБ.....	34
1.5.2. Диагностика состояния полости рта у пациентов с ГЭРБ.....	36
1.6. Современные принципы терапии ГЭРБ.....	39
1.6.1. Методы лечения основного заболевания	39
1.6.2. Стоматологическая помощь пациентам с ГЭРБ	40
Заключение.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42

2.1. Дизайн исследования.....	42
2.2. 24- часовая внутрипищеводная рН – импедансометрия	46
2.3. Клиническое стоматологическое обследование.....	52
2.4. Измерение функциональных параметров смешанной слюны.....	54
2.4.1. Сиалометрия.....	54
2.4.2. рН- метрия ротовой жидкости.....	55
2.4.3. Измерение буферной емкости слюны.....	56
2.5. Количественный анализ билирубина в смешанной слюне	56
2.6. Определение содержания оксида азота в слюне и сыворотке крови	60
2.7. Микробиологические исследования полости рта.....	63
2.8. Статистические методы.....	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	65
3.1. Результаты анкетирования на выявление ГЭРБ.....	65
3.2. Субъективные параметры стоматологического обследования.....	67
3.3. Данные объективного стоматологического обследования	73
3.4. Показатели сиалометрии	81
3.5. Результаты рН- метрии ротовой жидкости.....	83
3.6. Показатели буферной емкости слюны	85
3.7. Значения индекса КПУ	87
3.8. Результаты микробиологических исследований полости рта.....	91
3.9. Показатели метаболизма оксида азота	97
3.9.1. Содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови.....	97

3.9.2. Уровень метаболитов оксида азота в секрете правой околоушной слюнной железы	101
3.10. Уровень билирубина в смешанной слюне.....	103
3.10.1. Количество общего билирубина	103
3.10.2. Количество прямого билирубина	105
3.10.3. Количество непрямого билирубина	107
3.11. Корреляционный анализ результатов объективных методов обследования полости рта у пациентов с ГЭРБ.....	126
3.11.1. Связь между уровнем конечных метаболитов оксида азота в секрете правой околоушной слюнной железы и уровнем метаболитов NO в сыворотке крови	126
3.11.2. Корреляция между уровнем нитритов/нитратов в секрете правой околоушной слюнной железы и уровнем pH смешанной слюны	129
3.11.3. Связь между уровнем конечных метаболитов NO в секрете правой околоушной слюнной железы и уровнем буферной емкости смешанной слюны	132
3.11.4. Зависимость уровня нитритов/нитратов в секрете правой околоушной слюнной железы от скорости саливации.....	135
3.11.5. Связь между уровнем $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в секрете правой околоушной слюнной железы и значениями индекса КПУ	138
3.11.6. Отношение уровня конечных метаболитов NO в секрете правой околоушной слюнной железы к уровню общего билирубина.....	141
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	144
ВЫВОДЫ.....	158
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	160

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	162
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	184

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВНЧС- височно - нижнечелюстной сустав
ГПОД- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭР- гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
ДГЭР – дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИГ – индекс гигиены
ИМТ – индекс массы тела
ИПП – ингибиторы протонной помпы
КХР – кислый характер рефлюктата
НПС – нижний пищеводный сфинктер
НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь
ПХР –преобладающий характер рефлюктата
РБ – рефлюксная болезнь
РЭ – рефлюкс-эзофагит
СКХР – слабокислый характер рефлюктата
СОР – слизистая оболочка рта
СПОСЖ – секрет правой околоушной слюнной железы
СЦХР –слабощелочной характер рефлюктата
ЧЛО – челюстно-лицевая область
ЭГДЗ – эзофагогастродуоденальная зона
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
БЕ – буферная емкость
H. pylori – Helicobacter pylori
NO-оксид азота
NOS- NO синтаза
NOx- конечные метаболиты оксида азота (нитраты/нитриты)
РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее распространенных патологий современности. Согласно мировой статистике, ее встречаемость среди взрослого населения превышает 30% [100, 120, 126]. Среди россиян данная патология встречается в 7-20% случаев [21,24].

Проявления ГЭРБ очень многообразны. Кроме основной общеизвестной симптоматики, такой как изжога, отрыжка, первыми симптомами могут быть боль за грудиной, кашель, повреждения зубной эмали [60,134].

Попадание агрессивного содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в ротовую полость при гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР) и/или дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе (ДГЭР) оказывает влияние на состав и буферную емкость слюны, состав зубной эмали, изменение состава микрофлоры полости рта, являясь фактором, способствующим развитию патологических изменений в ротовой полости. Сочетанное поражение зубов при ГЭРБ встречается у 30-40% пациентов с данной патологией ЖКТ [174,177]. Таким образом, стоматологи могут стать первыми специалистами, способными заподозрить наличие ГЭРБ по состоянию полости рта, так как изменения состояния твердых тканей зубов и мягких тканей полости рта могут быть единственными проявлениями данной патологии [177]. Своевременная и правильная оценка состояния полости рта может быть ценным этапом в диагностическом поиске заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Стоматологический синдром у пациентов с ГЭРБ может проявляться как поражением мягких тканей полости рта (афтозный стоматит, хейлит), тканей пародонта и твердых тканей зуба с развитием эрозии зубной эмали, кариеса [54,81]. Изучение особенностей поражения органов полости рта у

пациентов с ГЭРБ может выявить некоторые закономерности, позволяющие думать о наличии у пациента ГЭРБ и провести корректные диагностические и лечебные мероприятия.

Принимая во внимание широкую распространенность ГЭРБ по всему миру, высокий риск сочетанной патологии органов полости рта у пациентов с высоким ГЭР, поиск четких диагностических критериев изменений мягких и твердых тканей полости рта с учетом анамнеза пациента в отношении ГЭРБ является актуальной задачей современной стоматологии.

Данная проблема приобретает большое социально-медицинское значение, так как направлена на профилактику и лечение стоматологической заболеваемости пациентов с поражениями органов системы пищеварения, а также на раннюю диагностику заболеваний органов ЖКТ [72].

Цель исследования

Совершенствование дифференциальной диагностики стоматологических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от преобладающего характера рефлюктата.

Задачи исследования

Для решения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Провести ретроспективный анализ результатов 24 часовой внутрипищеводной рН-импедансометрии и клинического обследования больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от преобладающего характера рефлюктата на основании данных историй болезней пациентов.

2. Изучить клиническое состояние органов полости рта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от преобладающего характера рефлюктата.
3. Определить состояние микрофлоры полости рта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от преобладающего характера рефлюктата.
4. Провести измерение количественных и качественных параметров смешанной слюны (скорость слюноотделения, рН-метрия, буферная емкость слюны (БЕ)).
5. Изучить патогенетическое значение и особенности метаболизма оксида азота у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от преобладающего характера рефлюктата.
6. Определить уровень билирубина в смешанной слюне у пациентов с высокими гастроэзофагеальными рефлюксами.

Научная новизна

Впервые проведено изучение клинического состояния органов полости рта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от преобладающего характера рефлюктата.

Впервые изучены особенности функционального состояния, буферных свойств и рН слюны у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с учетом преобладающего характера рефлюктата.

Впервые изучено влияние преобладающего характера рефлюктата на изменение состава микробной флоры полости рта.

Впервые выявлена зависимость содержания NO в слюне и крови у пациентов с ГЭРБ от различного характера рефлюктата. Установлена обратная корреляция уровня метаболитов NO (NOx) в сыворотке крови и

слюне. Отмечена прямая корреляция показателей функциональных параметров смешанной слюны, значений индекса КПУ и уровня метаболитов NO в секрете околоушной слюнной железы.

Впервые определена зависимость количественного содержания билирубина в смешанной слюне от преобладающего характера рефлюктата. Отмечена прямая корреляция уровня общего билирубина и уровня нитратов/нитритов в слюне у пациентов с ГЭРБ.

Проведенные исследования позволили разработать дифференцированный подход к стоматологической помощи больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, имеющих различный характер рефлюктата.

Теоретическая и практическая значимость работы

Повышение эффективности диагностики состояния полости рта у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, в зависимости от преобладающего характера рефлюктата дает возможность врачу стоматологу: определить соответствующие превентивные меры к возникновению проявлений в полости рта данной патологии, дифференцированно подойти к выявлению особенностей ее течения, а при наличии самой патологии - применить адекватное лечение.

Результаты, полученные после проведенных исследований, доказывают необходимость учета характера преобладающего рефлюктата у пациентов с высокими гастроэзофагеальными рефлюксами, а также использования дополнительных неинвазивных методов дифференциальной диагностики врачом-стоматологом и врачом-гастроэнтерологом (содержание метаболитов оксида азота в секрете околоушной слюнной железы и в сыворотке крови, общего и прямого билирубина в смешанной слюне).

Проведенные исследования позволили разработать дифференцированный подход к стоматологической помощи больным с

гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, имеющих различный характер рефлюктата.

Методология и методы исследования

Исследование было спланировано и проведено как многоцентровое, наблюдательное, аналитическое, ретроспективное клиническое исследование. Были сформированы четыре группы: три основные (67 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью) и контрольная группа (25 практически здоровых лиц). По результатам проведения 24-часовой рН-импедансометрии пищевода были сформированы три группы в зависимости от преобладающего характера рефлюктата.

Критерии включения пациентов контрольной группы в исследование:

Практически здоровые лица (без выраженной фоновой патологии) обоего пола, в возрасте от 18 до 70 лет, подписавшие информированное согласие, у которых не была выявлена гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в результате сбора анамнеза.

Критерии включения пациентов основной группы в исследование:

Пациенты обоего пола, подписавшие информированное согласие, с подтвержденным врачом – гастроэнтерологом диагнозом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в возрасте от 18 до 70 лет.

Критерии не включения пациентов в исследование:

Возраст моложе 18 и старше 70 лет; имеющие в анамнезе хирургическое лечение пищеварительной системы; кровотечения, перфорации при язвенных формах эзофагогастродуоденальной патологии; онкологические заболевания; инфекционные и паразитарные болезни; тяжелые общесоматические заболевания (заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, печени, почек), психические расстройства, заболевания эндокринной системы, аллергические заболевания; заболевания слюнных желез и их протоков; болезни и травмы челюстно-лицевой области (ЧЛЮ); алкогольная и наркотическая зависимость; работа в условиях химического

производства или рентгенооблучения; врожденные аномалии органов пищеварения.

Критерии исключения пациентов из исследования:

Онкологические заболевания, обнаруженные на момент исследования; отказ пациента от исследования; беременные и кормящие женщины; обострения хронических заболеваний внутренних органов (кроме органов эзофагогастродуоденальной зоны (ЭГДЗ)).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Степень клинических проявлений в полости рта при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни зависит от преобладающего характера рефлюктата. Наиболее выраженные патологические изменения в полости рта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью наблюдаются при высоких слабощелочных рефлюксах вследствие их наиболее агрессивного содержимого.
2. Патологические изменения в полости рта при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни характеризуются изменениями функциональных параметров и свойств смешанной слюны, микробного пейзажа полости рта, которые являются патогенетическими факторами риска поражений твердых тканей зубов, пародонта и мягких тканей полости рта.
3. Степень повышения уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в секрете околоушной слюнной железы (СПОСЖ) и уровня общего и прямого билирубина в смешанной слюне является дифференциально-диагностическим признаком высокого ГЭР.
4. Уровень конечных метаболитов оксида азота в сыворотке крови у больных с ГЭРБ находится в обратной корреляционной связи с уровнем его в секрете околоушной слюнной железы и имеет прямую корреляционную связь с уровнем общего билирубина в смешанной слюне, а также с основными клиническими показателями, данными лабораторных и инструментальных методов обследования полости рта.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований внедрены в учебный процесс кафедры терапевтической стоматологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им А.И. Евдокимова» МЗ РФ и используются в лекциях, семинарах, на практических занятиях со студентами, ординаторами, курсантами; а также используются в клинической практике на базе ГАУЗ «СП №8 ДЗМ». Получены 2 патента на изобретение: № 2659955 и № 2671962. На разработанный «Способ диагностики высоких гастроэзофагеальных рефлюксов» и «Способ диагностики вида рефлюкса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни» оформлены авторские свидетельства (патент №2659955 от 04.07.2018; патент № 2671962 от 08.11.2018), изобретения прошли лабораторную и клиническую апробацию.

Личный вклад

Автором проведен самостоятельный анализ современных представлений по изучаемой проблеме в научных публикациях, разработан план и дизайн исследования, выполнен сбор клинических данных у обследуемых лиц, проведен анализ результатов лабораторного и инструментального обследования, статистическая обработка и анализ полученных данных, их систематизация и интерпретация, подготовка докладов по материалам, полученным в процессе проведения исследования. Самостоятельно обследовано и проведено стоматологическое лечение 92 пациентам с ГЭРБ. Доля участия в получении информации, проведении исследований, а также в обобщении и анализе полученных данных – свыше 80%. Автор лично участвовал в разработке и внедрении в практическое здравоохранение предложенных им способов диагностики и методов лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Апробация диссертации

Материалы диссертационной работы доложены на межкафедральном совещании кафедр: терапевтической стоматологии, кариесологии и эндодонтии, хирургии полости рта, профилактики стоматологических заболеваний (октябрь, 2018г.); на XXXVIII, XXXIX, XXXX Итоговых конференциях молодых ученых МГМСУ в 2016, 2017 и в 2018 гг., на 21-м Конгрессе Европейской Ассоциации Стоматологического Здоровья Населения в Будапеште, в 2016 г., на 22 м Конгрессе Европейской Ассоциации и Стоматологического Здоровья Населения в Вильнюсе (Литва), в 2017г., на Международном форуме университетской науки в 2018г. и на 23 м Конгрессе Европейской Ассоциации Стоматологического Здоровья Населения в Пальме-де-Майорка, в 2018 г.

Публикации

По материалам представляемой к защите диссертации опубликовано, включая 2 патента РФ, 14 научных работ, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобр. РФ:

1. Иванникова, А.В. Диагностические методы, применяемые в гастроэнтерологии и стоматологии у больных с патологическим пищеводным рефлюксом (обзор зарубежной литературы) / А.В. Иванникова, Г.И. Лукина // **Российская стоматология.** – 2016. - №1. - С.91-92.
2. Иванникова, А.В. Особенности метаболизма оксида азота у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом / А.В. Иванникова, Г.И. Лукина // **Материалы XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых.** -М., 2016. - С.91-92.
3. Иванникова, А.В. Параметры слюны и микрофлора полости рта у пациентов с патологическим пищеводным рефлюксом / А.В. Иванникова, Г.И. Лукина // **Материалы XXXVIII Итоговой научной конференции молодых ученых.** –М., 2016.- С.20-21.

4. Лукина, Г.И. Влияние патологических кислых гастроэзофагеальных рефлюксов на функциональные и микробиологические параметры полости рта / Г.И. Лукина, А.В. Иванникова // **Dental Forum**. -2017. -№3.- С.28-31.
5. Иванникова, А.В. Возможности определения желчных кислот в полости рта у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.В. Иванникова, Г.И. Лукина // **Dental Forum**. - 2017. - №4. - С.36-37.
6. Иванникова, А.В. Функциональные параметры саливации у пациентов с патологическими кислыми гастроэзофагеальными рефлюксами / А.В. Иванникова, Г.И. Лукина // **Материалы XXXIX Итоговой научной конференции молодых ученых**. –М., 2017. -С. 24-25.
7. Иванникова, А.В. Метаболиты NO в сыворотке крови и в слюне у пациентов с ГЭРБ /А.В. Иванникова, Г.И. Лукина // **Материалы XXXX Итоговой научной конференции молодых ученых**. –М., 2018.-С. 17-18.
8. Иванникова, А.В. Клинические, функциональные и микробиологические параметры полости рта у пациентов с ГЭРБ с преобладающим слабощелочным характером рефлюктата / А.В. Иванникова, Г.И. Лукина // **Российская стоматология**. – 2018.- №2. - С. 50-51.
9. Лукина, Г.И. Субъективные, функциональные и микробиологические параметры состояния рта у пациентов с кислым и слабокислым характером рефлюктата / Г.И. Лукина, Н.И. Крихели, А.В. Иванникова, Ю.А. Гиоева // **Стоматология**. -2018. - № 3. - С.23 -29.
10. Lukina, G. Dental status of smokers based on the background pathology of internal organs / Lukina G., Ivannikova A., Gasanova L., Lukin A. // **Oral health inequalities in Europe, 21st EADPH conference. Programme and abstract book**. - 2016. - P.49 - 50.
11. Lukina, G. Parameters of oral cavity condition among patients with the pathological refluxes/ Lukina G., Ivannikova A. // **Challenges in oral epidemiology, 22nd EADPH conference. Programme and abstract book**.-2017.- P. 85.

12. Ivannikova, A. The nitrites/nitrates content of saliva and blood among patients with gastroesophageal reflux disease/ Ivannikova A., Lukina G. // **Educating the oral healthcare workforce to provide effective prevention of oral diseases, 23rd EADPH conference/ Programme and abstract book.**- 2018.-P. 111.

13. Патент РФ № 2659955 от 04.07.2018 Бюл. № 19 «Способ диагностики высоких гастроэзофагеальных рефлюксов».

14. Патент РФ № 2671962 от 08.11.2018 Бюл. № 31 «Способ диагностики вида рефлюкса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни».

Объем и структура работы

Объем диссертации – 194 страницы компьютерного текста. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиография включает 212 источников отечественной и зарубежной литературы. Работа содержит 66 рисунков и 25 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Понятие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

ГЭР – это заброс содержимого желудка в пищевод. Рефлюкс может быть физиологическим, если возникает после приема пищи и не сопровождается неприятными ощущениями. Однако, учащение эпизодов заброса, сопровождающихся появлением характерных симптомов, воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, свидетельствует о патологии.

Основными критериями патологического рефлюкса является сумма баллов по шкале DeMeester выше 14,72. Данный критерий основывается на измерении 6 показателей по результатам 24-часовой рН-метрии: количество рефлюксов за период наблюдения (понижение значения рН ниже 4,0); число длинных рефлюксов (более 5 мин); продолжительность самого длинного рефлюкса; процент времени, при котором рН ниже 4,0; процент времени, при котором рН ниже 4,0 при вертикальном положении пациента; процент времени, при котором рН ниже 4,0 при горизонтальном положении пациента [148].

Наряду с ГЭР выделяют такое понятие, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Согласно определению Рапорт С.И., ГЭРБ – это полисимптомное рецидивирующее заболевание, характеризующееся развитием воспалительных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода и/или характерных клинических симптомов вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого [74]. Согласно Монреальскому консенсусу, ГЭРБ – это состояние, которое развивается, если регургитация содержимого желудка приводит к появлению тревожной (ухудшающей качество жизни индивидуума) симптоматики и/или осложнений [192].

Существуют две самые известные классификации ГЭРБ, основанные на эндоскопической картине [55,101]: Лос-Анжелеская классификация и классификация по Savary-Miller. Согласно Лос-Анжелеской (ЛА) классификации, опубликованной в своем окончательном варианте в 1999 году, выделяется 4 степени ГЭРБ [160]:

А) Одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки.

В) Одно (или более) поражение слизистой оболочки длиной более 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки.

С) Поражение слизистой оболочки распространяется на 2 и более складки слизистой оболочки, но занимает менее 75% окружности пищевода.

Д) Поражение слизистой оболочки распространяется на 75% и более окружности пищевода.

Классификация по Savary-Miller более старая, была опубликована в 1971 году [181]. Основной ее недостаток заключается в характеристике стадии I поражения (покраснение и отек), а также стадии IV (хронические изменения, которые включают в себя язвенные поражения, стеноз, брахиэзофагус и др.). Подобное обобщение может вести к недостаточно точной диагностике, в виду того, что покраснение может быть возрастной особенностью слизистой пищевода. Недостатком же ЛА классификации является то, что она исключает минимальные повреждения, а в последние годы технические характеристики эндоскопического оборудования дают возможность для их описания [179].

Также проявления ГЭРБ делят на эндоскопически-негативные, эндоскопически позитивные и пищевод Барретта. Эндоскопически-негативной РБ называют группу расстройств, которые сопровождаются развитием симптоматики, схожей с ГЭРБ, однако без видимых при эндоскопическом исследовании изменении слизистой [158,168]. Формирование пищевода Барретта является одним из осложнений длительно

текущей ГЭРБ и заключается в замещении многослойного плоского эпителия дистального отдела пищевода железистым эпителием желудка [12].

Согласно классификации, принятой в 2004 году, в зависимости от рН-среды рефлюктата выделяют: кислый рефлюкс (рН ниже 4,0 причем данный рефлюкс понижает значение рН дистального отдела пищевода ниже 4,0); суперпозиционный кислый рефлюкс (рН рефлюктата ниже 4,0, однако при его забросе среда пищевода не изменяется); слабокислый рефлюкс (рН колеблется от 4,0 до 7,0) и слабощелочной рефлюкс (рН выше 7,0) [35, 185]. Высокий ГЭР может быть выявлен, когда эпизоды с рН ниже 4,0 длятся не менее 20 секунд в верхней трети пищевода [16]. Соответственно, в случае высокого заброса при различном рН рефлюктата состояние органов полости рта и функциональные параметры саливации могут быть различными, что еще не было исследовано ранее. Было также отмечено, что такие жалобы, как горечь во рту, боль за грудиной, боли в правом подреберье чаще встречаются у пациентов с ГЭРБ со слабощелочным рефлюксом [35].

1.2. Распространенность ГЭРБ

По данным зарубежных публикаций ГЭРБ относится к числу наиболее распространенных патологий. Причем ее выявляемость за последние годы возросла [61]. По результатам анализа, проведенного Исаковым В.А. в 2004 году, наибольшая встречаемость изжоги наблюдается среди населения США и западной Европы (около 20% населения), минимальная – среди населения Китая (2,5%), тогда как в России данные цифры занимают промежуточное положение [30].

Согласно одному из последних исследований распространенность ГЭРБ в Северной Америке варьируется от 18,1-до 27,8%, в Европе от 8,8 до 25,9%, в Восточной Азии 2,5-7,8%, 8,7-33,1% на Ближнем Востоке, 11,6% в Австралии и 23% в Южной Америке. Исследователи отмечают, что

показатели встречаемости возросли по сравнению с результатами аналогичных исследований в 1995 году [126].

В России было проведено многоцентровое (в 6 крупных городах - Казань, Кемерово, Красноярск, Рязань, Санкт-Петербург и Саранск) исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ)», по результатам которого в среднем 13,3% опрошенных отмечают у себя проявления ГЭРБ, причем данная цифра увеличивается с ростом возраста респондентов [13].

О встречаемости ГЭРБ может свидетельствовать наличие жалоб у пациентов на основной симптом – изжогу. Среди пациентов с подобными жалобами по данным различных исследований, до 70% оказываются пациенты с эндоскопически негативным ГЭРБ [142]. Среди российского населения, по результатам исследования МЭГРЭ было установлено, что изжога в течение последних 12 месяцев возникала у 47,5% респондентов (редкая у 38,5%, частая у 9%), а регургитация - у 42,9% опрошенных (редко – у 35,3%, часто – у 7,6%) [13,43]. В ряде случаев пациенты с ГЭРБ могут не предъявлять жалобы на изжогу, а жалобы стоматологического характера (например, чувство горького, кислого во рту, ощущение «ошпаренности» языка) могут быть единственными проявлениями данного заболевания.

ГЭРБ – патология, которая может встречаться с одинаковой вероятностью, как среди взрослого, так и среди детского населения. По данным российских авторов среди взрослого населения данная патология встречается в 7-20% случаев, тогда как среди детского - в 2-49% [21].

Одним из осложнений ГЭРБ является формирование пищевода Барретта. Распространенность данной патологии составляет до 5,5% по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у пациентов с жалобами на изжогу [149].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что ГЭРБ является весьма распространенным заболеванием по всему миру. Встречаемость данного заболевания в России остается наравне с общемировыми показателями.

1.3. Этиология и патогенез ГЭРБ

ГЭРБ имеет полиэтиологическую природу. В основе развития ГЭРБ лежит сочетание 3 различных факторов: неэффективности антирефлюксных механизмов, «агрессивной» природы рефлюктата и его продолжительного воздействия на слизистую оболочку пищевода [60].

Основной причиной неэффективности антирефлюксного механизма является недостаточность нижнего пищеводного сфинктера. Недостаточность может быть транзиторной (вследствие приема лекарственных препаратов, избыточного приема пищи и др.), так и постоянной в силу повреждения структуры самого сфинктера или пищеводно-желудочного соединения [202]. Дисфункция нижнего пищеводного сфинктера выражается в снижении базового давления закрытия. Так у пациентов с ГЭРБ данный показатель составляет менее 6 мм рт. ст., тогда как в норме он составляет до 30 мм рт. ст. Таким образом, в том случае, если давление в желудке превышает таковое на пищеводном сфинктере, происходит заброс [136].

Еще одним фактором, способствующим забросу содержимого желудка в пищевод, является усиление транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера. В норме они не зависят от глотания и перистальтики пищевода и необходимы для эвакуации избыточного газа из желудка и не всегда сочетаются с рефлюксом [36]. В ряде исследований было показано, что частота появления транзиторных расслаблений у пациентов с ГЭРБ и в контрольной группе не различалась, однако данные расслабления чаще сочетались с кислым рефлюксом у пациентов с ГЭРБ [139,143]. В то же время, в соответствии с другим исследованием, частота транзиторных расслаблений в группе с ГЭРБ, была достоверно выше [183].

К факторам, участвующим в повышении спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, относят, к примеру, растяжение желудка, стимуляцию ротоглотки, прием жирной пищи. К факторам, способствующим

снижению расслаблений сфинктера относят агонисты ГАМК-рецепторов, антихолинергетики, агонисты опиоидных рецепторов, ингибиторы NO-синтазы, а также такие манипуляции, как проведение эндоскопии, фундопликация [184].

Вторым элементов антирефлюксной защиты является клиренс пищевода. Он включает несколько элементов: перистальтику, буферные свойства слюны (бикарбонаты слюны), скорость слюноотделения, резистентность слизистой оболочки к действию рефлюктата [60]. Нарушение одного из этих элементов приводит к нарушению опорожнения желудка, и, как следствие, к повышению времени агрессивного воздействия рефлюктата на слизистую пищевода [87].

Третьим элементом антирефлюксной защиты является своевременное опорожнение желудка, которое обуславливается нормальным состоянием моторно-эвакуаторной и секреторной функции желудка, внутрижелудочным давлением, беспрепятственным прохождением пищевых масс через привратник в двенадцатиперстную кишку [60].

Существует ряд факторов, при наличии которых изменяется состояние одного из трех вышеуказанных элементов защиты. К таким факторам риска развития ГЭРБ различные авторы относят: курение, высокий уровень холестерина и триглицеридов в крови, избыточное потребление чая, алкоголя, жирной пищи [109, 127].

Ожирение является фактором риска развития ГЭРБ. Было отмечено, что у пациентов с повышенным (индексом массы тела) ИМТ чаще наблюдались патологии, связанные с ГЭРБ: эрозивный эзофагит, эзофагеальная аденокарцинома. Причем увеличение частоты появления симптоматики увеличивалось также у пациентов, имевших нормальный ИМТ, однако набравших вес [125].

Другим известным фактором риска является грыжа пищеводного отдела диафрагмы. У таких пациентов повышается риск развития ГЭРБ в связи с нарушениями двух защитных антирефлюксных механизмов:

ухудшение опорожнения пищевода и снижение давления запирающего нижнего пищеводного сфинктера [146]. Также с ростом размера грыжи увеличивается число транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера – еще одного фактора развития ГЭРБ [20].

ГЭРБ является полиэтиологичным заболеванием, на развитие которого в большей степени влияет образ жизни пациента, его рацион питания и др. Данные факторы влияют на состоятельность нижнего пищеводного сфинктера, моторику пищевода, а также состав рефлюктата, что является основными звеньями развития данной патологии. Одним из малоизученных факторов, играющих роль в развитии ГЭРБ, является оксид азота (NO).

В последнее время актуальным становится вопрос о роли NO в развитии заболеваний ЖКТ. Оксид азота является высокоактивной молекулой, принимающей участие в нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса. В ЖКТ NO может быть синтезирован различными клетками: клетками эндотелия слизистой оболочки, тучными и гладкомышечными клетками, а также нейронами. Он также синтезируется париетальными клетками желудка и участвует в регуляции базального сосудистого тонуса [68]. Таким образом, при нарушении функции эндотелия, а также при развитии различных заболеваний ЖКТ, будет изменяться синтез данного соединения, а, следовательно, и его концентрация в желудочном соке. Было отмечено, что при атрофическом гастрите концентрация оксида азота в желудочном соке достоверно ниже и коррелирует с тяжестью заболевания. Тогда как, при рефлюкс - эзофагите (РЭ) – наблюдается его повышенная концентрация [96].

В ряде российских исследований была показана роль NO в формировании эрозивных повреждений пищевода на фоне ГЭРБ. У таких пациентов регистрировалось повышение содержания метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) в моче и в сыворотке крови [23,39,58]. Определение уровня содержания нитратов/ нитритов в ротовой жидкости и изучение метаболизма NO в полости рта у пациентов с ГЭРБ еще ранее не

проводились. Другими авторами была установлена прямая корреляция показателей метаболизма оксида азота и длительности заболевания ГЭРБ, выраженности ее клинических проявлений и степенью повреждения слизистой оболочки пищевода: рост концентрации метаболитов оксида азота возрастает с увеличением степени проявления ГЭРБ [58, 93]. В своей работе Бордин Д.С. показал, что РЭ ассоциирован не только с повышенным синтезом оксида азота, но и с повышенной активностью конститутивной NO-синтазы (NOS). Риск развития РЭ возрастает при концентрации данного фермента выше 20 пг/г ткани [7].

Оксид азота является нейромедиатором неадренергической нехолинергической иннервации и отвечает за расслабление нижнего пищеводного сфинктера [37]. Таким образом, повышение его концентрации определяет понижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и, в свою очередь, способствует развитию гастроэзофагеального рефлюкса [58,92]. В мышечных слоях NO связывается с гемовой группой фермента гуанилатциклазы, которая отвечает за синтез вторичного мессенджера-цГМФ (циклического гуанозин -3,5 – монофосфата). Таким образом, согласно И.Ю. Малышеву (1997), С.А. Поленову (1998), активация гуанилатциклазы приводит к увеличению образования цГМФ, который снижает уровень внутриклеточного кальция (который в свою очередь способствует соединению нитей актина и миозина и, таким образом, обеспечивает сокращение мышечного волокна) и тем самым способствует расслаблению нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Вследствие снижения антирефлюксного барьера происходит заброс содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки у пациентов III группы, с последующим попаданием компонентов рефлюктата в ротовую полость при высоком ГЭР. Исходя из вышеперечисленного, увеличение уровня NO (а соответственно и его метаболитов в биологических жидкостях) играет важную роль в патогенезе ГЭРБ.

Уровень нитритов/нитратов в ротовой жидкости может быть увеличен несколькими путями: экзогенным (с водой, пищей и табачным дымом); с помощью NOS-пути (синтеза NO из L-аргинина непосредственно в тканях полости рта), а также в результате выхода из депо NO [76,80,82,86,94,165,199].

Таким образом, оксид азота участвует в формировании порочного круга ГЭРБ: повышение концентрации NO, вследствие воспалительных изменений слизистой оболочки, ведет к расслаблению НПС и, как следствие, к усилению рефлюкса. Рефлюкс, в свою очередь способствует усилению воспалительных изменений слизистой и повышению синтеза NO [3].

NO также может играть защитную роль в отношении слизистой оболочки рта (СОР) и верхних отделов ЖКТ от воздействия ионов водорода в составе рефлюктата, инициируя в слизистой слизиобразование, вызывая расширение сосудов и усиливая кровоснабжение [28, 43, 157, 159].

1.4. Основные клинические характеристики ГЭРБ

Симптомы ГЭРБ очень многообразны и могут приниматься клиницистами за симптомы других патологических состояний: стенокардии, пневмонии, анемии и др. Пациенты с ГЭРБ могут испытывать жалобы только стоматологического характера (к примеру, на сухость полости рта, жжение языка, ощущение «кома» в горле, наличие эрозий). Таким образом, правильный диагностический поиск при постановке диагноза ГЭРБ сложен и многосторонен. Врачи-стоматологи в ряде случаев могут оказаться единственными специалистами, способными провести раннюю диагностику данной патологии. Основную симптоматику ГЭРБ можно, по характеру своего проявления, разделить на пищеводные проявления и внепищеводные [55]. Согласно Монреальскому консенсусу симптомы ГЭРБ объединяются в 2 синдрома: пищеводный и внепищеводный. Пищеводный синдром, в свою очередь, делится на симптоматический и сопровождающийся повреждениями

пищевода, а внепищеводный - на установленные сочетанные симптомы и предполагаемые [192]. Под установленными сочетанными симптомами понимаются те синдромокомплексы, связь возникновения которых с ГЭРБ доказана в многочисленных исследованиях (синдром рефлюкс-кашля, рефлюкс-ларингита, рефлюкс-астмы, синдром эрозии зубной эмали). Под предполагаемыми – симптомы, связь которых с ГЭРБ не доказана, но часто описывается у пациентов с данным заболеванием (фарингит, синусит, идиопатический легочный фиброз, возвратный средний отит).

1.4.1. Пищеводные проявления ГЭРБ

К пищеводным проявлениям ГЭРБ относятся такие симптомы, как: изжога, срыгивания, дисфагия, одинофагия, боли в эпигастрии, икота, рвота, ощущение кома за грудиной [55]. Основная симптоматика ГЭРБ, такая как изжога, регургитация, появляется вскоре после еды, усиливается в положении пациента лежа и купируется препаратами, понижающими кислотность [78].

Изжога – это жгучие ощущения по ходу пищевода, обусловленные забросом кислого содержимого желудка в пищевод [57]. Данный симптом является наиболее распространенным и наблюдается у 80% пациентов с ГЭРБ [151]. Именно повышение кислотности в просвете пищевода описывается некоторыми пациентами, как боль за грудиной [182].

Регургитация сопровождается забросом содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в ротовую полость. В зависимости от характера рефлюктата, она может давать кислые (при кислой среде рефлюктата) и/или горькие (при щелочной) вкусовые ощущения [22]. В зависимости от содержимого заброса (желудочного и/или кишечного) пациенты с ГЭРБ могут предположительно испытывать различные стоматологические жалобы (например, чувство горечи во рту при ДГЭР). Отрыжка (аэрофагия) также очень часто наблюдается при ГЭРБ [154].

Расстройство нормальной перистальтики пищевода наблюдается у 24-48% пациентов с ГЭРБ, причем частота встречаемости коррелирует с тяжестью течения эзофагита [152]. Дискинезия, а именно гипермоторика, вместе с эрозивно-язвенными поражениями слизистой пищевода лежит в основе развития одинофагии. Одинофагия (боль при прохождении пищи по пищеводу) и дисфагия, по данным российских авторов, наблюдаются у 19% пациентов с ГЭРБ. Она также нередко может свидетельствовать о присоединении пептической стриктуры пищевода, но может быть просто проявлением дискинетических расстройств [45].

1.4.2. Внепищеводные проявления ГЭРБ. Поражения органов и тканей полости рта

Наряду с типичной симптоматикой ГЭРБ наблюдается ряд атипичных симптомов [169,201]. Их принято разделять на 4 группы [31,191]: кардиальные, пульмональные, орофарингеальные, отоларингеальные.

К кардиальным относят такие симптомы, как боль за грудиной, появление синусовой аритмии. К пульмональным – астму, хронический кашель, пневмонию, бронхит, интерстициальный фиброз. К отоларингологическим и орофарингеальным – ларингит, синусит, отит, стоматит, гранулемы и полипы полости рта, рак гортани, чувство кома в горле, потерю слуха [97, 200], а также стоматологические.

Предложены два основных механизма, объясняющих появление атипичных симптомов: микроаспирация желудочного содержимого и вагус-опосредованные реакции. Микроаспирации могут лежать в основе развития пневмонии, хронического кашля, изменений голоса, поражений полости рта. Как показали исследования, пищевод и бронхиальное дерево имеют общее происхождение и иннервацию от блуждающего нерва. Таким образом, заброс содержимого желудка или желудка и двенадцатиперстной кишки в нижний отдел пищевода стимулирует соответствующие рецепторы, что провоцирует

развитие таких симптомов, как боль за грудиной, кашель, бронхообструкцию и астму [118].

У 56% пациентов с суправентрикулярными аритмиями наблюдается регистрация ГЭР, совпадающих по времени возникновения с аритмиями [118]. Рефлюкс также может стать причиной возникновения фибрилляции желудочков [196].

По данным литературы, патологический рефлюкс может быть выявлен у 30-80% пациентов с астмой [11]. Согласно результатам исследования Pro GERD вероятность возникновения астмы повышается при длительном течении ГЭРБ [155]. Выявление патологического рефлюкса у пациентов с хроническим кашлем может достигать 40% [155, 203].

Особую группу атипичических проявлений ГЭРБ составляют стоматологические: поражение мягких тканей (губ, слизистой, языка), пародонта (гингивиты), а также тканей самих зубов (эрозии, кариес).

Стоматологический синдром у пациентов с ГЭРБ часто может быть единственным комплексом проявлений патологии ЖКТ. Поэтому стоматолог нередко является первым специалистом, способным определить ГЭРБ у своего пациента [156,176,197].

Проявления ГЭРБ в полости рта также разнообразны, как и другие комплексы атипичных симптомов. Весь стоматологический симптомокомплекс можно разделить на: изменение мягких тканей полости рта (слизистой оболочки рта и тканей пародонта), изменения твердых тканей зубов и изменение особенностей саливации.

Поражение органов полости рта можно объяснить агрессивным воздействием рефлюктата на мягкие и твердые ткани, а также на изменение состава слюны и особенностей саливации, что, в свою очередь поддерживает порочный круг поражения органов полости рта.

1.4.2.1. Клиническое состояние мягких тканей полости рта

Под постоянным воздействием агрессивного содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки мягкие ткани полости рта будут подвержены различного рода воспалительным изменениям. Один из начальных воспалительных симптомов – появление покраснения – эритемы мягкого и твердого неба, часто наблюдается у больных ГЭРБ [132]. Как один из следующих признаков начала воспалительных изменений, стоматологами в более, чем в 90% случаев, отмечается отечность слизистой оболочки полости рта, на фоне которой возможно появление отпечатков зубов по линии их смыкания на слизистой щек [73]. В связи с поражением слизистой оболочки полости рта и языка возможно и нарушение вкусовой чувствительности языка [73], появление неприятного ощущения сухости во рту и жжения языка [48,81,132], сухости губ [18]. Жалобы на неприятные ощущения сухости и жжения во рту, по данным российских авторов, могут наблюдаться в 4-5 раз чаще, чем у здорового населения и достигают встречаемости в 80% случаев [18,81].

При длительном воздействии факторов агрессии возможно прогрессирование воспалительных изменений до развития трещин на красной кайме губ, ангулярного хейлита (в 62% случаев) [73], эксфолиативного хейлита сухой формы (40-57% случаев), десквамативного глоссита (14,7 - 48%) [63,81,106]. При этом, глоссит и ксеростомия могут быть единственными симптомами манифестации ГЭРБ [171].

Несмотря на вышеперечисленные изменения, в своем исследовании изменений мягких тканей полости рта у больных ГЭРБ, Garcia Santos Silva с соавторами удалось выявить только микроскопические изменения в эпителии неба (атрофия и повышенное количество фибробластов) [186].

Еще одним нередким поражением мягких тканей полости рта, по данным некоторых авторов, является афтозный стоматит [81,115].

В связи с изменением рН ротовой полости происходит дисбаланс роста микрофлоры полости рта [53]. Снижается количество бактерий *Lactobacilli* и *Streptococci* [115], усиливается рост условно-патогенной микрофлоры, в особенности, *Leptotrichia buccalis*, *Fusobacterium spp.*, *Candida spp.* [52]. В связи с этим, у пациентов с ГЭРБ повышается риск возникновения грибкового поражения глотки и слизистой ротовой полости [91]. А чрезмерный рост условно-патогенных микроорганизмов, в свою очередь, способствует поддержанию низкого уровня рН [63].

Таким образом, уже при незначительных изменениях состояния мягких тканей ротовой полости, стоматолог может заподозрить наличие ГЭРБ.

1.4.2.2. Функциональные особенности саливации

В норме слюна имеет щелочную реакцию и содержит в себе такие микроэлементы, как кальций, натрий, калий, магний, фосфаты, карбонаты и др. [65]. При попадании кислого рефлюктата в ротовую полость происходит снижение рН смешанной слюны ниже 7,0, а также изменение ее минерального состава: снижаются концентрации K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , PO_4^{3-} , что свидетельствует о снижении уровня антирефлюксного барьера [54].

Слюна не только обладает буферными свойствами, и, таким образом, препятствует поражению мягких и твердых тканей полости рта, но и содержит различные белковые компоненты, обладающие противовоспалительной активностью. Так у пациентов с пищеводом Барретта наблюдается снижение рН слюны, понижение секреции бикарбоната, белков слюны, эпидермального фактора роста (EGF), глюкоконъюгатов слюны, что в свою очередь, может способствовать прогрессированию повреждений слизистой пищевода, а также органов и тканей полости рта [204].

По результатам многочисленных исследований было отмечено, что у пациентов с ГЭРБ наблюдается пониженное слюнообразование [2,56,164,208]. Средняя скорость слюноотделения составляет 0,5 мл/мин [2,

66]. При исследовании объема выделяемой слюны у больных ГЭРБ было отмечено, что пациенты с ГЭРБ имеют такой же фоновый уровень слюноотделения, как и больные без диагноза ГЭРБ. Несмотря на это, отмечается разный объем стимулированной слюны: 0,9 против 1,2 мл/мин [124]. Yandrapu с коллегами в своем исследовании показали, что у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) наблюдается более активное слюноотделение, а также и усиление секреции бикарбонатов, глюкоконъюгатов, эпидермального фактора роста (EGF), трансформирующего ростового фактора (TGF-beta). Это потенциально способствует устойчивости нижнего отдела пищевода к развитию эндоскопически видимых изменений в слизистой [205].

Скорость и объем слюноотделения у человека зависят от раздражения слизистой пищевода соляной кислотой и от уровня рН, но не от осмоляльности [123]. В зависимости от уровня раздражения пищевода (10 см или 20 см выше НПС) в большей или меньшей степени повышается выработка слюны и ощущение жжения. Было показано, что больший объем слюноотделения и чувство жжения происходит при раздражении на 20 см выше НПС – 0,75 мл/мин против 0,54 мл/мин [124].

При лечении ГЭРБ с помощью препаратов из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) следует иметь в виду, что данная группа препаратов вызывает гипосаливацию [177]. В то время, как блокатор H₂-гистаминных рецепторов, например, низатидин значительно повышает уровень саливации, более чем в 2 раза [190].

Повышение концентрации NO в свою очередь способствует запуску пищеводно-слюнного рефлекса [107].

Изменение уровня саливации у пациентов с ГЭРБ не только изменяет особенности роста микроорганизмов в полости рта, поддерживает отличный от нормы уровень рН, но и играет роль в повреждении эпителия пищевода.

1.4.2.3. Изменения в пародонте у пациентов с ГЭРБ

ГЭРБ является фактором риска развития воспалительных заболеваний пародонта (гингивиты, пародонтиты). По результатам исследований, проводимых в последние годы, можно отметить, что поражение пародонта не только характерно для больных ГЭРБ, но и коррелирует с тяжестью ее проявлений [67]. Так для пациентов с негативным ГЭРБ и катаральным эзофагитом характерно появление хронического катарального гингивита, для пациентов с эрозивным РЭ - хронического генерализованного пародонтита легкой степени [18, 66]. Гингивиты и пародонтиты развиваются на фоне повышенных показателей NO-синтазы и эндотелина-1 [67].

Неприятный запах изо рта – галитоз - может являться следствием воспалительных заболеваний тканей пародонта. У некоторых пациентов галитоз может быть единственным симптомом ГЭРБ [166].

1.4.2.4. Состояние твёрдых тканей зубов на фоне ГЭРБ

В отличие от ассоциации поражений мягких тканей ротовой полости с ГЭРБ, корреляция поражения твердых тканей, а именно развитие эрозий зубной эмали с течением ГЭРБ, доказана в многочисленных исследованиях [49,83,137,167,170]. Согласно экспериментальному исследованию на крысах, было показано, что в связи с воздействием кислого рефлюктата желудка и газа происходит первичное повреждение эмали в виде эрозии. Дальнейшее же разрушение твердых тканей зуба и удерживающих зуб структур (возникновение остеомиелита альвеолярных отростков, деструкция альвеолярной кости) усиливается под воздействием смешанного желудочно-дуоденального содержимого рефлюктата [144].

Эрозия зубной эмали является самой частой патологией при ГЭРБ. Ее встречаемость в данной группе пациентов, согласно российским исследованиям, составляет 77,3% [54]. По данным зарубежных авторов, по результатам систематического обзора из 17 исследований, средняя

встречаемость эрозии эмали у пациентов с ГЭРБ составила 24%, во взрослой популяции – 32,5%, а в детской 17% [170].

Эрозия зубной эмали является наиболее часто встречаемым и хорошо описанным проявлением ГЭРБ в полости рта [177]. Ассоциация данной патологии с ГЭРБ составляет 30-40% [172].

В основе механизма повреждения эмали зубов лежит воздействие кислого содержимого желудка на ткань зуба при понижении рН слюны ниже 5,5. Это ведет к растворению кристаллов гидроксиапатита в зубной эмали [133, 166, 173].

Процесс образования эрозии заключается в деминерализации эмали под действием кислот, без участия болезнетворных бактерий. Тяжесть состояния зависит от длительности течения ГЭРБ, рН и типа кислот, качества и количества слюны. Однако если процесс деминерализации выявлен до того, как последствия окажутся необратимыми - возможно восстановление состава эмали путем изменения гигиены полости рта, коррекции диеты и назначения лекарственных препаратов [161].

Типичными симптомами эрозии эмали является появление гладкой, лоснящейся, иногда тусклой поверхности эмали с отсутствием перикиматий. При прогрессировании заболевания могут формироваться дефекты, ширина которых значительно превосходит глубину. Дальнейшая прогрессия эрозивных изменений приводит к изменению структуры зуба. При дальнейшей прогрессии возможна полная потеря морфологии зуба и воспаление пульпы [162].

К факторам риска развития эрозии у пациентов с ГЭРБ можно отнести пожилой возраст пациентов (4 и 6 десятков), изменение рН слюны и ее минерального состава (изменение ее буферных свойств) [83, 114, 145], а также очень молодой возраст, а именно наличие молочных зубов [130, 172].

При исследовании локализации пораженных зубов было отмечено, что чаще поражаются резцы верхней челюсти, их небные поверхности (в 16% случаев) [122]. У детей поражению подвержены жевательные поверхности

всех молочных зубов [130]. При дальнейшем прогрессировании поражения локализуются на жевательной поверхности моляров обеих челюстей, а также на щечной и губной поверхности [122].

Несмотря на значительное количество работ, свидетельствующих об ассоциации эрозии зубной эмали с ГЭРБ, существует ряд исследований, в которых эта корреляция не показана. Так Di Fede с соавторами не обнаружили ассоциации эрозии зубной эмали с ГЭРБ, однако показали ее ассоциацию с такими симптомами, как сухость во рту (ксеростомия), ощущение жжения, субъективный галитоз, эритема мягкого и твердого неба и язычка [132].

Другое частое заболевание полости рта, как кариес у пациентов с ГЭРБ, встречается в меньшей степени. Многие исследования связывают низкую интенсивность поражения кариесом зубов у пациентов с патологическим рефлюксом со снижением уровня патогенных бактерий в полости рта, что в свою очередь связано с закислением среды в ротовой полости [114].

Без отсутствия лечения изменения твердых тканей зуба, пародонта могут вести к потере зубов [104].

Поражения органов полости рта у пациентов с ГЭРБ очень многообразны: от покраснений и отека тканей, воспалительных заболеваний пародонта до разрушения эмали и структуры зуба. Тяжесть стоматологических проявлений коррелирует с тяжестью течения ГЭРБ. Своевременная диагностика, осведомленность стоматологов о возможных сочетанных патологиях, а также назначение правильной терапии, поможет сохранить здоровье полости рта пациентов с ГЭРБ.

1.5. Диагностика ГЭРБ

1.5.1. Современные методы диагностики ГЭРБ

Согласно рекомендациям Американского Колледжа Гастроэнтерологии диагноз ГЭРБ ставится на основании совокупности типичных жалоб, данных

фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС), результатов суточной рН-метрии, а также - в соответствии с наличием положительного эффекта на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) [153].

На основании эндоскопической картины изменений слизистой пищевода заболевание классифицируется по Лос-Анжелеской шкале или по шкале Savary-Miller [29]. Однако, несмотря на это, данная процедура показана не всем пациентам. При наличии типичных симптомов ГЭРБ – проведение данной манипуляции не рекомендуется. Она показана лишь пациентам, относящимся к группе риска по развитию возможных осложнений, а также при наличии тревожной симптоматики [153].

Внутрипищеводная рН-метрия позволяет зарегистрировать отклонения рН от нормальных значений, частоту рефлюксов, а также симптомы, которые могут их сопровождать [12]. Чувствительность суточного мониторинга может достигать 77-100%, а специфичность 85-100% [29, 153]. Проведение данного исследования рекомендовано пациентам с эндоскопически - негативной ГЭРБ, рефрактерной к терапии ИПП, а также лицам, диагноз у которых остается под сомнением [153].

В отличие от рН-метрии, которая способна регистрировать только кислые рефлюксы, внутрипищеводная рН-импедансометрия регистрирует любой эпизод попадания газообразного, жидкого или смешанного рефлюктата в просвет пищевода, а также позволяет отследить временную зависимость рефлюкса и появления симптоматики [111]. Метод основан на измерении сопротивления переменному току [32, 88]. Применение данного метода позволяет улучшить диагностику ГЭРБ, особенно у пациентов, находящихся на терапии ИПП. Согласно зарубежным рекомендациям этот тест целесообразно применять у пациентов с эндоскопически - негативной формой ГЭРБ, а также при неэффективности терапии ИПП [89, 193, 211].

Внутрипищеводная манометрия позволяет отметить отклонения от нормального давления на нижнем пищеводном сфинктере. Согласно рекомендациям США на основании результатов данного исследования

поставить диагноз ГЭРБ не представляется возможным, поэтому сила данного метода в диагностике невелика [38]. Манометрия может быть использована при постановке суточной рН-метрии, что увеличивает чувствительность последнего метода, а также у пациентов перед проведением хирургического вмешательства для исключения тяжелой формы гипомоторики пищевода и ахалазии. Есть также опыт проведения суточной манометрии, на основании результатов которой возможно выявление различных нарушений моторики пищевода [69].

Также у пациентов с ГЭРБ при подозрении на наличие ДГЭР иногда проводится суточное спектрометрическое определение пигмента билирубина с помощью системы Bilitec 2000, позволяющей оценить оптические свойства билирубина в выделяемой желчи [14].

Другие методы диагностики, такие как рентгенография органов грудной клетки с бариевым контрастом, сцинтиграфия пищевода, рутинно не применяются.

1.5.2. Диагностика состояния полости рта у пациентов с ГЭРБ

Ранняя диагностика поражений полости рта, в особенности эрозии зубной эмали, является важным элементом профилактики необратимых изменений структуры зуба. В первую очередь это заключается в дифференцировке эрозии зубной эмали от других некариозных поражений. Для оценки стоматологических проявлений ГЭРБ врач - стоматолог должен следовать следующему протоколу: тщательный сбор общеклинического анамнеза пациента (в том числе, питание), стоматологического анамнеза, учитывая особенности труда и отдыха, используемые методы гигиены полости рта; проведение осмотра полости рта, а также головы и шеи, оценки слюноотделения [122].

При исследовании анамнеза пациента необходимо обращать внимание на типичные и атипичные симптомы ГЭРБ, давность их появления и их

интенсивность [121]. Также необходимо помнить, что при наличии у пациента сопутствующих заболеваний, требующих приема медикаментов, последние могут оказывать влияние на моторику пищеводного сфинктера (например, бронходилататоры), буферные свойства слюны, а также скорость слюноотделения (бета-2-адреномиметики) [140].

У пациентов должна быть уточнена информация о типе их питания, о количестве потребляемых кислотосодержащих продуктов (газированные напитки, соки, фрукты, соусы), а также о частоте их употребления [163].

Очень важен род деятельности. Например, рабочие, труд которых связан с кислыми продуктами, часто (в 80% случаев) жалуются на чувствительность зубов и на наличие эрозий эмали [161].

При осмотре полости рта внимание врача - стоматолога должны обращать на себя наличие покраснений, отечности, кровоточивости, налета на языке и щеках, запах изо рта. Симптомами эрозии зубной эмали является появление «затуманенной», блестящей, иногда потускневшей поверхности с отсутствием перикиматий и с нетронутым участком эмали вдоль десневого края зуба. Локализация повреждений эмали важна для дифференцировки этиологии эрозии. При наличии повреждений на передней поверхности резцов, щечной поверхности малых коренных зубов и жевательной поверхности больших моляров можно судить об увеличенном потреблении кислой пищи. При эрозиях, возникающих в результате ГЭРБ, повреждения будут локализоваться, в первую очередь, на небной поверхности зубов верхней челюсти (резцы) и на жевательной поверхности зубов нижней челюсти (моляры) [121].

Буферную емкость слюны, а также рН возможно проверить непосредственно в кабинете врача - стоматолога, с помощью готовых тест-систем, в свежесобранной слюне. Также существует точный, но дорогостоящий способ диагностики ларингофарингеального рефлюкса, который фиксирует малейшие колебания рН в носоглотке и ротовой полости в течение 48 часов каждые 0,5 секунд с помощью специальной

измерительной системы Restechs Dx-pH [1]. Объем выделяемой слюны и скорость слюноотделения исследуются в процессе жевания [122].

В настоящее время оценка деминерализации и количественная оценка потери структуры зуба проводится стоматологами на основе визуального наблюдения. В связи с этим, поражения тканей зуба (эрозии) диагностируются уже при потере эмали [198].

Оптическая когерентная томография – неинвазивный метод диагностики поражений зубной эмали, основанный на оценке плотности ткани и толщины, позволяет дифференцировать минимальные повреждения в тканях. Изменения плотности и толщины зубной эмали свидетельствуют о ее деминерализации [26; 108]. С помощью когерентной оптической томографии возможна диагностика не только повреждений эмали, но и других тканей ротовой полости, выявление дисплазий, малигнизаций, эрозий мягких тканей полости рта [175]. В соответствии с этим, данный метод может использоваться для диагностики злокачественных и доброкачественных образований. Чувствительность методики достигает 85%, а специфичность 78% [138].

У больных ГЭРБ возможно исследование наличия желчных кислот в смешанной слюне. Согласно исследованию, проведенному С.В. Сафроновой, следовые концентрации желчных кислот обнаруживаются в соскобе со спинки и корня языка у детей с ДГЭР [25; 79]. Также, предположительно, возможно обнаружение общего и прямого билирубина в смешанной слюне у пациентов с высоким ДГЭР [128]. У пациентов с ГЭРБ возможно и определение пепсина в слюне с помощью иммунологического теста [1].

На основе тщательной дифференциальной диагностики поражений органов полости рта возможна выработка дальнейшей тактики ведения пациента: подбор медикаментозного лечения ГЭРБ, профилактика и лечения стоматологической патологии.

1.6. Современные принципы терапии ГЭРБ

1.6.1. Методы лечения основного заболевания

Лечение ГЭРБ сводится к устранению основной симптоматики, снижению воспаления в дистальном отделе пищевода (уменьшение агрессивности желудочно-кишечного или желудочного содержимого, уменьшение времени контакта со слизистой), предупреждению и устранению осложнений РЭ [4, 29].

Основная масса пациентов получает консервативную терапию. Однако, при неуспехе терапевтического лечения и прогрессировании заболевания, возможно и хирургическое вмешательство. В основе консервативной терапии лежит применение антацидных препаратов, ингибиторов протонной помпы (ИПП), блокаторов H₂-рецепторов, а также прокинетики [6].

Согласно рекомендациям американской коллегии гастроэнтерологов, основным принципом лечения ГЭРБ является назначение ИПП на срок не менее 8 недель с переходом на поддерживающее лечение. Причем у пациентов, принимающих различные ИПП, не наблюдается существенных различий в результативности [153]. По мнению специалиста Трухан Л.Ю. (2016) прием некоторых препаратов, например, при сопутствующих заболеваниях желчного пузыря и желчевыводящих путей (к примеру, платифиллин, гиосцина бутилбромид, бенциклана фумарат) может сопровождаться, в свою очередь, побочными эффектами со стороны тканей и органов полости рта: изменением вкусовых ощущений и сухостью во рту.

Согласно рекомендациям российской гастроэнтерологической ассоциации, изменение образа жизни не менее важно: отказ от курения, снижение избыточной массы тела, исключение продуктов питания, способствующих повышенному газообразованию, жирной пищи, алкоголя, кофе, шоколада. Следует избегать переизбытка и исключить нагрузки, способствующие повышению внутрибрюшного давления [29].

1.6.2. Стоматологическая помощь пациентам с ГЭРБ

При лечении поражений органов полости рта в результате имеющейся у пациента ГЭРБ, необходимо не только начать этиотропную терапию, но и местную. Важную роль играет воспитание правильной гигиены полости рта у пациентов с ГЭРБ: коррекция диеты, исключение абразивных зубных паст, полоскание рта водой или раствором соды после еды или приступа изжоги, жевание антацидных средств [121].

Для усиления слюнообразования пациентам с ГЭРБ рекомендуется применение жевательных антацидных препаратов без сахара, а также жевательной резинки с ксилитом в течение 5 минут после еды или после приступа регургитации [131]. В наиболее тяжелых случаях ксеростомии целесообразно назначение пилокарпина для усиления слюноотделения [121].

В качестве профилактики поражений твёрдых тканей зубов рекомендуется назначение фторированной зубной пасты для ежедневного применения. Препараты, содержащие фториды (гели, жидкости для полоскания полости рта). Ряд исследований показывает, что использование фторсодержащих препаратов увеличивает устойчивость зубов к повреждениям и снижает вероятность развития эрозии эмали и дентина [135].

При выявлении поражений органов полости рта у пациентов с ГЭРБ в анамнезе, специалистам необходимо помнить о том, что лечение основного заболевания может улучшить и стоматологическую картину заболевания. Так, у пациентов с поражениями зубной эмали (выявленными эрозиями) через 3 недели приема омепразола (ИПП) в терапевтических дозировках значительно уменьшилось прогрессирование деминерализации эмали (толщина эмали у пациентов, получавших омепразол, в 2 раза толще, чем в группе, получавшей плацебо) [198].

Заключение

ГЭРБ является очень распространенным заболеванием, которое встречается с равной частотой, как среди взрослого, так и среди детского населения. Симптоматика ГЭРБ очень разнообразна: кроме классических симптомов, таких как рефлюкс, изжога, отрыжка, данная патология может манифестировать как боль за грудиной, кашель, а также как поражения органов полости рта. Согласно общепризнанному мнению, врач - стоматолог может стать первым специалистом, который способен заподозрить у пациента наличие высокого рефлюкса.

В стоматологический комплекс проявлений ГЭРБ входят поражения мягких и твердых тканей полости рта разной степени тяжести. К наиболее незначительным можно отнести покраснение и отек мягких тканей, к менее тяжелым - поражение тканей пародонта, к тяжелым – эрозию зубной эмали, остеомиелит альвеолярных отростков челюсти.

Учитывая высокую распространенность ГЭРБ, а также ее клинических проявлений, для стоматолога важно быть осведомленным о ее возможных проявлениях, для дифференцировки этиологии поражения полости рта, а, следовательно, и для выбора дальнейшей тактики профилактики и лечения пациента. Таким образом, остается не решенной проблема диагностики проявлений в полости рта высоких ГЭР в стоматологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В исследовании участвовало 92 человека (из них 25 человек входили в контрольную группу), получивших информацию об исследовании и давших добровольное письменное согласие на свое участие в нем (таблица 1). Следует отметить, что за период 2014 – 2017 гг. были взяты все пациенты с учетом критериев включения, исключения и не включения.

Распределение пациентов по полу и возрасту можно считать однородным, что позволило в дальнейшем провести статистические исследования (рис.1,2).

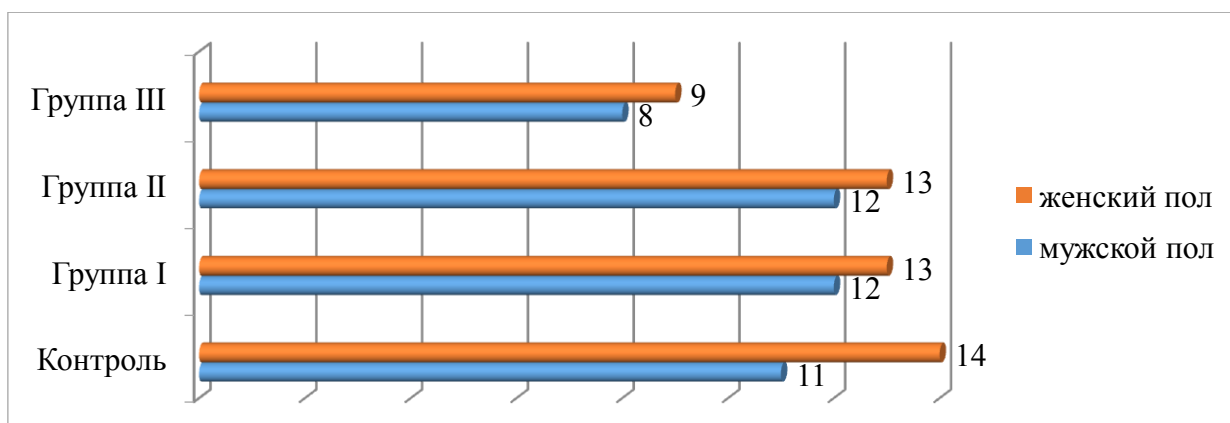


Рисунок 1. Распределение пациентов по полу (абс.).

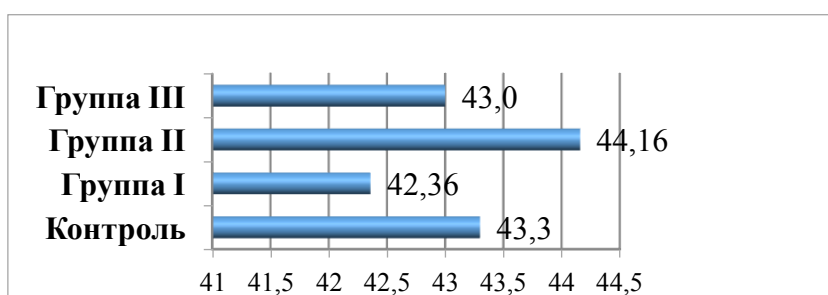


Рисунок 2. Распределение пациентов по возрасту (в %).

В исследуемых группах (всего 67 пациентов с ГЭРБ) в дополнение к ретроспективному анализу результатов 24-часовой внутрипищеводной рН-импедансометрии и клинического обследования больных с патологическим ГЭР, полученного на основании данных историй болезней, определялись: клиническое состояние органов полости рта, измерение параметров

смешанной слюны (рН - метрия, буферная емкость, скорость слюноотделения), микробиологическое исследование мазка с корня языка, выявление содержания оксида азота в сыворотке крови и в СПОСЖ, количественное определение общего и прямого билирубина в смешанной слюне.

В контрольной группе (здоровые лица без ГЭРБ) по этическим соображениям, а также в виду отсутствия показаний у данной группы пациентов, были использованы среднестатистические показатели 24-часовой внутрипищеводной рН-импедансометрии в пределах нормы, вместо ретроспективного анализа на основании данных историй болезней, остальные методы исследования были теми же, что и в основных группах.

В основные группы были отобраны пациенты с ГЭРБ после консультации врача-гастроэнтеролога, у которых были выявлены высокие рефлюксы, достигшие уровня 17 см над краем нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Так как в зависимости от значения рН в пищеводе рефлюксы делятся на кислые ($\text{pH} < 4$), слабокислые (уровень рН в пищеводе во время эпизода рефлюкса не опускается ниже 4 ($4 < \text{pH} < 7$)) и слабощелочные ($\text{pH} > 7$), то согласно этим данным, в зависимости от преобладающего характера заброса (кислого, слабокислого и слабощелочного), пациенты с ГЭРБ были поделены на 3 соответствующие группы. Деление было проведено согласно показателям экспозиции кислоты и болюса (рефлюкса, воздуха или глотка) в пищеводе, которые были ранее установлены в исследованиях на здоровых пациентах (De Mestee et al., 1974, Zerbib F. et al., 2005), а также данным по экспозиции щелочного болюса (В.О. Кайбышева, 2014) при исследовании пациентов без выраженной фоновой патологии [34, 212]:

1.Группа пациентов с ГЭРБ с преобладанием кислого характера рефлюктата (КХР): в пищеводе (по данным 24- часовой рН-импедансометрии) время с $\text{pH} < 4$ составляет более 4,5% от общего времени исследования (De Mestee),

общее время экспозиции рефлюктата в пищеводе составляет 2% и более от времени исследования (Zerbib F. et al., 2005), время экспозиции слабощелочного характера рефлюктата (СЦХР) не превышает 0,5% от продолжительности исследования (В.О. Кайбышева, 2014) [34, 212].

2.Группа пациентов с ГЭРБ с преобладанием слабокислого характера рефлюктата (СКХР): в пищеводе (по данным 24 – часовой рН-импедансометрии) время с $\text{pH}<4$ составляет не более 4,5% от общего времени исследования (De Mestee), общее время экспозиции рефлюктата в пищеводе составляет 2% и более от времени исследования (Zerbib F. et al., 2005), время экспозиции СЦХР не превышает 0,5% от продолжительности исследования (В.О. Кайбышева, 2014) [34, 212].

3.Группа пациентов с ГЭРБ с преобладанием СЦХР: в пищеводе (по данным 24-часовой рН-импедансометрии) общее время экспозиции рефлюктата составляет 2% и более от времени исследования (Zerbib F. et al., 2005), время экспозиции слабощелочного болюса превышает 0,5% от продолжительности исследования (В.О. Кайбышева, 2014) [34,212].

Оценка, сопоставление и сравнительный анализ результатов трех групп производились через некоторое время после поступления амбулаторного пациента в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, в гастроэнтерологическое отделение, УКБ № 2.

Таблица 1- Схема дизайна исследования

92 человека	
Клиническая картина	Клиническая картина ГЭР.
Критерии включения	-подписание информированного согласия; -возраст 18-70 лет; -больные с ГЭРБ; -хронические заболевания органов ЭГДЗ в стадии компенсации.
Критерии не включения	- пациенты в возрасте моложе 18 и старше 70 лет; - хирургическое лечение пищеварительной системы; - кровотечение, перфорации при язвенных формах эзофагогастродуоденальной патологии; - онкологические заболевания; - туберкулез; - инфекционные и паразитарные болезни; - тяжелые общесоматические заболевания (заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, печени, почек, психические расстройства, заболевания эндокринной системы, аллергические заболевания); - заболевания слюнных желез и их протоков; - болезни и травмы ЧЛО; - алкогольная или наркотическая зависимость; - работа в условиях химического производства или рентгенооблучения; - врожденные аномалии органов пищеварения.
Критерии исключения	- онкологические заболевания, обнаруженные на момент исследования; - отказ пациента от исследования; - беременные и кормящие женщины; - обострения хронических заболеваний внутренних органов (кроме органов ЭГДЗ).
Распределение по группам	-включение больного в исследуемую или контрольную группу многоцентровым, наблюдательным, аналитическим, ретроспективным методом.

ИССЛЕДУЕМЫЕ ГРУППЫ (67 ЧЕЛОВЕК С ГЭР)		
ПХР		
кислый	слабокислый	слабощелочной

Ретроспективный анализ результатов 24-часовой внутрипищеводной рН-импедансометрии

Исследование	Посещение
Клиническое состояние органов полости рта	+
рН-метрия слюны	+
Буферная емкость слюны	+
Скорость саливации	+
Микробиологическое исследование	+
Выявление NOx в сыворотке крови и в СПОСЖ	+
Количественный анализ на билирубин в смешанной слюне	+

КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (25 ЧЕЛОВЕК)
Без наличия патологического ГЭР

Среднестатистические показатели 24-часовой внутрипищеводной рН-импедансометрии в пределах нормы

Исследование	Посещение
Клиническое состояние органов полости рта	+
рН-метрия слюны	+
Буферная емкость слюны	+
Скорость саливации	+
Микробиологическое исследование	+
Выявление NOx в сыворотке крови и в СПОСЖ	+
Количественный анализ на билирубин в смешанной слюне	+

2.2. 24 – часовая внутрипищеводная рН-импедансометрия

С целью дифференцировки ГЭР, определения продолжительности химического и объёмного клиренсов и длительности экспозиции болюса в пищеводе, пациентам с ГЭРБ проводилась 24-часовая рН-импедансометрия - метод, основанный на измерении сопротивления переменному электрическому току (импеданса), возникающего между электродами на зонде, содержащего, попадающего в просвет пищевода. В отличие от традиционной суточной рН- метрии данный метод позволяет выявлять наличие неких рефлюксов, регистрировать все забросы, включая болюсы жидкого, газообразного и смешанного содержимого, а также сверхрефлюксы. Данная методика проводилась при помощи компьютерной системы и аппарата "Гастроскан - ИАМ" (НПП «Исток-Система», г.

Фрязино, Московская область) в лаборатории функциональной диагностики гастроэнтерологических заболеваний, функционирующей на базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии УКБ № 2. За 3 дня до исследования пациенты прекращали приём лекарственных препаратов. В особенности препаратов, назначенных врачом-гастроэнтерологом. Пациенту трансназально натошак утром вводили катетер с 7-ю электродами и 3-мя датчиками рН, два из которых были установлены в желудке. Перед использованием катетера прибор калибровали с помощью стандартных буферных растворов с рН=1,2 и рН=9,18 при $t=37^{\circ}\text{C}$. Первый электрод для измерения импеданса устанавливали на 2 см выше НПС, таким образом второй измерительный сегмент оказывался на 4 см выше НПС. Остальные электроды были расположены на расстоянии 5, 7 и 9 см выше НПС (дистальная часть пищевода) и на 15 и 17 см выше НПС (проксимальная часть пищевода). Правильность расположения рН-зонда контролировалась рентгенологически или с помощью манометрии. Затем пациента отпускали домой на 24 часа, в это время им проводилась запись показаний прибора на флешку с частотой 40Гц, также пациентом вёлся

дневник с указанием времени приема пищи, появления симптомов, положения тела. Через некоторое время (как правило на следующий день) каждому пациенту основной группы перед приемом назначенных по результатам суточной рН- импедансометрии препаратов, проводились остальные исследования, а его история болезни, включающая данные 24- часовой рН - импедансометрии, манометрии и рентгенографии, подвергалась ретроспективному анализу.

Анализ данных суточной рН - импедансометрии включал оценку общего количества рефлюксов (как кислых, так и некислых), оценку количества высоких рефлюксов, достигших уровня 17 см над краем НПС, длительность нахождения болюса в пищеводе, скорость очищения пищевода от рефлюктата, время отклонения рН от нормальных значений.

Чтобы исключить ошибки автоматического анализа, автор данной диссертации лично вместе с врачом отделения функциональной диагностики, к.м.н. О.А. Стороновой проводил визуальное изучение импедансных и рН- метрических кривых на графиках, используя следующие принципы:

- 1). Импедансная кривая при отсутствии рефлюксов или глотков выглядит как базальная линия с уровнем импеданса (Z) примерно 800-2400 Ом (рис. 3).

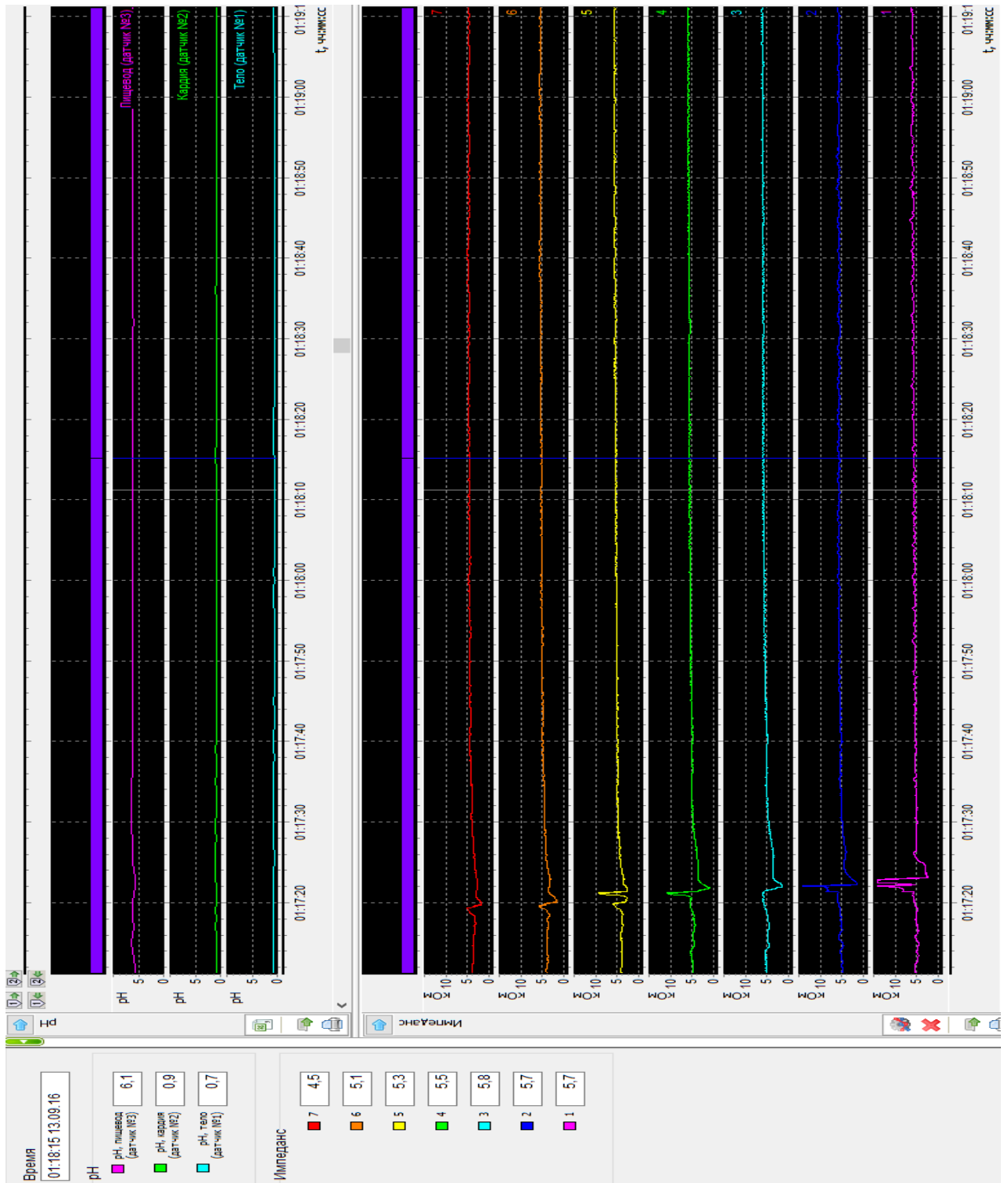


Рисунок 3. Пример базального уровня импеданса и глотка

2). Жидкий рефлюкс: по мнению Bredenoord [105] снижение импеданса более, чем на 40-50% не менее 4с в дистальном отделе пищевода и распространение его в проксимальном направлении, при этом изменения регистрируют не менее 2 –х датчиков (рис. 4).

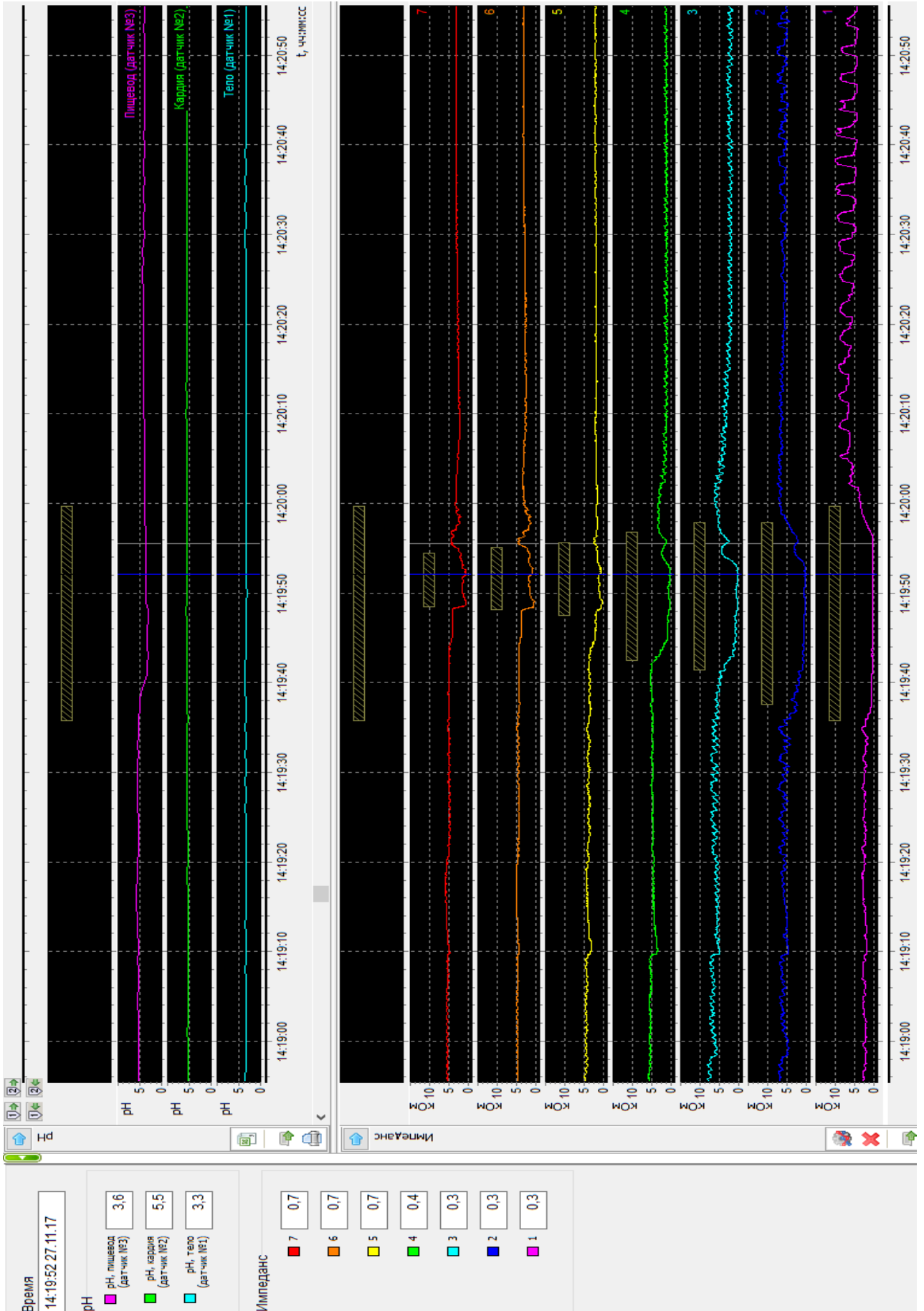


Рисунок 4. Пример высокого жидкого рефлюкса

3). Газовый болус: быстрое возрастание импеданса с абсолютным значением более 7000 Ом (рис. 5).

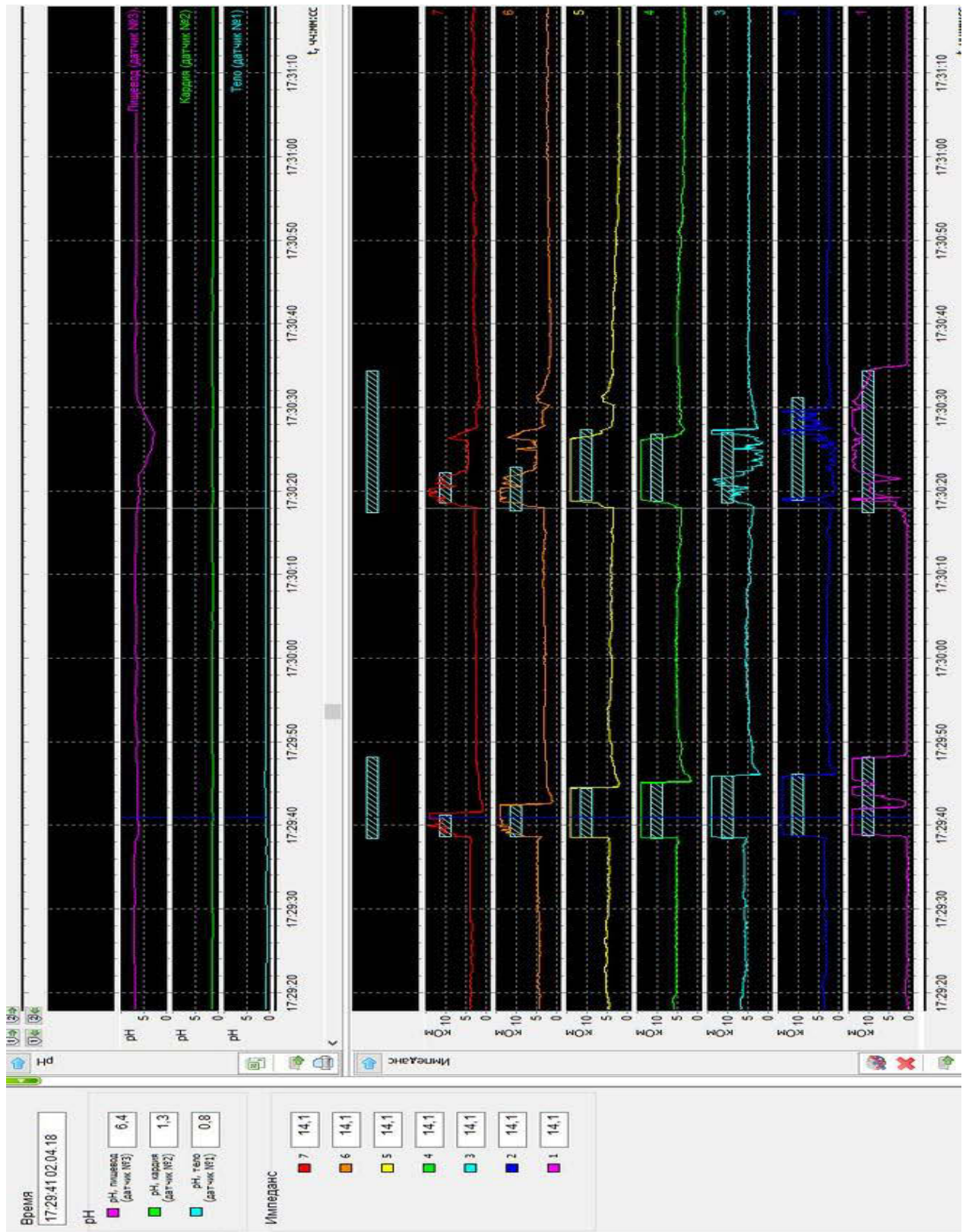


Рисунок 5. Пример движения газа в пищеводе

С помощью рН-импедансометрии распознавались рефлюксы (кислые, слабокислые и слабощелочные), не обнаруженные датчиком рН (при обнаружении рефлюкса на кривой проводили одновременно определение уровня его кислотности, используя анализ данных с датчика рН, расположенного на 5 см выше края НПС).

У пациентов контрольной группы использовались рН-импедансометрические показатели экспозиции болюса и кислоты в пищеводе, определенные у пациентов без выраженной фоновой патологии (De Mestee, 1974 и Zerbib F. et al., 2005 год) [212]:

1. Длительность экспозиции кислоты (время с рН <4) в пищеводе не превышает 4,5% от времени исследования.
2. Длительность экспозиции болюса, заброшенного в пищевод ретроградно, не превышает 2% от времени исследования.

Объемный клиренс (время, необходимое для освобождения пищевода от попавшего содержимого), у здоровых лиц в среднем с периодичностью 60 волн в час, в то время, как химический клиренс зависит от процесса слюноотделения и состава слюны (бикарбонаты слюны нейтрализуют кислое желудочное содержимое). Глоток слюны - ключевая составляющая химического клиренса и восстановления рН в пищеводе до значений нормы. Для нейтрализации 1мл соляной кислоты может потребоваться около 7 мл слюны при скорости саливации 0,5 мл/мин [85]. Общее количество рефлюксов на уровне 5 см выше НПС у здоровых лиц в среднем составляет около 30, но не более 73 за сутки. Общее количество кислых рефлюксов в норме не превышает 55 за сутки и встречается в 2 раза чаще слабокислых рефлюксов. Слабокислые и слабощелочные рефлюксы в норме характерны для постпрандиального периода [88]. Смешанные (жидкость/газ) и жидкие рефлюксы встречаются у здоровых лиц значительно чаще, чем газовые рефлюксы.

2.3. Клиническое стоматологическое обследование

Первичное стоматологическое обследование пациентов проводилось только после подписания информированного согласия по единой схеме: сбор анамнеза и выяснение жалоб посредством анкетирования (приложение №1), внешний осмотр, осмотр полости рта. Пациентам с ГЭРБ стоматологическое обследование проводили после постановки диагноза на основе суточной рН-импедансометрии пищевода.

Во время опроса обращали внимание на индивидуальную гигиену полости рта (используемые средства гигиены полости рта; гигиенические навыки (кратность и время чистки зубов)), вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем, жевание жевательной резинки), наследственные факторы, аллергологический анамнез, характер и режим питания, наличие аппетита, режим дня, условия труда и быта (стрессы, физическое переутомление, резкое изменение массы тела, профессиональные вредности); рост и вес пациентов; наличие сопутствующих и перенесенных системных заболеваний, травм и операций.

Во время выяснения жалоб обращали внимание на сухость, жжение губ, появление чешуек, трещин на губах, чувство горького или кислого во рту, неприятные ощущения (чувство “кома” в горле, чувство “ошпаренного языка”), на боль, высыпания на слизистой оболочке рта, на наличие обильного налета на языке, ощущение сухости во рту или обильное слюноотделение, боль в десне (при этом определяли характер боли и условия ее возникновения), на зуд, жжение в десне, кровоточивость десен, неприятный запах изо рта, на неправильное положение зубов, на наличие косметического дефекта, на наличие разрушенных, пломбированных, удаленных, смещенных, подвижных зубов, убыли десны в результате удаления зуба, на наличие зубного камня и налета на зубах, на повышенную чувствительность зубов к раздражителям, на застревание пищи между

зубами, на стираемость зубов, щелканье в височно-нижнечелюстном суставе (ВНЧС), нарушение дикции.

При сборе анамнеза рассматривали частоту патологических проявлений в полости рта, обусловленных обострениями, тяжестью и длительностью ГЭРБ. Особое внимание уделялось перенесенным и сопутствующим заболеваниям, лекарственным препаратам, развитию и течению ГЭРБ, ее общеклиническим проявлениям (изжога, рвота, тошнота, отрыжка воздухом, боли в эпигастрии и около пупка).

Осмотр пациента начинали с внешнего осмотра, при этом рассматривали антропометрические данные лица (тип лица, симметричность, высота нижней трети, выступание подбородка), выраженность подбородочной и носогубных складок, состояние красной каймы губ, форма и толщина губ, углов рта (наличие мацерации, чешуек, корочек, сухость, трещины), смыкание губ, величина ротовой щели, тонус жевательных мышц, состояние кожных покровов и лимфатических узлов.

Осмотр полости рта начинали с преддверия рта верхней и нижней челюсти. При этом оценивалась глубина преддверия, форма и прикрепление уздечек верхней и нижней губы, наличие боковых тяжей.

Далее проводилось исследование зубов. Оценивались их форма, величина, положение, число, цвет, выраженность бугров у симметричных групп зубов. Состояние зубов определялось наличием кариозных и некариозных поражений, наличием пломб, искусственных коронок; проводились зондирование и перкуссия зубов.

Состояние зубных рядов определялось целостностью, наличием трем, диастем, контактных пунктов между зубами, наличием феномена Попова-Годона, оценкой прикуса.

При изучении пародонтального статуса оценивались цвет и плотность десны, распространенность воспалительного процесса, наличие рецессии десны и экссудата в патологических карманах, их глубина, определялись поражения на участках фуркации корней, подвижность зубов. Состояние

пародонта пациентов оценивалось с помощью индексов РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс) в модификации Parma (1960) с помощью “Колор-Теста №1” компании Владмива и PI (пародонтальный индекс) по Russel (данный индекс учитывает степень тяжести гингивита, наличие пародонтальных карманов, подвижность зубов, деструкцию костной ткани).

Далее проводился осмотр дна полости рта (уздечки языка, состояния выводных протоков слюнных желёз, вен языка); осмотр языка (величина, подвижность, цвет языка, состояние сосочков, наличие участков повышенной десквамации, наличие отпечатков зубов, налета, атипичная артикуляция); осмотр твердого и мягкого неба (целостность, форма, рельеф слизистой оболочки твердого неба, цвет); осмотр слизистой щек (целостность, пастозность, отечность, отпечатки зубов, увлажненность, наличие гиперемии, афт, гиперкератоза, папул, травмы щек и губ в результате прикусывания).

Осмотр заканчивали определением состояния ВНЧС (прослушивание шумов, оценка симметричности движений в суставах, характер открывания рта).

Оценку гигиенического состояния полости рта проводили с помощью индекса гигиены по Green-Vermillion (1964). Для окрашивания поверхностей шести зубов использовался “Колор-Тест № 3” компании Владмива на основе метиленовой сини.

2.4. Измерение функциональных параметров смешанной слюны

2.4.1. Сиалометрия

Скорость слюноотделения определялась натошак по методике Рединовой Т.Л. и Поздеева А.Р., 1994 г. [75]. Для данного исследования использовались: секундомер, градуированная пробирка и воронка. Пациента просили наклонить голову к подбородку, сидеть в таком положении, не разговаривать, не глотать слюну, не двигать губами и языком в течение 2 минут, затем просили сплюнуть аккумулярованную слюну в воронку,

помещенную в градуированную пробирку. Операцию повторяли еще 2 раза, чтобы в сумме получилось 6 минут. Скорость саливации рассчитывали по формуле:

$$C_c = V/t,$$

Где C_c - скорость слюноотделения, V - объем выделившейся слюны (мл), t - время сбора слюны (в минутах).

2.4.2. рН-метрия ротовой жидкости

Несмотря на то, что ГЭРБ относится к кислотозависимым заболеваниям, ПХР (кислый, слабокислый и слабощелочной) из-за компонентов в своем составе, может оказывать влияние на значение рН ротовой жидкости и, соответственно, привести к сдвигу рН как в кислую, так и в щелочную сторону. В свою очередь бикарбонаты слюны могут являться дополнительными факторами нейтрализации соляной кислоты и таким образом осуществлять механизм химического клиренса (Трухманов А.С., Кайбышева В.О. и соавт. 2013).

Исследование проводилось следующим образом: рН смешанной слюны измерялась с помощью портативного потенциометра рН- метра SanXin SX 610, производства SanXin Instrumentation (Китай) (рис. 6). Один и тот же образец слюны исследовался трижды, потом рассчитывали средний показатель рН. рН слюны измеряли натощак как правило с 10 до 11 часов утра. Электрод прибора промывался дистиллированной водой, затем прибор встряхивали, аккуратно обмакивали корпус бумажной салфеткой, потом рН-тестер включали с помощью кнопки CAL, опускали электрод в емкость со слюной, аккуратно взбалтывали и ждали стабилизации показаний прибора. Далее полученные данные фиксировались в протоколе. Прибор предварительно подвергался калибровке при рН=6,86 и рН=7,01



Рисунок 6. pH-метр SanXin SX 610, производство SanXin Instrumentation (Китай)

2.4.3. Измерение буферной емкости слюны

Как уже указывалось выше, БЕ слюны играет защитную роль при заболеваниях органов ЭГДЗ (Румянцев В.А. и соавт. ,2009; Londong W.,1954) [77].

БЕ слюны определяли по методике, предложенной В.К. Леонтьевым (1974). Суть данной методики заключается в следующем. Сначала измеряют рН смешанной слюны, потом к 1,0 мл слюны добавляют 1,0 мл 0,01 Н раствора соляной кислоты и снова определяют рН. Далее к такому же объему слюны добавляют 1,0 мл 0,01 Н раствора NaOH и вновь определяют рН. Показатель рассчитывают по формуле:

$$БЕ=10/ (рН_0- рН_1) \times Б,$$

где БЕ - буферная емкость 1,0 л слюны, в мг-экв. кислоты или щелочи; 10- коэффициент пересчета на 1,0 л слюны; (рН₀- рН₁) – разница в единицах рН до и после добавления 1,0 мл 0,01 Н раствора кислоты или щелочи; Б - объем слюны, взятой для анализа.

2.5. Количественный анализ билирубина в смешанной слюне

Согласно данным зарубежной литературы существует предположение, что желчные кислоты, билирубин и другие компоненты ДГЭР или «билиарного» рефлюкса могут способствовать возникновению пищевода Барретта, а при высоком забросе приводить к малигнизации слизистой

глотки [147,180]. ДГЭР трудно поддаются диагностике и лечению. В настоящее время существуют следующие способы диагностики ДГЭР: суточная рН-импедансометрия, фиброоптическая спектрофотометрия (билиметрия), радионуклидная билиарная сцинтиграфия с меченым (99m) Tc мекрофенином, которые отличаются инвазивностью и дороговизной [103].

В целях диагностики ДГЭР, который проявляется регургитацией желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок, а в случае высокого заброса достигает ротовой полости, был предложен упрощенный, недорогой и неинвазивный метод определения уровня общего и прямого билирубина в смешанной слюне у пациентов с ГЭРБ.

Билирубин, в особенности непрямой, у здоровых людей может содержаться в десневой жидкости согласно модели Пашли (1976) (так как десневая жидкость является трансудатом сыворотки крови), а, соответственно, и в смешанной слюне. Повышение уровня общего билирубина, особенно прямого, в ротовой жидкости у пациентов с ГЭРБ может служить диагностическим маркером высокого ГЭР с примесью желчи. Методика определения общего и прямого билирубина в смешанной слюне может быть использована на стоматологическом приеме при условии тщательного сбора анамнеза и исключения другой патологии, для последующего направления на обследование и лечение к врачам - гастроэнтерологам. Предложенный способ может помочь также врачам - гастроэнтерологам не только в диагностике высоких ДГЭР, но и выборе соответствующего лечения. Был получен патент на изобретение № 2671962 «Способ диагностики высоких гастроэзофагеальных рефлюксов». Патентообладатели: Лукина Галина Ильхамовна, Иванникова Анастасия Вячеславовна; авторы: Лукина Галина Ильхамовна, Иванникова Анастасия Вячеславовна (приложение № 5) [71].

Для определения общего и прямого билирубина в смешанной слюне использовался модифицированный метод Ендрашика - Грофа. Данное исследование основано на соединении билирубина с диазотированной

сульфаниловой кислотой в присутствии детергента и кофеина с образованием азосоединения, которое окрашено в красный цвет, интенсивность его окраски пропорционально концентрации билирубина в пробе и измеряется фотометрически при длине волны 546 нм.

Для проведения данного исследования использовался набор «Ольвекс-Диагностикум» фирмы «Агат-Мед», в который входили следующие реактивы:

1. **АТ реактив**, (сульфаниловая кислота – 14 ммоль/л, соляная кислота – 100 ммоль/л, кофеин – 200 ммоль/л, бензоат натрия – 420 ммоль/л, детергент Brij 35–35 г/л), 100 мл – 2 флакона;
2. **ВТ реактив** (нитрит натрия – 310 ммоль/л), 10 мл – 1 флакон;
3. **Калибратор** (лиофильно высушенный раствор билирубина в альбумине с концентрацией в интервале 100–130 мкмоль/л), 2 мл – 1 флакон (рис. 7).



Рисунок 7. Диагностический набор билирубин - ольвекс для определения концентрации общего и прямого билирубина в сыворотке крови

Аналитические характеристики набора: линейная область определения концентрации билирубина: 8–452 мкмоль/л, отклонение от линейности – не более 8%; чувствительность определения: не более 3 мкмоль/л; воспроизводимость: коэффициент вариации – не более 8%.

Смешанную слюну (1 мл), собранную в эппендорф и взятую натошак, помещали в специальную сумку с хладагентом, предварительно обернув фольгой, и транспортировали в течение 1,5 часа в лабораторию клеточных

биотехнологий в составе НИМСИ, кафедра патологической физиологии МГМСУ им. М.Е. Евдокимова. Содержимое пробирок перемешивали в течение 30 секунд и центрифугировали в течение 15 минут при 9000 об./мин (ускорение свободного падения – 10000g). Заранее готовили калибратор, к лиофилизату билирубина добавляли 2,0 мл дистиллированной воды, перемешивали, не допуская вспенивания. Через 10 мин калибратор был готов к применению. Компоненты реакционной смеси вносили в пробирки в определенных количествах (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение компонентов реакционной смеси по пробиркам

Отмерить, мл	Опытная проба	Холостая опытной пробы	Калибровочная проба	Холостая проба калибратора
АТ реактив	1,00	1,00	1,00	1,00
ВТ реактив	0,05	-	0,05	-
Тщательно перемешать, инкубировать около 5 минут				
Смешанная слюна	0,10	0,10	-	-
Калибратор	-	-	0,10	0,10

Содержимое пробирок тщательно перемешивали и инкубировали при температуре +18-25С в течение 10-30 минут. Измерения проводили при длине волны 546 нм в кювете с толщиной поглощающего свет слоя 10 мм. Измеряли величину оптической плотности калибровочной E_k и опытных проб $E_{оп}$ против соответствующих холостых проб. Окраска оставалась устойчивой в течение 1,5 часа после окончания инкубации. Фактор (F) определяли по калибратору билирубина по следующей формуле:

$$F = C_k / E_k,$$

где: C_k – концентрация билирубина в калибраторе (указана на флаконе), мкмоль/л;

E_k – оптическая плотность калибровочной пробы, ед. опт. плотн.

Содержание общего билирубина определяли по формуле:

$$C = E_{\text{оп.}} \times F,$$

где: $E_{\text{оп}}$ – оптическая плотность опытной пробы, ед. опт. плотн.

F – фактор пересчета оптической плотности в мкмоль/л.

2.6. Определение содержания оксида азота в слюне и сыворотке крови

Ранее уже проводились исследования по определению уровня метаболитов NO (нитратов и нитритов) в биологических жидкостях (желудочном соке, плазме крови, моче) у пациентов с заболеваниями ЭГДЗ [57, 87, 93, 107]. В целях повышения эффективности и упрощения диагностики ГЭРБ наряду с традиционными лабораторно-инструментальными методами обследования было принято решение провести исследование по определению уровня нитратов/нитритов в СПОСЖ (наряду с исследованием содержания уровня метаболитов NO в сыворотке крови). В случае выявления корреляционной связи между уровнем нитратов/нитритов в слюне и уровнем NO_x в крови был бы предложен неинвазивный и недорогой высокоэффективный способ диагностики и дифференциальной диагностики ГЭРБ.

Так как NO – короткоживущая молекула, период ее полужизни составляет несколько секунд, а конечными стабильными продуктами оксида азота в биологических жидкостях являются нитриты и нитраты (Ванин А.Ф., 2000; Мячина О.В., 2006), было принято решение исследовать содержание нитритов/нитратов в сыворотке крови и слюне в нашей работе [10, 64]. Нитрит обычно в исследуемых образцах сыворотки и плазмы крови или не обнаруживается вовсе, или может определяться в незначительных количествах (около 10% от конечной концентрации нитрита), который никак не коррелирует с количественным изменением нитрата, в связи с, предположительно, большим интервалом времени между забором

биоматериала и получением образцов. Поэтому, для корректной оценки в нашей работе использовалась концентрация суммы нитрата и нитрита (NOx) [40].

Для определения оксида азота использовался непрямой метод, основанный на определении стабильных метаболитов NO: нитратов и нитритов. Данный метод включает восстановление нитрата до нитрита, определение которого проводится с помощью реакции Грисса. Предел чувствительности метода составляет 0,9 мкмоль/л, а количественная чувствительность - 2,1 мкмоль/л. Методика характеризуется линейностью большого диапазона концентраций NO_2^- для калибровочной кривой. Был получен патент на изобретение № 2659955 «Способ диагностики высоких гастроэзофагеальных рефлюксов». Патентообладатели: Лукина Галина Ильхамовна, Иванникова Анастасия Вячеславовна, Лукин Антон Валерьевич; авторы Лукина Галина Ильхамовна, Иванникова Анастасия Вячеславовна, Лукин Антон Валерьевич (приложение № 4) [70].

Производили забор крови (интервал времени забора составлял: 9:00-11:00) из пальца левой руки натошак (последний приём пищи назначался в 18:30, пациент до этого соблюдал строгую диету, состоявшую из каш и кисломолочных продуктов; овощи, фрукты, мясо, кофе, чай, алкоголь, копчености, рыба были исключены из рациона с целью предотвращения попадания источников нитратов, поступающих с пищей; курение запрещалось за 2 часа до исследования) в центрифужную пробирку, затем проводили центрифугирование полученной пробы со скоростью 3500 об./мин (10000g). в течение 10 минут с целью получения сыворотки. Слюну получали из правой околоушной слюнной железы (из-за асинхронной работы слюнных желёз, выделяющих, различный по количеству и по концентрации NO, секрет (О.В. Мячина и соавт., 2006) [64], поместив специальный хлопковый тампон из центрифужной пробирки Salivette фирмы Sarstedt (Германия), пропитанный лимонной кислотой, в области устья Стенонова протока и попросив пациента тщательно рассосать данный тампон. Забор слюны

производился всегда строго в определенное время (08:58), соответствующее повышенной концентрации оксида азота в правой околоушной слюнной железе (О.В. Мячина и соавт., 2006) [64]. Далее слюну также центрифугировали со скоростью 3500 об./мин. в течение 3,5 мин (10000g). Полученную сыворотку и отцентрифугированную слюну переливали в эппендорфы, замораживали и хранили при температуре - 20°C в лаборатории ГКБ им. М.Е. Жадкевича. Далее пробирки помещали в специальную сумку с хладагентом, предварительно обернув фольгой, и транспортировали в течение 1,5 часа в лабораторию клеточных биотехнологий в составе НИМСИ, кафедра патологической физиологии МГМСУ им. М.Е. Евдокимова. В лаборатории пробы замораживали и хранили при t -20 °С до измерения. Затем образцы размораживали (до комнатной температуры) и депротеинизировали добавлением к 0,4 мл пробы 0,8 мл 0,5 М NaOH и 0,8 мл 10% раствора сульфата цинка) с целью исключения помутнения проб. После этого содержание белка в пробах не превышало 20- 50мг/л (колориметрический метод Брэдфорда). Содержимое пробирки перемешивали в течение 30 секунд и центрифугировали в течение 15 минут при 9000 об. /мин (10000g). В надосадочную жидкость вносили гранулы кадмия (массовая доля гранулированного кадмия >99,96%) для восстановления NO_3^- в NO_2^- . Предварительно гранулы кадмия промывали бидистиллированной водой, 1 М HCl и снова бидистиллированной водой до получения нейтральной реакции среды. Параметры полноты восстановления гранулами кадмия, добавленного в пробы, нитрата в нитрит, определяли по концентрационной зависимости нитрита, верифицированного с помощью реакции Грисса. Возврат NO_3^- , добавленного к образцам сыворотки крови под действием гранул кадмия, составлял 96 - 105%. После этого к надосадочной жидкости (1,5 мл) добавляли равный объём реактива Грисса (1% сульфаниламид, 0,1% нафтилендиамин, 2,5% фосфорная кислота) и инкубировали 10 минут при комнатной температуре. Измерение абсорбции раствора проводили на спектромоме при длине волны 546 нм. Концентрацию

NOx определяли с помощью стандарта, в качестве которого использовали нитрит натрия.

2.7. Микробиологические исследования полости рта

Забор материала осуществлялся следующим образом: мазок брали с помощью тампона с налёта на корне языка у пациента натошак, до чистки зубов и полоскания полости рта, не касаясь тампоном слизистых оболочек рта, языка, зубов. Для транспортировки использовалась угольная среда фирмы СОРАН (Италия). Биоматериал доставляли при охлаждении $-2 - -8^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов в лабораторию НАКФФ с целью проведения дальнейших исследований. В лаборатории высевали материал истощающими квадрантами на наиболее богатые среды, затем на селективные (Columbia-Agar с 5% крови, шоколадный Columbia-Agar, Эндо Агар, Манитол солевой агар, Агар Сабуро) и проводили изучение изолированных колоний методом окраски по Граму. Для исследования на анаэробные микроорганизмы применяли жидкую питательную среду (тиогликолевую), а подсчёт концентрации микробных клеток проводили методом серийных разведений, с определением титра по росту микрофлоры в последнем разведении. Инкубировались посевы в 5% CO_2 , при 36°C при увлажнённой атмосфере в течение ночи или 48 часов. Рост микрофлоры и количество факультативно патогенных микробов оценивался полуколичественно. Для определения количества микроорганизмов, выросших на плотной питательной среде, использовали подсчёт колониеобразующих единиц (КОЕ). При обнаружении клинически значимых бактерий проводились дополнительные стадии дифференцировки и выполнялось определение чувствительности к антибиотикам дискодиффузионным методом или на Walk Away 40SI.

2.8. Статистические методы

Основная часть статистического анализа проведена на персональном

компьютере (2,3ГГц 1024МВ оперативной памяти) при помощи программного пакета "SPSS 17,0 for Windows", "Microsoft Excel 2013". Был использован критерий Стьюдента (t) с уровнем значимости (p), равным 0,05 или 0,01, который обеспечивал вероятность ошибки $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ соответственно, при проведении описательной статистики. Для выбора статистических методов определялось отношение переменных к статистической шкале (номинальной, порядковой, интервальной).

Так как полученное распределение незначительно отклонялось от нормального, при анализе применялся параметрический метод Пирсона для определения связи (корреляции) между переменными. Полученное значение коэффициента корреляции r интерпретировалось согласно общепринятым градациям (таблица 3).

Таблица 3 - Значение коэффициента корреляции

Значение коэффициента корреляции (r)	Интерпретация
менее 0,25	связь слабая
от 0,25 до 0,75	связь умеренная
более 0,75	связь сильная
если $r > 0$	связь прямая
если $r < 0$	связь обратная
если $r \geq 0,5$	отсутствие связи

При проведении оценки достоверности выявленных различий между достоверностью выявленной корреляции и средними значениями выборок рассчитывалась вероятность ошибки p . Согласно общепринятой терминологии в аналитической статистике высказывания, с вероятностью ошибки $p \leq 0,05$, называются значимыми; высказывания с вероятностью ошибки $p \leq 0,01$ -очень значимыми, а высказывания с вероятностью ошибки $p \leq 0,001$ -максимально значимыми.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты анкетирования на выявление ГЭРБ

Посредством анкетирования (однотипная анкета, разработанная авторами данной работы) (приложение № 1) было выявлено, что более, чем у половины больных ГЭРБ наиболее частыми были жалобы на отрыжку (100% пациентов второй группы), что в 1,25 раза больше, чем в первой группе (80%) и в 1,54 раза больше, чем в третьей группе (64,75%). 48,0% и более обследованных пациентов с ГЭРБ жаловались на изжогу. Боль в эпигастрии беспокоила в основном больных первой и третьей групп (52,0% и 64,75% соответственно). Боль другой локализации (в левом или правом подреберье, за грудиной, в области пупка) встречалась у 64,75% пациентов третьей группы, что в 1,61 раз больше, чем во второй группе (40,0%) и в 2,69 раз больше, чем в группе пациентов с преобладанием КХР (24,0%).

Чувство тошноты и однократная рвота отмечались у 100% пациентов третьей группы, что в 2,5 раз больше, чем во второй группе (40,0%) и в 3,57 раз больше, чем в первой группе (28,0%); однократная рвота была выявлена в 100% случаев в третьей группе, что в 3,12 раз больше, чем во второй группе (32,0%) и в 6,25 раз больше, чем в первой группе (16,0%).

На плохой аппетит жаловались более половины пациентов третьей группы, 24,0% пациентов первой группы и всего 8,0% больных с преобладанием СКХР (таблица 4).

При ГЭРБ клинические симптомы по интенсивности и частоте возникновения варьировали у одного и того же пациента, что может быть обусловлено соблюдением или несоблюдением режима питания, диеты; приемом лекарственных препаратов, а также количеством и качеством принимаемых напитков и пищи.

Таблица 4-Частота встречаемости основных симптомов у пациентов изучаемых групп

Симптомы \ Группы	Контроль (n=25)		I группа (n=25)		II группа (n =25)		III группа (n =17)		Всего (I, II, III группы) (n=67)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Изжога	1	4,0	13	52,0	12	48,0	11	64,75	36	53,73
Отрыжка	3	12,0	20	80,0	25	100	11	64,75	56	83,58
Боль в эпигастрии	0	0	13	52,0	12	48,0	11	64,75	36	53,73
Боль другой локализации	1	4,0	6	24,0	10	40,0	11	64,75	27	40,29
Тошнота	0	0	7	28,0	10	40,0	17	100	34	50,74
Рвота	0	0	4	16,0	8	32,0	17	100	29	43,28
Плохой аппетит	2	8,0	6	24,0	2	8,0	11	64,75	19	28,35

Наиболее распространенной жалобой у пациентов с преобладанием КХР и СКХР являлась отрыжка (80% и 100% случаев соответственно); у пациентов с преобладанием СЦХР -тошнота и однократная рвота (100% случаев соответственно) (рис.8).

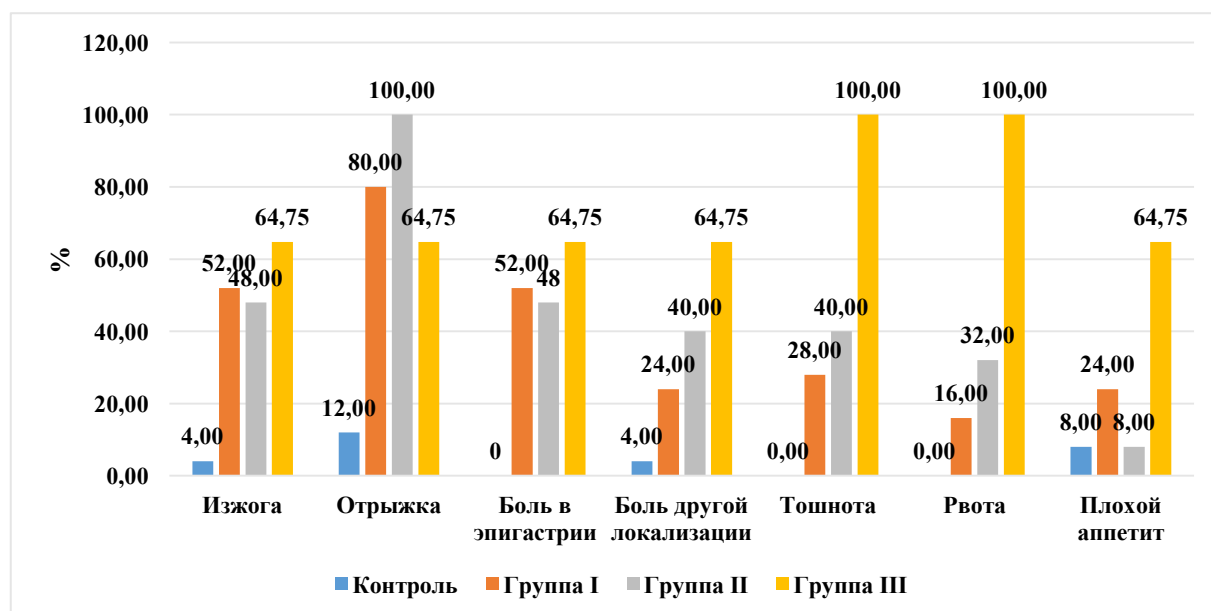


Рисунок 8. Сравнительная распространенность пищеводных жалоб (в %) у больных ГЭРБ с разным характером рефлюктата

В меньшей степени пациентов I и II групп беспокоили жалобы на наличие однократной рвоты (16,0% и 32,0% случаев соответственно) и на плохой аппетит (24,0% и 8,0% случаев соответственно). У пациентов с преобладанием СЩХР жалобы на изжогу, отрыжку, боль в эпигастрии, боль другой локализации (в левом, в правом подреберье, за грудиной, в области пупка) и на плохой аппетит встречались одинаково часто (в 64,75% случаев) и также в меньшей степени.

3.2. Субъективные параметры стоматологического обследования

Преобладающими жалобами у пациентов основных групп были: жалобы на наличие обильного налета на языке (100% пациентов III группы испытывали данные жалобы, что на 8,0% больше, чем во II группе (92,0%) и на 24,0% больше, чем в I группе (76,0%)) и на сухость во рту (100% больных III группы), что на 12,0% больше, чем во II группе (88,0%) и на 44,0% больше, чем в I группе (56,0%). На обильное слюноотделение жаловались 56,0% пациентов в I группе, 35,29% больных в III группе и 8,0% пациентов во II группе. Одинаковый процент встречаемости (56,0%) жалоб на сухость во рту и обильное слюноотделение у пациентов I группы, а также одновременное наличие данных жалоб у больных в группах II и III обусловлены различными периодами времени (например, временем суток), соблюдением или несоблюдением диеты, предположительно приемом лекарственных препаратов, а также положением испытуемого в пространстве (лежа, стоя или наклонившись).

На горький привкус во рту жаловались, в основном, пациенты с преобладанием СКХР (68,0%), 56,0% - в I группе и 35,28% - в III группе. Чувство кислого во рту испытывали в основном пациенты III и I групп (100% и 80,2% соответственно), в меньшей степени – пациенты II группы (68,0%). Неприятные ощущения во рту и в горле (чувство першения в области корня языка, наличия “полипа” или “кома” в горле (globus sensation), ощущение “угарного газа” во рту, чувство “ошпаренности” твердого неба или языка)

испытывали также 100% пациентов с преобладанием СЦХР, что на 34% больше, чем в I и II группах (76,0%).

Неприятный запах изо рта испытывали 100% пациентов III группы, что в 1,78% больше, чем во II группе (56,0%) и в 1,92% - в I группе (52,0%) (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов с ГЭРБ в соответствии с предъявляемыми стоматологическими жалобами

Жалобы	Контроль (n=25)		I группа (n=25)		II группа (n =25)		III группа (n =17)		Всего (I, II, III группы) (n=67)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Чувство горечи во рту	0	0	14	56,0	17	68,0	6	35,29	37	55,22
Чувство кислого во рту	0	0	20	80,20	17	68,0	17	100	54	80,59
Неприятные ощущения во рту	0	0	19	76,0	19	76,0	17	100	55	82,08
Неприятный запах изо рта	7	28,0	13	52,0	14	56,0	17	100	44	65,67
Обильный налёт на языке	6	24,0	19	76,0	23	92,0	17	100	59	88,05
Сухость во рту	0	0	14	56,0	22	88,0	17	100	53	79,10
Обильная саливация	1	4,0	14	56,0	2	8,0	6	35,29	22	32,83

Жалобы на сухость губ предъявляли, в основном, пациенты с преобладанием слабощелочного характера рефлюктата (64,70%), в меньшей степени пациенты в I группе и во II группе (56,0%), что на 8,0% меньше, чем в III группе. На наличие чешуек на губах жаловались 64,70% больных в III группе, 56,0% пациентов с преобладанием КХР и 40,0% пациентов II группы. В меньшей степени больных с ГЭРБ беспокоили трещины на губах (56,0% - в I группе, 35,29% - в III группе, 24,0% - во II группе); высыпания на слизистой оболочке рта (желтые пятна на слизистой оболочке неба у пациентов с преобладанием СЦХР и, реже, у пациентов с преобладанием СКХР, и, в

основном, афты при хроническом афтозном стоматите) (48,0% - во II группе, 35,29% - в III группе и 12,0% - в I группе) (таблица 6).

Таблица 6- Распределение пациентов с ГЭРБ в соответствии с предъявляемыми стоматологическими жалобами на изменение СОР и красной каймы губ

Жалобы \ Группы	Контроль (n=25)		I группа (n=25)		II группа (n =25)		III группа (n =17)		Всего (I, II, III группы) (n=67)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Сухость губ	10	40,0	14	56,0	14	56,0	11	64,70	39	58,20
Чешуйки на губах	12	48,0	14	56,0	10	40,0	11	64,70	35	52,23
Трещины на губах	4	16,0	14	56,0	6	24,0	6	35,29	26	38,80
Высыпания на СОР	6	24,0	3	12,0	12	48,0	6	35,29	21	31,34

Преобладающими жалобами у пациентов основных групп были: жалобы на застревание пищи между зубами (данные жалобы встречались у 100% пациентов второй и третьей групп, что на 8% больше, чем в I группе (92,0%)). На боль в десне, возникающую при чистке зубов и/или приеме жесткой пищи жаловались 100% пациентов III группы, что в 2,5 раза больше, чем во II группе (40,0%) и в 4,16 раза больше, чем в I группе (24,0%). Зуд, жжение в десне испытывали только 24,0% пациентов с преобладанием КХР. Жалобы на кровоточивость десен предъявляли 100% больных с преобладанием СЦХР, 56,0% - в I группе и 32,0% - во II группе (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов с ГЭРБ в соответствии с предъявляемыми стоматологическими жалобами на изменение в тканях пародонта

Жалобы \ Группы	Контроль (n=25)		I группа (n=25)		II группа (n =25)		III группа (n =17)		Всего (I, II, III группы) (n=67)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Боль в десне	2	8,0	6	24,0	10	40,0	17	100	33	49,25
Зуд, жжение в десне	1	4,0	6	24,0	0	0	0	0	6	8,95
Кровоточивость десен	17	68,0	14	56,0	8	32,0	17	100	39	58,20
Застревание пищи между зубами	19	76,0	23	92,0	25	100	17	100	65	97,0

На наличие зубных отложений жаловались 100% пациентов III группы, что на 24% больше, чем во второй и первой группе (76,0% соответственно). Повышенную чувствительность зубов к раздражителям испытывали 100% пациентов III группы; 76,0% - I группы и 56,0% - II группы. На неправильное положение зубов жаловались 100% пациентов III группы, 40,0% больных II группы (в 2,5 раза меньше, чем в третьей группе) и 24,0% пациентов с преобладанием КХР (в 4,16 раз меньше, чем в группе III). На щелканье в ВНЧС предьявляли жалобы 35,29% больных в III группе, 24,0% - в I группе и 4,0% - во II группе; нарушение дикции испытывали только 4,0% пациентов во II и в I группе соответственно. На стираемость зубов жаловались 100% пациентов с преобладанием СЦХР, 40,0% - с преобладанием СКХР и 24,0% - КХР (таблица 8).

В целом пациенты всех трех основных групп имели следующие сходные и наиболее ярко выраженные жалобы: на наличие обильного налета на языке и повышенную чувствительность зубов, на сухость рта и привкус кислого во рту, на наличие зубных отложений и на неприятные ощущения во рту (табл. 5,6,7,8).

Таблица 8 – Распределение пациентов с ГЭРБ в соответствии с предьявляемыми стоматологическими жалобами на изменение твердых тканей зубов

Жалобы \ Группы	Контроль (n=25)		I группа (n=25)		II группа (n =25)		III группа (n =17)		Всего (I, II, III группы) (n=67)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Неправильное положение зубов	9	36,0	6	24,0	10	40,0	17	100	33	49,25
Наличие зубных отложений	19	76,0	19	76,0	19	76,0	17	100	55	82,08
Гиперестезия зубов	10	40,0	19	76,0	14	56,0	17	100	50	74,62
Стираемость зубов	6	24,0	6	24,0	10	40,0	17	100	33	49,25
Щелканье в ВНЧС	4	16,0	6	24,0	1	4,0	6	35,29	13	19,40
Нарушение дикции	1	4,0	1	4,0	1	4,0	0	0	2	2,98

У пациентов группы контроля в основном отмечались жалобы на неприятный запах изо рта и повышенную чувствительность зубов к раздражителям (28,0% и 40,0% соответственно). У пациентов с преобладанием КХР наиболее распространенными были жалобы на чувство кислого во рту (80,2%). У пациентов с преобладанием СКХР основными жалобами были жалобы на наличие обильного налета на языке и сухость во рту (92,0% и 88,0% соответственно). У пациентов с преобладанием СЦХР чаще (в 100% случаев), чем в других группах встречались жалобы на чувство кислого во рту, неприятный запах изо рта, обильный налет на языке, сухость во рту, повышенную чувствительность зубов к раздражителям, неприятные ощущения во рту (рис.9).

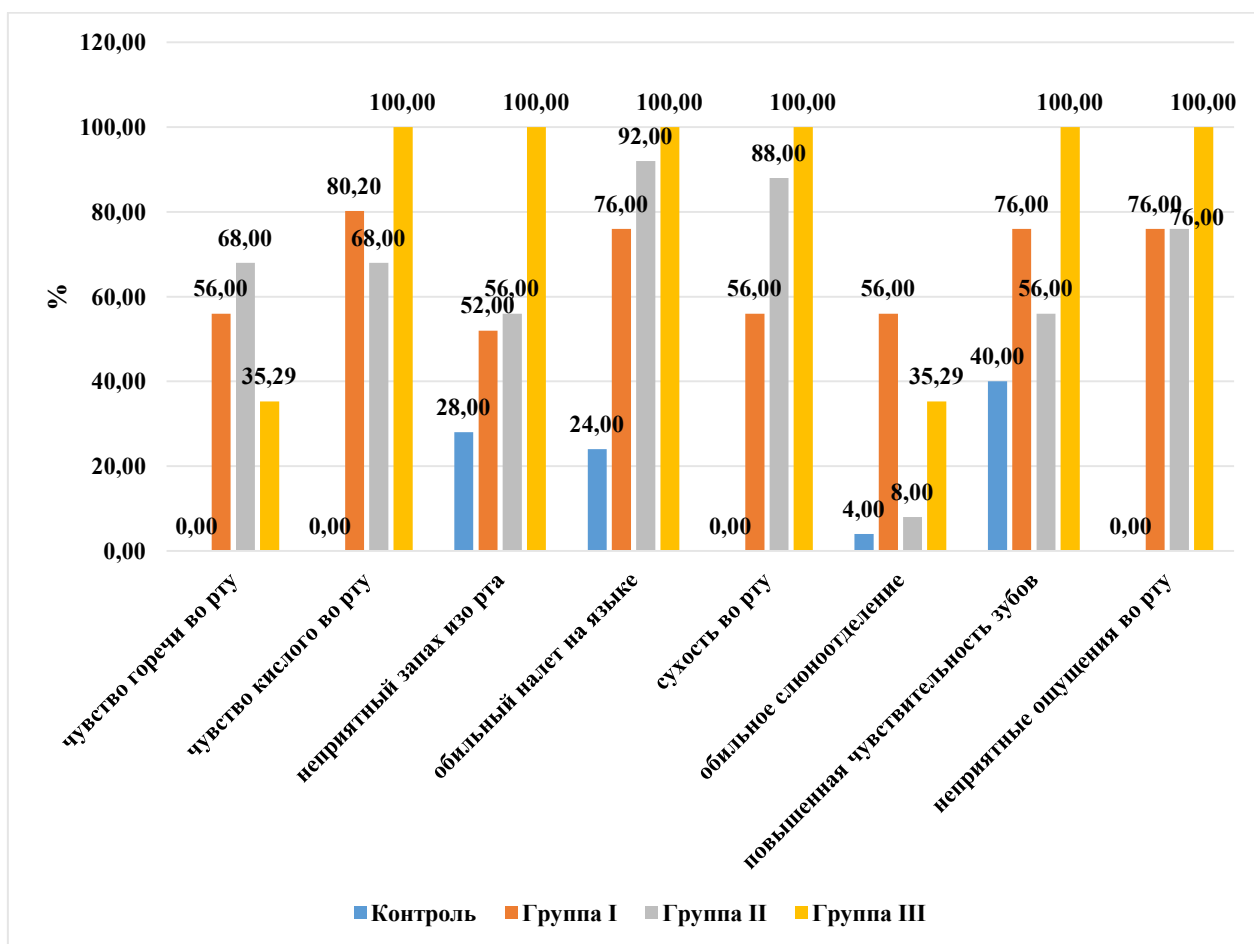


Рисунок 9. Сравнительная распространенность стоматологических жалоб (в %) у больных ГЭРБ с разным характером рефлюктата

Пациенты I группы редко жаловались на неприятный запах изо рта (52,0%); пациенты с преобладанием СКХР - на обильное слюноотделение

(8,0%); больные в III группе - на чувство горечи во рту и обильное слюноотделение (в 35,29% случаев).

Ни один из пациентов в контрольной группе не испытывал неприятных ощущений во рту, в отличие от пациентов основных групп, которые предъявляли разнообразные жалобы (чувство першения в области корня языка, ощущение «угарного газа» во рту, чувство «ошпаренности» твердого неба или языка, наличие «полипа» или «кома» в горле (globus sensation).

Ощущение «угарного газа» испытывали только пациенты с преобладанием КХР (12,0%). Пациенты I и II групп в равной степени жаловались на чувство першения в области корня языка (16,0% случаев), больные III группы – в 35,29% случаев. Чувство «ошпаренности» твердого неба и/или языка испытывали в большей степени пациенты с преобладанием СЦХР (64,70%), в меньшей – пациенты I группы (48,0%) и II группы (40,0% случаев). На наличие «полипа» или «кома» в горле жаловались также 64,70% пациентов III группы и 48,0% пациентов I и II группы соответственно.

В целом, в большей степени предъявляли жалобы на неприятные ощущения во рту пациенты III группы. Наиболее часто встречающимися жалобами у пациентов с ГЭРБ были: чувство «ошпаренности» твердого неба или языка и наличие «полипа» или «кома» в горле (табл. 9) (рис.10).

Таблица 9 - Распределение пациентов с ГЭРБ в соответствии с характером предъявляемых жалоб на неприятные ощущения во рту

Жалобы \ Группы	Контроль (n=25)		I группа (n=25)		II группа (n =25)		III группа (n =17)		Всего (I, II, III группы) (n=67)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Чувство першения в области корня языка	0	0	4	16,0	4	16,0	6	35,29	14	20,89
Ощущение «угарного газа» во рту	0	0	3	12,0	0	0	0	0	3	4,47
Чувство «ошпаренности» твердого неба или языка	0	0	12	48,0	10	40,0	11	64,70	33	49,25
Наличие «полипа» или «кома» в горле	0	0	12	48,0	12	48,0	11	64,70	35	52,23

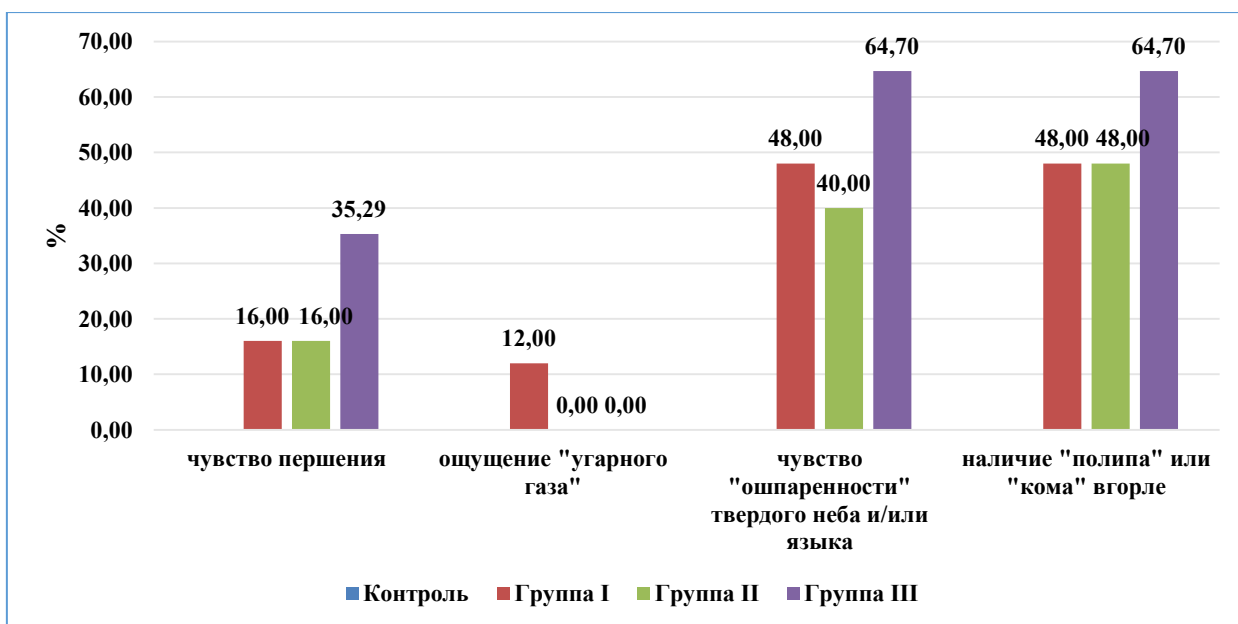


Рисунок 10. Сравнительная распространенность стоматологических жалоб на неприятные ощущения (в %) у больных ГЭРБ с разным характером рефлюктата

3.3. Данные объективного стоматологического обследования

Обследование состояния ротовой полости проводили посредством осмотра мягких и твердых тканей полости рта.

У пациентов с ГЭРБ, особенно в III группе (100%), превалировала ксеростомия, что в 1,56 раз больше, чем в I группе (64,0%), и в 1,78 раз больше, чем во II группе (56,0%). Наши результаты согласуются с данными других авторов [2,3, 51,150], указывающими на сухость слизистой оболочки рта, как на один из стоматологических симптомов, патогномичных для ГЭРБ. Умеренная увлажненность слизистой оболочки встречалась у 32,0% испытуемых в I и во II группе. В наименьшей степени встречалась гиперсаливация (в 8,0% случаев у пациентов с преобладанием СКХР и в 4,0% - у больных в I группе). Наличие обильного налета на языке встречалось в 100% случаев в III группе и в равном количестве пациентов в I и во II группе – по 76,0%. Отечность слизистой оболочки рта встречалась в 100% случаев у больных с преобладанием СЦХР, в 84,0% - у пациентов II группы и в 72,0% - у больных I группы. Явления гиперкератоза слизистой оболочки отмечались, в основном, только у пациентов со слабощелочными

рефлюксами (64,70%) и только в 4,0% случаев в I группе. Атрофия сосочков языка была выявлена в наибольшей степени у больных с преобладанием СКХР (24,0%) и в I группе (12,0%) (табл. 10).

В целом у пациентов основных групп (в 100% случаев в группе III) при объективном обследовании преобладали: отечность слизистой оболочки рта, обильный налет на языке и гипосаливация (рис. 11). Атрофия сосочков языка, гиперсаливация и явления гиперкератоза встречались очень редко у пациентов с ГЭРБ. При сравнении некоторых объективных и субъективных результатов обследования ротовой полости у пациентов с ГЭРБ, представленных в таблицах, прослеживается определенная закономерность. Более 50,0% больных с ГЭРБ в каждой группе жаловались на сухость во рту, что совпадало с объективными данными, особенно во II группе (рисунок 12). Корреляционный анализ по методике Пирсона выявил следующую значимую взаимосвязь: у пациентов с ГЭРБ отмечалась сильная прямая корреляция между жалобами на сухость рта и объективными данными ксеростомии ($r=0,95$, $p \leq 0,05$).

Таблица 10 - Результаты осмотра полости рта у пациентов с ГЭРБ

Симптомы \ Группы	Контроль (n=25)		I группа (n=25)		II группа (n =25)		III группа (n =17)		Всего (I, II, III группы) (n=67)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Гипосаливация	7	28,0	16	64,0	14	56,0	17	100	47	70,14
Умеренная саливация	16	64,0	8	32,0	8	32,0	0	0	16	23,88
Гиперсаливация	2	8,0	1	4,0	2	8,0	0	0	3	4,47
Налет на языке	18	72,0	19	76,0	19	76,0	17	100	55	82,08
Отечность СОР	12	48,0	18	72,0	21	84,0	17	100	56	83,58
Явления гиперкератоза СОР	0	0	1	4,0	0	0	11	64,7	12	17,91
Атрофия сосочков языка	2	8,0	3	12,0	6	24,0	0	0	9	3,43

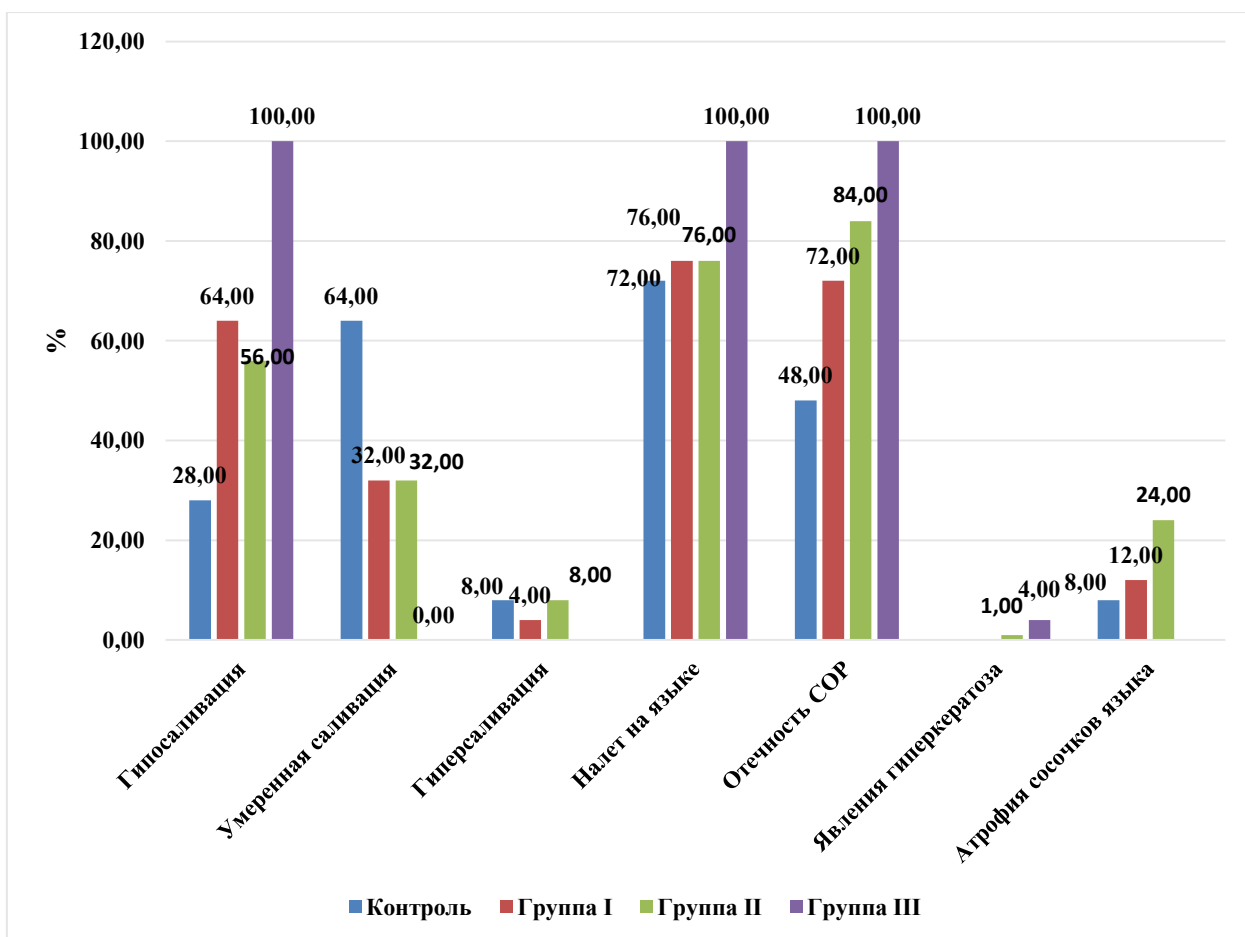


Рисунок 11. Распределение пациентов с ГЭРБ (в %) согласно данным объективного стоматологического обследования

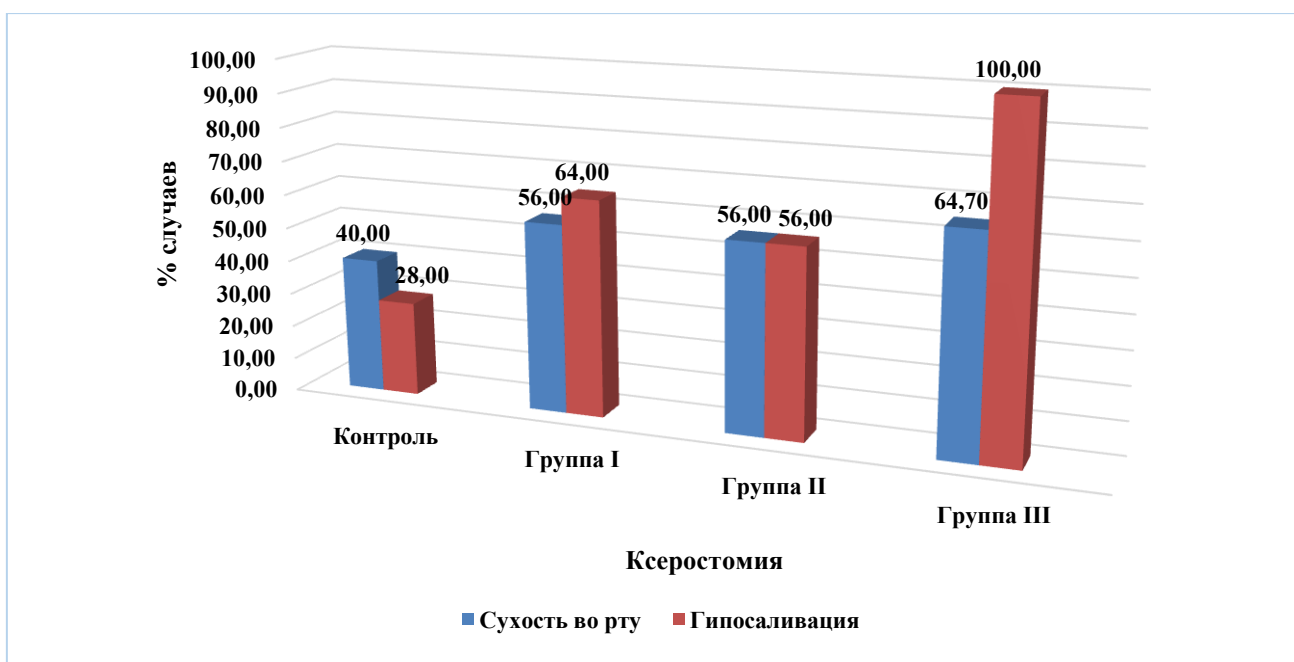


Рисунок 12. Связь между жалобами пациентов на сухость во рту и данными осмотра полости рта

В ходе исследований была обнаружена высокая степень распространенности поражения кариесом у пациентов с ГЭРБ (70,14% от числа обследованных), особенно у больных с преобладанием СЦХР (100% случаев) и КХР (76,0%), у пациентов с преобладанием СКХР кариес твердых тканей зубов встречался в менее половины случаев (44,0%).

Эрозии твердых тканей зубов чаще встречались у 56,0% больных II группы, несколько реже у пациентов I группы (52,0%) и у 35,29% больных в III группе. У пациентов с преобладанием СКХР одинаково часто встречались эрозии твердых тканей зубов и повышенная стираемость (56,0%).

Повышенная стираемость твердых тканей зубов была зафиксирована у 100% пациентов с преобладанием СЦХР, что в 1,78 раз больше, чем у пациентов II группы (56,0%) и в 3,12 раз - у пациентов I группы (32,0% случаев).

Таким образом у пациентов с ГЭРБ наиболее часто встречались кариес твердых тканей зубов и повышенная стираемость (70,14% и 58,20% соответственно), в меньшей степени - эрозии твердых тканей зубов (49,25%) (таблица 11) (рисунок 13).

Также была выявлена определенная закономерность при сравнении жалоб пациентов на повышенную стираемость зубов и данными стоматологического осмотра. Менее 50,0% больных первой группы и группы контроля, около половины пациентов второй группы (40,0%) и 100,0% пациентов третьей группы жаловались на повышенную стираемость зубов, что совпадало с объективными данными (рисунок 14). При сравнении субъективных результатов обследования полости рта (жалобы на повышенную стираемость твердых тканей зубов) и объективных данных по методике Пирсона была зафиксирована сильная прямая корреляционная связь ($r=0,98$; $p \leq 0,05$).

Таблица 11 - Частота поражения твердых тканей зубов в обследуемых группах

Группы \ Патология твердых тканей зубов	Контроль (n=25)		I группа (n=25)		II группа (n =25)		III группа (n =17)		Всего (I, II, III группы) (n=67)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Кариез зубов	18	72,0	19	76,0	11	44,0	17	100	47	70,14
Эрозии твердых тканей зубов	0	0	13	52,0	14	56,0	6	35,29	33	49,25
Повышенная стираемость зубов	7	28,0	8	32,0	14	56,0	17	100	39	58,20

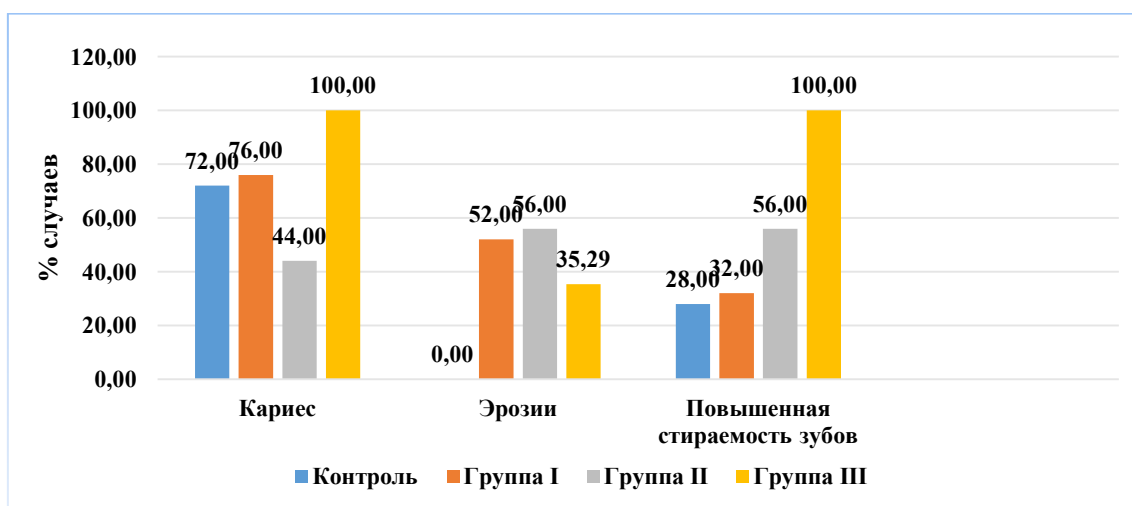


Рисунок 13. Частота поражения твердых тканей зубов (в%) в обследуемых группах

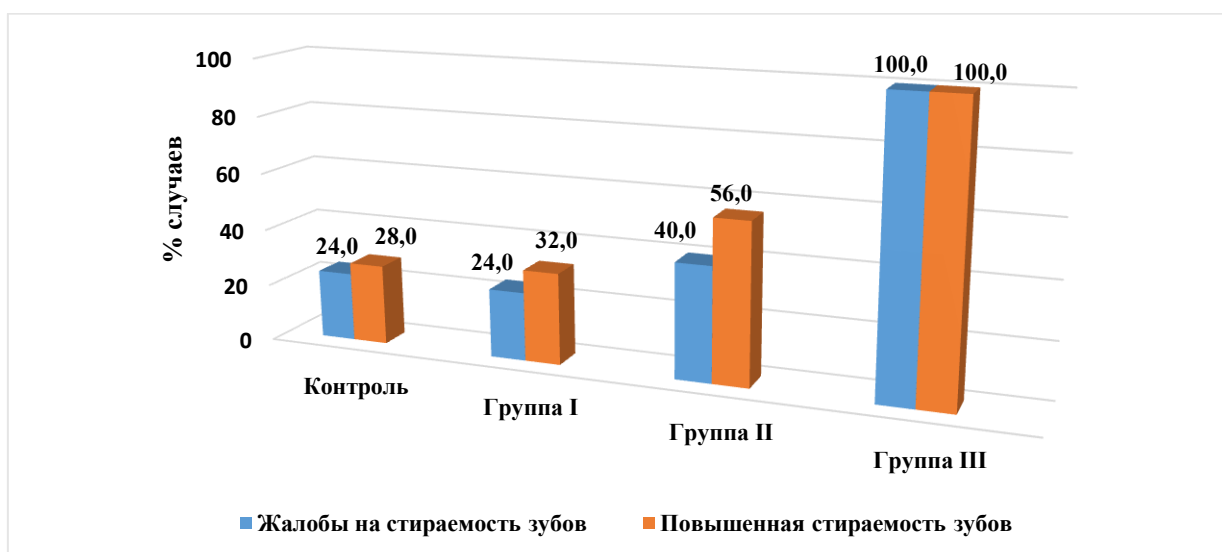


Рисунок 14. Связь между жалобами пациентов на повышенную стираемость зубов и данными осмотра полости рта

Всем обследуемым пациентам контрольной и основных групп проводилась оценка состояния тканей пародонта с помощью индексов РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс) в модификации Parma (1960) и PI (пародонтальный индекс) по Russel, а также определялся уровень гигиены полости рта по Green-Vermillion (1964).

Показатель пародонтального индекса по Russel (PI) имел наибольшие значения в третьей группе ($2,39 \pm 0,95$ усл.ед.) и указывал на средне - тяжелую степень патологии пародонта. Во второй группе показатель PI составил $2,01 \pm 1,05$ усл.ед. и также указывал на средне - тяжелую степень патологии пародонта. Наименьшие значения показателя PI были в группе I ($1,21 \pm 1,00$ усл.ед.), что соответствовало начальной и легкой степени патологии пародонта (рисунок 15).

Значения показателей пародонтального индекса по Russel (PI) у пациентов с преобладанием СКХР ($2,01 \pm 1,05$ усл.ед.) были достоверно ($p \leq 0,01$; $t=2,1$) выше значений показателей PI у пациентов I группы ($1,21 \pm 1,00$ усл.ед.). Значения показателей индекса PI у больных с преобладанием СЦХР ($2,39 \pm 0,95$ усл.ед.) также достоверно ($p \leq 0,01$; $t=2,8$) отличались от показателей PI у обследуемых в I группе ($1,21 \pm 1,00$ усл.ед.). У пациентов III группы значения индекса PI были недостоверно выше ($p \geq 0,05$; $t=0,8$) в сравнении со значениями в группе II ($2,39 \pm 0,95$ усл.ед. и $2,01 \pm 1,05$ усл.ед. соответственно).

Значения индекса РМА были также наибольшими в III группе и составили $54,73 \pm 32,71\%$; во II группе значения индекса РМА составили $46,63 \pm 21,17\%$ и также указывали на выраженную распространенность и интенсивность патологического процесса. Наименее тяжелая картина наблюдалась у пациентов с преобладанием КХР ($29,88 \pm 17,29\%$) (рисунок 16).

Значения индекса РМА у пациентов в I группе были достоверно ниже ($p \leq 0,05$; $t=2,3$) значений у больных во II группе ($29,88 \pm 17,29\%$ и $46,63 \pm 21,17\%$ соответственно). По сравнению со значениями индекса РМА у пациентов III группы, в I группе значения были также достоверно низкими (p

$\leq 0,05$; $t=2,7$) $54,73 \pm 32,71\%$ и $29,88 \pm 17,29\%$ соответственно). При сравнении значений индекса РМА у пациентов II и III групп было определено, что значения у пациентов группы III были недостоверно выше ($p \geq 0,05$; $t=0,7$), чем у пациентов во II группе ($54,73 \pm 32,71\%$ и $46,63 \pm 21,17\%$ соответственно).¹

Уровень гигиены полости рта у пациентов контрольной группы составил $1,31 \pm 0,65$ усл.ед. и был удовлетворительным. У пациентов в основной группе наихудшая картина наблюдалась в III группе ($2,24 \pm 0,95$ усл.ед.) Чуть лучше ситуация обстояла у больных II группы ($2,15 \pm 1,25$ усл.ед.) и была также удовлетворительной. У пациентов с преобладанием КХР уровень гигиены полости рта составил $1,95 \pm 0,73$ усл.ед. и указывал на наилучшее гигиеническое состояние полости рта у данной группы больных ГЭРБ (рисунок 17).

При сравнении значений ИГР -У у пациентов I и II групп между собой, было определено, что значения у пациентов I группы были недостоверно незначительно ($p \geq 0,05$; $t=0,6$) ниже, чем у больных во II группе ($1,95 \pm 0,74$ усл.ед. и $2,15 \pm 1,25$ усл. ед. соответственно). У пациентов I и III групп было выявлено, что значения ИГР - У у больных в III группе были недостоверно незначительно ($p \geq 0,05$; $t=0,8$) выше, чем у больных в группе I ($2,24 \pm 0,96$ усл.ед и $1,95 \pm 0,74$ усл.ед. соответственно). При сравнении значений ИГР - У у пациентов III и II групп было также определено, что значения у пациентов группы III были недостоверно выше ($p \geq 0,05$; $t=0,2$), чем у пациентов во II группе ($2,24 \pm 0,96$ усл.ед. и $2,15 \pm 1,25$ усл.ед. соответственно).

Исходя из вышеперечисленного, можно заключить, что значения PI по Russel были наиболее высокими в III группе ($2,39 \pm 0,95$ усл.ед.) и наименьшими- в I группе ($1,21 \pm 1,00$ усл.ед.). Значения индекса РМА были также наибольшими у пациентов с преобладанием СЦХР ($54,73 \pm 32,71$ усл.ед.) и наименьшими- у пациентов с преобладанием КХР ($29,88 \pm 17,29$ усл.ед.). Наихудшее гигиеническое состояние полости рта наблюдалось у

¹ Ivannikova, A. The nitrites/nitrates content of saliva and blood among patients with gastroesophageal reflux disease/ Ivannikova A., Lukina G. // Educating the oral healthcare workforce to provide effective prevention of oral diseases, 23rd EADPH conference/ Programme and abstract book. - 2018.-P. 111.

пациентов в III группе ($2,24 \pm 0,95$ усл.ед.), а наилучшее – у пациентов с преобладанием КХР ($1,95 \pm 0,73$ усл.ед.).

Таким образом, ГЭРБ может приводить к нарушениям состояния тканей пародонта и к ухудшению уровня гигиены полости рта, что может быть связано с гипосаливацией, а также, предположительно, с дезактивацией нитратредуктазы [42]. Причем наиболее тяжелая картина наблюдается у пациентов с преобладанием СЦХР, а наименее – у пациентов с преобладанием КХР (табл. 12).

Таблица 5 - Результаты определения гигиены полости рта и состояния пародонта у обследуемых

Индексы Группы	PI по Russel, усл.ед.	PMA, %	ИГ по Green- Vermillion (1964), усл.ед.
Контроль (n=25)	$0,34 \pm 0,35$	$10,34 \pm 5,26$	$1,31 \pm 0,65$
I группа (n=25)	$1,21 \pm 1,00$	$29,88 \pm 17,29$	$1,95 \pm 0,73$
II группа (n=25)	$2,01 \pm 1,05$	$46,63 \pm 21,17$	$2,15 \pm 1,25$
III группа (n =17)	$2,39 \pm 0,95$	$54,73 \pm 32,71$	$2,24 \pm 0,95$
Всего (I, II, III группы) (n=67)	$1,05 \pm 1,12$	$41,18 \pm 25,32$	$2,06 \pm 0,94$

Примечание: различия с контрольной группой статистически значимы во всех группах ($p \leq 0,05-0,01$).

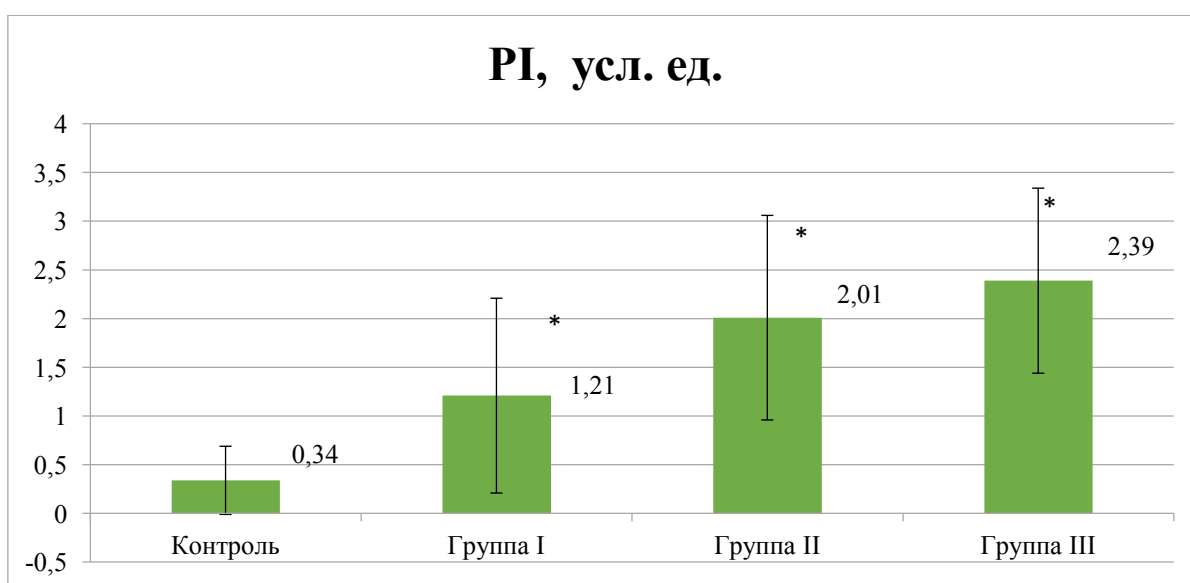


Рисунок 15. Результаты определения пародонтального индекса PI по Russel.

*- $p \leq 0,01$

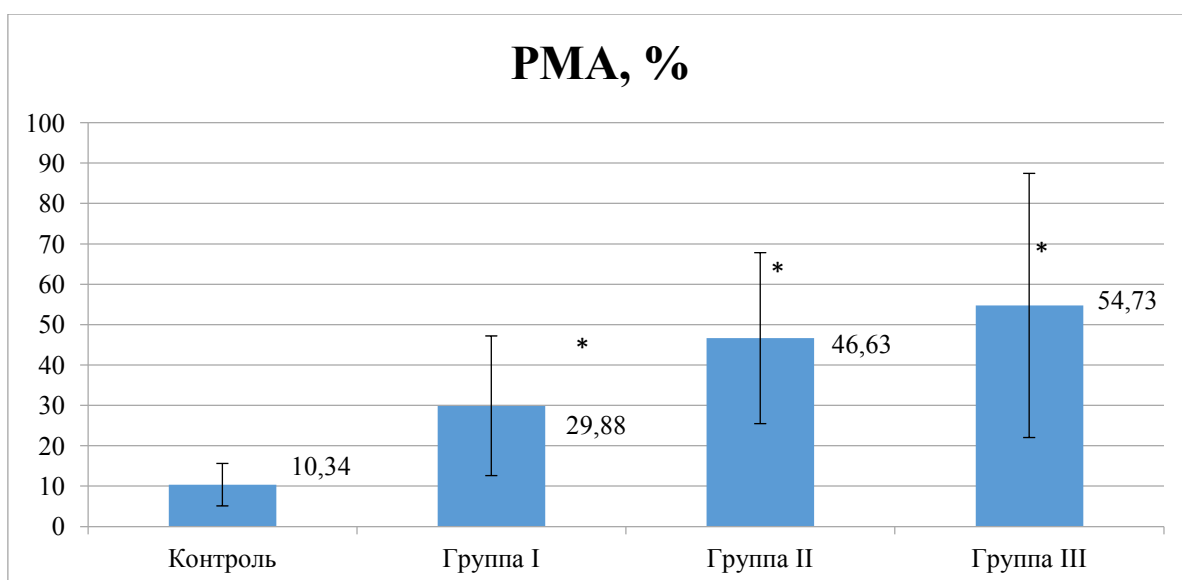


Рисунок 16. Результаты определения индекса РМА (в модификации Parma, 1960) у обследованных пациентов. *- $p \leq 0,01$

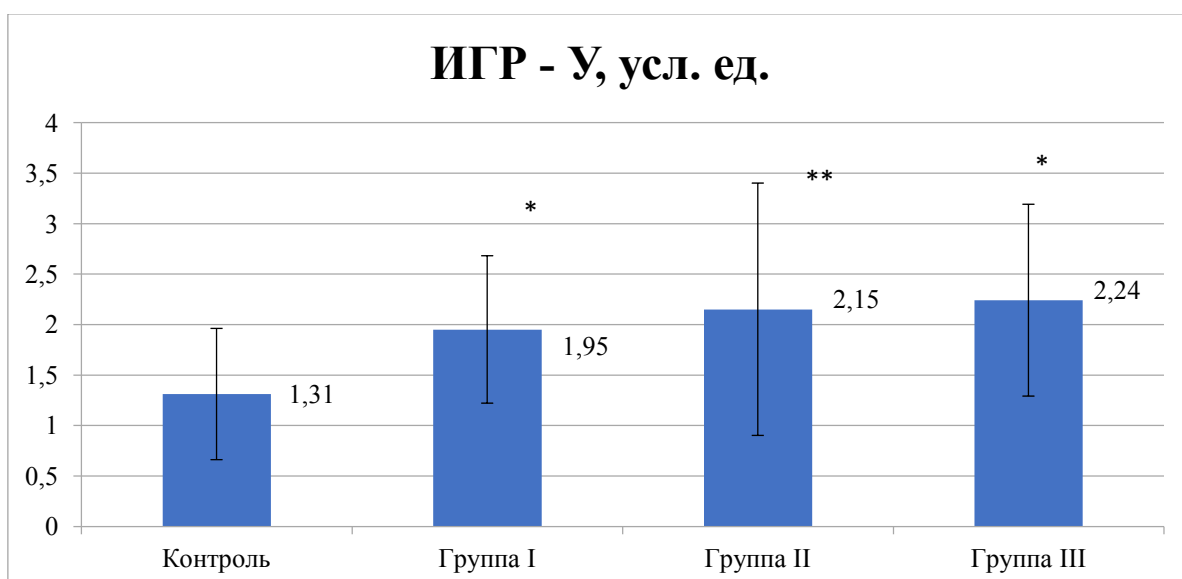


Рисунок 17. Показатели индекса гигиены полости рта ИГР -У (по методике J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964) у обследованных пациентов. *- $p \leq 0,01$; **- $p \leq 0,05$

3.4. Показатели сиалометрии

По данным сиалометрии, скорость слюноотделения у пациентов с ГЭРБ значительно ниже, чем в группе контроля: в первой и во второй группах - на 28,89%, в третьей - на 77,78%. Это может быть обусловлено нарушением физиологических механизмов пищеварения, в частности, слюнно –пищеводного рефлекса (табл. 13) [2].

Как видно из таблицы 3.10, средний показатель уровня слюноотделения у пациентов с преобладанием СЦХР ($0,10 \pm 0,04$ мл/мин) оказался значительно ниже, чем у пациентов с преобладанием КХР и СКХР ($0,32 \pm 0,19$ мл/мин). В среднем уровень слюноотделения у пациентов с ГЭРБ был ниже в сравнении с группой контроля ($0,45 \pm 0,16$ мл/мин) на 45,18%.

Скорость саливации в I и II группах оказалась одинаковой и была достоверно ниже ($p \leq 0,05$; $t=1,8$) в сравнении со значениями в группе контроля ($0,45 \pm 0,16$ мл/мин) и составила $0,32 \pm 0,19$ мл/мин, что соответствовало нижней границе нормы ($0,31 - 0,6$ мл/мин) (цит. по Лукина Г.И. и соавт., 2018)².

Значения скорости слюноотделения у пациентов с преобладанием СЦХР были достоверно ниже ($p \leq 0,05$; $t=2,5$) в сравнении со значениями ($0,45 \pm 0,16$ мл/мин) в группе контроля и составили $0,10 \pm 0,04$ мл/мин.

Таким образом, показатели скорости саливации у пациентов всех трех групп ($0,32 \pm 0,19$ мл/мин; $0,10 \pm 0,04$ мл/мин) были достоверно ($p \leq 0,05$) ниже показателей в контрольной группе ($0,45 \pm 0,16$ мл/мин) и свидетельствовали о наличии гипосаливации (рис.16) (табл. 13)

В I, II и III группах значения скорости саливации оказались недостоверными по отношению друг к другу ($p \geq 0,05$; $t=1,7$) ($0,32 \pm 0,19$ мл/мин и $0,10 \pm 0,04$ мл/мин соответственно) (рис.18).

Таблица 13 - Показатели сиалометрии при ГЭРБ

Группы	Сиалометрия, мл/мин
Контроль (n=25)	$0,45 \pm 0,16$
I группа (n=25)	$0,32 \pm 0,19$
II группа (n =25)	$0,32 \pm 0,19$
III группа (n =17)	$0,10 \pm 0,04$
Всего (I, II, III группы) (n=67)	$0,30 \pm 0,15$

Примечание: различия с контрольной группой статистически значимы во всех группах ($p \leq 0,05$).

² Лукина, Г.И. Субъективные, функциональные и микробиологические параметры состояния рта у пациентов с кислым и слабокислым характером рефлюктата / Г.И. Лукина, Н.И. Крихели, А.В. Иванникова, Ю.А. Гиоева // Стоматология. -2018. - № 3. - С.23 -29

Данные показатели сиалометрии подтверждают сведения о преобладании случаев низкой скорости слюноотделения у пациентов с ГЭРБ [2].

Уровень саливации на фоне ГЭРБ значительно меняется, что требует более детального изучения этого симптома.

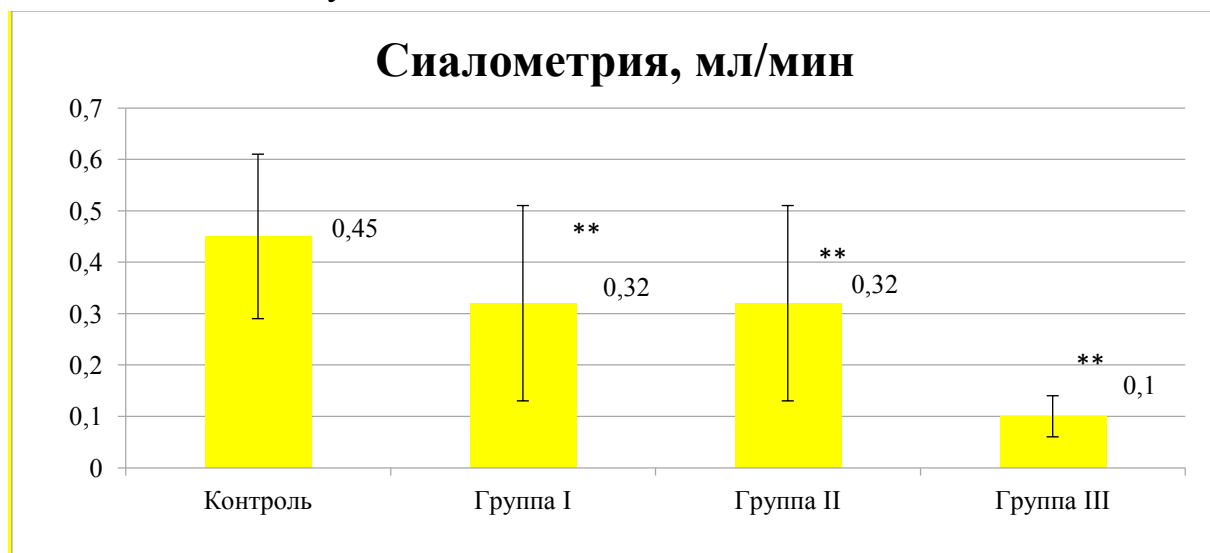


Рисунок 18. Результаты сиалометрии у пациентов с ГЭРБ. **- $p \leq 0,05$

Таким образом, самое низкое значение скорости саливации было отмечено в III группе ($0,10 \pm 0,04$ мл/мин), а значения скорости слюноотделения в группах I и II были немного выше относительно III группы ($0,32 \pm 0,19$ мл/мин).

3.5. Результаты pH-метрии ротовой жидкости

У всех пациентов основных групп при проведении pH –метрии смешанной слюны были выявлены отклонения от значений в группе контроля ($6,86 \pm 0,20$ усл. ед.) и общепринятых значений нормы ($6,5-7,0$ усл.ед.) [9]. Уровень pH в третьей группе ($8,06 \pm 0,62$ усл.ед.) был значительно изменен в щелочную сторону в сравнении со второй ($7,54 \pm 0,41$ усл.ед.) и с первой ($7,12 \pm 0,34$ усл.ед.) группами. У всех пациентов с ГЭРБ в среднем уровень pH составил $7,48 \pm 0,58$ усл.ед. (табл. 14)³.

³ Иванникова, А.В. Метаболиты NO в сыворотке крови и в слюне у пациентов с ГЭРБ /А.В. Иванникова, Г.И. Лукина // *Материалы XXXX Итоговой научной конференции молодых ученых.* –М., 2018.-С. 17-18.

Агрессивное содержимое двенадцатиперстной кишки при высоком забросе у пациентов с ГЭРБ может способствовать повышению рН слюны при попадании в ротовую полость.

Таблица 14 - Результаты рН-метрии в группах пациентов

Группы	рН - метрия, усл.ед.
Контроль (n=25)	6,86±0,20
I группа (n=25)	7,12±0,34
II группа (n =25)	7,54±0,41
III группа (n =17)	8,06±0,62
Всего (I, II, III группы) (n=67)	7,48±0,58

Примечание: различия с контрольной группой статистически значимы во всех группах ($p \leq 0,01$).

При сравнении значений рН – метрии у пациентов I и II групп между собой было определено, что значения у пациентов II группы были достоверно ($p \leq 0,01$; $t=3,1$) выше, чем у больных в I группе (7,54±0,41 усл.ед. и 7,12±0,34 усл.ед. соответственно).

У пациентов III и I групп было выявлено, что значения у пациентов III группы были достоверно ($p \leq 0,01$; $t=5,6$) выше, чем у больных в группе I (8,06±0,62 усл.ед. и 7,12±0,34 усл.ед. соответственно).

При сравнении значений рН – метрии у пациентов II и III групп было также определено, что значения у пациентов группы III были достоверно выше ($p \leq 0,05$; $t=2,4$), чем у пациентов во II группе (8,06±0,62 усл.ед. и 7,54±0,41 усл.ед. соответственно).

Таким образом, самые высокие значения рН у больных с ГЭРБ были выявлены в группе III (8,06±0,62 усл.ед.), самые низкие - в группе I (7,12±0,34 усл. ед.) (рис.19).

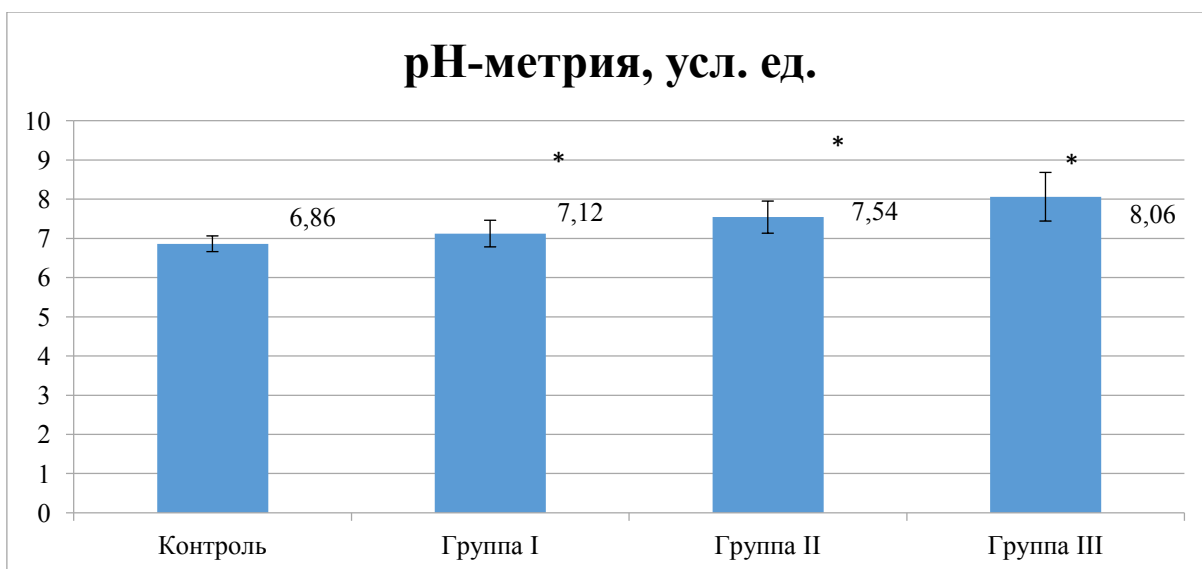


Рисунок 19. Результаты pH – метрии у пациентов с ГЭРБ. *- $p \leq 0,01$

3.6. Показатели буферной емкости слюны

У пациентов с ГЭРБ были выявлены отклонения от нормы при исследовании буферной емкости слюны (БЕ). Так, в III группе отмечалось снижение БЕ по кислоте ($7,63 \pm 0,18$ ммоль экв/л) относительно группы контроля ($8,20 \pm 0,84$ ммоль экв/л), а также общепринятых критериев нормы ($8,21 \pm 0,51$ ммоль экв/л) и относительно I и II групп ($9,07 \pm 1,23$ ммоль экв/л и $9,40 \pm 1,71$ ммоль экв/л соответственно) (табл. 15).

В I и II группах была выявлена тенденция к достоверному увеличению В ($9,07 \pm 1,23$ ммоль экв/л и $9,40 \pm 1,71$ ммоль экв/л соответственно) в сравнении с группой контроля ($8,20 \pm 0,84$ ммоль экв/л).

В среднем у всех обследованных уровень БЕ слюны по кислоте составил $8,99 \pm 1,39$ ммоль экв/л и был достоверно выше ($p \geq 0,05$ $t=2,3$), чем у пациентов в группе контроля ($8,20 \pm 0,84$ ммоль экв/л).

Таблица 15 - Результаты определения буферной емкости слюны

Группы	БЕ слюны, ммоль экв/л
Контроль (n=25)	8,20±0,84
I группа (n=25)	9,07±1,23
II группа (n =25)	9,40±1,71
III группа (n =17)	*7,63±0,18
Всего (I, II, III группы) (n=67)	*8,99±1,39

Примечание: различия с контрольной группой статистически значимы во всех группах ($p \leq 0,05$). * - $p > 0,05$, результаты не достоверны по сравнению с контрольной группой.

Увеличение БЕ слюны у пациентов I и II групп может указывать на защитную роль слюны в отношении агрессивной природы рефлюктата. Уменьшение БЕ слюны по соляной кислоте у пациентов с преобладанием СЦХР может свидетельствовать о декомпенсации механизмов антирефлюксного барьера.

Уровень БЕ слюны во II группе был недостоверно выше ($p \geq 0,05$; $t=0,6$), в сравнении с I группой (9,40±1,71 ммоль экв/л и 9,07±1,23 ммоль экв/л соответственно). Значения БЕ в III группе были наоборот достоверно ниже ($p \leq 0,05$; $t=2,3$), чем в I группе, и составили 7,63±0,18 ммоль экв/л и 9,07±1,23 ммоль экв/л соответственно. Во II группе уровень БЕ слюны был недостоверно выше ($p > 0,05$; $t=1,3$), чем в III группе, и составил 9,40±1,71 ммоль экв/л и 7,63±0,18 ммоль экв/л соответственно (рис. 20).

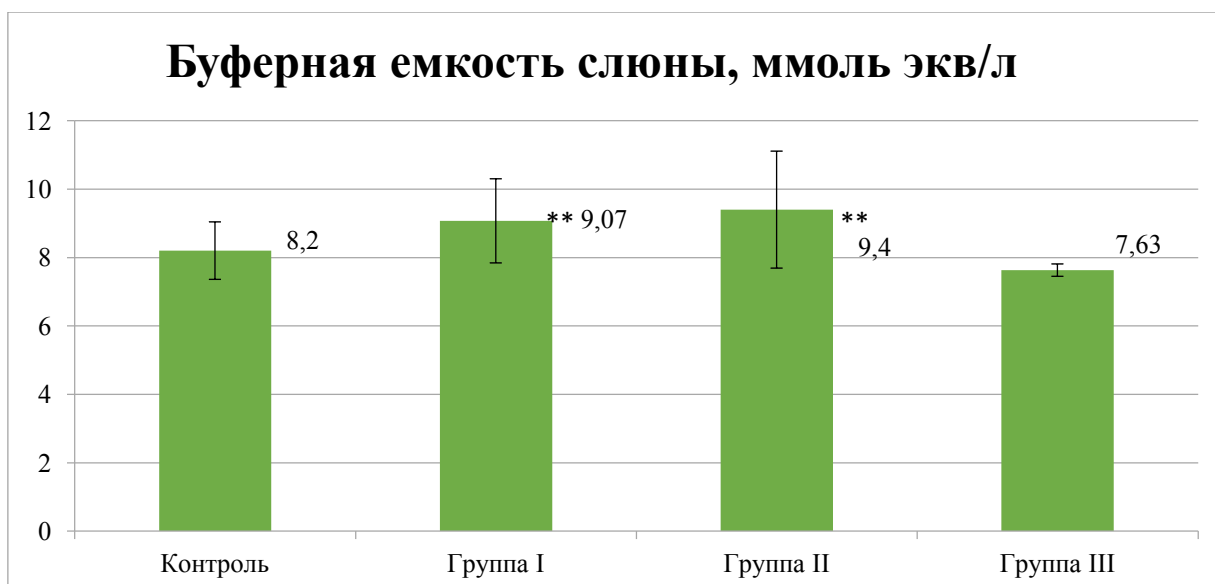


Рисунок 20. Результаты определения БЕ слюны у пациентов ГЭРБ. **- $p \leq 0,05$

Таким образом, наиболее высокий уровень БЕ слюны был отмечен во II группе ($9,40 \pm 1,71$ ммоль экв/л), а наиболее низкий – у пациентов с преобладанием СЦХР ($7,63 \pm 0,18$ ммоль экв/л).

3.7. Значения индекса КПУ

По показателям КПУ, интенсивность кариеса постоянных зубов у пациентов с ГЭРБ значительно выше, чем в контрольной группе: в I группе – на 50,84%, во II группе – на 46,12%, в III – на 51,77%. Это может указывать на увеличение интенсивности кариеса при попадании агрессивного содержимого желудка или желудка и двенадцатиперстной кишки в ротовую полость.

Средний уровень интенсивности кариеса у пациентов с преобладанием КХР ($17,89 \pm 7,30$ усл.ед.) недостоверно выше ($p \geq 0,05$; $t=0,2$), чем у пациентов с преобладанием СКХР ($17,33 \pm 8,87$ усл.ед.) и недостоверно ниже ($p \geq 0,05$; $t=0$), чем у пациентов с преобладанием СЦХР ($18,00 \pm 8,71$ усл.ед.). У больных со слабощелочными рефлюксами уровень интенсивности кариеса зубов ($18,00 \pm 8,71$ усл.ед.) недостоверно выше ($p \geq 0,05$; $t=0,1$), чем у пациентов с преобладанием СКХР ($17,33 \pm 8,87$ усл.ед.).

В среднем интенсивность кариеса постоянных зубов у больных с ГЭРБ ($17,71 \pm 7,75$ усл.ед.) значительно и достоверно выше ($p \leq 0,01$) в сравнении с группой контроля ($11,86 \pm 5,75$ усл.ед.) на 49,32% (таблица 16) (рис.21).

Таким образом, наиболее высокий уровень интенсивности кариеса был отмечен у пациентов в III группе ($18,0 \pm 8,71$ усл.ед.), а наиболее низкий – у пациентов с преобладанием СКХР ($17,33 \pm 8,87$ усл.ед.), что согласуется с результатами исследований уровня гигиены полости рта и скорости саливации в данной работе.

Таблица 16 - Значения индекса КПУ у пациентов с ГЭРБ с различным характером рефлюктата

Группы	КПУ, усл.ед.
Контроль (n=25)	$11,86 \pm 5,75$
I группа (n=25)	$17,89 \pm 7,30$
II группа (n =25)	$17,33 \pm 8,87$
III группа (n =17)	$18,0 \pm 8,71$
Всего (I, II, III группы) (n=67)	$17,71 \pm 7,75$

Примечание: различия с контрольной группой статистически значимы во всех группах ($p \leq 0,05-0,01$).

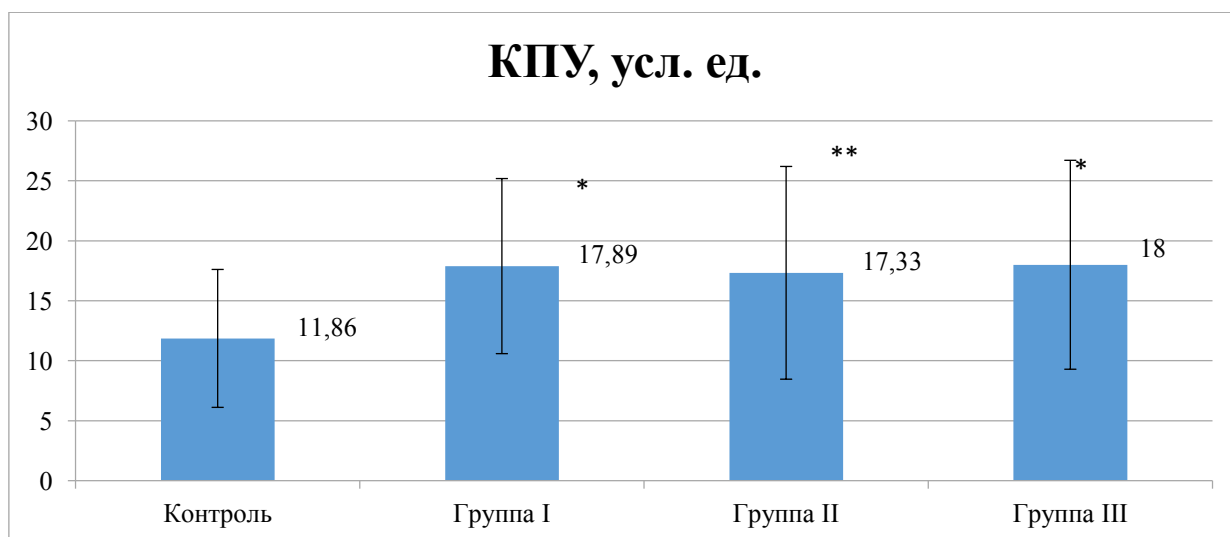


Рисунок 21. Значения индекса КПУ у пациентов с ГЭРБ с различным характером рефлюктата. *- $p \leq 0,01$; **- $p \leq 0,05$

Анализируя структуру индекса КПУ зубов у пациентов с ГЭРБ, можно отметить, что наибольшее число кариозных зубов ($4,50 \pm 2,35$ усл.ед.)

отмечалось у пациентов с преобладанием КХР, а наименьшее – в группе II - $2,66 \pm 2,26$ усл.ед. В группе III количество кариозных зубов составило $3,33 \pm 2,08$ усл.ед. и было также выше, чем в группе контроля ($2,45 \pm 2,55$ усл.ед.) (табл. 17).

Наибольшее число пломбированных зубов было выявлено у пациентов с преобладанием СЦХР ($11,33 \pm 11,84$ усл.ед.), наименьшее – также в группе II ($8,16 \pm 5,57$ усл.ед.), в группе пациентов с преобладанием КХР число пломбированных зубов было чуть выше, чем в группе II и составило $8,55 \pm 6,63$ усл.ед.

Количество удаленных зубов у пациентов с преобладанием СКХР было наибольшим ($6,50 \pm 7,87$ усл.ед.). Наименьшее число удаленных зубов было зафиксировано в III группе ($3,33 \pm 1,52$ усл.ед.) и было чуть выше, чем в группе контроля ($3,31 \pm 3,19$ усл.ед.). В I группе количество удаленных зубов составило $4,84 \pm 4,19$ усл.ед.

В группе больных с преобладанием СЦХР число пораженных кариесом зубов ($3,33 \pm 2,08$ усл.ед.) и удаленных ($3,33 \pm 1,52$ усл.ед.) было одинаковым. Аналогичная ситуация наблюдалась у пациентов в I группе: число кариозных зубов ($4,50 \pm 2,35$ усл.ед.) было почти равно числу удаленных ($4,84 \pm 4,19$ усл.ед.).

В группе контроля основным структурным компонентом являлись пломбированные зубы, составлявшие 51,34 % от показателя КПУ, аналогично и у пациентов с кислыми рефлюксами – пломбированные зубы (47,76%), у больных с преобладанием СКХР – 47,11%, в III группе – 62,98%.

Число кариозных и удаленных зубов в сумме ($5,76 \pm 2,92$ усл.ед.) было примерно равным количеству пломбированных зубов у лиц в контрольной группе ($6,09 \pm 3,50$ усл.ед.). В I группе число кариозных и удаленных зубов ($9,34 \pm 3,36$ усл.ед.) было чуть больше пломбированных зубов ($8,55 \pm 6,63$ усл.ед.). Во II группе сумма кариозных и удаленных зубов ($9,16 \pm 5,99$ усл.ед.) также превышала число пломбированных зубов ($8,16 \pm 5,57$ усл.ед.), что свидетельствует о существенных недостатках в организации санации полости

рта и ее низкой эффективности. В III группе сумма кариозных и удаленных зубов ($6,66 \pm 1,63$ усл.ед.) была меньше числа пломбированных зубов ($11,33 \pm 11,84$ усл.ед.), что может указывать на высокую эффективность санации полости рта у пациентов данной группы (рис.22).

Таблица 17 - Структура индекса КПУ у пациентов с ГЭРБ

Группы	КПУ	«К»	«П»	«У»
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Контроль (n=25)	$11,86 \pm 5,75$	$2,45 \pm 2,55$ (20, 68%)	$6,09 \pm 3,50$ (51, 34%)	$3,31 \pm 3,19$ (27, 98%)
I группа (n=25)	$17,89 \pm 7,30$	$4,50 \pm 2,35$ (25, 13%)	$8,55 \pm 6,63$ (47, 76%)	$4,84 \pm 4,19$ (27, 09%)
II группа (n =25)	$17,33 \pm 8,87$	$2,66 \pm 2,26$ (15, 38%)	$8,16 \pm 5,57$ (47, 11%)	$6,50 \pm 7,87$ (37, 50%)
III группа (n =17)	$18,00 \pm 8,71$	$3,33 \pm 2,08$ (18, 51%)	$11,33 \pm 11,84$ (62, 98%)	$3,33 \pm 1,52$ (18, 51%)
Всего (I, II, III группы) (n=67)	$17,71 \pm 7,75$	$3,77 \pm 2,40$ (21, 29%)	$8,65 \pm 6,06$ (48, 87%)	$5,28 \pm 5,57$ (29, 83%)

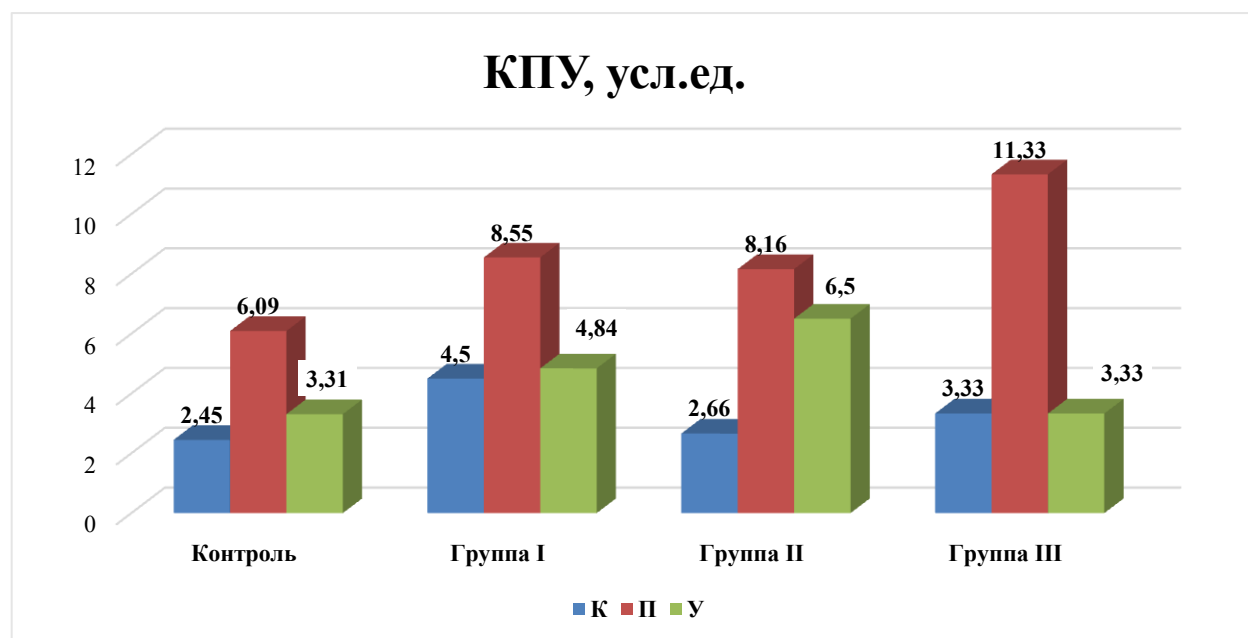


Рисунок 22. Структура индекса КПУ у пациентов с ГЭРБ

Таким образом, во всех трех группах в структуре КПУ преобладало число пломбированных зубов; число пораженных кариесом и удаленных зубов в I группе было практически одинаковым ($4,50 \pm 2,35$ усл.ед. и $4,84 \pm 4,19$

усл.ед. соответст-венно, как и в III группе ($3,33 \pm 2,08$ усл.ед. и $3,33 \pm 1,52$ усл.ед.), а во II группе число пораженных кариесом зубов было небольшим ($2,66 \pm 2,26$ усл.ед.) по сравнению с количеством удаленных зубов ($6,50 \pm 7,87$ усл.ед.).

3.8. Результаты микробиологических исследований полости рта

При анализе микробиологического статуса полости рта у здоровых лиц было обнаружено увеличение показателей колониеобразующих единиц (КОЕ) следующих представителей условно-патогенной микрофлоры: грибов рода *Candida albicans* – в 16,0% случаев (n=4) (средние значения были равны 10^3 - 10^4 коэ/мл); *Branhamella catarrhalis* - в 12,0% случаев (n=3), (10^3 - 10^5 коэ/мл); *Staphylococcus aureus* - в 8,0% случаев (n=2) соответственно (средние значения составляли 10^5 - 10^6 коэ/мл). С меньшей частотой было выявлено увеличение КОЕ *Streptococcus mutans* (10^4 - 10^5 коэ/мл), *Staphylococcus chromogenes* (10^3 - 10^7 коэ/мл), *Streptococcus salivarius* (10^4 - 10^5 коэ/мл) и грибов рода *Candida spp.* по каждому виду микробной флоры – в 4,0% случаев (n=1) (средние значения были равны 10 - 10^2 коэ/мл). Полученные данные микробиологического исследования соскоба с корня языка у здоровых пациентов могут быть вероятно обусловлены неудовлетворительной гигиеной полости рта и значениями скорости слюноотделения на нижней границе нормы. В 48,0% случаев (n=12) количественные показатели условно-патогенной микрофлоры соответствовали нормам показателей КОЕ микроорганизмов (рис.23).

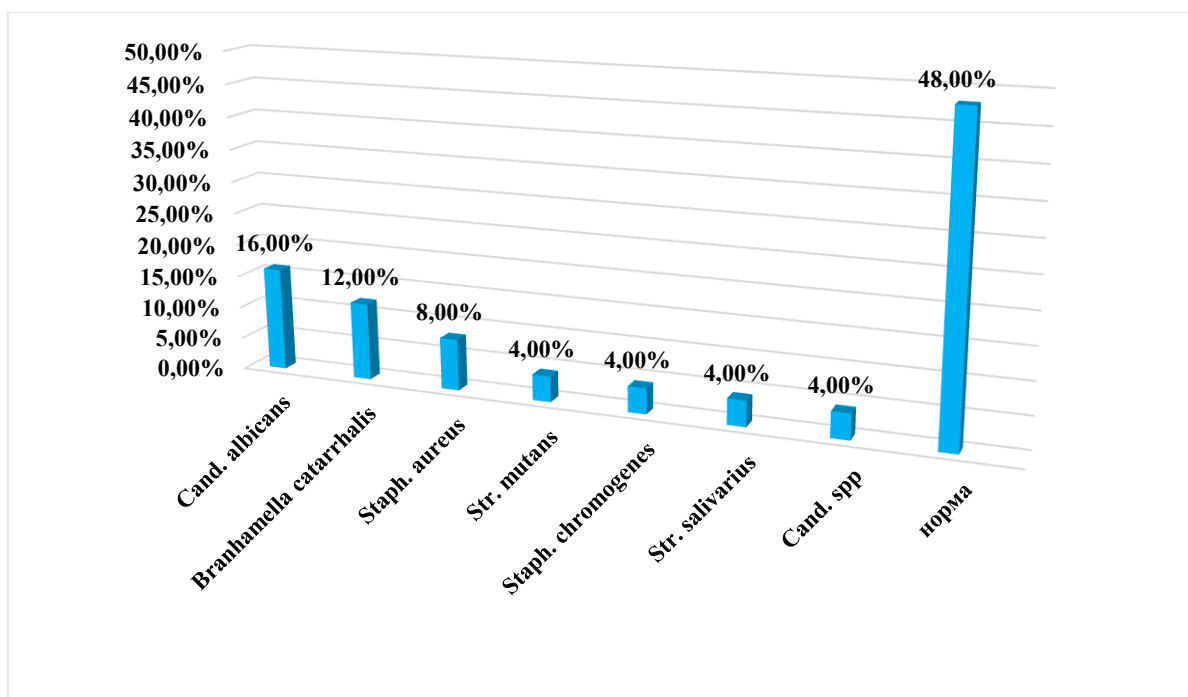


Рисунок 23. Распределение результатов микробиологического исследования у лиц контрольной группы

У больных в группе I было выявлено превышение нормы показателей КОЕ у тех же представителей условно-патогенной микрофлоры, что и в группе контроля: грибов рода *Candida albicans* – в 16,0% случаев (n=4) (средние значения были равны 10^5 - 10^6 коэ/мл), *Staphylococcus aureus* - в 16,0% случаев (n=4) (10^5 - 10^6 коэ/мл) [47;50]. Увеличение КОЕ *Branhamella catarrhalis* (10^3 - 10^5 коэ/мл) и мицелия *Candida spp.* (10^4 - 10^5 коэ/мл) обнаружено в 12,0% случаях (n=3). В 44,0% случаях (n=11) у пациентов с преобладанием КХР количественные показатели условно – патогенной микрофлоры (в т.ч. показатели *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius* и *Staphylococcus chromogenes*) соответствовали показателям нормы КОЕ микроорганизмов в отличие от показателей группы контроля (рис.24) (цит. по Лукина Г.И. и соавт., 2018)⁴.

⁴ Лукина, Г.И. Субъективные, функциональные и микробиологические параметры состояния рта у пациентов с кислым и слабокислым характером рефлюктата / Г.И. Лукина, Н.И. Крихели, А.В. Иванникова, Ю.А. Гюева // Стоматология. -2018. - № 3. - С.23 -29

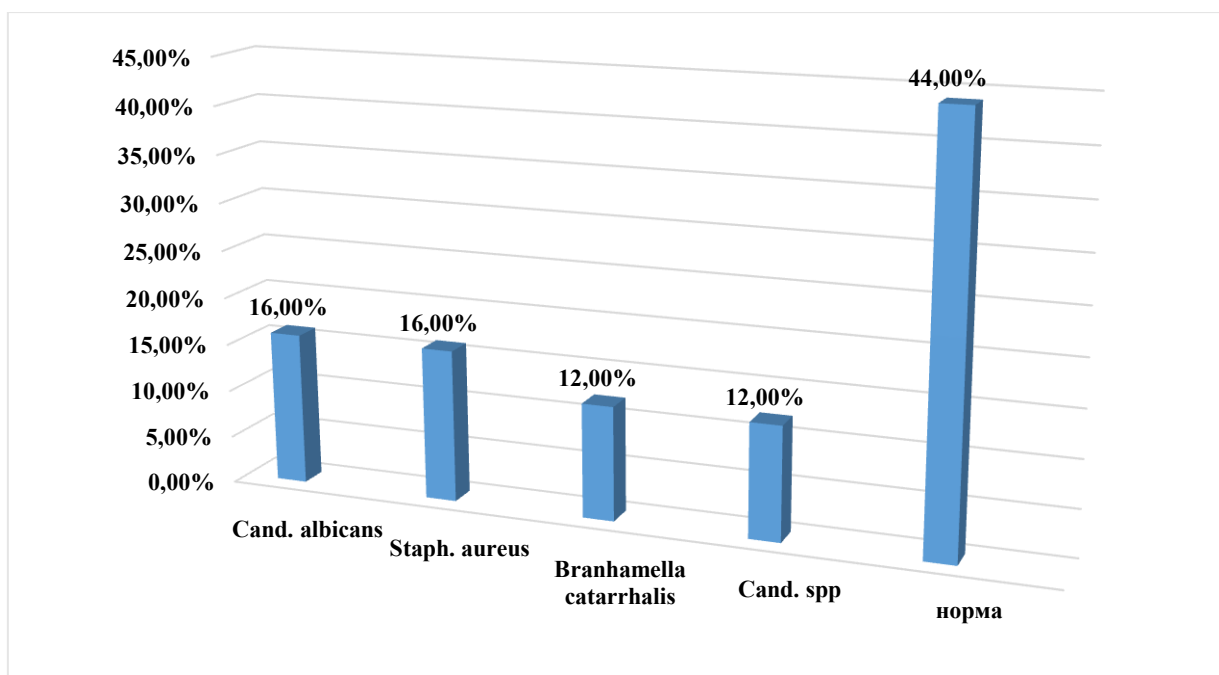


Рисунок 24. Распределение результатов микробиологического исследования у пациентов с ГЭРБ с преобладанием КХР

У пациентов II группы количественные показатели *Escherichia coli* превышали норму; а показатели *Branhamella catarrhalis*, *Streptococcus salivarius* и *Streptococcus mutans* соответствовали норме.

У пациентов II группы чаще выявлялось превышение нормы КОЕ отдельных видов микроорганизмов, чем у пациентов I группы. Количество *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* было выше нормы в 16,0% (n=4) (10^5 - 10^6 коэ/мл), и в 20,0% случаях (n=5) (10^3 - 10^6 коэ/мл) соответственно во II группе. Повышение количества КОЕ наблюдалось по *Candida spp.* – в 24,0% случаев (n=6) (10^4 - 10^5 коэ/мл), т.е. чаще. Повышение показателей КОЕ по *Escherichia coli* выявлено в 8,0% (n=2) (10^4 - 10^7 коэ/мл), случаев и *Staphylococcus chromogenes* – в 12,0% (n=3) (10^2 - 10^3 коэ/мл) случаев [50]. Данные виды микробной флоры у пациентов с преобладанием КХР выявлены не были. В 20,0% (n=5) случаях количественные показатели условно-патогенной микрофлоры соответствовали нормам КОЕ микроорганизмов (рис.25).

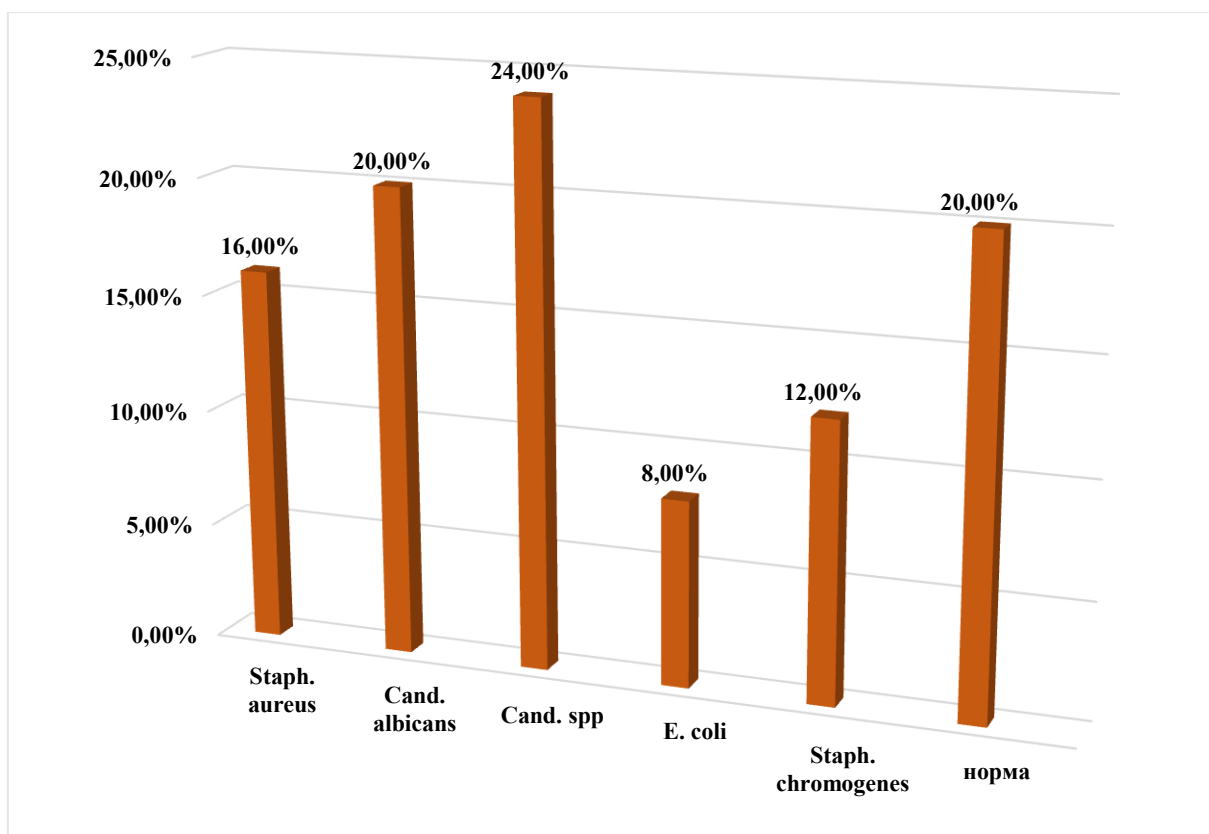


Рисунок 25. Распределение результатов микробиологического исследования у пациентов ГЭРБ с преобладающим СКХР

У пациентов III группы было выявлено превышение нормы показателей КОЕ у тех же представителей условно-патогенной микрофлоры, что и в группе контроля: грибов рода *Candida albicans* – в 12,0% случаев (n=2) (средние значения составили 10^3 - 10^6 коэ/мл); *Staphylococcus aureus* - в 35,0% случаев (n=6) (10^5 - 10^6 коэ/мл) [27]. Увеличение количества КОЕ *Staphylococcus chromogenes* (10^2 - 10^3 коэ/мл) и *Escherichia coli* (10^4 - 10^7 коэ/мл) - в 12,0% случаев (n=2) и мицелий *Candida spp.* обнаружили в 17,0% случаях (n=3), (средние значения были равны 10^4 - 10^5 коэ/мл). В 12,0% случаях (n=11) у пациентов с преобладанием СЦХР, количественные показатели условно – патогенной микрофлоры (в т.ч. показатели *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius* и *Branhamella catarrhalis*) соответствовали показателям нормы КОЕ микроорганизмов в отличие от показателей группы контроля (табл.18).

У пациентов с преобладанием СЦХР были выявлены те же представители микрофлоры, что и в группе II: *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus chromogenes*, *Candida spp.*, *E. coli*. В III группе чаще, чем в II группе наблюдалось повышение количества КОЕ по *Staphylococcus aureus* – в 35,0% случаев (n=6) и реже - по *Candida albicans*–в 12,0% случаев (n=2) (рис.26) (табл. 19).

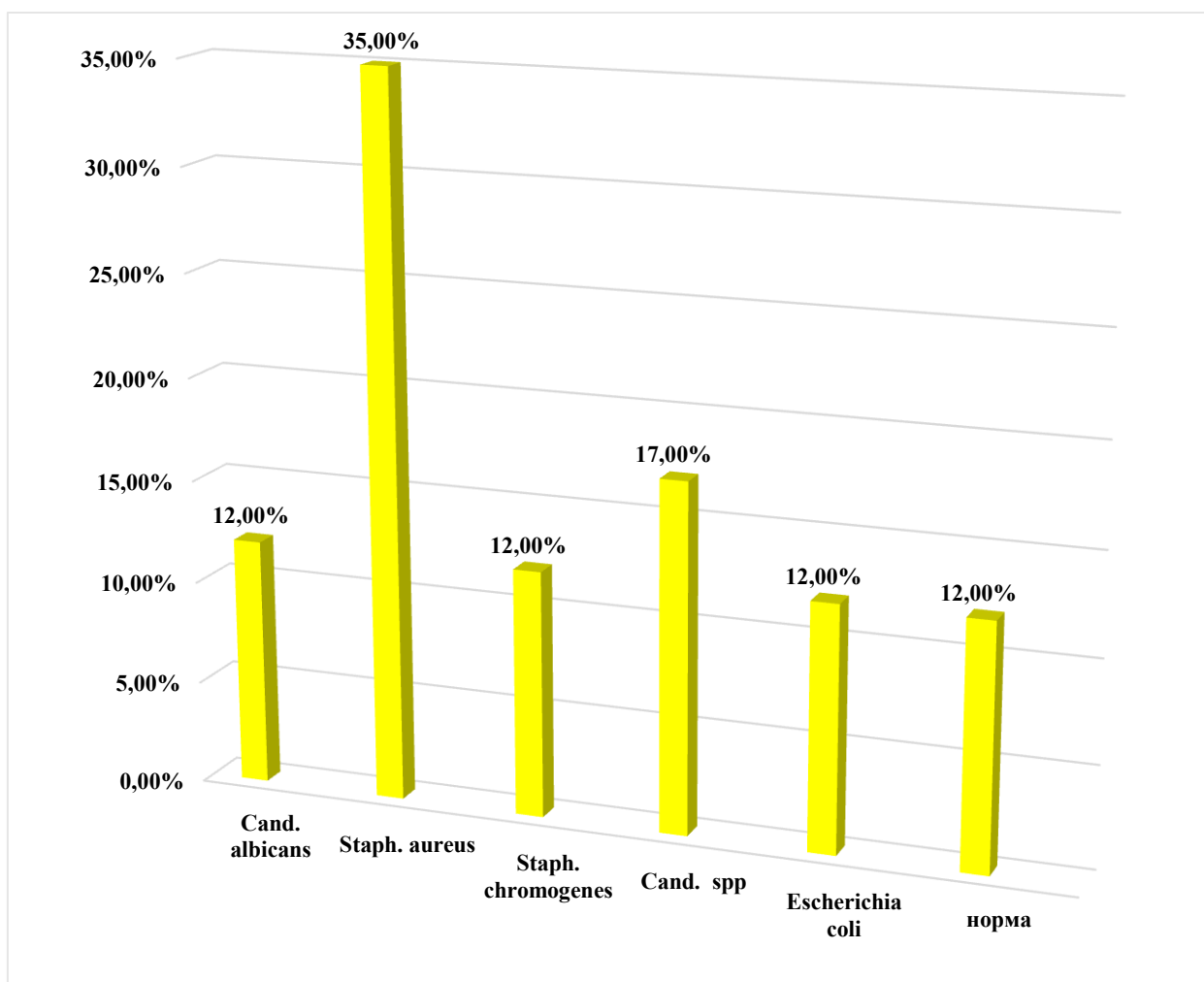


Рисунок 26. Распределение результатов микробиологического исследования у пациентов ГЭРБ с преобладанием СЦХР

Появление *E.coli* в полости рта у пациентов II и III группы может свидетельствовать о возможном попадании в ротовую полость алиментарным путем.

Таблица 18 - Встречаемость наиболее распространенных микроорганизмов в соскобе с корня языка у пациентов с ГЭРБ

Группы		Контроль (n=25)	I группа (n=25)	II группа (n=25)	III группа (n=17)
Candida albicans	n	4	4	5	2
	%	16,0	16,0	20,0	12,0
Branhamella catarrhalis	n	3	3	0	0
	%	12,0	12,0	0	0
Staphylococcus aureus	n	2	4	4	6
	%	8,0	16,0	16,0	35,0
Streptococcus mutans	n	1	0	0	0
	%	4,0	0	0	0
Staphylococcus chromogenes	n	1	0	3	2
	%	4,0	0	12,0	12,0
Streptococcus salivarius	n	1	0	0	0
	%	4,0	0	0	0
Candida spp.	n	1	3	6	3
	%	4,0	12,0	24,0	17,0
Escherichia coli	n	0	0	2	2
	%	0	0	8,0	12,0
Норма	n	12	11	5	2
	%	48,0	44,0	20,0	12,0

Таблица 19– Уровень контаминации наиболее распространенных микроорганизмов в соскобе с корня языка у пациентов с ГЭРБ в зависимости от ПХР

Группы Микрофлора (КОЭ/мл)	Контроль (n=25)	I группа (n=25)	II группа (n=25)	III группа (n=17)
Candida albicans	10^3-10^4	10^5-10^6	10^3-10^6	10^3-10^6
Branhamella catarrhalis	10^3-10^5	10^3-10^5	-	-
Staphylococcus aureus	10^5-10^6	10^5-10^6	10^5-10^6	10^5-10^6
Streptococcus mutans	10^4-10^5	-	-	-
Staphylococcus chromogenes	10^3-10^7	-	10^2-10^3	10^2-10^3
Streptococcus salivarius	10^4-10^5	-	-	-
Candida spp.	$10-10^2$	10^4-10^5	10^4-10^5	10^4-10^5
Escherichia coli	0	-	10^4-10^7	10^4-10^7

Таким образом, у пациентов с преобладанием КХР было выявлено превышение нормы показателей КОЕ у грибов *Candida albicans* и у *Staphylococcus aureus* – в 16,0% случаев; у пациентов с преобладанием СКХР- у таких видов микроорганизмов, как *Candida spp.* (в 24,0% случаев) и *Candida albicans* (в 20,0% случаев); у пациентов с преобладанием СЦХР- у *Staphylococcus aureus* (в 35,0% случаев). Также было отмечено появление *E. coli* в полости рта у пациентов II и III групп (в 8,0% и 12,0% случаев соответственно).

3.9. Показатели метаболизма оксида азота

3.9.1. Содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови

В группе контроля среднее значение содержания метаболитов NO составило 25,59 мкмоль/л, что незначительно отличается от показателей, принятых за норму другими авторами [8,40,87]. В литературе нет согласованных данных по этому вопросу [112, 113, 117, 189, 187, 209]. Концентрации нитрит/нитрат ионов у здоровых людей сильно варьируют от

20 мкмоль/л до 97 мкмоль/л [40,129]. В среднем, количественное содержание NO_x в сыворотке крови у здоровых людей составляет $29,2 \pm 1,9$ мкмоль/л (полученные нами данные практически не противоречат данному показателю) [17]. При этом использование одного и того же метода, по данным разных авторов, может давать существенные различия. Причиной может служить наличие многих факторов, влияющих на эти показатели, таких как: диета, прием лекарственных препаратов, индивидуальные особенности клиренса, курение, стресс, особенности взятия проб, а также возможные источники загрязнения образца нитритом на всех этапах подготовки и при проведении количественного анализа [40].

У пациентов с ГЭРБ были получены результаты, различающиеся в зависимости от ПХР при проведении данного метода.

Уровень NO_x у всех пациентов, кроме больных с преобладанием СЦХР, оказался выше пределов нормы. У больных с преобладанием КХР он оказался равен $27,15 \pm 1,58$ мкмоль/л, во II группе - $27,87 \pm 1,14$ мкмоль/л в III группе - $25,37 \pm 2,55$ мкмоль/л. Средний уровень метаболитов NO в сыворотке крови у пациентов с преобладанием СЦХР ($25,37 \pm 2,55$ мкмоль/л) ближе всего оказался к показателям группы контроля ($25,59 \pm 1,68$ мкмоль/л). В среднем у всех обследованных пациентов основной группы уровень NO_x был равен $27,04 \pm 1,73$ мкмоль/л и ближе всего оказался к показателям I группы $27,15 \pm 1,58$ мкмоль/л (таблица 20) (рис. 27).

Очевидно, что во всех трех группах (кроме III группы) средние показатели содержания NO_x в сыворотке крови имели заметные отличия от показателя в группе контроля. Также была установлена тенденция к повышению значений уровня метаболитов NO от I группы к группе II. В группе III, напротив, было выявлено уменьшение содержания NO_x в сыворотке крови.

Увеличение содержания конечных метаболитов оксида азота в сыворотке крови у пациентов с преобладанием КХР и СКХР может носить адаптивный характер в связи с наличием защитной функции NO по отношению к слизистой оболочке желудка и пищевода. Влияние оксида азота осуществляется за счет влияния на кровоснабжение слизистой. Блокада NOS резко уменьшает кровоток в сосудах слизистой оболочки. Косвенно это может сказываться на секреторной функции желудка, на способности его слизистой противостоять воздействию на нее факторов агрессии, на заживлении эрозий и язв [94]. Можно предположить, что у пациентов с преобладанием СЦХР, содержащего более агрессивные компоненты возникают процессы декомпенсации, при которых происходит либо истощение источников синтеза NO (L-аргинин) и снижение его выработки (предположительно, не в полости рта), либо, предположительно, эти явления происходят за счет усиления депонирования оксида азота, что приводит к повышению агрегационной способности тромбоцитов, снижению фибринолитической активности крови, нарушению регуляции сосудистого тонуса и развитию микротромбозов сосудистой системы, что в свою очередь может проявляться в более высокой, чем в других группах пациентов с ГЭРБ распространенности цилиндрической метаплазии эпителия пищевода кишечного типа [33, 94].

Таблица 20 - Распределение пациентов в соответствии с результатами определения уровня NOx в сыворотке крови

Группы	NOx, мкмоль/л
Контроль (n=25)	25,59±1,68
I группа (n=25)	27,15±1,58
II группа (n =25)	27,87±1,14
III группа (n =17)	*25,37±2,55
Всего (I, II, III группы) (n=67)	27,04±1,73

Примечание: различия с контрольной группой статистически значимы во всех группах ($p \leq 0,01$). * - $p > 0,05$, результаты не достоверны по сравнению с контрольной группой.

Как видно из таблицы 3.17, значения метаболитов NO в I группе превышают таковые в контрольной группе на 6,0%, во II группе – на 8,9%, в III группе, наоборот, значения были незначительно ниже – на 0,86%. Таким образом, во всех 3-х группах была выявлена незначительная разница при сравнении изменения содержания NOx в сыворотке крови.

Уровень метаболитов оксида азота в сыворотке крови у пациентов во II группе был недостоверно выше ($p \geq 0,05$; $t=0,8$) в сравнении со значениями в I группе ($27,87 \pm 1,14$ мкмоль/л и $27,15 \pm 1,58$ мкмоль/л соответственно). В III группе уровень NOx в сыворотке был, наоборот, достоверно ниже ($p \leq 0,05$; $t=2,3$), чем в I группе, и составил $25,37 \pm 2,55$ мкмоль/л и $27,15 \pm 1,58$ мкмоль/л соответственно. Во II группе уровень NOx был также значительно выше ($p \geq 0,05$; $t=2,9$), чем в III группе, и составил $27,87 \pm 1,14$ мкмоль/л и $25,37 \pm 2,55$ мкмоль/л соответственно.

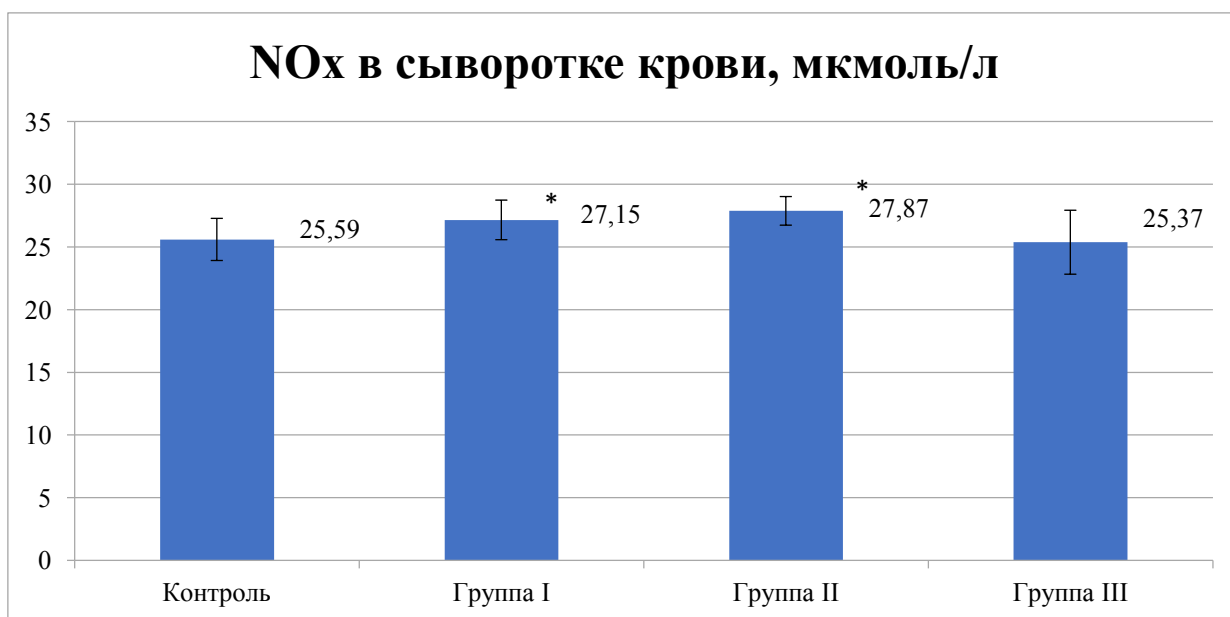


Рисунок 27. Результаты определения уровня NOx в сыворотке крови у пациентов с ГЭРБ. *- $p \leq 0,01$

Таким образом, наиболее высокий уровень NOx в сыворотке крови был определен у пациентов с преобладанием СКХР ($27,87 \pm 1,14$ мкмоль/л), а наиболее низкий – у пациентов с преобладанием СЦХР ($25,37 \pm 2,55$ мкмоль/л).

3.9.2. Уровень метаболитов оксида азота в секрете правой околоушной слюнной железы

Данный метод может служить дополнительным методом дифференциальной диагностики неких и кислых рефлюксов. В группе контроля среднее значение содержания метаболитов NO составило 6,84 мкмоль/л. В литературе не было выявлено критериев нормы в виду различий в проведении пробоподготовки (время забора слюны, вид биоматериала (секрет слюнной железы или смешанная слюна), особенности диеты, наличие курения) и в особенностях самой методики [15, 41, 64, 94]. При проведении данного исследования у пациентов с ГЭРБ были получены результаты, различающиеся в зависимости от ПХР.

Уровень NOx у всех пациентов оказался выше пределов нормы. У больных с преобладанием КХР он составил $14,57 \pm 5,16$ мкмоль/л, во II группе - $16,98 \pm 4,18$ мкмоль/л в III группе - $20,93 \pm 11,23$ мкмоль/л. В среднем у всех обследованных пациентов основной группы уровень метаболитов NO оказался равен $15,95 \pm 7,75$ мкмоль/л (таблица 21).

Очевидно, что во всех трех группах средние показатели содержания NOx в слюне из правого Стенонова протока имели заметные отличия от показателя в группе контроля. Нами установлена тенденция к повышению значений метаболитов оксида азота от I группы к группе III.

Таблица 21 - Распределение пациентов в соответствии с результатами определения уровня NOx в СПОСЖ

Группы	NOx, мкмоль/л
Контроль (n=25)	$6,84 \pm 2,55$
I группа (n=25)	$14,57 \pm 5,16$
II группа (n =25)	$16,98 \pm 4,18$
III группа (n =17)	$20,93 \pm 11,23$
Всего (I, II, III группы) (n=67)	$15,95 \pm 7,75$

Примечание: различия с контрольной группой статистически значимы во всех группах ($p \leq 0,01$).

Как видно из таблицы, значения метаболитов NO в I группе превышают таковые в контрольной группе на 113,0%, во II группе – на 148,2%, в III группе – на 205,9%. Таким образом, во всех 3-х группах была выявлена значительная разница при сравнении изменения содержания NOx.

При сравнении значений содержания NOx у пациентов I и II групп между собой было определено, что значения у пациентов II группы были недостоверно незначительно ($p \geq 0,05$; $t-1,3$) выше, чем у больных в I группе ($16,98 \pm 4,18$ мкмоль/л и $14,57 \pm 5,16$ мкмоль/л соответственно).

У пациентов I и III групп было выявлено, что значения у пациентов III группы были недостоверно ($p \geq 0,05$; $t-1,7$) выше, чем у больных в группе I ($20,93 \pm 11,23$ мкмоль/л и $14,57 \pm 5,16$ мкмоль/л соответственно).

При сравнении значений содержания NOx у больных II и III групп было также определено, что значения у пациентов группы III были недостоверно выше ($p \geq 0,05$; $t-1,0$), чем у пациентов во II группе ($20,93 \pm 11,23$ мкмоль/л и $16,98 \pm 4,18$ мкмоль/л соответственно) (рис. 28).

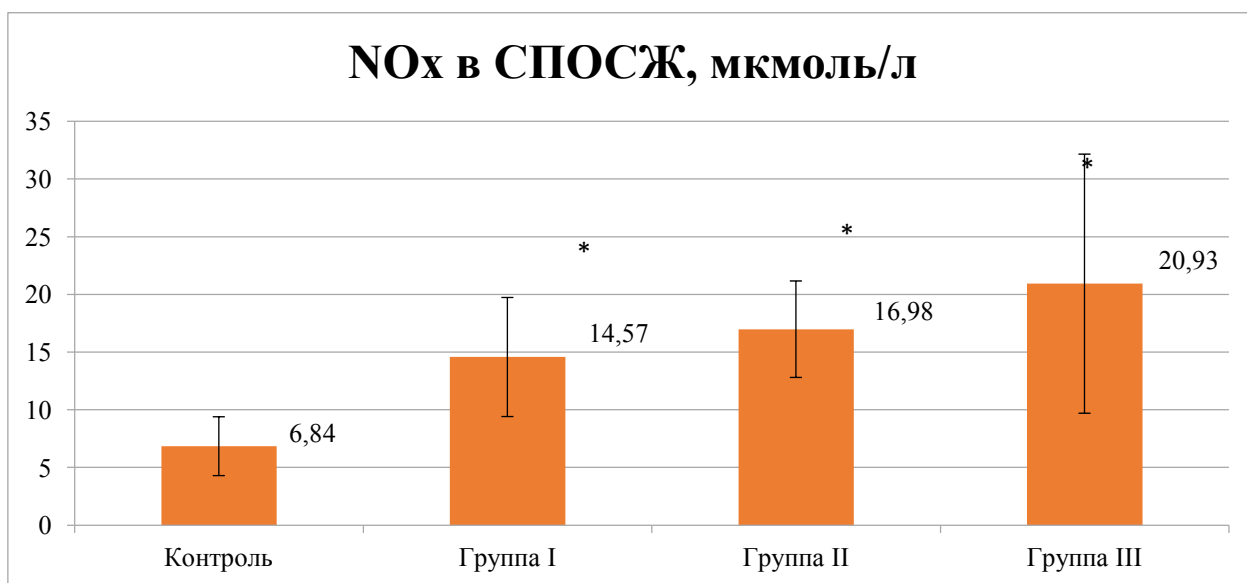


Рисунок 28. Результаты определения уровня NOx в СПОСЖ у пациентов с ГЭРБ. *- $p \leq 0,01$

Таким образом, наиболее высокий уровень $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в СПОСЖ был определен у пациентов с преобладанием СЦХР ($20,93 \pm 11,23$ мкмоль/л), а наиболее низкий – у пациентов с преобладанием КХР ($14,57 \pm 5,16$ мкмоль/л).

Повышение уровня NOx в СПОСЖ можно объяснить следующим образом. В период развития воспаления слизистых оболочек ЖКТ происходит повышение образования NO, что является адаптационным механизмом, поддерживающим его метаболизм на высоком уровне и обеспечивающим кровоснабжение в тканях и органах посредством вазодилатации через образование цГМФ. Данный эффект оксида азота способствует повышению выделения гликопротеинов слюнными железами. В свою очередь, высокое содержание гликопротеинов в смешанной слюне и адекватное кровоснабжение – компоненты барьерной системы ротовой полости и тканей десны. Данная система обеспечивает резистентность тканей полости рта к агрессивному содержимому рефлюктата [94].

3.10. Уровень билирубина в смешанной слюне

3.10.1. Количество общего билирубина

Данная методика может также служить дополнительным способом дифференциальной диагностики ГЭРБ в зависимости от ПХР.

В группе контроля среднее значение уровня общего билирубина составило $2,36 \pm 0,17$ мкмоль/л. На сегодняшний день нет четких сведений о содержании билирубина в слюне у пациентов без выраженной фоновой патологии [119, 210]. При проведении данного исследования у больных с ГЭРБ были получены значения, различающиеся в зависимости от ПХР.

В среднем уровень общего билирубина в смешанной слюне у пациентов с ГЭРБ составил $3,22 \pm 0,67$ мкмоль/л и был выше в сравнении с группой контроля ($2,36 \pm 0,17$ мкмоль/л) на 36,44%. Данное значение не противоречит источникам зарубежной литературы [119]. У больных с преобладанием КХР уровень общего билирубина был равен $3,19 \pm 0,81$ мкмоль/л, во II группе - $3,18 \pm 0,55$ мкмоль/л в III группе - $3,60 \pm 0,14$ мкмоль/л (таблица 22).

Таблица 22 - Распределение пациентов в соответствии с результатами определения общего билирубина в слюне

Группы	Общий билирубин, мкмоль/л
Контроль (n=25)	2,36±0,17
I группа (n=25)	3,19±0,81
II группа (n =25)	3,18±0,55
III группа (n =17)	3,60±0,14
Всего (I, II, III группы), n=67	3,22±0,67

Примечание: различия с контрольной группой статистически значимы во всех группах ($p \leq 0,05-0,01$).

Очевидно, что во всех трех группах средние показатели содержания общего билирубина в смешанной слюне имели заметные отличия от показателя в группе контроля. Нами установлена тенденция к повышению значений от II группы к группе III. Данное явление может быть предположительно связано с тем, что содержание общего билирубина растет за счет увеличения уровня прямого билирубина (билирубина - глюкуронида), который секретируется в желчные протоки и далее попадает в кишечник, откуда частично попадает в кровь по межклеточным щелям, а далее в слюнные железы, а частично может предположительно попадать в полость рта во время заброса кишечного содержимого, поэтому наиболее высокие значения общего билирубина обнаружены в группе III.

Уровень общего билирубина у пациентов с преобладанием КХР (3,19±0,81 мкмоль/л) был незначительно недостоверно выше ($p \geq 0,05$; $t=0$) в сравнении со значениями (3,18±0,55 мкмоль/л) во II группе. Уровень общего билирубина у пациентов III группы (3,60±0,14 мкмоль/л) был недостоверно ($p \geq 0,05$; $t=0,7$) выше показателей в I группе (3,19±0,81 мкмоль/л). Во II и III группах значения оказались также недостоверными ($p \geq 0,05$; $t=1,0$) (3,18±0,55 мкмоль/л и 3,60±0,14 мкмоль/л мл/мин соответственно) (рис. 29).

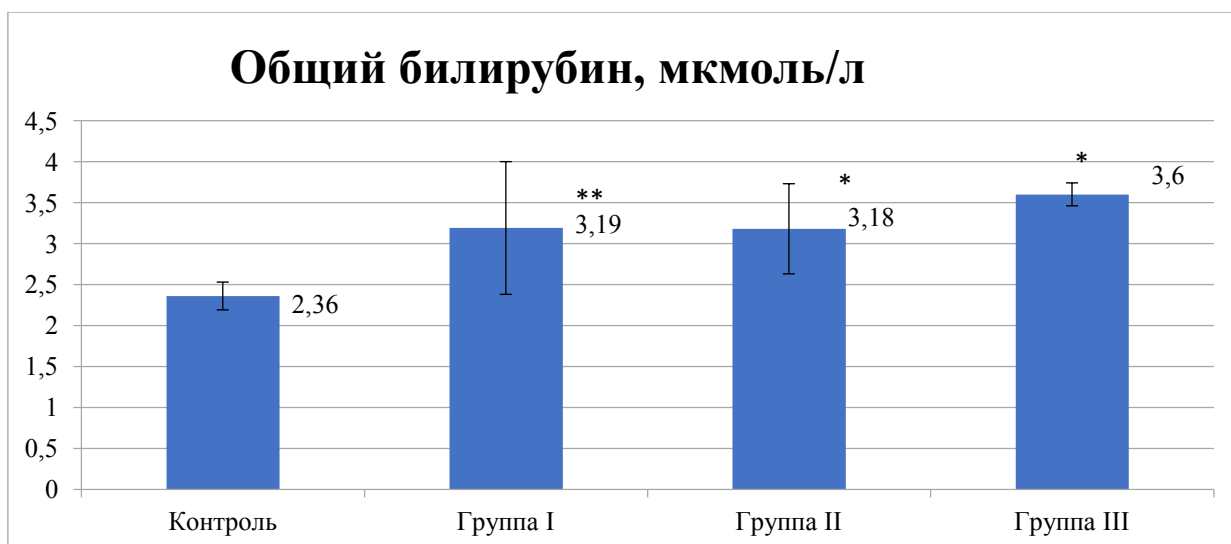


Рисунок 29. Результаты определения уровня содержания общего билирубина в смешанной слюне у пациентов с ГЭРБ. *- $p \leq 0,01$; **- $p \leq 0,05$

Таким образом, наиболее высокие значения общего билирубина в смешанной слюне были определены у пациентов с преобладанием СЦХР ($3,60 \pm 0,14$ мкмоль/л), а наиболее низкие, и, практически, одинаковые – у пациентов с преобладанием КХР и СКХР ($3,19 \pm 0,81$ мкмоль/л и $3,18 \pm 0,55$ мкмоль/л соответственно).

3.10.2. Количество прямого билирубина

В группе контроля среднее значение содержания уровня прямого билирубина составило $1,39 \pm 0,09$ мкмоль/л. У пациентов с ГЭРБ были получены результаты, различающиеся в зависимости от ПХР при проведении данной методики.

Уровень прямого билирубина у всех пациентов с ГЭРБ оказался выше пределов нормы. У больных с преобладанием КХР он оказался равен $2,32 \pm 0,65$ мкмоль/л, во II группе - $2,45 \pm 0,48$ мкмоль/л в III группе - $2,65 \pm 0,21$ мкмоль/л. В среднем у всех обследованных пациентов основных групп уровень прямого билирубина был равен $2,40 \pm 0,55$ мкмоль/л и ближе всего оказался к показателям II группы ($2,45 \pm 0,48$ мкмоль/л) (табл. 23).

Очевидно, что во всех трех группах средние показатели уровня содержания прямого билирубина в слюне имели заметные отличия от

показателя в группе контроля, также, как с уровнем общего билирубина в слюне. Также была установлена тенденция к повышению значений от I группы к группе III.

Таблица 23 - Распределение пациентов в соответствии с результатами определения уровня прямого билирубина в слюне

Группы	Прямой билирубин, мкмоль/л
Контроль (n=25)	1,39±0,09
I группа (n=25)	2,32±0,65
II группа (n =25)	2,45±0,48
III группа (n =17)	2,65±0,21
Всего (I,II,III группы) (n=67)	2,40±0,55

Примечание: различия с контрольной группой статистически значимы во всех группах ($p \leq 0,01$).

Уровень прямого билирубина у пациентов в I группе был недостоверно ниже ($p \geq 0,05$; $t=0,05$) значений у больных во II группе (2,32±0,65 мкмоль/л и 2,45±0,48 мкмоль/л соответственно); а по сравнению со значениями у пациентов III группы, в I группе значения были также недостоверно ниже ($p \geq 0,05$; $t=0,7$) (2,65±0,21 мкмоль/л и 2,32±0,65 мкмоль/л соответственно). У пациентов II группы уровень прямого билирубина был недостоверно ниже ($p \geq 0,05$; $t=0,6$) в сравнении со значениями в группе III (2,45±0,48 мкмоль/л и 2,65±0,21 мкмоль/л соответственно) (рис. 30).

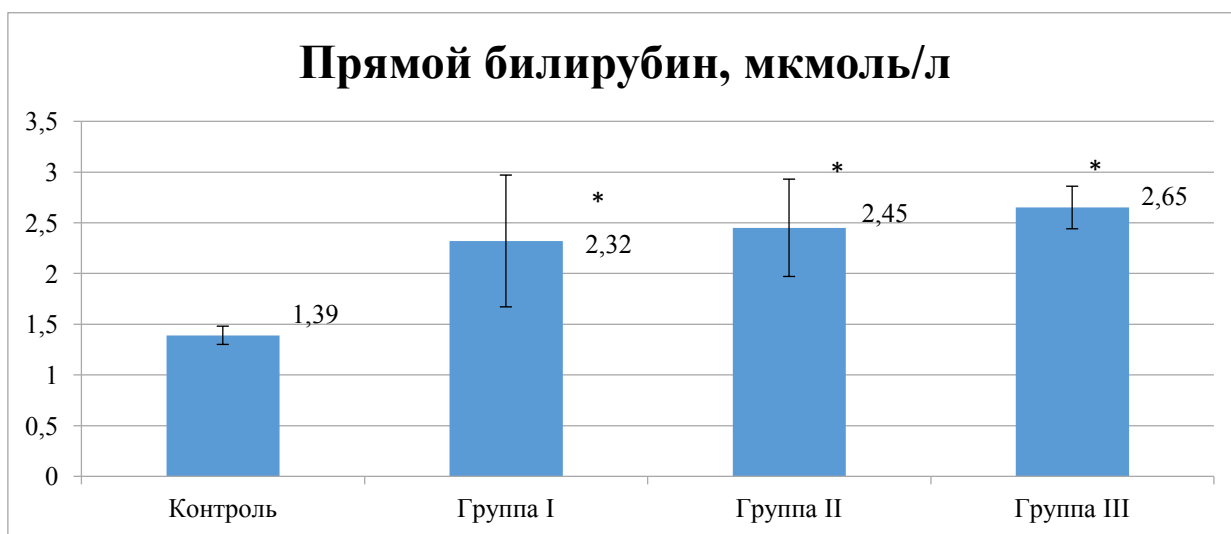


Рисунок 30. Результаты определения уровня содержания прямого билирубина в смешанной слюне у пациентов с ГЭРБ. *- $p \leq 0,01$

Таким образом, наиболее высокие значения содержания прямого билирубина были определены у пациентов с преобладанием СЦХР ($2,65 \pm 0,21$ мкмоль/л), а наиболее низкие – у пациентов с преобладанием КХР ($2,32 \pm 0,65$ мкмоль/л).

3.10.3. Количество непрямого билирубина

В группе контроля среднее значение содержания непрямого билирубина составило $0,97 \pm 0,15$ мкмоль/л. У пациентов основных групп были получены результаты, различающиеся в зависимости от ПХР.

Уровень непрямого билирубина у всех пациентов с ГЭРБ оказался ниже, чем в группе контроля. У пациентов в I группе он оказался равен $0,87 \pm 0,33$ мкмоль/л, во II группе - $0,73 \pm 0,14$ мкмоль/л в III группе - $0,95 \pm 0,07$ мкмоль/л. В среднем у всех обследованных пациентов основных групп уровень непрямого билирубина был равен $0,82 \pm 0,26$ мкмоль/л и ближе всего оказался к показателям I группы $0,87 \pm 0,33$ мкмоль/л (табл. 24).

Очевидно, что во всех трех группах средние показатели уровня прямого билирубина в слюне имели заметные отличия от показателя в контрольной группе, также, как с уровнем общего и прямого билирубина в смешанной слюне.

Таблица 24 - Распределение пациентов в соответствии с результатами определения уровня непрямого билирубина в слюне

Группы	Непрямой билирубин, мкмоль/л
Контроль (n=25)	$0,97 \pm 0,15$
I группа (n=25)	* $0,87 \pm 0,33$
II группа (n =25)	$0,73 \pm 0,14$
III группа (n =17)	* $0,95 \pm 0,07$
Всего (I, II, III группы) (n=67)	* $0,82 \pm 0,26$

Примечание: различия с контрольной группой статистически значимы во всех группах ($p \leq 0,01$). * - $p > 0,05$, результаты не достоверны по сравнению с контрольной группой.

Уровень непрямого билирубина у пациентов в I группе был недостоверно выше ($p \geq 0,05$; $t-1,2$) значений у больных во II группе ($0,87 \pm 0,33$ мкмоль/л и $0,73 \pm 0,14$ мкмоль/л соответственно); а по сравнению со значениями у пациентов III группы, в I группе значения были также недостоверно ниже ($p \geq 0,05$; $t-0,3$) ($0,95 \pm 0,07$ мкмоль/л и $0,87 \pm 0,33$ мкмоль/л соответственно). У пациентов II группы уровень прямого билирубина был недостоверно ниже ($p \geq 0,05$; $t-2,0$) в сравнении со значениями в группе III ($0,73 \pm 0,14$ мкмоль/л и $0,95 \pm 0,07$ мкмоль/л соответственно) (рис. 31).

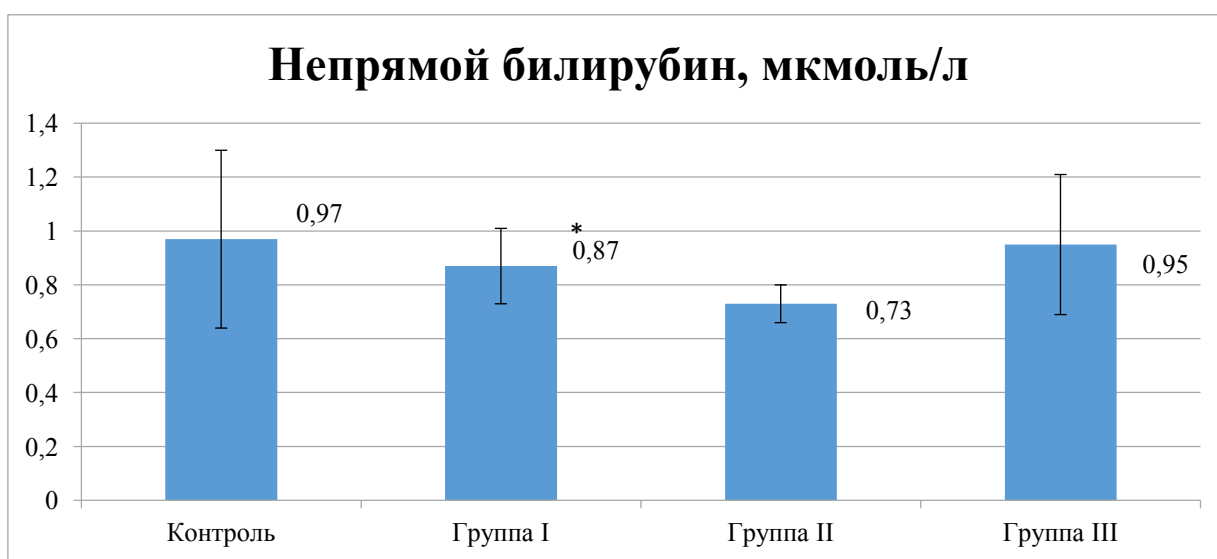


Рисунок 31. Результаты определения уровня непрямого билирубина в смешанной слюне у пациентов с ГЭРБ. *- $p \leq 0,01$

Таким образом, наиболее высокие значения содержания непрямого билирубина были определены у пациентов с преобладанием СЦХР ($0,95 \pm 0,07$ мкмоль/л), а наиболее низкие – у пациентов с преобладанием СКХР ($0,73 \pm 0,14$ мкмоль/л).

У всех пациентов основных групп значения уровня непрямого билирубина в смешанной слюне по сравнению со значениями уровня непрямого билирубина в группе контроля были меньше и составили менее 30% от общего билирубина (табл.25) (рис.32).

Самый низкий уровень непрямого билирубина был определен у пациентов с преобладанием СКХР ($0,73 \pm 0,14$ мкмоль/л), при этом самое

высокое значение уровня прямого билирубина было выявлено у пациентов III группы ($2,65 \pm 0,21$ мкмоль/л) по сравнению с остальными основными группами. Наоборот, самый высокий уровень непрямого билирубина определен у пациентов с преобладанием СЦХР ($0,95 \pm 0,07$ мкмоль/л), а самый низкий уровень прямого билирубина – в I группе ($2,32 \pm 0,65$ мкмоль/л).

Таблица 25 - Структура общего билирубина у пациентов с ГЭРБ

Группы	Общий билирубин, мкмоль/л	Прямой билирубин, мкмоль/л (%)	Непрямой билирубин, мкмоль/л (%)
Контроль (n=25)	$2,36 \pm 0,17$	$1,39 \pm 0,09$ (58, 89%)	$0,97 \pm 0,15$ (41, 11%)
I группа (n=25)	$3,19 \pm 0,81$	$2,32 \pm 0,65$ (72, 72%)	$0,87 \pm 0,33$ (27, 28%)
II группа (n =25)	$3,18 \pm 0,55$	$2,45 \pm 0,48$ (77, 04%)	$0,73 \pm 0,14$ (22, 96%)
III группа (n =17)	$3,60 \pm 0,14$	$2,65 \pm 0,21$ (73, 61%)	$0,95 \pm 0,07$ (26, 39%)
Всего (I, II, III группы) (n=67)	$3,22 \pm 0,67$	$2,40 \pm 0,55$ (74, 53%)	$0,82 \pm 0,26$ (25, 47%)

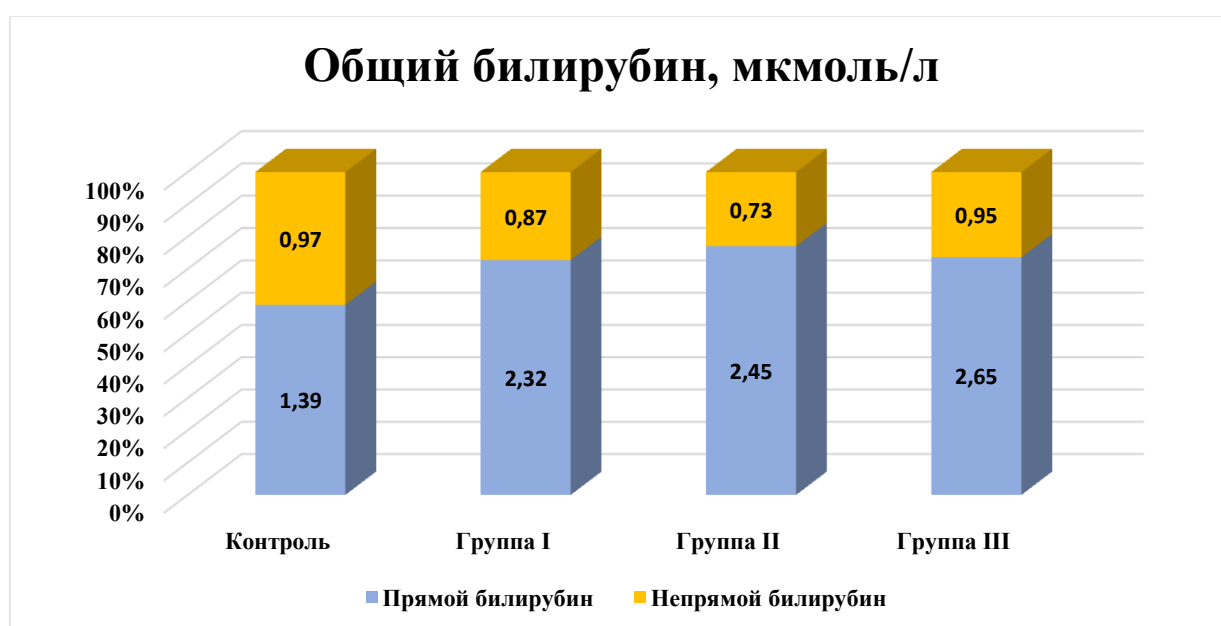


Рисунок 32. Структура общего билирубина у пациентов с ГЭРБ

Таким образом, во всех трех основных группах в структуре общего билирубина преобладали значения уровня прямого билирубина, особенно у пациентов с преобладанием СЦХР ($2,65 \pm 0,21$ мкмоль/л), и, в меньшей степени – у пациентов с преобладанием КХР ($2,32 \pm 0,65$ мкмоль/л).

Уровень непрямого билирубина имел самые высокие значения у пациентов в III группе ($0,95 \pm 0,07$ мкмоль/л), а самые низкие – у пациентов во II группе $0,73 \pm 0,14$ мкмоль/л.

Клиническое наблюдение №1

Больная П., 41 год, обратилась в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, гастроэнтерологическое отделение, УКБ № 2. с жалобами на боль в левых отделах живота, усиливающуюся после еды, боль в крестце, не связанную с физической нагрузкой, отрыжку, чувство кислого во рту, периодически возникающее вздутие живота.

Из анамнеза известно: около 10 лет назад отметила появление вышеуказанных жалоб, при этом, со слов пациентки, усиление их происходит циклично, 1 раз в месяц, во второй фазе менструального цикла. Проводилась терапия спазмолитиками - без эффекта. Неоднократно обследовалась. В 2013 г. диагностирована язвенная болезнь желудка, проводилась антисекреторная терапия с положительным эффектом. В 2014 г. при проведении ЭГДС-утолщенная складка в нижней трети пищевода; при проведении колоноскопии выявлен формирующийся полип прямой кишки. В 2015 г. при проведении колоноскопии были осмотрены терминальные отделы тонкой кишки – без отклонений от нормы. По данным 24-часовой рН-импедансометрии пищевода и желудка от марта 2016 г.- немногочисленные кратковременные патологические рефлюксы на уровне 5 см над краем НПС, в течение дня, как связанные, так и не связанные с приемом пищи, продолжительностью до 8 минут, бессимптомные, в ночное время -

продолжительный патологический кислый рефлюкс, общее время закисления-1ч 20 мин., индекс Demeester повышен; на уровне 18 см над краем НПС немногочисленные кратковременные патологические кислые рефлюксы в пищевод, в течение дня, как связанные, так и не связанные с приемом пищи, продолжительностью до 8 мин, бессимптомные, общее время закисления составило около 50 мин; зарегистрировано 76 кислых, 6 слабощелочных рефлюксов, из них 30 достигает уровня 17 см над НПС; в кардиальном отделе желудка регистрируется нормацидность, буферное действие пищи в норме (рисунок 33;34). Пациентка получала ИПП, в том числе, в сочетании с препаратами урсодезоксихолевой кислоты - без существенного эффекта. По данным ЭГДС от марта 2017 г.-недостаточность кардии, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД).

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Рост - 169 см. Вес - 68 кг. Кожные покровы бледные, чистые. Лимфатические узлы не увеличены. Суставы и мышцы без видимой патологии. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы сердца не расширены, тоны сердца ритмичны. АД – 110/ 70 мм рт. ст., ЧСС 74 уд/мин. Живот активно участвует в акте дыхания. При пальпации - мягкий во всех областях, чувствительный в нижних отделах. Симптомов раздражения брюшины нет. Перкуторные размеры печени и селезенки не увеличены. Симптомы Пастернацкого отрицательные с обеих сторон.

Клинический диагноз: катаральный рефлюкс - эзофагит. Недостаточность кардии. ГПОД.

Перенесенные заболевания: ветрянка, пиелонефрит, цистит. Фоновое заболевание: хронический риногенный гайморит.

Данные первичного стоматологического обследования: жалобы на чувство кислого, чувство «ошпаренного» неба, на наличие эрозий в области фронтальных зубов верхней челюсти.

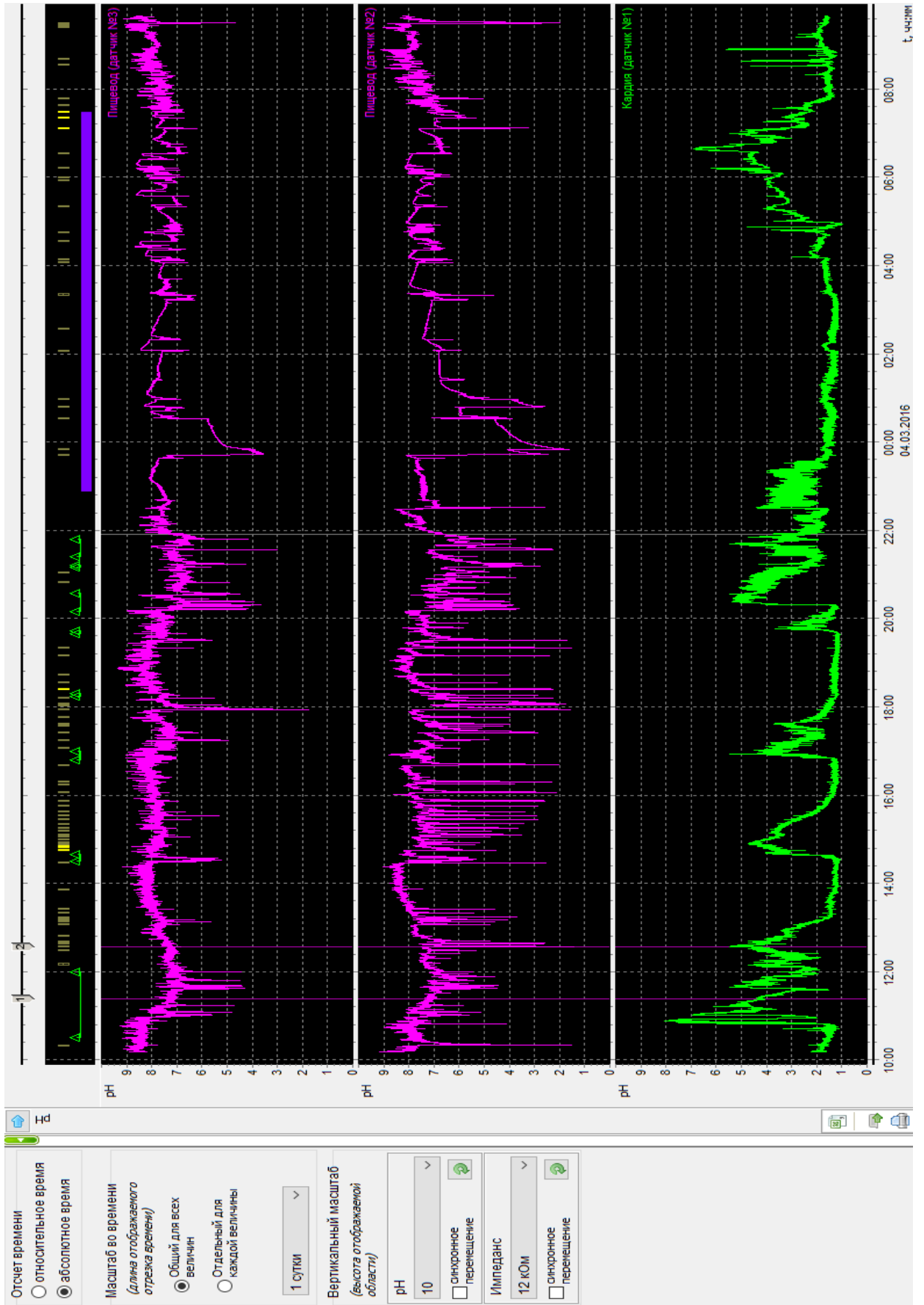


Рисунок 33. Импеданс рН-метрия пищевода

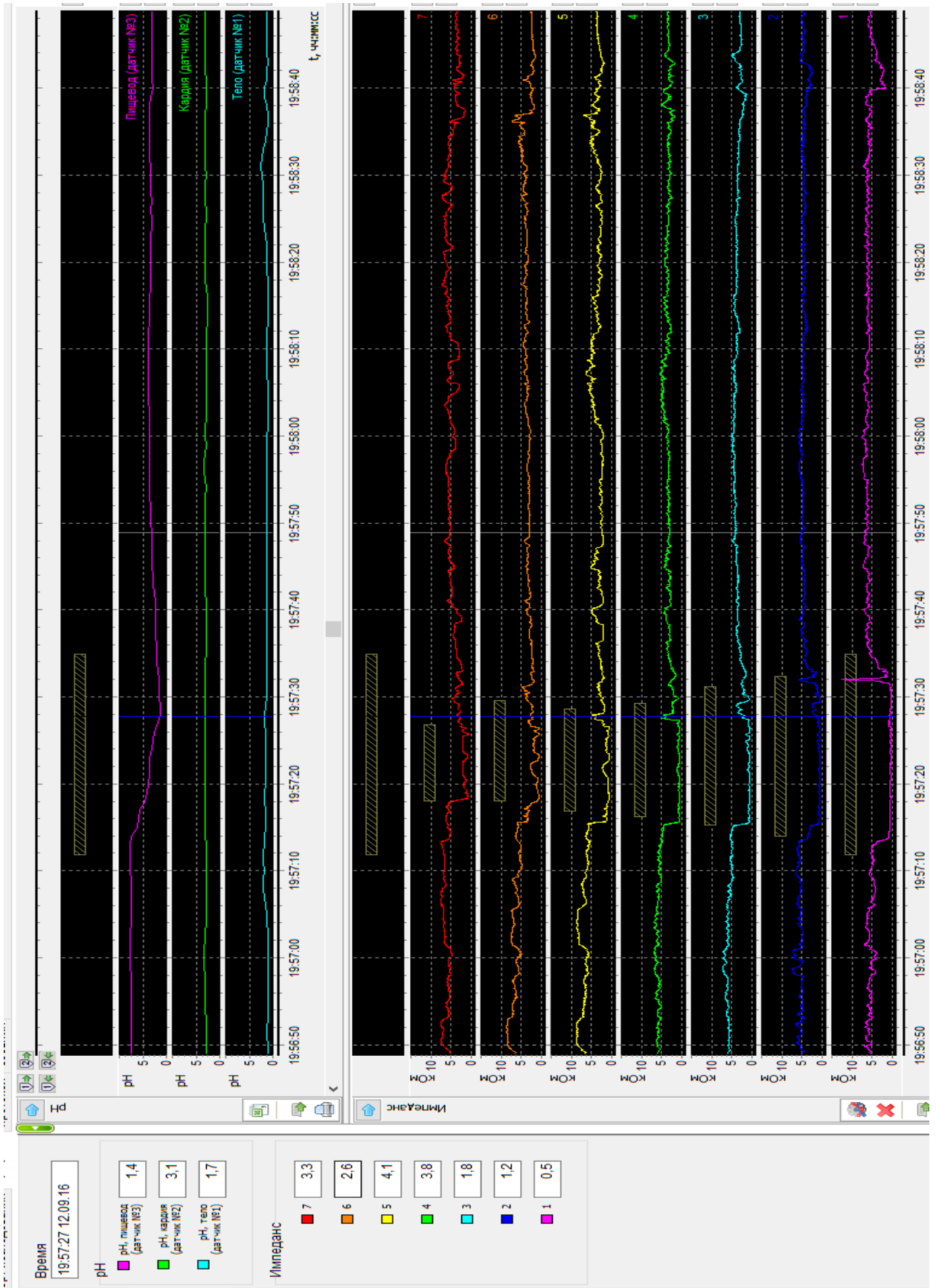


Рисунок 34. Жидкий высокий кислый рефлюкс

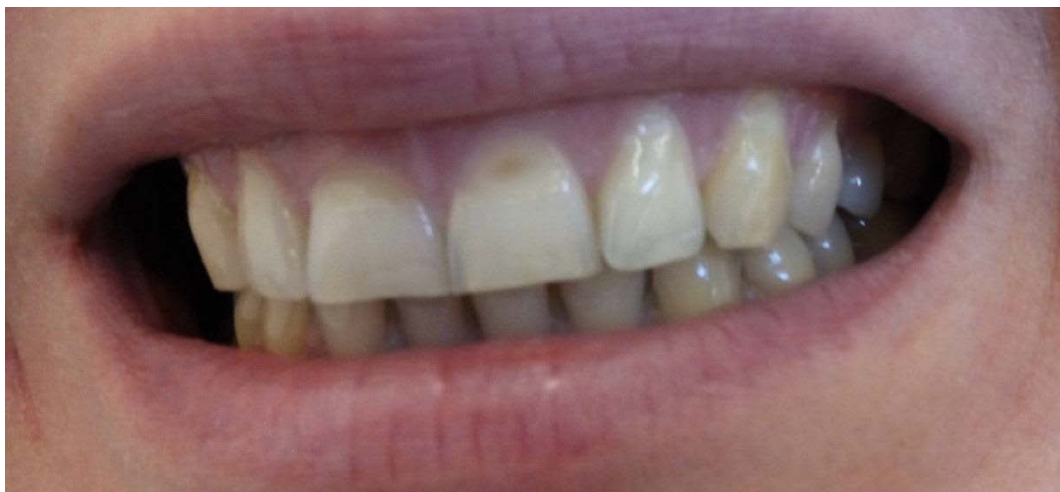


Рисунок 35. Пациентка П., 41 год. Эрозии твердых тканей 11 и 21 зубов. Сухость губ

Бактериологический метод (мазок с корня языка) – *Candida spp.* 10^4

Уровень рН смешанной слюны составил 7,2 усл.ед.

Скорость саливации - 0,23 мл/мин.

Буферная емкость смешанной слюны по соляной кислоте равна 9,00 ммоль экв/л

Стоматологические индексы: ИГ по Green-Vermillion = 2,65 усл.ед.; PI = 1,2 усл. ед.; ПМА = 16,6%.

Уровень NOx в СПОСЖ – 13,2 мкмоль/л

Уровень NOx в сыворотке крови – 25,58 мкмоль/л

Уровень общего билирубина в смешанной слюне – 3,54 мкмоль/л

Уровень прямого билирубина в смешанной слюне – 2,39 мкмоль/л

Уровень непрямого билирубина в смешанной слюне – 1,15 мкмоль/л

Клиническое наблюдение №2

Пациентка Х., 36 лет, обратилась в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, гастроэнтерологическое отделение, УКБ № 2. с жалобами на боль в эпигастральной области, вздутие живота, урчание после еды, на наличие изжоги при нарушении диеты, заложенность носа.

Из анамнеза известно: считает себя больной с 2010 г., когда стало беспокоить чувство «кислого» во рту, наличие изжоги. ЭГДС: РЭ, гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. Была проведена эрадикационная терапия. При контроле вновь выявлена *H. pylori*. Со слов больной, ей в течении 5 лет было выполнено 6-7 курсов эрадикационной терапии без положительного эффекта. На фоне лечения была купирована изжога, однако появились вышеописанные жалобы. Заложенность носа с детства, оперативное лечение искривления носовой перегородки без эффекта. По данным 24-часовой рН-метрии пищевода: немногочисленные кратковременные физиологические кислые рефлюксы в пищевод, в течение дня, преимущественно связанные с приемом пищи, продолжительностью до 4 мин., бессимптомные. В ночное время показатели рН-метрической кривой в норме. Индекс Demeester в норме. По данным 24-часовой рН-импедансометрии пищевода зарегистрировано 29 кислых рефлюксов, 19 слабокислых, 4 слабощелочных. Из них 31 рефлюкс достигает уровня 17 см над краем НПС. По данным 24-часовой рН-метрии желудка (тело, кардиальный отдел) отмечается тенденция к гиперацидности. Буферное действие пищи в норме. Время консуции желудка после приема пищи удлинено. Признаки замедления моторно-эвакуаторной функции желудка. Умеренный дуоденогастральный (ДГР) в ночное время (рисунок 36; 37).

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Рост - 186 см. Вес - 70 кг. Кожные покровы бледные, чистые. Лимфатические узлы не увеличены. Суставы и мышцы без видимой патологии. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы сердца не расширены, тоны сердца ритмичны. АД – 110/ 75 мм рт. ст., пульс – 70 уд/мин. Живот активно участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий во всех областях, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Перкуторные размеры печени и селезенки не увеличены. Симптомы Пастернацкого отрицательные с обеих сторон.

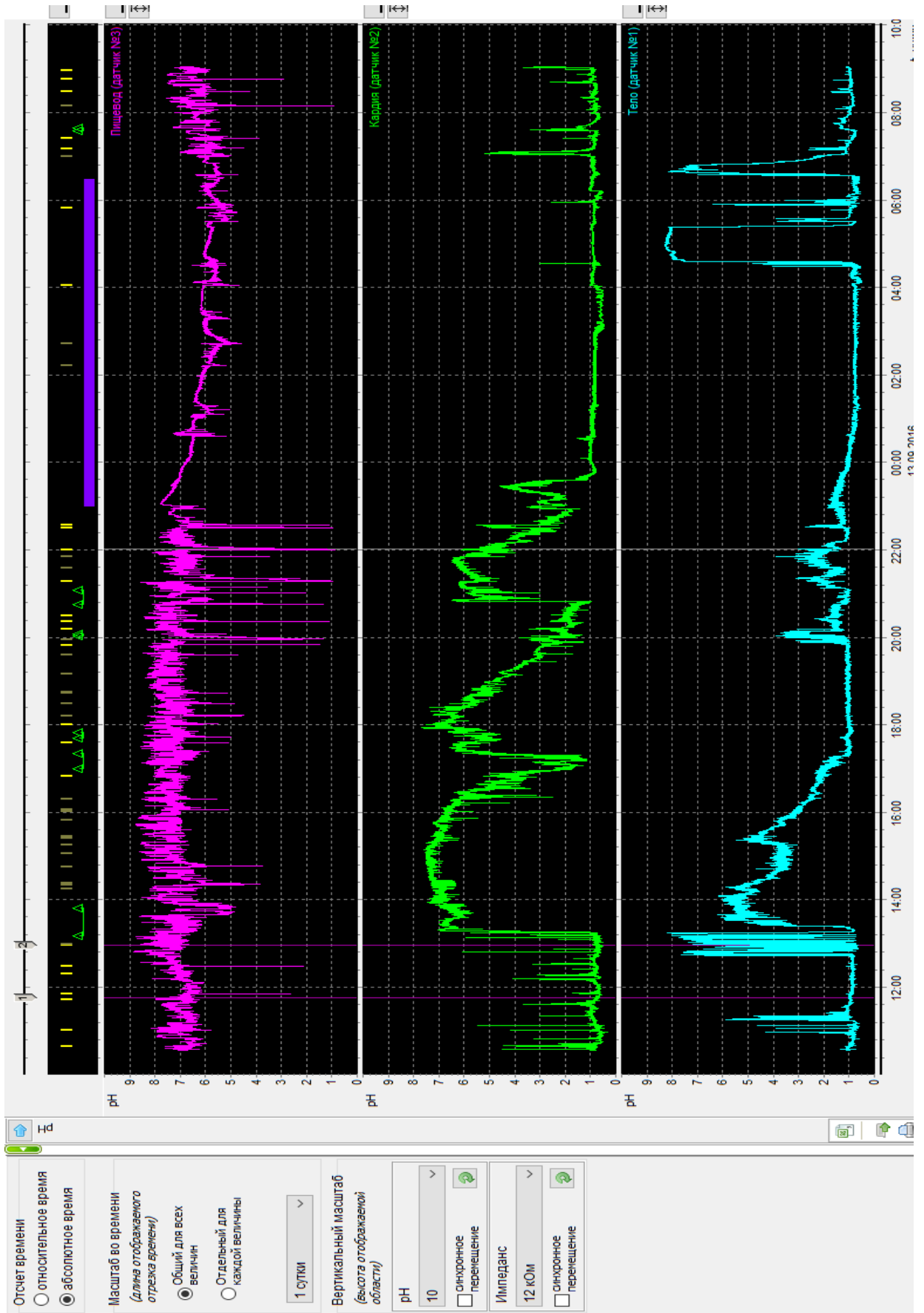


Рисунок 36. Импеданс рН-метрии пищевода

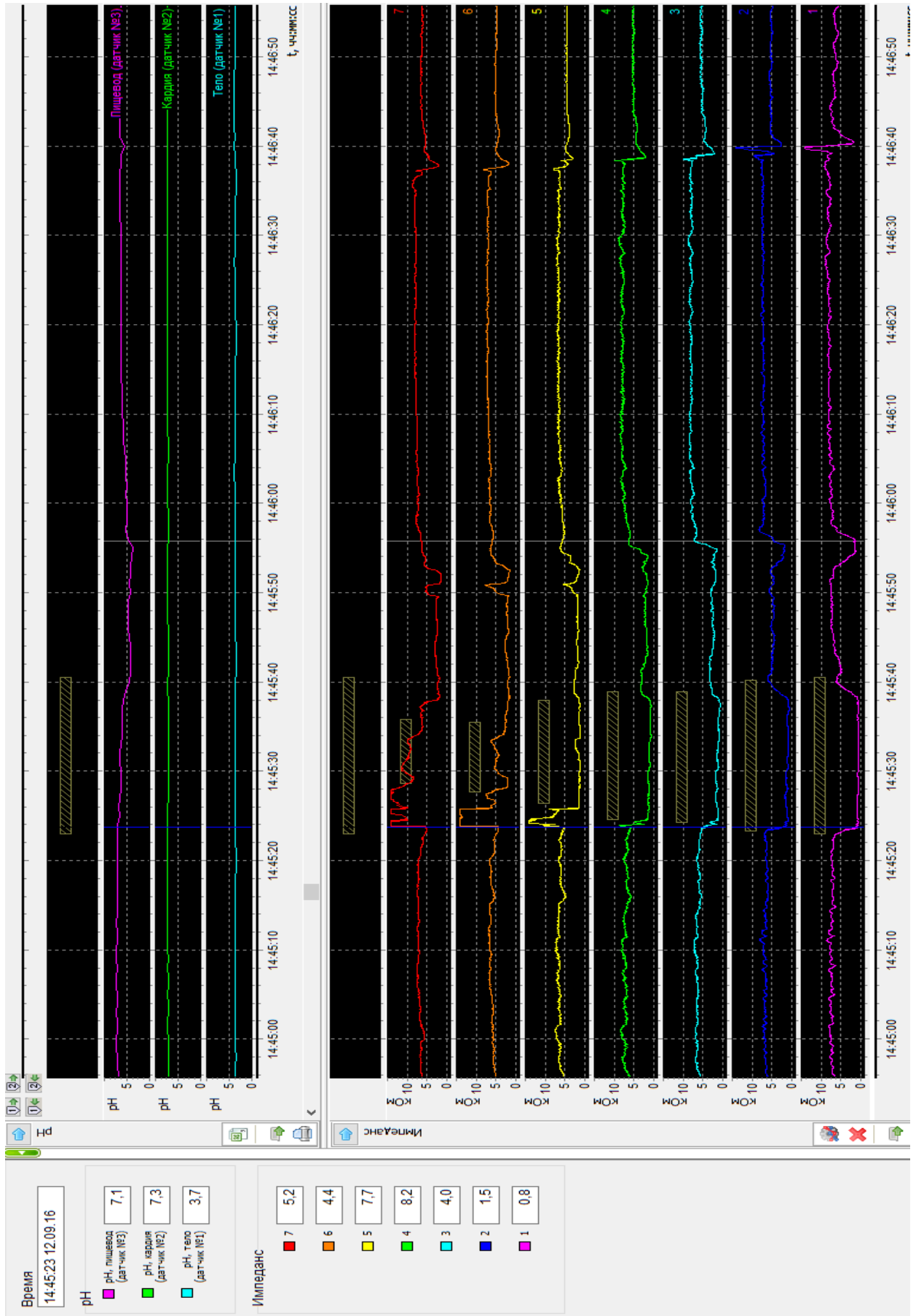


Рисунок 37. Слабощелочной высокой рефлюкс

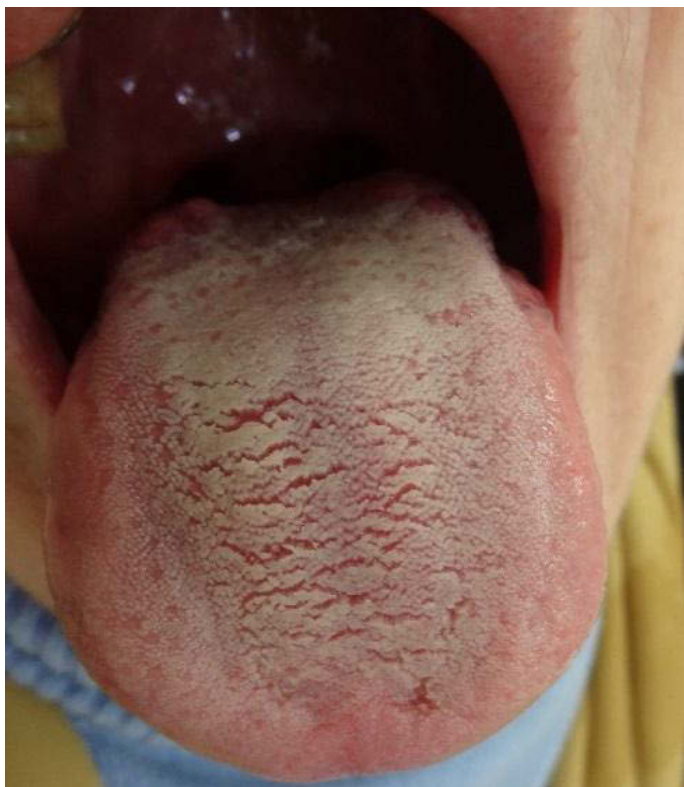


Рисунок 38. Пациентка Х., 36 лет. Обильный налет на языке

Бактериологический метод (мазок с корня языка) – *Candida spp.* 10^4

Уровень рН смешанной слюны составил 8,6 усл. ед.

Скорость саливации составила 0,13 мл/мин.

Буферная емкость смешанной слюны по соляной кислоте равна 7,64 ммоль экв/л

Стоматологические индексы: ИГ по Green-Vermillion = 2,9 усл.ед.; PI = 2,3 усл.ед.; ПМА = 37,2%.

Уровень NOx в СПОСЖ – 22,3 мкмоль/л

Уровень NOx в сыворотке крови – 27,80 мкмоль/л

Уровень общего билирубина в смешанной слюне – 3,63 мкмоль/л

Уровень прямого билирубина в смешанной слюне – 2,66 мкмоль/л

Уровень непрямого билирубина в смешанной слюне – 0,97 мкмоль/л

Клиническое наблюдение № 3

Пациентка К., 37 лет, обратилась в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко,

гастроэнтерологическое отделение, УКБ № 2. с жалобами на боль в правом и левом подреберье после еды.

Из анамнеза известно, что больная страдает хроническим гастритом с детства, обострения 2-3 раза в год, отмечает сезонность рецидивов. ИПП, урсофальк, денол, прокинетика оказывают кратковременный эффект. ЭГДС: эндоскопические признаки недостаточности кардии, хронического гастрита с геморрагическими эрозиями, ассоциированного с *H. pylori*, эрозивного бульбита, косвенных признаков заболевания панкреатобилиарной системы. По данным 24-часовой рН-метрии пищевода регистрируются немногочисленные кратковременные кислые рефлюксы (рН менее 4) в течение дня, связанные с приёмом пищи, продолжительностью до 2 минут. В ночное время зарегистрировано 5 кислых рефлюксов. Индекс Demeester в пределах нормы. По данным 24-часовой импедансометрии зарегистрировано 16 кислых рефлюксов, 96 слабокислых, 4 слабощелочных. Из них 80 рефлюксов достигают уровня 17 см над краем НПС. В ночные часы зарегистрировано 17 кратковременных рефлюксов, преимущественно смешанного характера. По данным 24-х часовой рН-метрии желудка (тело, кардиальный отдел) отмечается нормацидность. Буферное действие пищи в норме. Время консумции желудка после приема пищи в норме. Признаки незначительного ДГР в ранние утренние часы (рис.39; 40)

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы бледные, чистые. Лимфатические узлы не увеличены. Суставы и мышцы без видимой патологии. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы сердца не расширены, тоны сердца ритмичны. АД – 120/ 80 мм рт. ст, пульс – 65 уд/мин. Живот активно участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий во всех областях, при глубокой пальпации болезненный в эпигастральной области, дуоденальной зоне, зоне Шоффара, параумбиликально. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень из-под края реберной дуги не увеличена, селезенка не пальпируется. Симптомы Пастернацкого отрицательные с обеих сторон.

Клинический диагноз: хронический билиарнозависимый панкреатит, хронический бескаменный холецистит, НЭРБ, хронический гастрит, хронический дуоденит, дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу.

Перенесенные заболевания и операции: краснуха, ангина, корь, ветрянка. Фоновое заболевание: хронический бронхит, вазомоторный ринит.

Данные первичного стоматологического обследования: жалобы на сухость губ, на чувство «горечи» и «кислого» во рту, чувство «кома» в горле, чувство «ошпаренного» языка, на наличие обильного налета на языке, неприятный запах изо рта, сухость полости рта, повышенную чувствительность зубов к раздражителям, на наличие зубного камня, а также на наличие пятен желтого цвета на мягком небе, которые периодически появляются при усилении ГЭРБ (рис.41).

При внешнем осмотре: конфигурация лица не изменена, открывание рта свободное, регионарные лимфоузлы не увеличены. Прикус ортогнатический. Скученность зубов во фронтальном отделе нижней челюсти. При осмотре полости рта: язык слабо увлажнен, отечен, отмечается наличие обильного налета на языке. Отмечено наличие мягких и твердых зубных отложений. Слизистая оболочка щек отечна, пастозна, недостаточно увлажнена. Травма щек в результате прикусывания. Признаки ксеростомии.

Состояние зубов:

с	с	п	п	п							п	п	п	с	0
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
0	п	п	п										0	к	0

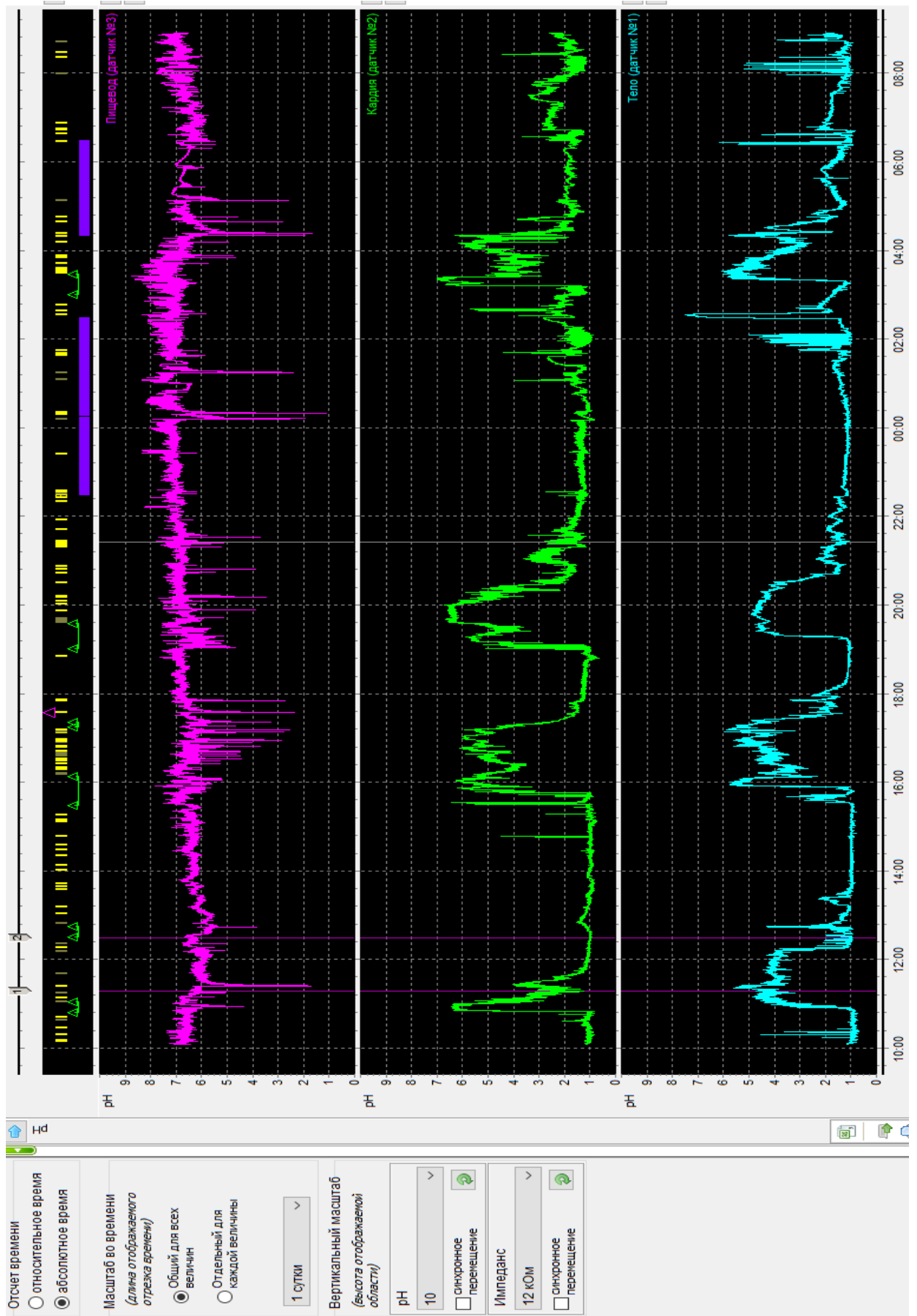


Рисунок 39. Импеданс рН-метрия пищевода

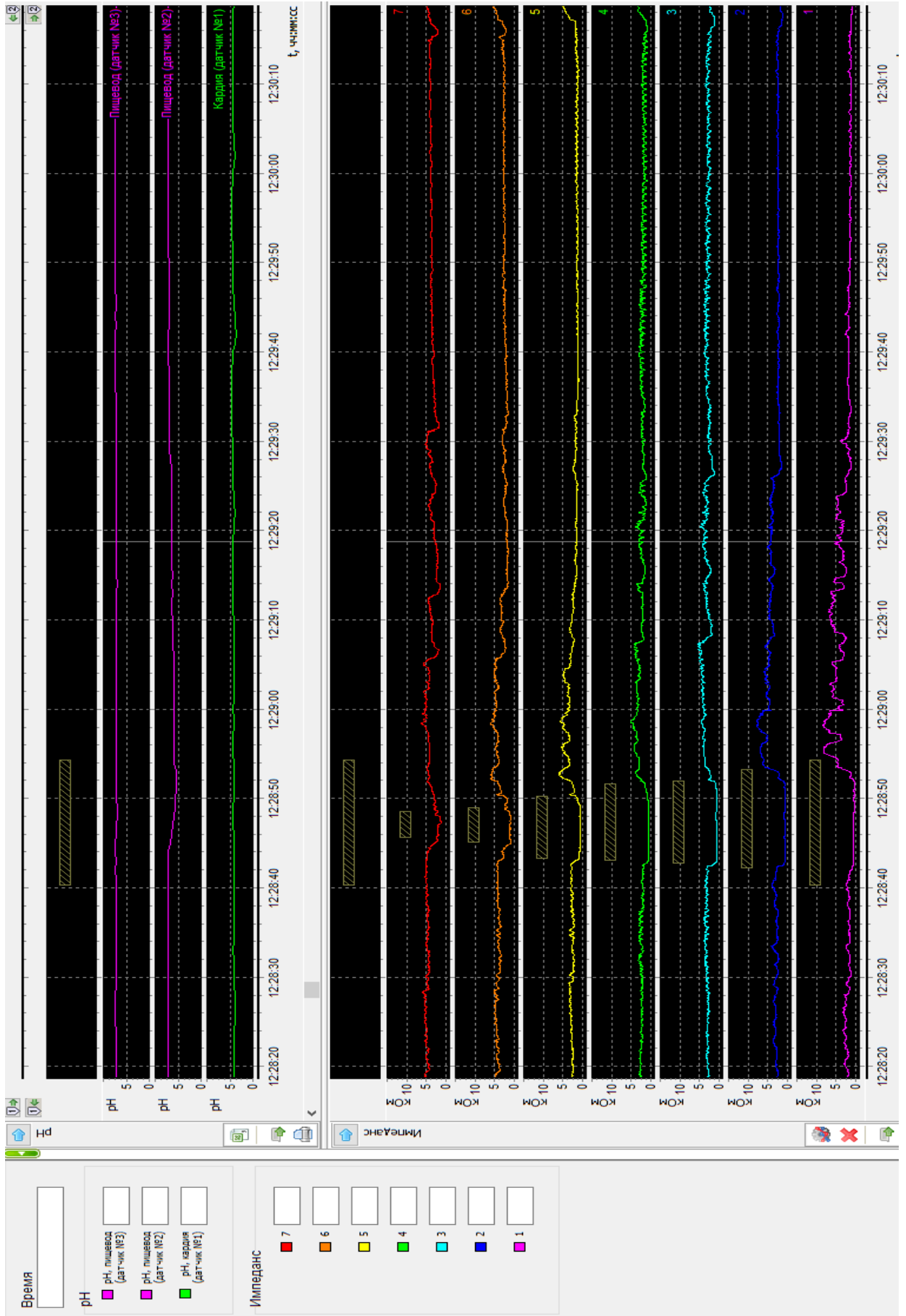


Рисунок 40. Жидкий высокий слабокислый рефлюкс



Рисунок 41. Пациентка К., 37 лет. Печеночные треугольники на слизистой оболочке мягкого неба

Бактериологический метод (мазок с корня языка) – *Escherichia coli* 10^7

Уровень pH смешанной слюны составил 7,13 усл. ед.

Скорость саливации составила 0,37 мл/мин.

Буферная емкость смешанной слюны по соляной кислоте равна 10,0 ммоль экв/л

Стоматологические индексы: ИГ по Green-Vermillion = 1,9 усл.ед.; PI = 2,9 усл.ед.; ПМА = 66,8%.

Уровень NOx в СПОСЖ – 18,40 мкмоль/л.

Уровень NOx в сыворотке крови – 28,90 мкмоль/л

Уровень общего билирубина в смешанной слюне – 3,17 мкмоль/л

Уровень прямого билирубина в смешанной слюне – 2,60 мкмоль/л

Уровень непрямого билирубина в смешанной слюне – 0,57 мкмоль/л

3.11. Корреляционный анализ результатов объективных методов обследования полости рта у пациентов с ГЭРБ

3.11.1. Связь между уровнем конечных метаболитов оксида азота в секрете правой околоушной слюнной железой и уровнем метаболитов NO в сыворотке крови

Полученные данные результатов исследования в 3 главе были подвергнуты корреляционному анализу по методике Пирсона. По данным исследования наблюдается сильная обратная корреляционная связь уровня конечных метаболитов NO в сыворотке крови и уровня NOx в СПОСЖ у пациентов группы контроля. Коэффициент корреляции Пирсона составил - 0,99. Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рис.42). Следовательно, чем больше уровень нитритов/нитратов в слюне, тем меньше их в сыворотке крови и наоборот. Можно предположить, что в основе этого явления могут лежать глубинные изменения в системе образования нитратов и депонирования NO в организме. Так, согласно Шукшиной С.С. (2016), помимо экзогенного происхождения нитратов (с водой, пищей и табачным дымом), поступления нитратов в слюнные железы из крови (нитраты всасываются в тонком кишечнике, после чего 25% поступивших в организм нитратов накапливается в слюнных железах) существует еще и эндогенное происхождение нитратов (NOS путь - процесс образования NO из L-аргинина в присутствии O₂ непосредственно в тканях полости рта под воздействием ферментов нитроксидсинтаз с последующим превращением NO в результате его взаимодействия с молекулярным O₂ в NO₃⁻ и NO₂⁻ ионы) [76, 80, 86, 94].

Помимо наличия трех источников нитратов в полости рта, влияющих на содержание NOx в слюне, существует еще один механизм в организме человека, способный изменять содержание NO, а, следовательно, и уровень его конечных метаболитов в сыворотке крови. Так как NO обладает не только аутокринным, но и паракринным действием, т.е. влияет на биохимические и физиологические процессы в соседних клетках, согласно Манухиной Е.Б.

(2012), NO, следовательно, должен быть защищен от окисления свободными радикалами, O₂ и гемоглобином во время его транспортировки к органам и клеткам-мишеням [59]. Это обеспечивается, по данным Ванина А.Ф. (2007), включением оксида азота в более стабильные S-нитрозосоединения и динитрозильные комплексы железа, которые запасают NO и обеспечивают его транспорт к отдаленным мишеням с последующим его высвобождением [194, 195, 206]. Оксид азота, как правило, накапливается в эндотелии и изредка в клетках гладкой мышцы, прилегающих к эндотелию [98]. Согласно Малышеву И.Ю. (2005), образование и увеличение в объеме депо NO выполняет адаптивную функцию при повреждающем эффекте от его избытка, а также служит дополнительным источником свободного оксида азота при его недостатке в организме [82, 165, 199]. Учитывая фактор депонирования NO при его избыточном образовании, к примеру, в полости рта, можно предположить о соответствующем уменьшении его содержания (а также NO_x) в сыворотке крови.

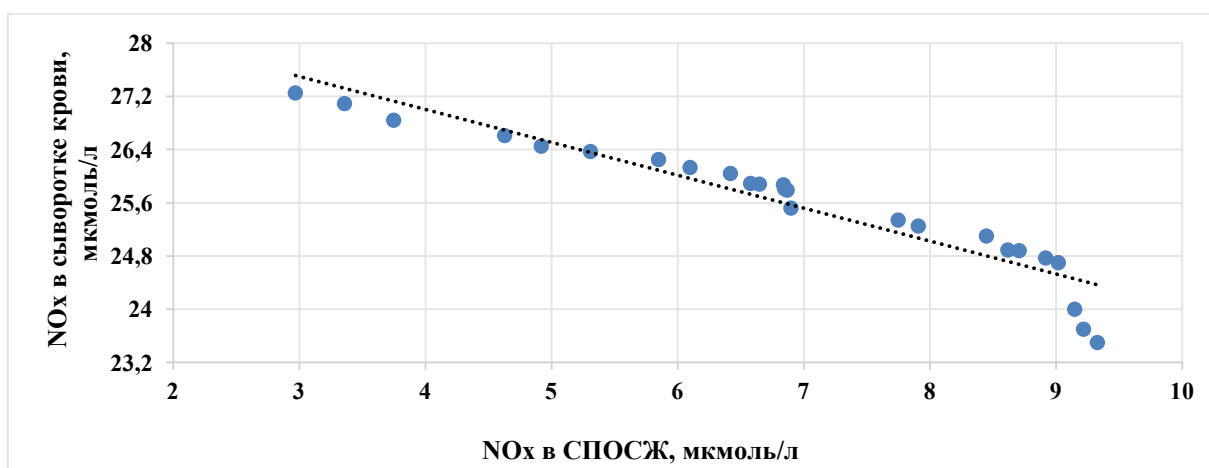


Рисунок 42. Корреляционная связь между уровнем NO_x в сыворотке крови и в СПОСЖ у пациентов в группе контроля

У пациентов с ГЭРБ с преобладанием КХР также наблюдалась умеренная обратная корреляционная связь между уровнем NO_x в сыворотке крови и уровнем NO в СПОСЖ. Коэффициент корреляции Пирсона равен -0,43. Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя) (рисунок 43).

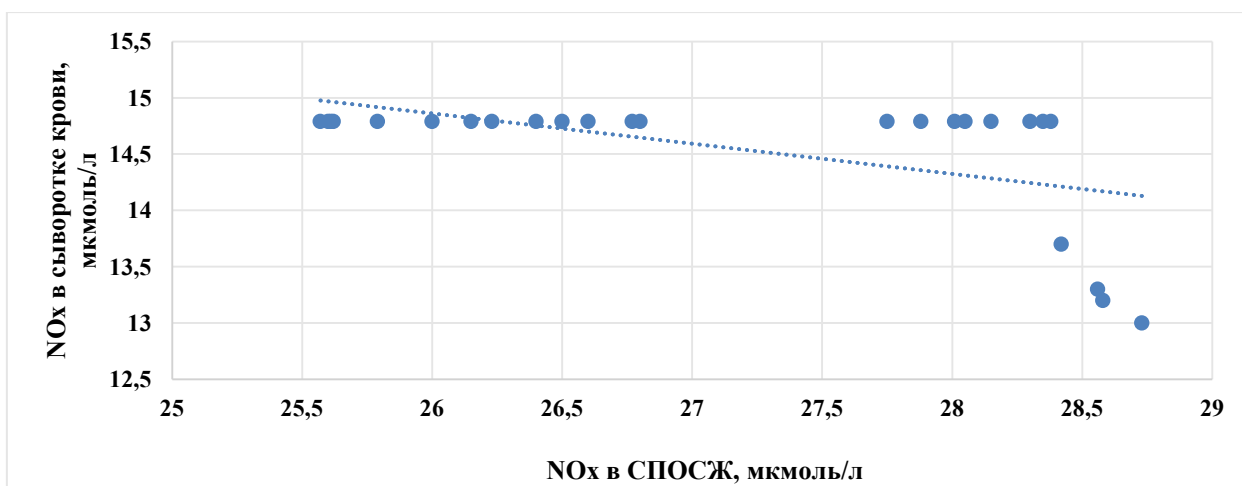


Рисунок 43. Корреляционная связь между уровнем конечных метаболитов NO в сыворотке крови и уровнем NOx в СПОСЖ в группе I

У пациентов II группы была выявлена умеренная обратная корреляционная связь между уровнем NOx в сыворотке крови и уровнем NOx в СПОСЖ ($r = -0,54$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рисунок 44).

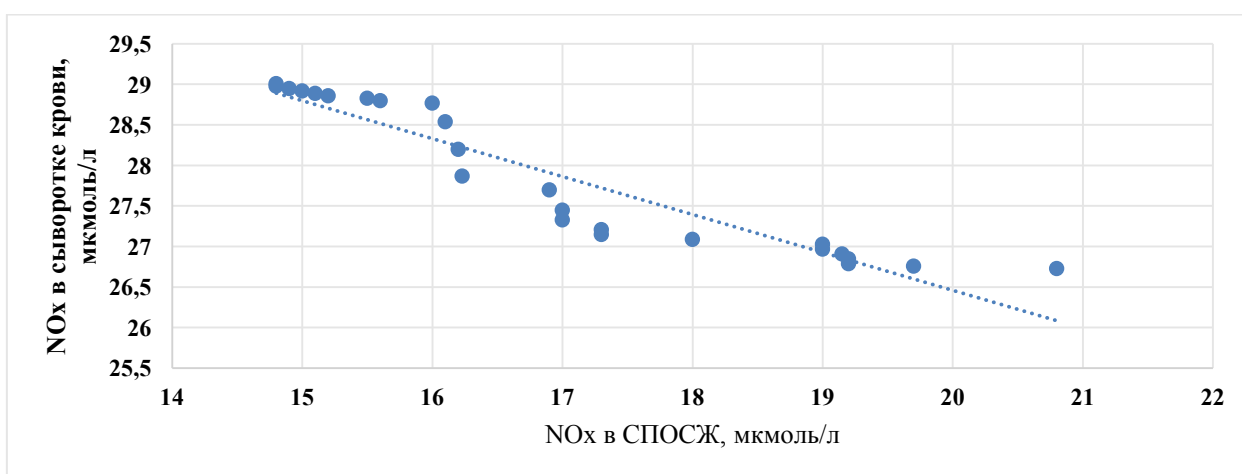


Рисунок 44. Корреляционная связь между уровнем NOx в сыворотке крови и уровнем нитритов/нитратов в СПОСЖ в группе II

В III группе была выявлена умеренная обратная корреляционная связь между уровнем NOx в сыворотке крови и уровнем NOx в СПОСЖ ($r = -0,65$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рисунок 45).

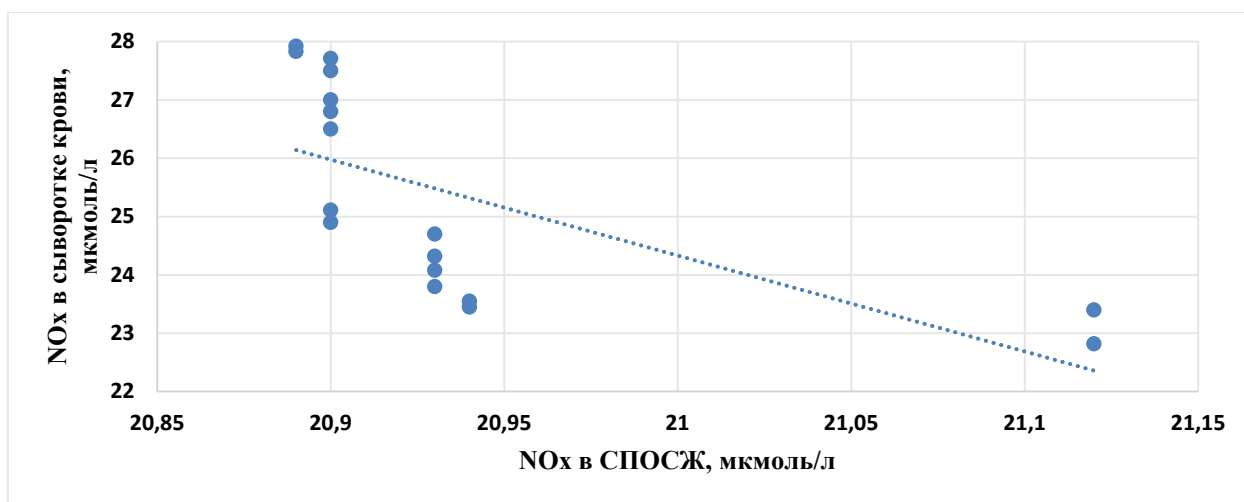


Рисунок 45. Корреляционная связь между уровнем конечных метаболитов NO в сыворотке крови и уровнем NOx в СПОСЖ в группе III

Таким образом, у пациентов с ГЭРБ с увеличением уровня нитритов и нитратов в СПОСЖ может происходить снижение уровня NOx в сыворотке крови, и, наоборот, при увеличении содержания метаболитов NO в сыворотке крови, может отмечаться снижение уровня NOx в СПОСЖ.

3.11.2. Корреляция между уровнем нитритов/нитратов в секрете правой околоушной слюнной железы и уровнем pH смешанной слюны

У пациентов группы контроля была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем pH ротовой жидкости и уровнем конечных метаболитов оксида азота в СПОСЖ ($r = 0,96$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рисунок 46). Следовательно, при увеличении pH слюны происходит увеличение уровня конечных метаболитов NO в СПОСЖ.

По данным литературы (Щербаков П.Л., 2008) при закислении pH смешанной слюны создаются благоприятные условия для процессов химической денитрификации с образованием NO из его конечных метаболитов [95]. Так как нитрат-нитритредуктазный комплекс состоит из ферментов: нитратредуктазы, которая превращает нитриты из нитратов в полости рта и нитритредуктазы, которая превращает нитриты в NO при снижении pH слюны (такое явление может возникнуть, например, при

попадании КХР в полость рта при высоком забросе) согласно Романенко Е.Г. (2013), то, следовательно, при закислении рН слюны снижается уровень самих нитритов и нитратов в полости рта за счет образования NO. Увеличение рН слюны, наоборот, может привести к снижению активности нитрат-нитритредуктазного комплекса в полости рта и снижению образования бактериями NO из его метаболитов.

Можно предположить еще один механизм возникновения данного явления. Так как в ходе исследования был исключен источник экзогенного происхождения нитратов в полости рта, то увеличение NO (а косвенным образом – NO_x) происходит, предположительно, за счет L-аргинин-NO патофизиологического пути в ротовой полости, а также, согласно Ткач С.М. (2013), возможно, из анион-нитратов [86].

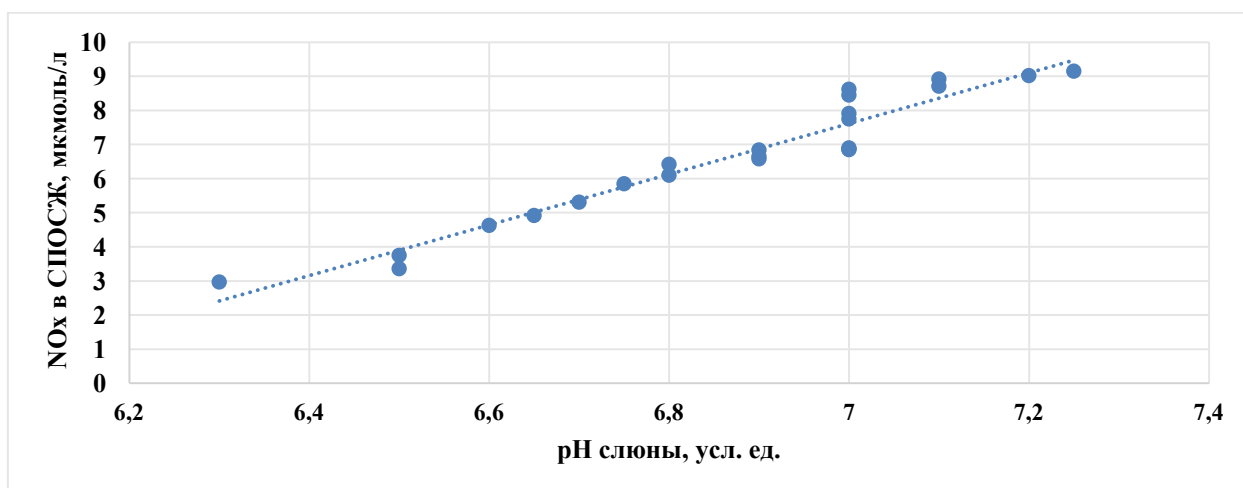


Рисунок 46. Корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и уровнем рН смешанной слюны у пациентов группы контроля

В I группе также была выявлена умеренная прямая корреляционная связь между уровнем рН ротовой жидкости и уровнем NO_x в СПОСЖ ($r=0,49$). Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя) (рисунок 47).

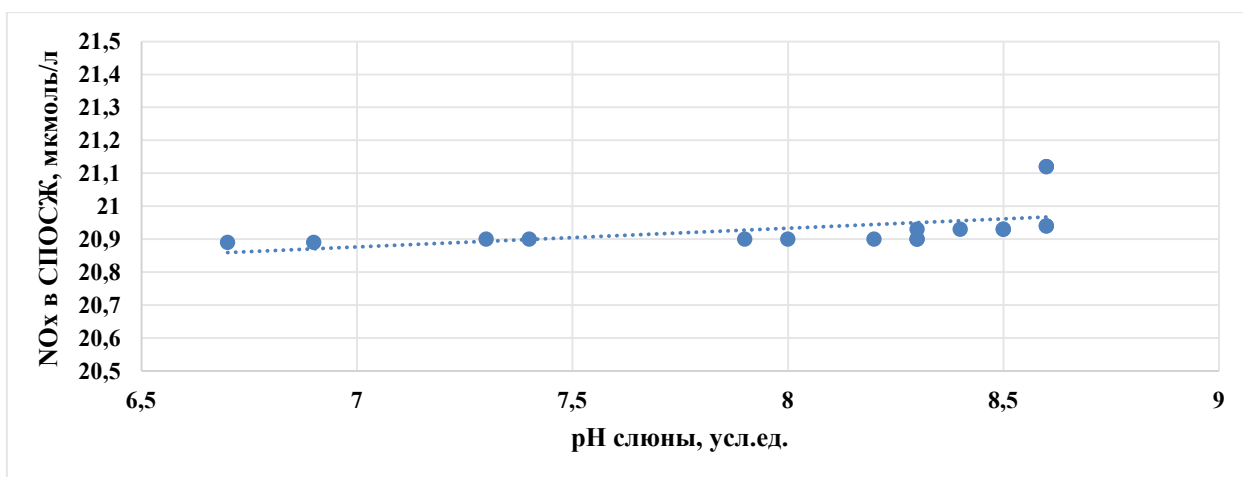


Рисунок 49. Корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и уровнем pH смешанной слюны у пациентов группы III

Таким образом, у пациентов с ГЭРБ при увеличении уровня pH смешанной слюны может происходить рост уровня NOx в СПОСЖ, и, наоборот, снижение уровня нитратов/нитритов в СПОСЖ, может сопровождаться снижением уровня pH ротовой жидкости.

3.11.3. Связь между уровнем конечных метаболитов NO в секрете правой околоушной слюнной железы и уровнем буферной емкости смешанной слюны

У пациентов в группе контроля была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем буферной емкости ротовой жидкости и уровнем NOx в СПОСЖ ($r=0,92$; $p \leq 0,01$ (двухсторонняя)) (рис. 50). Это означает, что с увеличением уровня буферной емкости слюны прямо пропорционально увеличивается содержание NOx в слюне по, предположительно, L-аргинин-NO патофизиологическому пути, также, как в случае с увеличением pH слюны, так как значения буферной емкости слюны были получены по методике, предложенной В.К. Леонтьевым (1974). У пациентов с ГЭРБ увеличение уровня буферной емкости слюны может носить адаптационный характер в ответ на попадание в полость рта

агрессивного содержимого желудка или желудка и двенадцатиперстной кишки.

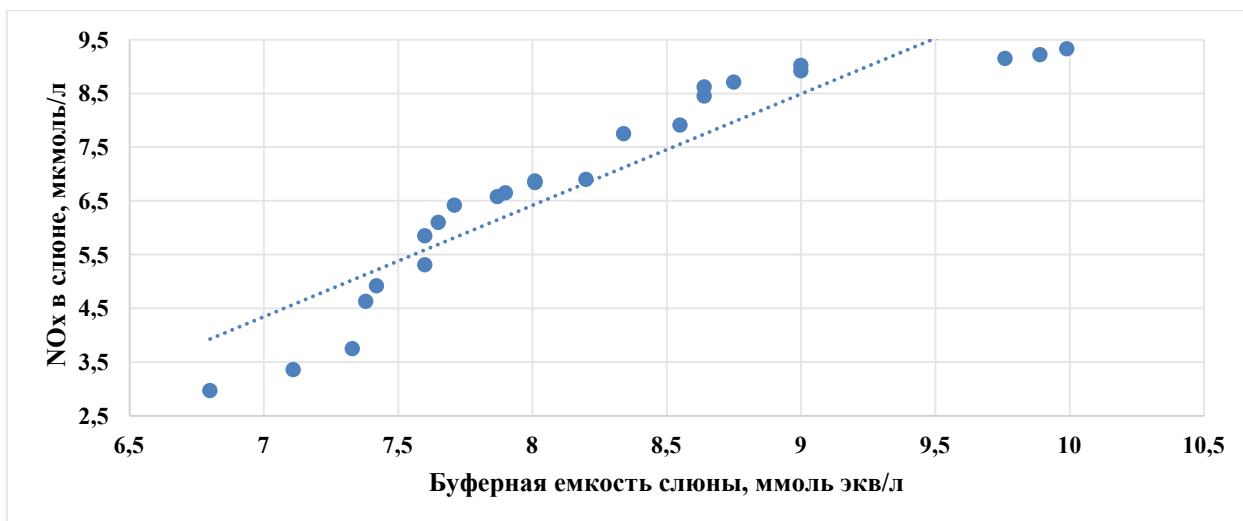


Рисунок 50. Корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и уровнем буферной емкости смешанной слюны у пациентов группы контроля

У пациентов в I группе была также установлена умеренная прямая корреляционная связь между уровнем буферной емкости смешанной слюны и уровнем NOx в СПОСЖ ($r = 0,42$). Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя) (рисунок 51).

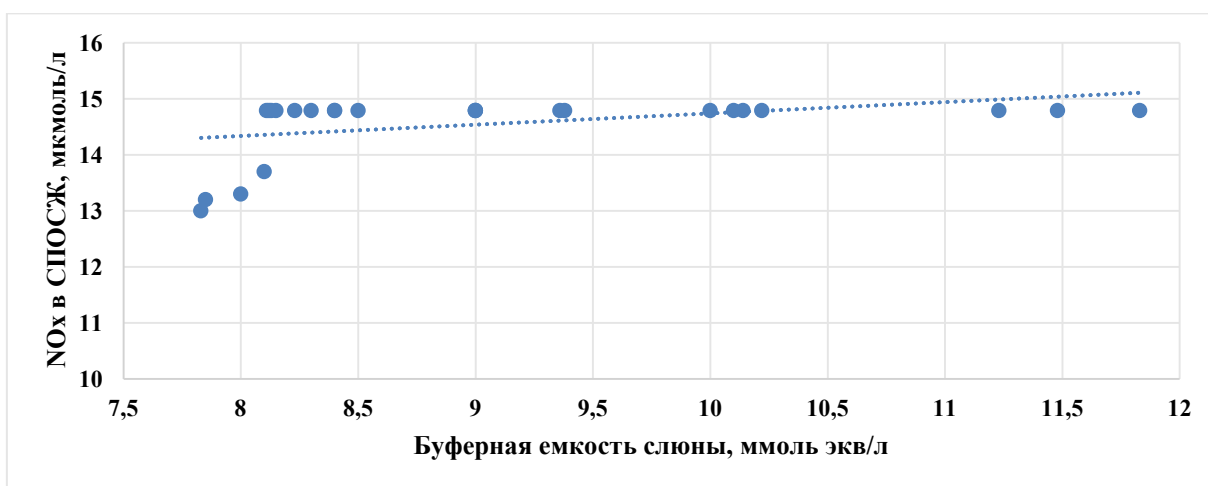


Рисунок 51. Корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и уровнем буферной емкости смешанной слюны у пациентов группы I

У пациентов II группы была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем буферной емкости смешанной слюны и уровнем NOx в СПОСЖ ($r = 0,97$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя) (рисунок 52).

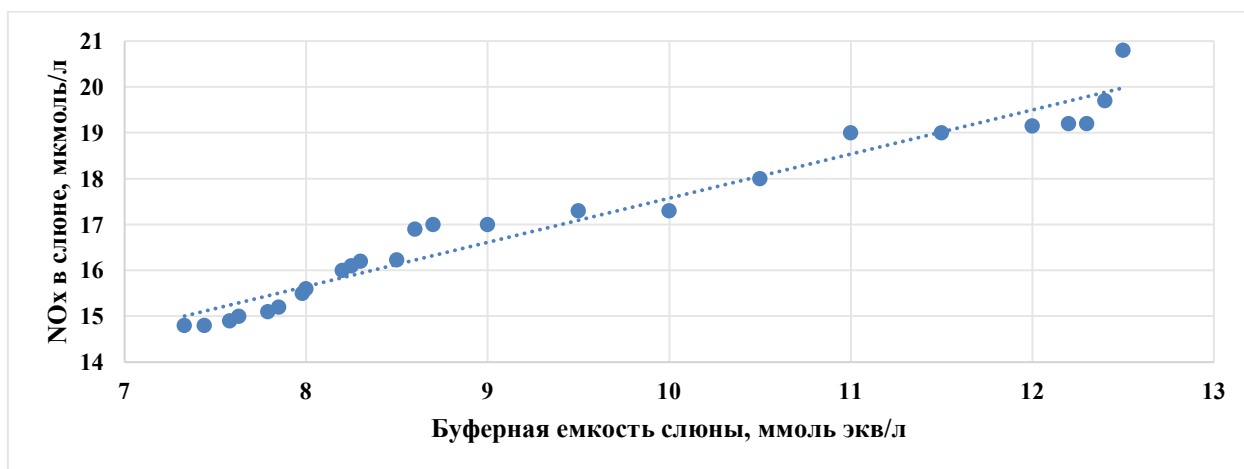


Рисунок 52. Корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и уровнем буферной емкости смешанной слюны у пациентов группы II

У пациентов III группы была установлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем буферной емкости смешанной слюны и уровнем NOx в СПОСЖ ($r = 0,86$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рис. 53).

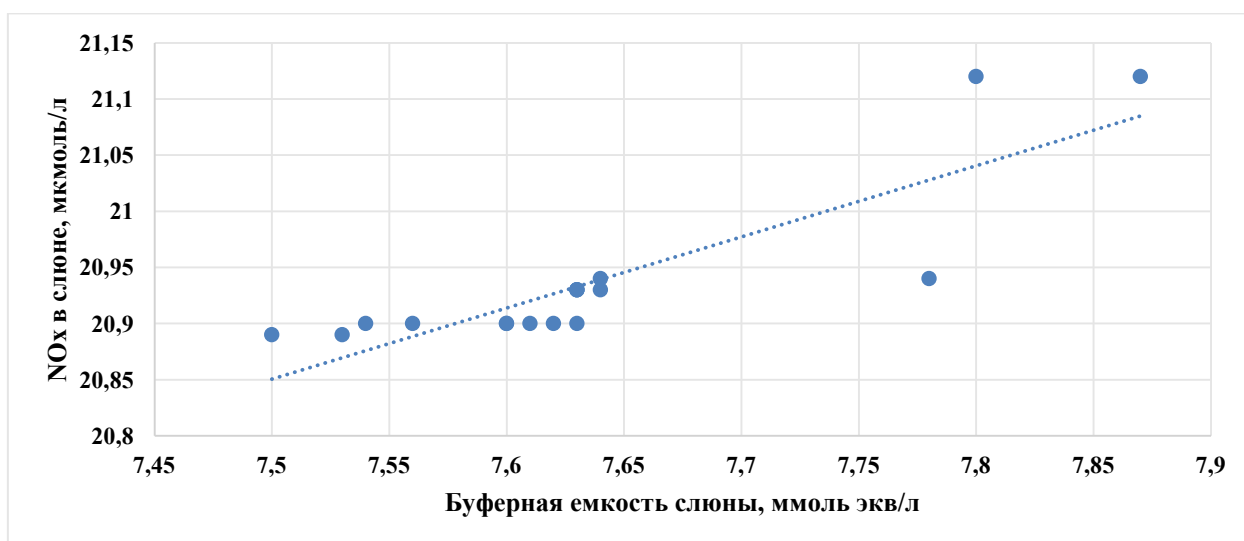


Рисунок 53. Корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и уровнем буферной емкости смешанной слюны у пациентов группы III

Таким образом, чем выше уровень БЕ ротовой жидкости у пациентов с ГЭРБ, тем, соответственно, возможно повышение уровня нитратов/нитритов в СПОСЖ, и, наоборот, чем ниже уровень NOx в СПОСЖ, тем может быть ниже уровень буферной емкости смешанной слюны.

3.11.4. Зависимость уровня нитритов/нитратов в секрете правой околоушной слюнной железы от скорости саливации

У практически здоровых лиц была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и скоростью саливации ($r= 0,94$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рисунок 54). Это может предположительно свидетельствовать о том, что при увеличении скорости слюноотделения происходит прямо пропорциональное увеличение концентрации NOx в слюне (чем больше скорость образования слюны - тем в ней больше концентрация нитратов в связи с поступлением их в слюнные железы из крови и за счет L-аргинин-NO патофизиологического пути, а также, по данным Ткач С.М. (2013), за счет анион-нитратов, образованных из высокоазотистого NO, которые активно захватываются слюнными железами и выделяются со слюной) [86]. Так как скорость саливации у пациентов с ГЭРБ I и II групп находится на нижней границе нормы, а в III группе отмечена гипосаливация, то, соответственно, можно предположить о наличии процесса адаптации при ГЭРБ за счет, к примеру, предположительно, выхода биоактивного NO из депо – к примеру, из слюнных желез. Соответственно, согласно Ивашкину В.Т. (2011), при увеличении уровня оксида азота (это можно косвенно судить по уровню его конечных метаболитов) может быть усилена его протективная роль в отношении слизистой оболочки рта и верхних отделов ЖКТ, так как NO инициирует в ней слизееобразование, опосредует дилатацию сосудов и усиливает кровоснабжение и, таким образом, защищает слизистую от агрессивного воздействия ионов водорода [28, 44, 157, 159]. Еще один защитный механизм данного явления имеет также подтверждение в работе

Casselbrant A. (2003), в которой было доказано, что NO, образованный в просвете желудка в присутствии соляной кислоты из нитритов слюны, может оказывать дистанционное воздействие на выполнение организмом разнообразных функций, в том числе и на усиление секреции слюнными железами при ГЭР [107]. Секрет слюнных желез, в свою очередь, содержит такие защитные факторы, как бикарбонаты, эпителиальный фактор роста, простагландин E2, трансформирующий ростовой фактор, которые депонируются в слизистой оболочке пищевода и формируют буферный слой, в котором поддерживается нейтральное значение pH, выполняя таким образом функцию «зонтика» при агрессивном воздействии рефлюктата [107].

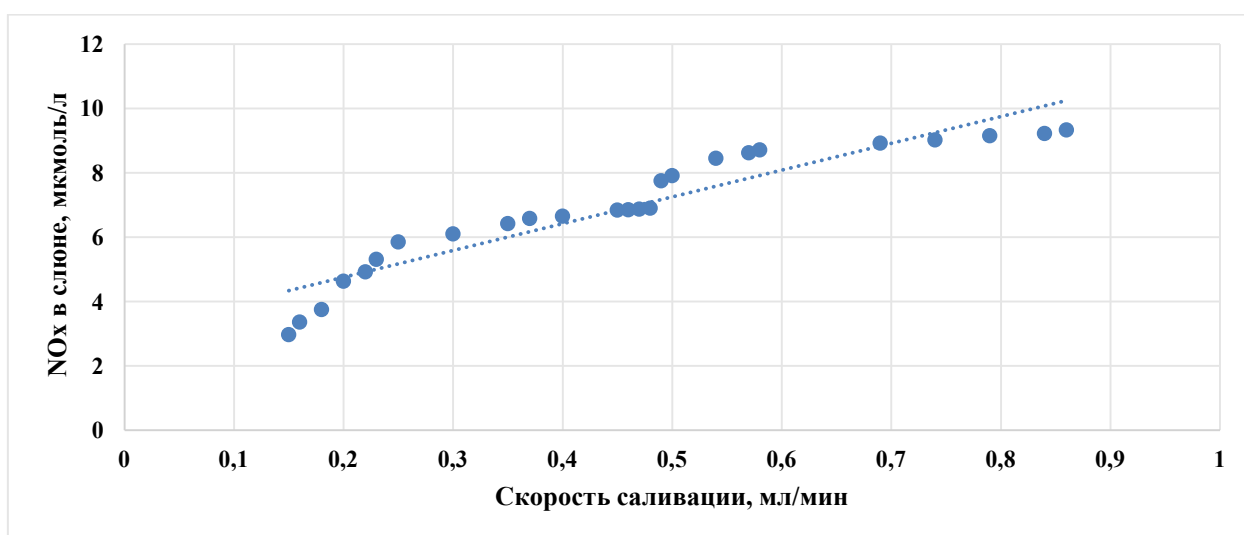


Рисунок 54. Корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и скоростью слюноотделения у пациентов группы контроля

У пациентов с преобладанием КХР была выявлена умеренная прямая корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и скоростью саливации ($r=0,55$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рисунок 55).

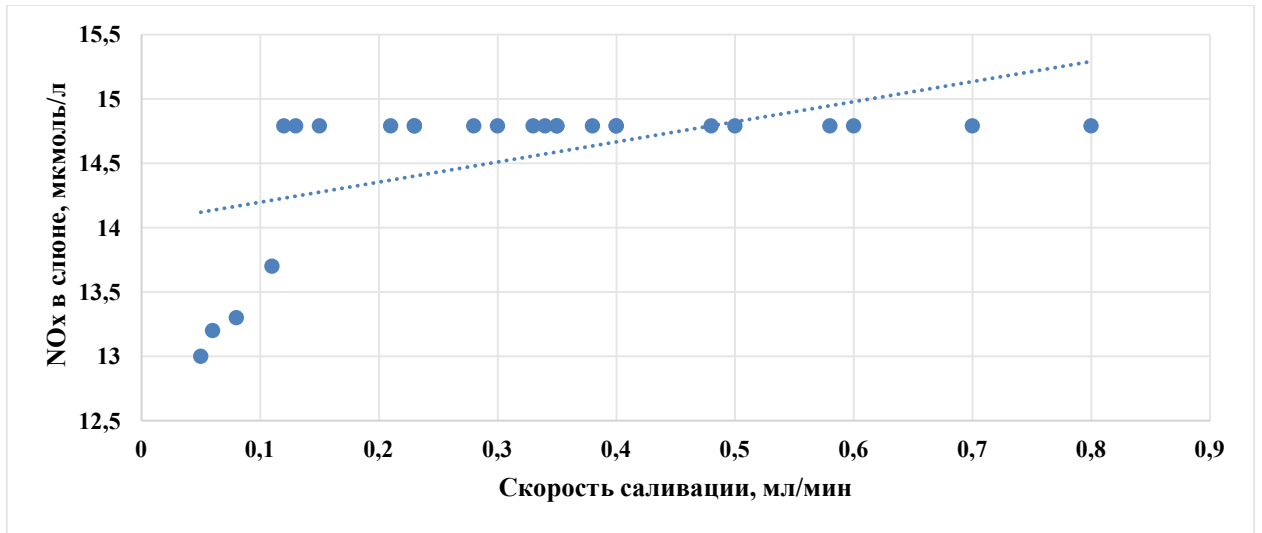


Рисунок 55. Корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и скоростью слюноотделения у пациентов I группы

У пациентов с преобладанием СКХР была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и скоростью саливации ($r=0,98$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рис. 56).

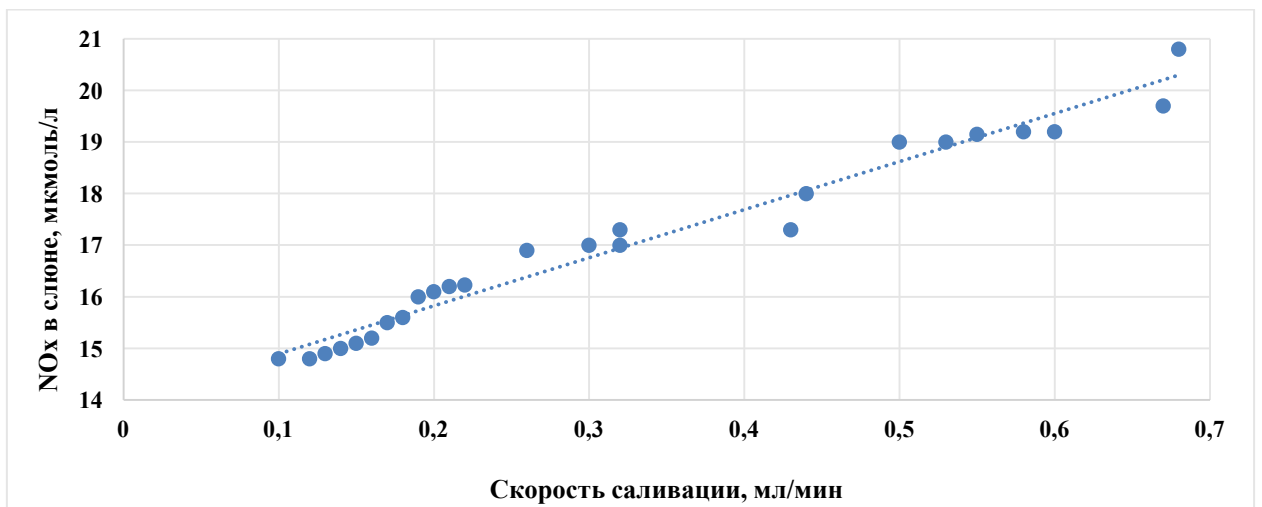


Рисунок 56. Корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и скоростью слюноотделения у пациентов II группы

У пациентов с преобладанием СЦХР была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и скоростью саливации ($r=0,75$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рис. 57).

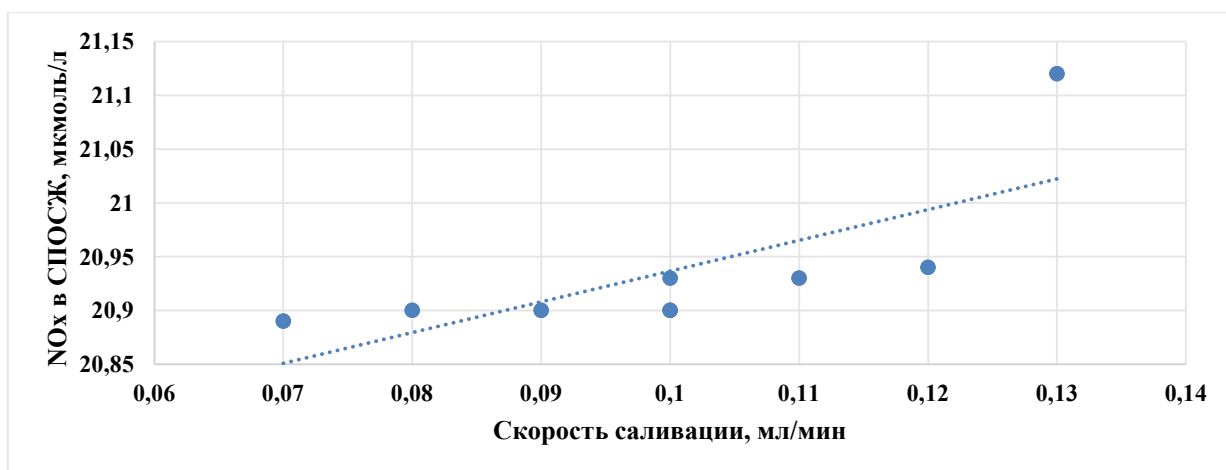


Рисунок 57. Корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и скоростью слюноотделения у пациентов III группы

Таким образом, чем выше скорость саливации у пациентов с ГЭРБ, тем, соответственно, может быть выше содержание метаболитов NO в СПОСЖ, и, наоборот, чем ниже уровень NOx в СПОСЖ, тем может быть ниже скорость слюноотделения.

3.11.5. Связь между уровнем $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в секрете правой околоушной слюнной железы и значениями индекса КПУ

У практически здоровых лиц была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем NOx в СПОСЖ и значениями индекса КПУ ($r=0,99$; $p \leq 0,01$ (двухсторонняя)) (рис.58). Это может свидетельствовать о том, что при увеличении интенсивности кариозного процесса происходит прямо пропорциональное увеличение концентрации NOx в слюне и, соответственно, наоборот, при уменьшении уровня NOx снижается интенсивность кариеса постоянных зубов. По данным Комаровой В.И. (2001) при увеличении интенсивности кариеса происходит снижение присутствия анаэробной бактерии *Veilonella* spp. (Atsumi, 1978), которая вырабатывает нитратредуктазу – фермент, способствующий образованию NO_2^- из NO_3^- [42]. Следовательно, при увеличении значений КПУ снижается уровень нитритов, а уровень нитратов в полости рта предположительно остается повышенным (соответственно и суммарный уровень NOx в слюне); при снижении значений КПУ увеличивается нитратредуктазная активность и, таким

образом, больше образуется NO_2^- и уровень нитратов в полости рта предположительно снижается, а NO_2^- , в свою очередь, быстро окисляется (95% в час) и общий уровень NO_x в полости рта уменьшается.

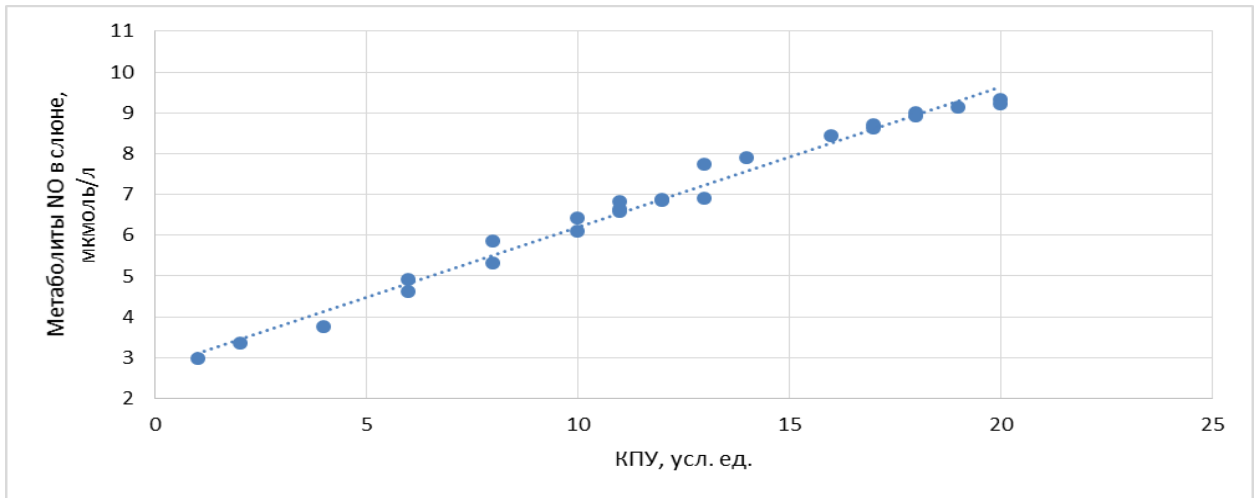


Рисунок 58. Корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и значениями индекса КПУ у пациентов контрольной группы

У пациентов с преобладанием КХР была выявлена умеренная прямая корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и значениями индекса КПУ ($r = 0,67$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рисунок 59).

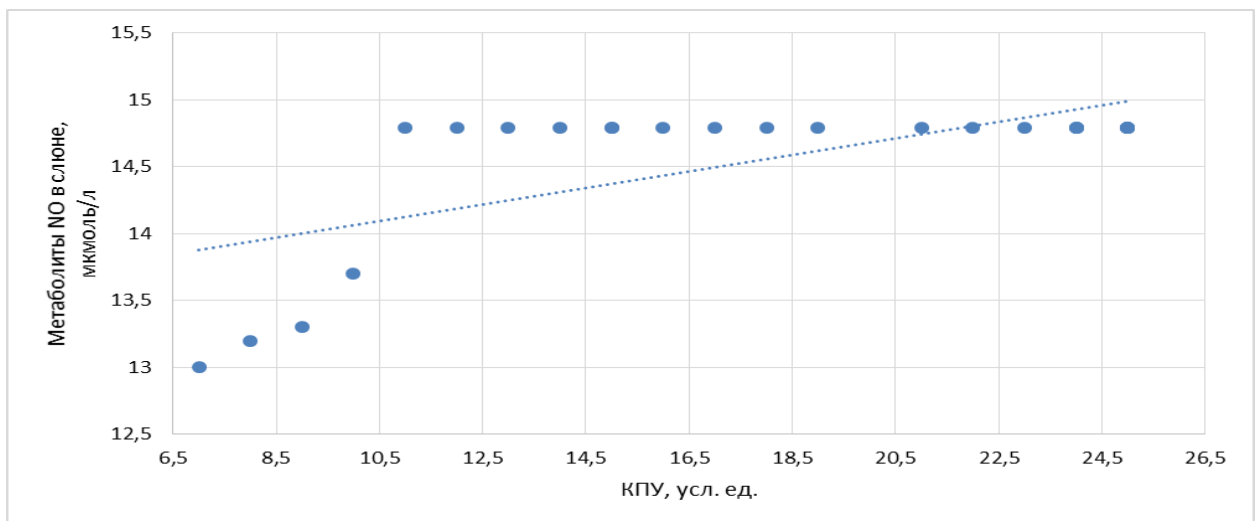


Рисунок 59. Корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и значениями индекса КПУ у пациентов I группы

У пациентов с преобладанием СКХР была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и значениями индекса КПУ ($r = 0,93$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рис. 60).

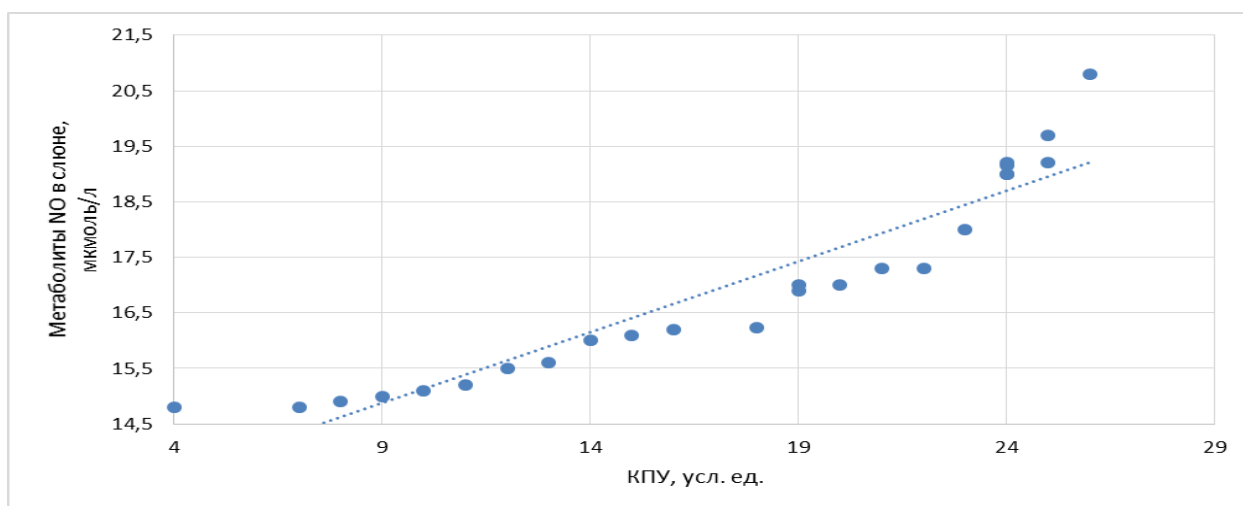


Рисунок 60. Корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и значениями индекса КПУ у пациентов II группы

У пациентов с преобладанием СЦХР была выявлена умеренная прямая корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и значениями индекса КПУ ($r=0,61$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рис. 61).

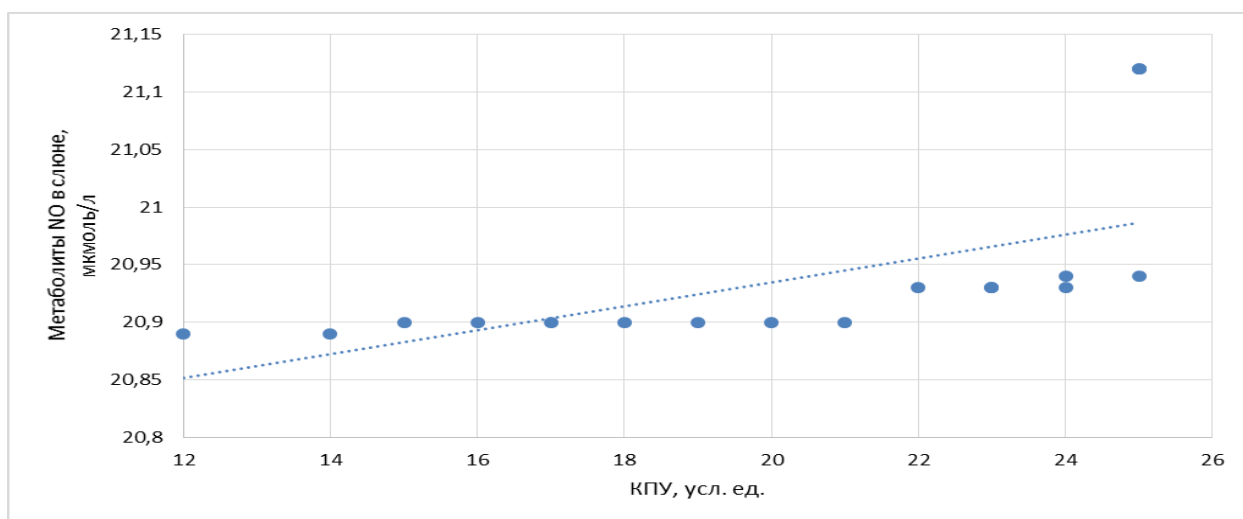


Рисунок 61. Корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и значениями индекса КПУ у пациентов III группы

Таким образом, у пациентов с ГЭРБ при увеличении уровня NO_x в СПОСЖ возможно увеличение значений индекса КПУ, и, наоборот, при снижении интенсивности кариеса отмечается снижение уровня метаболитов оксида азота в СПОСЖ.

3.11.6. Отношение уровня конечных метаболитов NO в секрете правой околоушной слюнной железы к уровню общего билирубина

У практически здоровых лиц была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и уровнем общего билирубина в смешанной слюне ($r=0,98$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рисунок 62). Это может означать, что с увеличением продукции оксида азота происходит увеличение содержания общего билирубина в слюне, и наоборот – при пониженном содержании общего билирубина в слюне можно судить о понижении уровня конечных метаболитов NO в слюне.

Данное явление предположительно можно объяснить следующим образом. Так как, согласно Ткач С.М. (2013), период полураспада оксида азота в организме очень короткий, то может произойти его окисление и инактивация за счет взаимодействия с гемсодержащими белками, например, с гемоглобином, по мере снижения в нем количества кислорода, с образованием более стабильных соединений NO, таких как нитраты и нитриты [86]. Гемоглобин, по данным Манухиной Е.Б. (2012), может связывать оксид азота, выполняя при этом также роль дополнительного депо NO, с образованием, например, S- нитрозогемоглобина, который в условиях гипоксии может служить важным источником биоактивного NO для расширения сосудов [59]. Таким образом, гемоглобин участвует в адаптивных процессах в организме. А так как общеизвестно, что гемоглобин также участвует в образовании билирубина в клетках ретикулоэндотелиальной системы (гем в составе гемоглобина окисляется молекулярным O_2 и после последовательных реакций распада гемоглобина образуется пигмент билирубин), то, исходя из этого, можно предположить, что при взаимодействии гемоглобина с NO происходит снижение содержания оксида азота и его метаболитов в слюне, а также снижается сам уровень гемоглобина, а соответственно прямо пропорционально уменьшается образование билирубина.

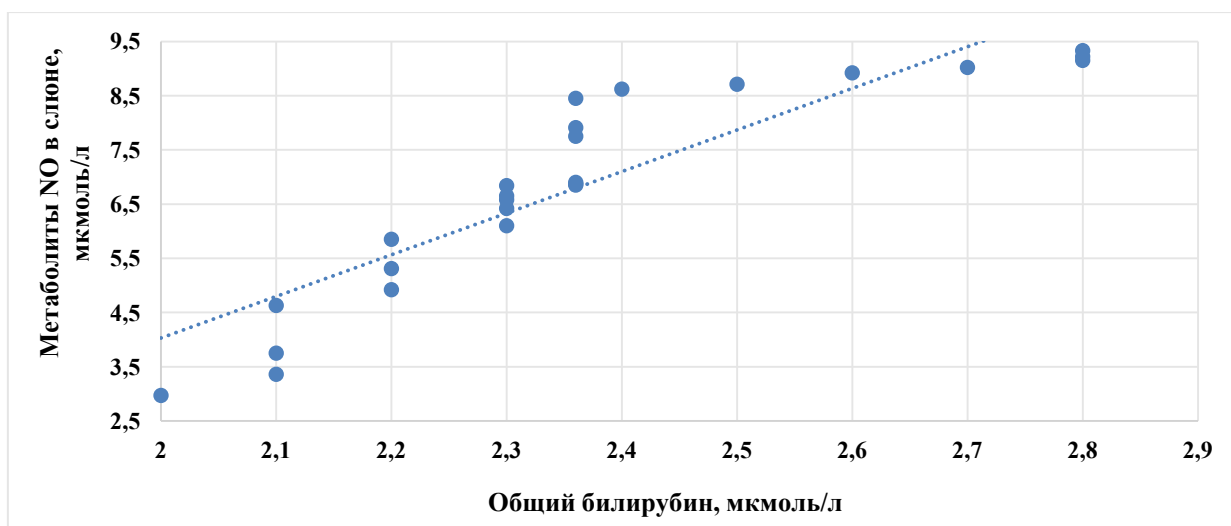


Рисунок 62. Корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и уровнем общего билирубина в смешанной слюне у пациентов группы контроля

У пациентов с преобладанием КХР была выявлена умеренная прямая корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и уровнем общего билирубина в смешанной слюне ($r = 0,59$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рисунок 63).

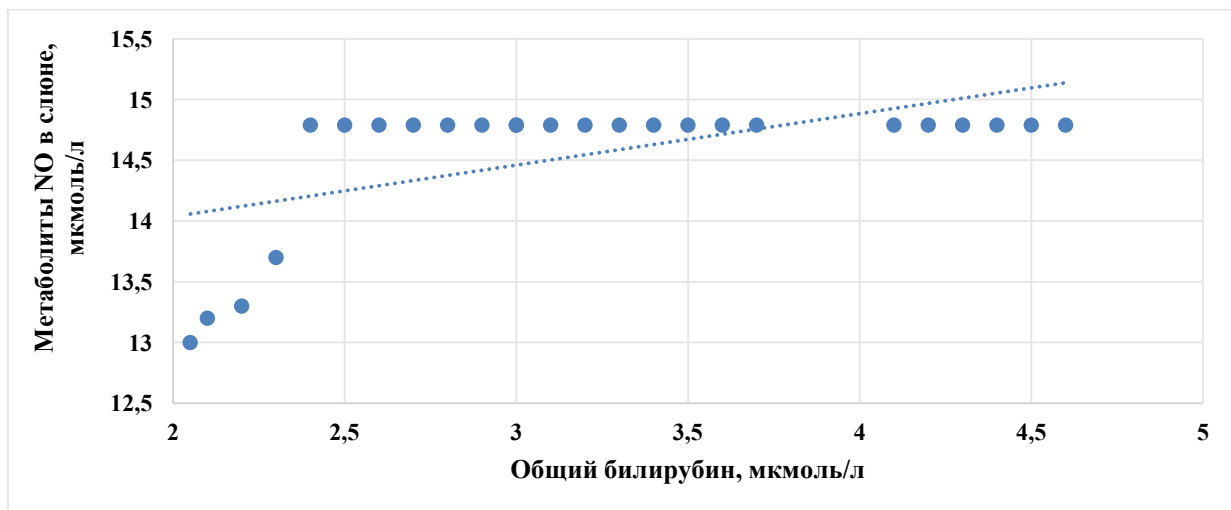


Рисунок 63. Корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и уровнем общего билирубина в смешанной слюне у пациентов I группы

У пациентов с преобладанием СКХР была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и уровнем общего билирубина в смешанной слюне ($r = 0,94$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рисунок 64).

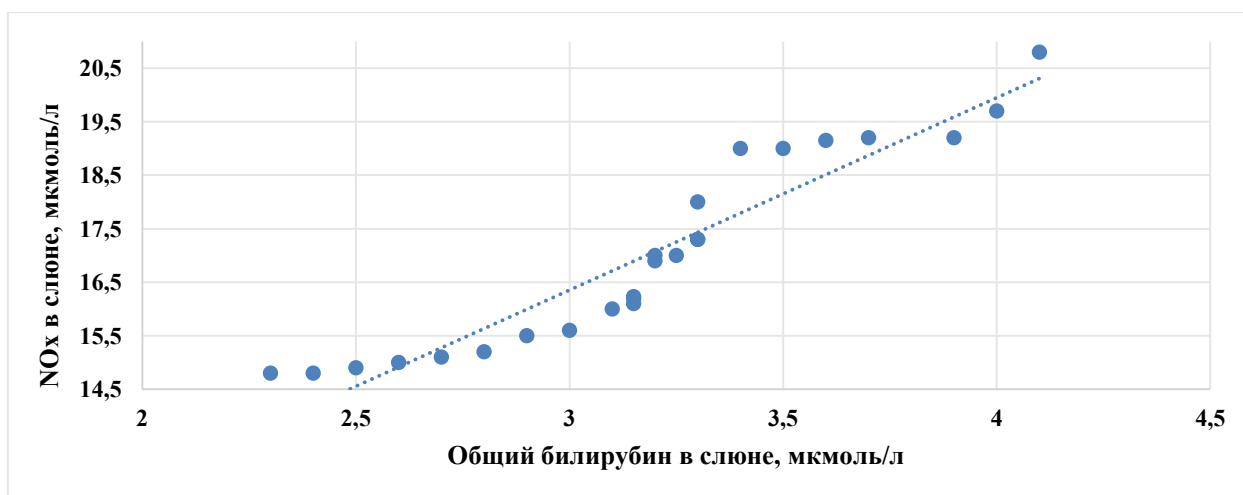


Рисунок 64. Корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и уровнем общего билирубина в смешанной слюне у пациентов II группы

У пациентов с преобладанием СЦХР была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и уровнем общего билирубина в смешанной слюне ($r=0,90$). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) (рисунок 65).

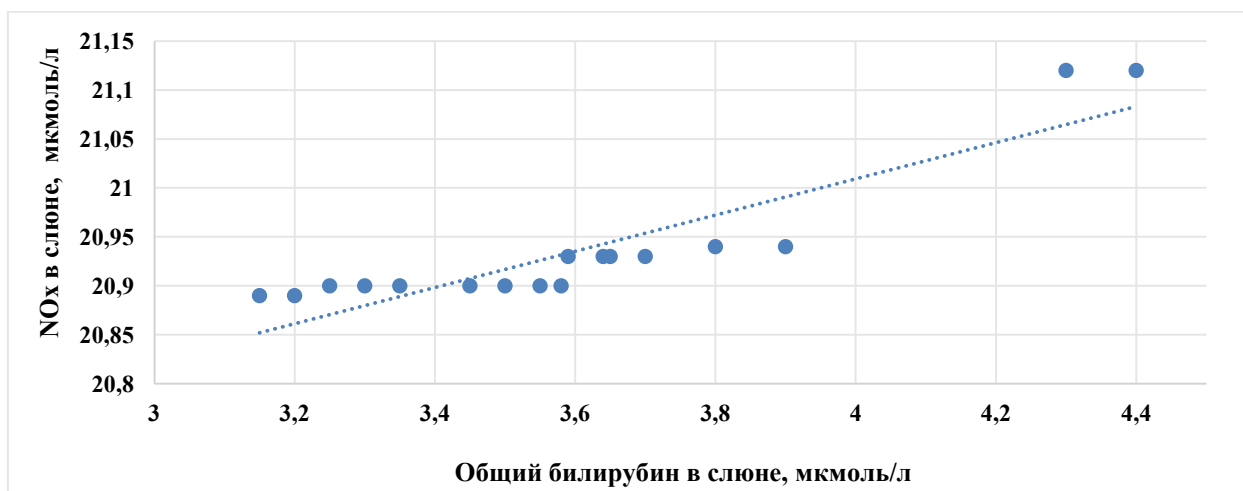


Рисунок 65. Корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и уровнем общего билирубина в смешанной слюне у пациентов III группы

Таким образом, увеличение уровня NO_x в СПОСЖ может сопровождаться повышением уровня общего билирубина в смешанной слюне, и, наоборот, чем меньше количественное содержание общего билирубина в ротовой жидкости, тем может быть меньше, соответственно и уровень метаболитов NO в СПОСЖ у пациентов с ГЭРБ

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время по своей частоте ГЭРБ выходит на лидирующее положение среди других заболеваний гастроинтестинального тракта. Если в 90-х годах прошлого века симптомы ГЭРБ имели место у 20-40%, то в начале XXI века - у 40-60% населения земного шара [141, 178].

Интерес к ГЭРБ связан не только с высокой распространенностью, но и с частой несвоевременной диагностикой, тенденцией к "омоложению", недооценкой осложнений данного заболевания (пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода), снижением качества жизни больных, а также наличием экстрапищеводных проявлений - кардиальных, бронхолегочных оториноларингологических и стоматологических.

Все стоматологические проявления ГЭРБ условно можно разделить на поражение мягких тканей (красной каймы губ, слизистой оболочки полости рта, языка, тканей пародонта) и твердых тканей зубов (некариозные поражения, кариес) [19,67,90]. Частота заболеваний полости рта при ГЭРБ колеблется от 5 до 69,4% [5,19,32,46,48,62,66,90]. Хейлиты, заеды в углах рта отмечаются у 38,6% пациентов с ГЭРБ; сухость губ - у 77,2%; стоматит - у 15,0%; заболевания тканей пародонта (гингивит, пародонтит) – у 89,0%; частота кариеса колеблется от 32,5 до 100%; некариозных поражений - от 24,0 до 50,1% [67, 90]. При ГЭРБ эрозии эмали зубов встречаются у 20,0-50,1%, клиновидные дефекты - у 33,5%, патологическая стираемость - у 32,0%, гипоплазия эмали - у 8,4% взрослых пациентов [66].

Выраженность указанных изменений в полости рта зависит от длительности течения основного заболевания, тяжести, степени компенсации при лечении, а также от характера и длительности воздействия рефлюктата [178, 188, 207]. КХР встречается у 50% больных с ГЭРБ, характеризуется длительной экспозицией кислого содержимого желудка на ткани и органы полости рта при высоком забросе [110,141]. СКХР (кислый рефлюкс с

желчным компонентом вследствие примеси содержимого двенадцатиперстной кишки: лизолецитина, желчных кислот и панкреатических ферментов) при высоком забросе встречается реже - у 39,7%, труднее поддается антисекреторной терапии (частота случаев клинической неэффективности лечения - 10-40%) и характеризуется меньшей экспозицией соляной кислоты в связи с ее нейтрализацией щелочной средой кишечного содержимого и, в некоторой степени, пищей [99, 102]. СЦХР, также, как и СКХР, содержит в своем составе в большей степени примесь содержимого двенадцатиперстной кишки, и, в меньшей, - желудочного сока, вследствие этого может оказывать наиболее агрессивное воздействие на ткани и органы ротовой полости. Данный рефлюкс труднее всего диагностируется, чаще всего рефрактерен к стандартной терапии ИПП, и нередко может приводить к малигнизации пищевода [5, 32,46].

Таким образом, правильная и своевременная дифференциальная диагностика различного характера рефлюктата может позволить дифференцированно подойти к лечению и профилактике стоматологических заболеваний, а также оказать помощь врачу - гастроэнтерологу в ранней диагностике ГЭРБ.

Целью настоящей работы явилось совершенствование дифференциальной диагностики стоматологических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от преобладающего характера рефлюктата.

В соответствии с данной целью были поставлены задачи, которые заключались в проведении общеклинического обследования, оценке клинического состояния полости рта у пациентов с ГЭРБ в зависимости от ПХР, определении состояния микрофлоры полости рта в зависимости от ПХР, проведении измерений функциональных параметров смешанной слюны (скорости слюноотделения, рН-метрии, буферной емкости слюны) в зависимости от типа рефлюктата, а также исследование патогенетического

значения и особенностей метаболизма NO у больных с ГЭРБ и изучение уровня билирубина у пациентов с ГЭРБ с, преимущественно, слабокислыми и слабощелочными рефлюксами.

В процессе диагностики исследовали особенности клинического состояния полости рта, функциональные параметры смешанной слюны с целью определения pH, буферной емкости по соляной кислоте и скорости саливации у пациентов с ГЭРБ в зависимости от ПХР. Также производилась оценка микробного пейзажа с налета с корня языка в зависимости от различного характера рефлюктата. Внимание также было уделено изучению особенностям метаболизма NO у больных с ГЭРБ в крови и в слюне и количественному определению общего и прямого билирубина у пациентов при различном характере рефлюктата.

На основе полученных результатов исследования был проведен анализ состояния полости рта у пациентов с ГЭРБ в зависимости от ПХР.

В наших клинических и лабораторных исследованиях участвовали 67 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет.

Все обследованные пациенты с ГЭРБ в результате проведенного ретроспективного анализа результатов суточной pH-импедансометрии пищевода и клинического обследования на основании данных историй болезней были разделены на 3 группы в зависимости от преобладающего характера рефлюктата.

В I группу вошли 25 (37,3%) пациентов с ГЭРБ с преобладанием КХР.

Во II группу вошли 25 (37,3%) пациентов с ГЭРБ с преобладанием СКХР.

III группу составили 17 (25, 4%) пациентов с ГЭРБ с преобладанием СЦХР.

В контрольную группу вошли 25 пациентов без выраженной фоновой патологии.

Наиболее распространенными общеклиническими жалобами у пациентов с кислыми рефлюксами явились изжога (52,0% случаев) и отрыжка (80,0% случаев); у пациентов со слабокислыми рефлюксами – отрыжка (100,0% случаев); у пациентов со слабощелочными рефлюксами – тошнота и однократная рвота (100,0% случаев соответственно).

Всем пациентам, после подписания информированного согласия, было проведено клиническое стоматологическое обследование по следующей схеме: выяснение жалоб, в том числе посредством анкетирования, сбор анамнеза, внешний осмотр и осмотр полости рта (слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ, языка, твердых тканей зубов и тканей пародонта).

Наиболее распространенными жалобами, патогмоничными для ГЭРБ, у пациентов I группы были жалобы на чувство кислого во рту (80,2%), повышенную чувствительность зубов и на наличие неприятных ощущений во рту (76,0% соответственно). Пациенты II группы чаще испытывали жалобы на наличие обильного налета на языке (92,0%) и сухость во рту (88,0%). У больных III группы отмечались в основном (100,0% случаев) жалобы на чувство кислого во рту, неприятный запах изо рта, обильный налет на языке, сухость во рту, повышенную чувствительность зубов и неприятные ощущения во рту.

В целом, самыми распространенными и патогмоничными для ГЭРБ стоматологическими жалобами у пациентов основных групп были жалобы на наличие обильного налета на языке (88,05% от числа обследованных) и на сухость во рту (79,10%). В меньшей степени больных с ГЭРБ беспокоили жалобы на обильное слюноотделение (32,83%).

Наиболее распространенными жалобами на неприятные ощущения во рту у пациентов с ГЭРБ были жалобы на наличие «полипа» или «кома» в горле (52,23%), причем, наибольший процент случаев наблюдался в группе

III (64,7%), и на чувство «ошпаренности» твердого неба и/или языка (49,25% случаев), причем, в большей степени – также в III группе (64,7%).

В ходе осмотра мягких и твердых тканей полости рта было выявлено, что наиболее распространенными стоматологическими симптомами у больных в основной группе были: обильный налет на языке (82,08%) и отечность СОР (83,58%), причем в III группе они встречались в 100% случаев. Гиперсаливация, явления гиперкератоза и атрофия сосочков языка встречались очень редко у пациентов с ГЭРБ (4,47%, 17,91% и 3,43% соответственно).

Была выявлена сильная прямая корреляционная связь у пациентов с ГЭРБ между жалобами на сухость рта и объективными данными клинического стоматологического обследования (ксеростомии) ($r=0,95$; $p \leq 0,05$). Также данные результатов проведенной сиалометрии у пациентов с ГЭРБ практически соответствовали данным стоматологического осмотра и собранного анамнеза. Так, у пациентов III группы был выявлен наименьший показатель скорости слюноотделения ($0,10 \pm 0,04$ мл/мин); в I и во II группах эти показатели составили $0,32 \pm 0,19$ мл/мин и находились на нижней границе нормы. Исходя из вышеперечисленного, данные наших исследований не противоречат литературным источникам [2,4,68,185].

У пациентов с ГЭРБ наиболее часто встречался кариес твердых тканей зубов (70,14% от числа обследованных (особенно в III группе (100,0%); в меньшей степени – во II группе (44,0%)), что было подтверждено данными об интенсивности кариозного процесса. Так, интенсивность кариеса постоянных зубов имела наибольшие значения в III группе ($18,0 \pm 8,71$ усл.ед.) и наименьшие значения – во II группе ($17,33 \pm 8,87$ усл.ед.); в среднем ее значения ($17,71 \pm 7,75$ усл.ед.) были значительно и достоверно выше ($p \leq 0,01$) в сравнении с группой контроля ($11,86 \pm 5,75$ усл.ед.). Причем, наибольшее число кариозных зубов ($4,50 \pm 2,35$ усл. ед.) отмечалось у пациентов с преобладанием КХР, а наименьшее – в группе пациентов с преобладанием

СКХР - $2,66 \pm 2,26$ усл.ед.; количество удаленных зубов у пациентов с преобладанием СКХР рефлюктата было, наоборот, наибольшим ($6,50 \pm 7,87$ усл.ед.), а у пациентов с преобладанием СЦХР – наименьшим ($3,33 \pm 1,52$ усл.ед.). В целом, в I группе число кариозных и удаленных зубов в сумме ($9,34 \pm 3,36$ усл.ед.) было чуть больше пломбированных зубов ($8,55 \pm 6,63$ усл.ед.), во II группе сумма кариозных и удаленных зубов ($9,16 \pm 5,99$ усл.ед.) превышала число пломбированных зубов ($8,16 \pm 5,57$ усл.ед.), а в III группе сумма кариозных и удаленных зубов ($6,66 \pm 1,63$ усл.ед.) была меньше числа пломбированных зубов ($11,33 \pm 11,84$ усл.ед.). Учитывая данные по состоянию гигиены полости рта и состоянию тканей пародонта (наихудшие показатели были зафиксированы в группах I и III), можно судить о существенных недостатках в организации санации полости рта у пациентов в группах I и II, и ее низкой эффективности, и, наоборот, о высокой эффективности санации полости рта у пациентов в III группе. Высокая распространенность кариозного процесса у больных с ГЭРБ (особенно в III группе), вероятно, может быть обусловлена низкой скоростью саливации.

Была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и значением индекса КПУ у пациентов группы контроля ($r=0,99$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя); у пациентов I группы – умеренная прямая корреляционная связь между данными параметрами ($r=0,67$ $p \leq 0,01$) (двухсторонняя); у пациентов II группы – сильная прямая корреляционная связь ($r=0,93$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя); у пациентов III группы – умеренная прямая корреляционная связь ($r=0,61$; $p \leq 0,01$). Данное явление по данным Комаровой В. И. (2001) может быть связано с обратной корреляционной связью между активностью нитратредуктазы ротовой полости и индексом КПУ [9]. Также по данным Роома (1991) по мере увеличения степени поражения падает количество нитритов в слюне обследованных. Однако, при этом нитраты в ротовой жидкости могут предположительно накапливаться, и, суммарное значение нитратов/нитритов в СПОСЖ может, таким образом,

увеличиваться.

В основной группе в меньшей степени обнаруживались эрозии твердых тканей зубов (49,25%), (чаще эрозии встречались во II группе (56,0%)), что не противоречит данным литературы [54]. Также была выявлена сильная прямая корреляционная связь между жалобами на повышенную стираемость твердых тканей зубов и данными клинического стоматологического осмотра ($r=0,98$; $p \leq 0,05$).

У всех пациентов с ГЭРБ отмечалось ухудшение гигиенического состояния полости рта, особенно в III группе (PI по Russel= $2,39 \pm 0,95$ усл.ед. (гингивит без повреждения эпителиального прикрепления); РМА= $54,73 \pm 32,71\%$ (тяжелая степень тяжести гингивита); ИГ по Green–Vermillion= $2,24 \pm 0,95$ усл.ед. (удовлетворительная гигиена полости рта)). Наилучшая ситуация наблюдалась в I группе (PI по Russel= $1,21 \pm 1,00$ усл.ед. (легкий гингивит); РМА= $29,88 \pm 17,29\%$ (средняя степень тяжести гингивита); ИГ по Green – Vermillion= $1,95 \pm 0,73$ усл.ед. (удовлетворительная гигиена полости рта)). Вероятно, гипосаливация у пациентов с кислыми, слабокислыми, и, особенно, со слабощелочными рефлюксами ведет к ухудшению гигиенического состояния полости рта и к ухудшению состояния тканей пародонта.

При проведении рН-метрии смешанной слюны у пациентов с ГЭРБ были выявлены отклонения по отношению к группе контроля ($6,86 \pm 0,20$ усл.ед.), выражающиеся в тенденции к защелачиванию ($7,48 \pm 0,58$ усл.ед.), что особенно было выражено у пациентов с преобладанием СЦХР ($8,06 \pm 0,62$ усл.ед.) и менее выражено у пациентов с преобладанием КХР ($7,12 \pm 0,34$ усл.ед.). Данное явление может быть связано с тем, что, согласно данным Costa Н.О. (2005), у пациентов с преобладанием СЦХР (в основном) агрессивное содержимое двенадцатиперстной кишки при высоком забросе, которое содержит в своем составе щелочные компоненты, может способствовать сдвигу рН слюны в щелочную сторону, что,

предположительно, может свидетельствовать о компенсаторном повышении уровня антирефлюксного барьера [116].

Также у пациентов с ГЭРБ при исследовании буферной емкости слюны по соляной кислоте были выявлены отклонения ($8,99 \pm 1,39$ ммоль экв/л) от значений, полученных в группе контроля ($8,20 \pm 0,84$ ммоль экв/л) и соответствующих критериям нормы ($8,21 \pm 0,51$ ммоль экв/л). Так в I и II группах была обнаружена тенденция к увеличению буферной емкости слюны ($9,07 \pm 1,23$ ммоль экв/л и $9,40 \pm 1,71$ ммоль экв/л соответственно), что, видимо, может указывать на повышение защитной роли бикарбонатов слюны в отношении агрессивной природы рефлюктата в связи с нейтрализацией его содержимого, а в III группе - к ее снижению ($7,63 \pm 0,18$ ммоль экв/л), что, в свою очередь, может указывать на декомпенсацию механизмов антирефлюксного барьера в ответ на более агрессивные компоненты рефлюктата [55,85].

При сравнении состава микробной флоры полости рта в группе контроля и в основных группах были выявлены следующие различия (как по распространенности микробактерий, так и по их количеству): у пациентов основных групп чаще отмечалось повышение показателей КОЕ условно-патогенных микроорганизмов, особенно кокковой флоры (*Staph. aureus*) (особенно во II и III группе) и грибов рода *Candida* (*Candida albicans* и *Candida spp.*, в основном - во II группе). Наблюдалось появление *Escherichia coli* у пациентов II и III группы, что может свидетельствовать о возможном попадании алиментарным путем. Во всех основных группах выявлено соответствие норме КОЕ *Streptococcus salivarius* и *Streptococcus mutans* (а во II и III группах еще и *Branhamella catarrhalis*) в отличие от группы контроля, где количественные показатели этих представителей микрофлоры оказались выше нормы (рисунок 66).

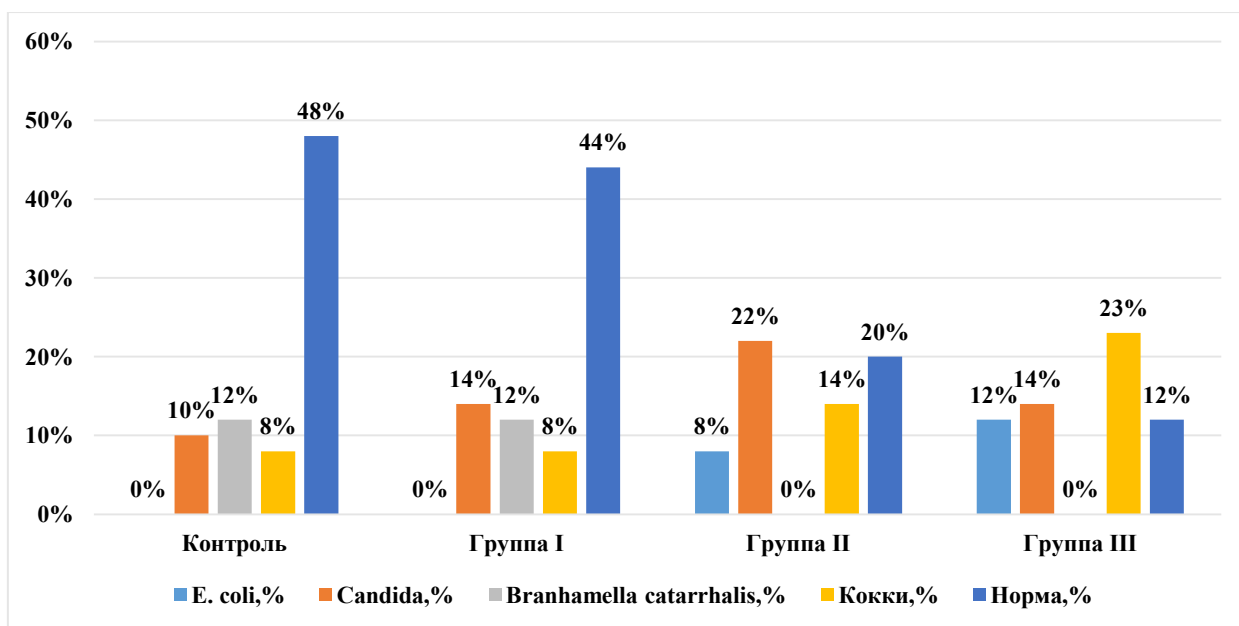


Рисунок 66. Распределение результатов бактериологического анализа среди пациентов с ГЭРБ в зависимости от различного характера рефлюктата

При определении уровня NO_x в сыворотке крови у пациентов с ГЭРБ было обнаружено, что в среднем этот уровень ($27,04 \pm 1,73$ мкмоль/л) был выше уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в группе контроля ($25,59 \pm 1,68$ мкмоль/л). Самое высокое значение уровня NO_x было отмечено у пациентов во II группе ($27,87 \pm 1,14$ мкмоль/л); самое низкое - у пациентов III группы ($25,37 \pm 2,55$ мкмоль/л). Данное явление может быть обусловлено, согласно Манухиной Е.Б. (2012), либо возникновением процессов декомпенсации у пациентов III группы, связанных предположительно с истощением источников синтеза NO (L-аргининовый путь), либо за счет усиления депонирования оксида азота (например, связывание NO с гемоглобином), либо, предположительно, за счет усиления окисления его тем же гемоглобином, так как гемоглобин участвует в синтезе билирубина, о чем может свидетельствовать наиболее высокое значение уровня общего билирубина в этой группе ($3,60 \pm 0,14$ мкмоль/л) по сравнению со значениями в других группах, а также наличие сильной прямой корреляционной связи между уровнем нитритов в СПОСЖ и уровнем общего билирубина в смешанной слюне ($r = 0,90$; $p \leq 0,01$). В результате данных процессов, согласно Манухиной Е.Б. (2012), происходит

снижение несвязанного NO в крови у пациентов III группы, в то время, как в I и во II группах происходят процессы, носящие, предположительно, адаптивный характер, при которых синтез оксида азота и выход его из депо усиливается, что приводит к усилению кровотока слизистой оболочки ЖКТ и заживлению эрозий и язв.

У пациентов с ГЭРБ среднее значение метаболитов NO в СПОСЖ составило $15,95 \pm 7,75$ мкмоль/л, что было значительно и достоверно выше значений, полученных в группе контроля ($6,84 \pm 2,55$ мкмоль/л), причем самое высокое значение было отмечено у пациентов с преобладанием СЦХР ($20,93 \pm 11,23$ мкмоль/л), а самое низкое – у пациентов с преобладанием КХР ($14,57 \pm 5,16$ мкмоль/л). Повышение уровня конечных метаболитов NO в СПОСЖ можно также объяснить включением адаптационных механизмов, приводящих к усилению кровоснабжения тканей верхнего отдела пищеварительного тракта с целью усиления их резистентности к агрессивному содержимому рефлюктата за счет синтеза NO (предположительно, через - L-аргининовый путь, либо за счет его выхода из депо (слюнных желез) [59]. Согласно данным Комаровой В.И. (2001), тенденция к защелачиванию ротовой жидкости у пациентов с ГЭРБ создает в свою очередь благоприятные условия для образования NO за счет усиления активности нитратредуктазы (так оптимальное значение pH смешанной слюны для этого фермента должно составлять 6,5-7,0 усл.ед; фермент также сохраняет до 20% активности в слабощелочной среде) [42]. При этом, согласно данным Романенко Е.Г. (2013), активность нитрат-нитритредуктазного комплекса в целом снижается и снижается, соответственно, образование NO и при этом может, предположительно, происходить накопление NO_x в ротовой полости. Наши исследования подтвердили данное явление - была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем pH ротовой жидкости и уровнем $\text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в СПОСЖ ($r=0,96$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя) в группе контроля;

умеренная прямая корреляционная связь в I группе ($r=0,49$; $p \leq 0,05$) (двухсторонняя); прямая сильная корреляционная связь во II группе ($r=0,95$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя) и прямая умеренная корреляционная связь у пациентов III группы ($r=0,49$; $p \leq 0,05$) (двухсторонняя).

Также была установлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем буферной емкости смешанной слюны и уровнем конечных метаболитов NO в СПОСЖ в группе контроля ($r=0,92$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя); умеренная прямая корреляционная связь у пациентов в I группе ($r=0,42$; $p \leq 0,05$) (двухсторонняя); сильная прямая корреляционная связь у пациентов во II группе ($r=0,97$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя) и сильная прямая корреляционная связь у пациентов III группы ($r=0,86$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя). Данное явление можно объяснить соответственно наличием прямой корреляционной связи между уровнем pH ротовой жидкости и уровнем NO_x в СПОСЖ и получением значений буферной емкости слюны по методике В.К. Леонтьева (1974).

Была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и скоростью саливации у пациентов группы контроля ($r=0,94$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя); у пациентов I группы – умеренная прямая корреляционная связь между данными параметрами ($r=0,55$ $p \leq 0,01$) (двухсторонняя); у пациентов II группы – сильная прямая корреляционная связь ($r=0,98$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя); у пациентов III группы – сильная прямая корреляционная связь ($r=0,75$; $p \leq 0,01$). Исходя из вышеперечисленного можно судить о том, что концентрация NO_x увеличивается у пациентов с ГЭРБ и лиц контрольной группы прямо пропорционально увеличению скорости слюноотделения. Данное явление можно также объяснить усилением адаптивных механизмов биологических систем повышением содержания NO в СПОСЖ за счет усиления его синтеза (L-аргинин- NO патофизиологический путь; анион-нитраты; нитрат-редуктазный путь) или выхода оксида азота из депо, к примеру, из клеток

правой околоушной слюнной железы.

В процессе исследования была выявлена сильная обратная корреляционная связь между уровнем $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в сыворотке крови и уровнем NO_x в СПОСЖ как у пациентов группы контроля ($r = -0,99$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя), так и у пациентов с ГЭРБ (умеренная обратная корреляционная связь у пациентов в I группе ($r = -0,43$; $p \leq 0,05$) (двухсторонняя); умеренная обратная корреляционная связь у пациентов во II группе ($r = -0,54$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя); умеренная обратная корреляционная связь у пациентов III группы ($r = -0,65$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя). Данное явление можно предположительно объяснить руководствуясь данными Манухиной Е.Б. (2012): связыванием NO в депо, к примеру, слюнными железами, с целью уменьшения токсического влияния NO на организм при его избытке, а также процессами окисления NO. Таким образом, доля несвязанного NO (а соответственно и его метаболитов) в сыворотке крови может быть снижена при повышении уровня NO_x в слюне за счет выхода NO из депо, к примеру, слюнных желез, а также вероятного его синтеза за счет активации нитрит-нитратредуктазного комплекса в полости рта.

При определении уровня общего билирубина в ротовой жидкости у обследуемых было выявлено, что в среднем этот уровень составлял $3,22 \pm 0,67$ мкмоль/л и был значительно и достоверно выше уровня общего билирубина в контрольной группе ($2,36 \pm 0,17$ мкмоль/л). Самое высокое значение было получено в III группе - $3,60 \pm 0,14$ мкмоль/л; значения уровня общего билирубина у пациентов I и II групп ($3,19 \pm 0,81$ мкмоль/л и $3,18 \pm 0,55$ мкмоль/л соответственно) были практически одинаковыми (у пациентов I группы - несколько выше). Средний уровень прямого билирубина в смешанной слюне у пациентов основных групп составил $2,40 \pm 0,55$ мкмоль/л и был значительно и достоверно выше значений уровня прямого билирубина в контрольной группе ($1,39 \pm 0,09$ мкмоль/л). Самый высокий уровень прямого

билирубина был определен в III группе ($2,65 \pm 0,21$ мкмоль/л), самый низкий - в I группе ($2,32 \pm 0,65$ мкмоль/л).

Данное явление можно объяснить предположительно тем, что содержание общего билирубина в слюне может расти за счет его попадания в десневую жидкость (транссудат сыворотки крови согласно модели Пашли (1976)), а далее - в смешанную слюну, а также другим механизмом: прямой билирубин, предположительно, может попадать в ротовую полость во время высокого заброса щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки, поэтому наиболее высокие значения уровня общего и прямого билирубина получены в группе III. К примеру, уровень прямого билирубина у пациентов со слабощелочными рефлюксами составляет $2,65 \pm 0,21$ мкмоль/л против $2,32 \pm 0,65$ мкмоль/л у пациентов с преобладанием КХР содержимого желудка.

Также была обнаружена сильная прямая корреляционная связь между уровнем NO_x в СПОСЖ и уровнем общего билирубина в смешанной слюне у пациентов группы контроля ($r=0,98$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя); у пациентов I группы - умеренная прямая корреляционная связь между данными параметрами ($r=0,59$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя); у пациентов II группы - сильная прямая корреляционная ($r=0,94$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя) и у пациентов III группы - сильная прямая корреляционная связь ($r=0,90$; $p \leq 0,01$) (двухсторонняя). Следовательно, при увеличении продукции NO происходит увеличение содержания общего билирубина в слюне, и наоборот, что, согласно данным Манухиной Е.Б. (2012), может быть обусловлено и/или окислением молекулы NO гемоглобином и/или его связыванием (с целью депонирования) с гемоглобином, который, как известно, принимает непосредственное участие в синтезе билирубина. Таким образом, можно предполагать, что данные процессы могут приводить к соответствующему уменьшению содержания несвязанного NO (а соответственно и его метаболитов).

Можно предположить объяснить явление прямой корреляционной

связи между NO и уровнем общего билирубина, используя другой механизм. Так, согласно Малышеву И.Ю. (1997), в гладкой мускулатуре дистального отдела пищевода оксид азота активирует гуанилатциклазу с образованием цГМФ, под влиянием которого происходит релаксация гладкомышечных клеток и, вследствие снижения антирефлюксного барьера происходит заброс, например, щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки у пациентов III группы, с последующим попаданием компонентов рефлюктата (в т.ч. билирубина) в ротовую полость при высоком забросе. Данный механизм предположительно может также объяснить тенденцию к защелачиванию среды ротовой полости у пациентов II и III групп (что подтверждается данными результатов наших исследований о повышенном уровне общего и прямого билирубина в смешанной слюне у пациентов данных групп).

Т.о., стоматологический статус у пациентов с ГЭРБ может иметь разнообразную специфическую картину, меняется метаболизм NO и билирубина в полости рта в зависимости от ПХР. У пациентов с ГЭРБ, в зависимости от ПХР, различна тактика выбора методов лечения, в том числе и на стоматологическом приеме.

ВЫВОДЫ

1. Внепищеводные проявления ГЭРБ в полости рта имеют различия по частоте встречаемости и зависят от преобладающего характера рефлюктата. Лидирующее число жалоб (в 100,0% случаев) отмечается при СЦХР на: кислый привкус (при КХР - в 80,2%, при СКХР – в 68,0%), неприятный запах изо рта (при КХР - в 52,0%, при СКХР – в 56,0%), обильный налет на языке (при СКХР - в 92,0%, при КХР – в 76,0%), сухость во рту (при СКХР - в 88,0%, при КХР – в 56,0%), повышенная чувствительность зубов (при КХР - в 76,0%, при СКХР – в 56,0%). Косвенными дифференциальными признаками могут быть частые жалобы: при КХР, СКХР и СЦХР - на отрыжку (80,0%, 100,0% и 64,75% соответственно); при СЦХР - на тошноту и однократную рвоту (100,0%).

2. Частота стоматологических проявлений ГЭРБ в полости рта лидирует при СЦХР: отечность СОР - 100,0% (84,0% при СКХР; 72,0% при КХР); обильный налет на языке - 100,0% (76,0% при КХР и СКХР) и ксеростомия - 100,0% (56,0% при СКХР; 64,0% при КХР). Наибольший показатель индекса КПУ отмечался у пациентов с преобладанием СЦХР ($18,0 \pm 8,71$ усл.ед.), меньше – у пациентов с преобладанием КХР ($17,89 \pm 7,30$ усл.ед.) и СКХР ($17,33 \pm 8,87$ усл.ед.). Эрозии твердых тканей зубов чаще обнаружены при СКХР в 56,0% случаев (при КХР – в 52,0%, при СЦХР – в 35,29%); повышенная стираемость при СКХР и СЦХР встречается в 56,0% случаев, при КХР – в 32,0%. Отмечено ухудшение гигиены полости рта и состояния тканей пародонта, особенно у пациентов со слабощелочными рефлюксами (ИГР–У - $2,24 \pm 0,95$ усл.ед., РМА - $54,73 \pm 32,71\%$, PI - $2,39 \pm 0,95$ усл.ед.).

3. Микрофлора полости рта у пациентов с ГЭРБ претерпевает изменения, отмечается рост условно – патогенной микрофлоры: *Staphylococcus aureus* (особенно при СЦХР – в 35,0% случаев (10^5 - 10^6 коэ/мл) , СКХР – в 16,0% случаев (10^5 - 10^6 коэ/мл), КХР – в 16,0% случаев (10^5 - 10^6 коэ/мл)), грибов рода *Candida albicans* (в большей степени при КХР – 16,0% (10^5 - 10^6 коэ/мл)

и СКХР -20,0% (10^3 - 10^6 коэ/мл), при СЦХР -12,0% (10^3 - 10^6 коэ/мл)), а также *Candida spp.* (особенно при СКХР-24,0% (10^4 - 10^5 коэ/мл) и СЦХР -17,0% (10^4 - 10^5 коэ/мл), при КХР -12,0% (10^4 - 10^5 коэ/мл)).

4. Скорость саливации при ГЭРБ у пациентов с преобладанием КХР и СКХР находится на нижней границе нормы ($0,32 \pm 0,19$ мл/мин); заметно снижена при СЦХР ($0,10 \pm 0,04$ мл/мин). Выявлено защелачивание ротовой жидкости у пациентов с ГЭРБ, особенно при слабощелочных рефлюксах ($8,06 \pm 0,62$ усл.ед.). Буферная емкость слюны при КХР и СКХР повышена ($9,07 \pm 1,23$ ммоль экв/л и $9,40 \pm 1,71$ ммоль экв/л соответственно); при СЦХР - снижена ($7,63 \pm 0,18$ ммоль экв/л).

5. Уровень NOx у пациентов с ГЭРБ увеличен в сыворотке крови (особенно при СКХР ($27,87 \pm 1,14$ мкмоль/л)) и в СПОСЖ (в большей степени при СЦХР ($20,93 \pm 11,23$ мкмоль/л)). У всех больных ГЭРБ отмечена умеренная обратная корреляция уровня NOx в сыворотке крови и уровня NOx в СПОСЖ. Установлена прямая корреляция показателей сиалометрии, рН-метрии, уровня буферной емкости слюны, значений индекса КПУ и уровня NOx в СПОСЖ.

6. Уровень общего и прямого билирубина в ротовой жидкости у пациентов с ГЭРБ повышен, особенно при СЦХР ($3,60 \pm 0,14$ мкмоль/л и $2,65 \pm 0,21$ мкмоль/л соответственно), очевидно, за счет попадания содержимого двенадцатиперстной кишки в ротовую полость при высоком забросе. Отмечена прямая корреляция уровня общего билирубина и уровня NOx в СПОСЖ у всех пациентов с ГЭРБ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов, предъявляющих стоматологические жалобы (сухость во рту, чувство горечи, привкус кислого, обильный налет на языке) и имеющих их подтверждение при осмотре полости рта, необходимо использовать методы обследования, подтверждающие наличие ГЭРБ, согласно Диагностическому алгоритму врача-стоматолога при стоматологических проявлениях ГЭРБ (приложение №2).
2. При выявлении признаков ГЭРБ в полости рта показано проведение дополнительных методов диагностики: рН-метрии слюны, сиалометрии, измерение буферной емкости слюны и микробиологических исследований.
3. Методы определения уровня NOx в СПОСЖ уровня общего и прямого билирубина в смешанной слюне рекомендуется включать как дополнительные методы дифференциальной диагностики пациентов с ГЭРБ с различным характером рефлюктата, как на стоматологическом приеме, так и на приеме врача-гастроэнтеролога.
4. При обнаружении достоверных дифференциально-диагностических признаков различного вида патологических гастроэзогаеальных рефлюксов у пациентов их необходимо направить к врачу-гастроэнтерологу на консультацию для уточнения диагноза и лечения ГЭРБ. Оптимально подобранная врачом-гастроэнтерологом дифференцированная терапия ГЭРБ может способствовать улучшению состояния полости рта у пациентов с данной патологией.
5. Пациентам с ГЭРБ при оказании стоматологической помощи показаны: коррекция индивидуальной гигиены, профессиональная гигиена и санация полости рта в период ремиссии ГЭРБ, периодические профилактические осмотры не реже 1 раз в полгода (или чаще, что зависит от частоты рецидивов ГЭРБ). По показаниям: назначение средств для увеличения скорости саливации; местное использование вяжущих, обволакивающих и

противовоспалительных препаратов, а также антисептических и противомикробных средств.

6. При установлении вида патологических гастроэзофагеальных рефлюксов у пациентов необходимо осуществлять дифференцированный подход к ведению стоматологических пациентов (Приложение № 3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анготоева, И.Б. Современные представления о проблеме ларингофарингеального рефлюкса / И.Б. Анготоева, А. А. Мулдашева // Медицинский совет.- 2015. -№ 15.-С.44-48.
2. Ахмедханов, И.А. Особенности саливации и состояния полости рта у пациентов с патологией органов эзофагогастродуоденальной зоны / И.А. Ахмедханов, И.В. Маев, Г.И. Лукина // Стоматология для всех. - 2012. -№4.- С. 57-59.
3. Банченко, Г.В. Язык – “зеркало” организма / Г.В. Банченко, Ю.М. Максимовский, В.М. Гринин.– М.:Бизнес Центр “Стоматология”, 2000.-389 с.
4. Баранов, А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.А. Баранов, Л.С.Намазова- Баранова, А.И.Хавкин и др.-Феникс, 2015.- 26 с.
5. Барт, Б.Я. Дуоденогастральный рефлюкс в клинической практике / Б.Я. Барт, С.В. Михайлузов, М.П. Михайлузова, К.В.Мельников, А.С.Николаева // Российский медицинский журнал . -2013.- № 1. - С. 18–22.
6. Бордин, Д.С. Ингибиторы протонной помпы и альгинаты в первые дни лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Д.С. Бордин, О.Б. Янова, О.И. Березина, Е.В. Трейман // Врач. – 2014. - №10.-С. 22-26.
7. Бордин, Д.С. Клинико-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их дифференцированная терапия: автореферат дис. ...док. мед. наук: 14.01.28 / Бордин Дмитрий Станиславович.-М., 2010.- 39с.
8. Бурдули, Н.М. Влияние низкоинтенсивного внутривенного облучения крови на функцию эндотелия у больных ГЭРБ / Н.М. Бурдули, М.М. Балаян // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2013.- № 5. -С. 33-35.
9. Вавилова, Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: учебное

пособие / Т.П. Вавилова. - 2-е изд., испр., и доп.-М.-2008 с.

10. Ванин, А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований / А.Ф. Ванин // Биохимия. -1998. - Т. 63.- №7. - С. 867 – 869.

11. Васильев, Ю.В. Бронхиальная астма, сочетающаяся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/ Ю.В. Васильев// Лечащий врач. -2004. -№9.

12. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь/ Ю.В. Васильев // М.: Планида, 2011.- 24с.

13. Васильев, Ю.В. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ)/ Ю.В. Васильев, Е.И. Ткаченко, Л.Б.Лазебник Л.Б. и др. // Терапевтический архив. -2011.- Т. 83. -№1.- С. 45-50.

14. Галиев, Ш.З. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс- гастрита / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины.- 2015. – Т. 8. – Вып. 2.- С. 50-61.

15. Герасимова, Е.Е. Уровень оксида азота и антирадикальная активность в секретах больших слюнных желез (хронобиологический аспект) / Е.Е. Герасимова // Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI Веке». -2010.- №3. –С.140-141.

16. Гибадуллина, Л.В. Значение определения высоких рефлюксов в диагностике ГЭРБ с внепищеводными проявлениями: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.05/ Гибадуллина Лилия Владимировна.-М., 2009. -23с.

17. Голиков, П.П. Метод определения нитрита/нитрата (NO_x) в сыворотке крови/ П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева // Биомедицинская химия. М. -2004.- №1.- С.79-85.

18. Джамалдинова, Т.Д. Проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в полости рта / Т.Д. Джамалдинова, Л.Н. Максимовская, Е.Д. Ли// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. -2010. -№9.- С. 23-28.

19. Евстратова, Ю.С. Клинико-эндоскопические проявления пищеводных и

- внепищеводных симптомов ГЭРБ у пациентов разного возраста, страдающих НРассоциированным ХГ // Материалы VIII московской научной конференции «Научный диалог: Вопросы медицины».-М., 2017. -№9. - С.7-12.
20. Журбенко, Г.А. Результаты хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы / Г.А. Журбенко, А.С. Карпицкий, С.В. Панько, А.М. Шестюк // Журнал гродненского государственного медицинского университета // 2018.- Т. 16(2).- С.185-190.
21. Завикторина, Т.Г. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей /Т.Г. Завикторина и др.// Лечащий врач.- 2008.- № 07.
22. Загорский, С.Э. Частота типичных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей старшего возраста и подростков Республики Беларусь, проживающих в различных условиях урбанизации/С.Э. Загорский// Практическая медицина. Педиатрия. -2013.-Т. 13.- №6.- С.119-122.
23. Заздравнов, А.А. NO-зависимые механизмы формирования патологии пищевода у больных с анкилозирующим спондилоартритом /А.А. Заздравнов // Украинский терапевтический журнал. -2010.- №3.- 26-29.
24. Зверева, С.И. Распространенность и особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в республике Мордовия (по данным исследования «МЭГРЕ») / С.И. Зверева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. -2010.- № 9.- С. 9–14.
25. Иванникова, А.В. Возможности определения желчных кислот в полости рта у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.В. Иванникова, Г.И. Лукина // Dental Forum. - 2017. - №4. - С.36-37.
26. Иванникова, А.В. Диагностические методы, применяемые в гастроэнтерологии и стоматологии у больных с патологическим пищеводным рефлюксом (обзор зарубежной литературы) / А.В. Иванникова, Г.И. Лукина // Российская стоматология. – 2016. - №1. - С.91-92.
27. Иванникова, А.В. Клинические, функциональные и микробиологические параметры полости рта у пациентов с ГЭРБ с преобладающим слабощелочным характером рефлюктата / А.В. Иванникова,

- Г.И. Лукина // Российская стоматология. – 2018.- №2. - С. 50-51.
28. Ивашкин, В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. — 376 с.
29. Ивашкин, В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов и др. // Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. -М., 2014.- 23 с.
30. Исаков, В.А. Эпидемиология ГЭРБ: восток и запад /В.А. Исаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. -2004. -№ 5. -С. 2–6.
31. Кабанец, Н.С. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Н.С. Кабанец, В.Я. Колкина, М.А. Крюк // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. -2012.- №434.
32. Кайбышева, В.О. Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ / В.О. Кайбышева, О.А. Сторонова и др. // РЖГГК. -2013.- №2. -С. 4-16.
33. Кайбышева, В.О. Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата / В.О. Кайбышева, А.С. Трухманов и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. -2014. -№ 5.- С. 28–36.
34. Кайбышева, В.О. Реакция пищевода на кислый и щелочной рефлюксы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: дис...канд.мед.наук. 14.01.28/ Кайбышева Валерия Олеговна.-М.,-2014.-156 с.
35. Кайбышева, В.О. Сравнительная характеристика жалоб у больных ГЭРБ в зависимости от преобладающего характера рефлюктата // Материалы XXI Объединенной Российской Гастронедели. РЖГГК. –Москва,2015. - Т.ХХV. -№ 5.- прил. 46.- С. 7.
36. Калинин, А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как кислотозависимое заболевание, место антисекреторных препаратов в ее лечении / А.В. Калинин // Фарматека. – 2013. - № 10. –С. 1-7.
37. Каменир, В.М. Роль азота оксида и мелатонина в патогенезе

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /В.М. Каменир // Сучасна Гастроентерология. -2009. -Т.46.- №2.- С.125-129.

38. Карасиков, Н.В. Манометрия желудочно- кишечного тракта с помощью прибора «Гастроскан Д» / Н.В. Карасиков, А.Г. Михеев, Л.Е. Мишулин, Б.В. и др. // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2011.- № 10.-С.79-83.

39. Киреева, К.В. Изменение содержания производных оксида азота у детей с воспалительными заболеваниями пищевода и желудка / К.В. Киреева, Н.Ю. Канькова, Е.И. Шабунина и др.// Медицинский альманах. - 2015.- Т. 39.- № 4.- С.118-121.

40. Кобылянский, А.Г. Определение оксида азота в сыворотке и плазме крови человека. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии / А.Г. Кобылянский, Т.В. Кузнецова, Г.Н. Соболева и др. // Биомедицинская химия. -2003.-№6.- С.597-603.

41. Колесник, М.А. Влияние табакокурения в молодом возрасте на показатели секреторного иммунитета слюны и их коррекция при воздействии сочетанных физических факторов: автореф. дис....док.мед.наук.: 03.00.13 / Колесник Марина Аркадьевна.-Курган, 2009. - 24 с.

42. Комарова, В.И. Метаболизм нитратов ротовой жидкости человека: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 03.00.04/ Комарова Валерия Ивановна. - Волгоград, 2001. -23 с.

43. Лазебник, Л.Б.От МЭГРЕ к «Обществу против изжоги» / Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин, А.А. Машарова// iDoctor. -2012. -№5.- С. 22-27.

44. Лазебник, Л.Б. Роль оксида азота (NO) в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л.Б. Лазебник // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2005. — № 2. — С. 4–11.

45. Линеvский, Ю.В. Синдром дисфагии: диагностика и лечение / Ю.В. Линеvский, К.Ю. Линеvская, К.А. Воронин // Новости медицины и формирования. Гастроэнтерология. -2008. -№264.

46. Лищук, Н.Б. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Н.Б. Лищук, В.И. Симаненков

В.И., С.В. Тихонов // Терапевтический архив. -2017.- № 04.- С. 57-63.

47. Лукина, Г.И. Влияние патологических кислых гастроэзофагеальных рефлюксов на функциональные и микробиологические параметры полости рта / Г.И. Лукина, А.В. Иванникова // Dental Forum. -2017. -№3.- С.28-31.

48. Лукина, Г.И. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки полости рта у больных с заболеваниями органов пищеварения: афтореферат дис. ... док. мед. наук: 14.01/ Лукина Галина Ильхамовна. -М., 2011. -47с.

49. Лукина, Г.И. Некариозные поражения твердых тканей зубов у гастроэнтерологических пациентов / Г.И. Лукина, Э.А. Базилян // Медицинский алфавит.- 2010. -Т.4.- №16. -С. 33-34.

50. Лукина, Г.И. Субъективные, функциональные и микробиологические параметры состояния рта у пациентов с кислым и слабокислым характером рефлюктата / Г.И. Лукина, Н.И. Крихели, А.В. Иванникова // Стоматология .- 2018. - № 3. - С.23 -29.

51. Лукиных, Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных.- Нижний Новгород: Издательство «НГМА», 2000. -367 с.

52. Маев, И.В. Микрофлора полости рта с различной рН смешанной слюны у больных с кислотозависимыми заболеваниями / И.В. Маев, Э.А.Базилян, В.Н. Царев и др. // Медицина критических состояний.- 2008. -Т. 3. -№3.- С. 31-34.

53. Маев, И.В. Изучение микрофлоры полости рта у больных с кислотозависимыми заболеваниями / И.В. Маев, Э.А. Базилян, В.Н. Царев и др. // Медицина критических состояний. -2008. -Т.2.- №2.- С. 14-18.

54. Маев, И.В., Стоматологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /И.В. Маев, Г.М. Барер, Г.А. Бусарова и др. // Клиническая медицина.- 2005.- № 11.- С. 33–38.

55. Маев, И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, Е.Г. Лебедева и др. // Учебно-методическое пособие. - М.: ВУНЦМЗ РФ, 2000.-99с.

56. Маев, И.В. Уровень саливации и буферная емкость слюны у пациентов

- с патологией органов пищеварения / И.В. Маев, Г.И. Лукина, И.А. Ахмедханов // Dental Forum.- 2012. -№2. -С.20-23.
57. Маев, И.В. Симптом изжоги: привычный дискомфорт или серьезная проблема?/И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев //Фарматека.-2011.-№ 10.
58. Маев, И.В. Исследование метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, А.С. Трухманов, И.Ю. Малышев и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.- 2007.- №6.- С. 11-17.
59. Манухина, Е.Б. Депо оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно – сосудистой системе / Е.Б. Манухина// Патогенез. - 2012.- Т.10. - №2.- С.19-27.
60. Михайлов, А.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / А.Н. Михайлов, В.Б. Римашевский // Медицинские новости.- 2011.- № 8. -С. 6–11.
61. Морозов, С.В. Лечение больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современный взгляд на проблему / С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый // Лечащий Врач.- 2013.- № 7. -С. 32–41.
62. Мосеева, М.В. Влияние стоматологических профилактических мероприятий на агрессивно-протективный потенциал желудка при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны / М.В. Мосеева, Н.А. Хохлачева // Практическая медицина. -2013. -№ 4 (72).- С. 70–74.
63. Мухина, Е. В. Изменение состояния слизистой оболочки полости рта при кислотозависимых заболеваниях: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.21 / Мухина Екатерина Владимировна.- М., 2009.- 122с.
64. Мячина, О.В. Хронобиологический анализ содержания оксида азота в секрете слюнных желез человека / О.В. Мячина, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков и др. //ВЕСТНИК ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация.-2006. - №1.- С.141-145.
65. Новикова, В.П. Состояние полости рта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) /В.П. Новикова, А.М. Шабалов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.- 2009. -№1.- С. 25–28.

66. Осипова, Ю.Л. Воспалительные заболевания пародонта при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: автореферат дисс. ...док.мед.наук: 14.01.14 / Осипова Юлия Львовна.- Саратов, 2015. -40с.
67. Осипова, Ю.Л. Патогенетическая взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, Е.В. Токмакова // Фундаментальные исследования. - 2015.- №1-7. -С. 1397–1400.
68. Панова, И.В. Оксид азота и эндотелин-1 при патологии органов пищеварения у детей / И.В. Панова, Э.В. Дудникова // Вопросы современной педиатрии.- 2012.- Т. 11.- №5.- С. 56-62.
69. Пасечников, Д.В. Возможности применения 24-часовой манометрии в диагностике нарушений двигательной функции пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д.В. Пасечников, С.А. Булгаков, В.Д. Пасечников // РЖГГК. - 2009. -Т.19. -№5.- С.34-38.
70. Патент РФ № 2659955 от 04.07.2018 Бюл. № 19 «Способ диагностики высоких гастроэзофагеальных рефлюксов».
71. Патент РФ № 2671962 от 08.11.2018 Бюл. № 31 «Способ диагностики вида рефлюкса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни».
72. Плотникова, Е.Ю. Маркеры гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в теории и на практике / Е.Ю. Плотникова, Л.Г. Вологжанина, А.А. Самсонов и др.// Фарматека. - 2016.- № 15. – С.79-89.
73. Поликанова, Е.Н. Клинико-лабораторное исследование мягких тканей полости рта и твердых тканей зубов у пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.21 / Поликанова Екатерина Николаевна.- М., 2005. - 116 с.
74. Рапопорт, С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Пособие для врачей / С. И. Рапопорт-М.,2009. -12 с.
75. Рединова, Т.Л. Клинические методы исследования слюны при кариесе зубов: метод. рекомендации для субординаторов, интернов и врачей-стоматологов/ Т.Л. Рединова, А.Р. Поздеев, 1994. -24 с.

76. Романенко, Е.Г. Влияние взаимодействия неспецифических защитных факторов ротовой жидкости на состояние тканей пародонта у детей / Е.Г. Романенко // Український стоматологічний альманах. – 2013. - № 1. - С. 96-99.
77. Румянцев, В.А. Особенности состояния кислотно-основного равновесия в полости рта у больных с патологией пищеварительного тракта / В.А. Румянцев, Л.К. Есян, О.О. Толстова и др. // Стоматология. - 2009. - №5. - С.27-30.
78. Самсонов, А.А. Место современных антацидов в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев // Гастроэнтерология. – 2014. - №1. – С.38-42.
79. Сафронова, С.В. Влияние желчных кислот на состояние твердых тканей зубов и слизистой оболочки полости рта у детей дошкольного возраста с рефлюксной болезнью: автореф. дисс. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Сафронова Светлана Васильевна. - Волгоград, 2004.-16 с.
80. Симон, А. Патогенетическая роль соляной кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. Симон // РЖГГК. – 2008. – Т.18. - №2. - С. 55.
81. Скрипник, И.Н. Взаимосвязь стоматологических и фаринголарингеальных проявлений у пациентов с ГЭРБ / И.Н. Скрипник, Н.Ю. Емельянова // СУЧАСНА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ. - 2009.-Т. 45.- №1.-С.18-20.
82. Смирин, Б.В. Депонирование оксида азота как фактор адаптационной защиты / Б.В. Смирин, Д.А. Покидышев, И.Ю. Малышев // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2000. -Т. 86.-№4. - С. 447-454.
83. Сойхер, М.И. Патогенетические механизмы и оптимизация терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни - ассоциированных поражений полости рта: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.05 / Сойхер Марина Ивановна. - Ростов-на-Дону, 2007.- 165с.
84. Стебунов, С.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение / С.С. Стебунов, Г.П. Рычагов, А.Н. Михайлов и др. // Медицинские новости. - 2006. -Т.2.- №8.

85. Сторонова, О.А. Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции / О.А. Сторонова, А.С. Трухманов А.С., Н.Л. Джахая и др. // РЖГГК. -2012.- Т. XXII.- №2.- С.14-21.
86. Ткач, С.М. Биологические эффекты оксидов азота в желудочно-кишечном тракте / С.М. Ткач, К.С. Пучков, Ю.Г. Кузенко // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 4 (72). – С. 118-128.
87. Трухманов, А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение / А.С. Трухманов // Русский медицинский журнал. Болезни Органов Пищеварения.- 2001.- Т.3.- № 1.-С. 19–24.
88. Трухманов, А.С. рН-импедансометрия пищевода: Пособие для врачей / А.С. Трухманов, В.О. Кайбышева - М., 2013.- 32 с.
89. Трухманов А.С. Внутрипищеводная рН-импедансометрия в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.С. Трухманов, В.О. Кайбышева, О.А. Сторонова и др. // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. -2014.- №1.- С. 16-25.
90. Фадеенко, Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Г.Д. Фадеенко // Украинский медицинский портал «Гиппократ».
91. Хрусталева, Е.В. Взаимосвязь уровня рН слизистой оболочки ротоглотки и наличия грибковой флоры у больных ГЭРБ / Е.В. Хрусталева, В.В. Педдер, Н.М. Шишкина // Медицина и образование в Сибири. -2013.- №6.
92. Чепур, С. В. Подходы к клинической оценке состояния нитроксидергической системы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / С.В. Чепур, В.Н. Стариков, О.А. Саблин // Экспер. клин. гастроэнтерол. - 2003.- №1.- С.116.
93. Черемушкина, Н.В. Особенности метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.05/ Черемушкина Наталья Васильевна. – М., 2008.- 25 с.
94. Шукшина, С.С. Оксид азота как неспецифический защитный фактор

- ротовой жидкости / С.С. Шукшина, Е.С. Смирнов // Достижения вузовской науки.-2016. -№22. - С.8-12.
95. Щербаков, П.Л.Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / П.Л. Щербаков // Болезни органов пищеварения.-2007. -Том 9.- № 2.- С. 42–47.
96. Эседов, Э. М. Динамика содержания оксида азота в желудочном соке у больных с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта / Э.М. Эседов, А.С. Магомедэминова // Терапевтический архив.- 2010.- №2. -С. 21–24.
97. Ahmed, T.F. Chronic laryngitis associated with gastroesophageal reflux: prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians / T.F. Ahmed, F.K. Khandwala, T. I. Abelson et al. // Am. J. Gastroenterol.- 2006.-Vol. 101.- № 3.- P. 470–478.
98. Alencar, J.L. Role of S-nitrosation of cysteine residues in long-lasting inhibitory effect of nitric oxide on arterial tone / J.L. Alencar, I. Lobysheva, M. Geffard // Mol. Pharmacol.-2003.- Vol.63.-P.1148-1158.
99. Ang, D. Is impedance pH monitoring superior to the conventional 24-h pH meter in the evaluation of patients with laryngo-respiratory symptoms suspected to be due to gastroesophageal reflux disease?/ D. Ang // J.Dig.Dis. -2011. - Vol.12(5).-P.341-348.
100. Armstrong, D. Epidemiology of GERD, Barrett's Esophagus and Esophageal Cancer / D. Armstrong // GI Epidemiology: Diseases and Clinical Methodology, Second Edition, ed. by N.J. Talley et al., John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
101. ASGE Guideline. The role of endoscopy in the management of GERD. // Gastrointestinal endoscopy. -2015. -Vol.81.- № 6. -P. 1305-1310.
102. Aziz, Q. Esophageal Disorders / Q. Aziz, R. Fass, C.Gyawali et al. // Gastroenterology.- 2016. -Vol.150. -P.1368–1379.
103. Barai, S. Severe duodenogastroesophageal reflux in an 11 year old girl diagnosed by hepatobiliary imaging with (99m) Tc-mebrofenin / S. Barai, G. Bandopadhyaya, M. Arun et al. // Hellenike Pyrenike Iatr.- 2004. -№ 7.-P. 142-143.
104. Baron, M. Relationship between disease characteristics and orofacial

- manifestations in systemic sclerosis: Canadian Systemic Sclerosis Oral Health Study III/ M. Baron, M. Hudson, S. Tatibouet et al.// *Arthritis Care Res.* (Hoboken).- 2015. -Vol. 67.- № 5.- P. 681–690.
105. Bredenoord, A.J. Technology review: esophageal impedance monitoring / A.J. Bredenoord, R. Tutuian, A.J.P.M. Smout et al. // *Am. J. Gastroenterol.*-2006. - Vol. 101.- P.1-8.
106. Campisi,G. Saliva variations in gastro-oesophageal reflux disease / G. Campisi, L. Lo Russo, C. Di Liberto et al.// *J. Dent.*- 2008. -Vol. 36.-№ 4.- P.268–271.
107. Casselbrant, A. Oesophageal intraluminal nitric oxide facilitates the acid-induced oesophago-salivary reflex / A. Casselbrant, A. Pettersson, L. Fändriks // *Scand. J. Gastroenterol.* -2003. -Vol. -38.- № 3. -P. 235–238.
108. Chan, K.H. Methods for Monitoring Erosion Using Optical Coherence Tomography / K.H. Chan, A.C. Chan, L.D. Cynthia et al. // *Proc. SPIE-the Int. Soc. Opt. Eng.* -2013.- Vol. 8566.- P. 606-856.
109. Chen, T. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux symptoms in a Chinese retiree cohort / T. Chen, M. Lu, X. Wang et al. // *BMC Gastroenterol.*- 2012. -Vol. 12. -№ 1. -P. 161.
110. Chiu, C. T. I. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with nonerosive gastroesophageal disease / C. Chiu, C.M. Hsu, C.C. Wang et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*- 2013. -№38 (9).-P. 1054-1064.
111. Cho, Y.K. How to Interpret Esophageal Impedance pH Monitoring / Y.K. Cho // *J. Neurogastroenterol. Motil.*- 2010.-Vol. 16. -№ 3. -P. 327–330.
112. Choi, I.C. Plasma nitric oxide is associated with the occurrence of moderate to severe acute graft-versus-host disease in haemopoietic stem cell transplant recipients/I.C.Choi, P.C.Fung,A.Y.Leung // *Haemologica.*-2001.- №86. -P.972-976.
113. Cicinelli, E. Different plasma levels of nitric oxide in arterial and venous blood / E. Cicinelli, L.J. Ignarro, L.M. Schonauer et al. // *Clin. Physiol.*- 1999.- Vol.19. -№5. -P.440-442.
114. Corrêa, M.C. Salivary parameters and teeth erosions in patients with

- gastroesophageal reflux disease / M.C. Correa, M.M. Lerco, Mde L. Cunha et al. // *Arquivos de gastroenterologia*. -2012.- Vol. 49.- №3.- P. 214-218.
115. Corrêa, M.C. Study in oral cavity alterations in patients with gastroesophageal reflux disease / M.C. Correa, M.M. Lerco, M.A.C. de A. Henry // *Arq. Gastroenterol*. 2008.- Vol. 45. -№ 2. -P. 132–136.
116. Costa, H.O. Is there a relationship between the pH and volume of saliva and oesophageal pH-metry results?/ H.O. Costa, O.M. Neto, C.A. Eckley // *Dysphagia*. -2005(3).-P.175-181.
117. Cuzzolin, L. Influence of an acute exercise on neutrophil and platelet adhesion, nitric oxide plasma metabolites in inactive and active subjects / L. Cuzzolin, S. Lussignoli, F. Crivellente et al. // *Int. J, Sports Med*.- 2000.- Vol. 21.- №4.- P.289-293.
118. David, A. GERD Symptoms Linked to Cardiac Dysrhythmias / A. David, M. Johnson M // *NEJM J. Watch*.- 2006.- Vol. 2006.
119. De Corso, E. Bile acids and total bilirubin detection in saliva of patients submitted to gastric surgery and in particular to subtotal billroth II resection / E. De Corso, S. Baroni, S. Agostino et al. // *Ann. Surg*.- 2007.-№ 245. - P. 880-885.
120. Dent, J. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent, H. B. El - Serag, M.A. Wallander et al. // *Gut*.- 2005. -Vol. 54.- №5.- P. 710-717.
121. Donovan, T. Dental erosion / T. Donovan // *J. Esthet. Restor. Dent*.- 2009. - Vol. 21. -№ 6. P.- 359–364.
122. Dundar, A. Dental approach to erosive tooth wear in gastroesophageal reflux disease / A. Dunbar, A. Sengun // *Afr. Health Sci*.- 2014. -Vol. 14. -№ 2. -P.481–486.
123. Dutta, S.K. Modulation of salivary secretion by acid infusion in the distal esophagus in humans / S.K. Dutta, H.B. Matossian, J.M. Vaeth // *Gastroenterology*. -1992.- Vol. 103.- № 6.- P. 1833–1841.
124. Dutta, S.K. Modulation of salivation and heartburn in response to the site of acid infusion in the human oesophagus / S.K. Dutta, K. Agrawal, M.A. Mahmoud // *Aliment. Pharmacol. Ther*.- 2010.- Vol. 32.- № 6.- P. 795–800.

125. El-Serag, H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence / H. El-Serag // *Dig. Dis. Sci.* - 2008.- Vol. 53.- № 9.- P. 2307–2312.
126. El-Serag, H.B. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / H.B. El-Serag, C. Winchester, S. Sweet // *Gut.* - 2014. -Vol. 63.- № 6. P.- 871–880.
127. Eslick, G.D., Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life-a population-based study / G.D. Eslick, N.J. Talley // *J. Clin. Gastroenterol.*- 2009.- Vol. 43.- № 2.- P. 111–117.
128. Eugenio, De Corso. Bile acids and total bilirubin detection in saliva of patients submitted to gastric surgery and in particular to subtotal Billroth II resection/De Corso Eugenio, S.Baroni, S. Agostino et al.//*Ann Surg.*- 2007.-№ 245.- P.880 -885.
129. Everett, S.A. Nitric oxide in biological fluids: analysis of nitrite and nitrate by high-performance ion chromatography / S.A. Everett, M.F. Dennis, G.M. Tozer et al. // *J. Chromatography.* -1995. - № 706. - P.437-442.
130. Farahmand, F. Gastroesophageal reflux disease and tooth erosion: a cross-sectional observational study / F. Farahmand, M. Sabbaghian, S. Ghodousi et al. // *Gut Liver.* -2013. -Vol. 7.- № 3. -P. 278–281.
131. Farrokhi, F. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux.v / F. Farrokhi, M.F. Vaezi // *Oral Disease.* -2007. -№13.-P. 349–359.
132. Fede, O. Di. Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center case-control study / O. Di Fede, C. Di Liberto, G. Ochipinti et al. // *J. Oral Pathol. Med.* -2008.- Vol. 37. -№ 6.- P. 336–340.
133. Firouzei, M.S. Gastroesophageal reflux disease and tooth erosion: SEPAHAN systematic review no. 10. / M.S. Firouzei, S. Khazaei, P. Afghari et al. // *Dent. Res. J. (Isfahan).*- 2011. -Vol. 8.- №1.- P. S9–S14.
134. Frye, J.W. Extraesophageal GERD /J.W. Frye, M.F. Vaezi // *Gastroenterol. Clin. North Am.* -2008. -Vol. 37.- № 4.- P. 845–858.
135. Ganss, C. Effects of two fluoridation measures on erosion progression in

- human enamel and dentine in situ / C. Ganss, J. Klimek, V. Brune et al. // *Caries Res.* -2004. -Vol. 38.- № 6.- P. 561–566.
136. Giorgi, F. De. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease / F. De Giorgi, M. Palmiero, I. Esposito et al. // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2006.- Vol. 26.- № 5.- P. 241–246.
137. Guaré, R.O. Dental erosion and salivary flow rate in cerebral palsy individuals with gastroesophageal reflux / R.O. Guare, M.C.D. Ferreira, M.F. Leite // *J Oral Pathol Med.* 2012.- May. -Vol. 41.- №5.- P. 367-371.
138. Hamdoon, Z. Optical coherence tomography in the assessment of suspicious oral lesions: an immediate ex vivo study/ Z. Hamdoon, W. Jerjes, T. Upile et al. // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*- 2013.- Vol. 10.- № 1.- P. 17–27.
139. Han, S.H. Transient lower esophageal sphincter relaxation and the related esophageal motor activities /S.H. Han, S.J. Hong // *Korean J. Gastroenterol.*- 2012. -Vol. 59. -№ 3. -P. 205–210.
140. Hellwig, E. Oral hygiene products and acidic medicine / E. Hellwig, A. Lussi // *Monogr. Oral Sci.*- 2006. -Vol. 20.- P. 112–118.
141. Herbella, F.A. Critical analysis of esophageal multichannel intraluminal impedance monitoring 20 years later / F.A. Herbella // *ISRN Gastroenterol.* - 2012.
142. Hershcovici T. Nonerosive Reflux Disease (NERD) - An Update / T. Hershcovici, R. Fass // *J. Neurogastroenterol. Motil.* -2010.-Vol. 16.- № 1.-P.8–21.
143. Hershcovici, T. The lower esophageal sphincter / T. Hershovici, H. Mashimo, R. Fass // *Neurogastroenterol. Motil.*- 2011.- Vol. 23.- № 9. -P. 819–30.
144. Higo, T. An animal model of intrinsic dental erosion caused by gastro-oesophageal reflux disease / T. Higo, K. Mukaisho, Z. Q. Ling et al. // *Oral Dis.*- 2009.- Vol. 15.- № 5.- P. 360–365.
145. Holbrook, W.P. Gastric reflux is a significant causative factor of tooth erosion / W.P. Holbrook, J. Furuholm, K. Gudmundsson et al. // *J. Dent. Res.* - 2009. -Vol. 88. -№ 5. -P. 422–426.
146. Hyun, J.J. Clinical Significance of Hiatal Hernia / J.J. Hyun, Y.-T. Bak // *Gut Liver.*- 2011.- Vol. 5. -№ 3. -P. 267–277.

147. Iftikhar, S. Y. Bile reflux in columnar-lined Barrett's oesophagus / S.Y. Iftikhar, S. Ledingham, R. J. Steele et al. // *Ann R Coll Surg Engl.* -1993.- № 75. - P.411– 416.
148. Johnson, L.F. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux / L.F. Johnson, T.R. Demeester // *Am. J. Gastroenterol.* -1974. -Vol. 62. -№ 4. -P. 325–332.
149. Jonge, P.J.F. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management /P.J.F. Jonge, M. van Blankenstein, W.M. Grady // *Gut.*- 2014.- Vol. 63.- № 1.- P. 191–202.
150. K E L McColl. When saliva meets acid: chemical warfare at the oesophagogastric junction / K E L McColl// *Gut.*- 2005.- 54(1).-P. 1-3.
151. Kahrilas, P.J. Regurgitation in patients with gastroesophageal reflux disease / P.J. Kahrilas // *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y).* -2013. -Vol. 9. -№ 1. -P. 37–39.
152. Kahrilas, P.J. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis /P.J. Kahrilas, W.J. Dodds, W.J. Hogan // *Gastroenterology.*-1986. -Vol.91.-P.897–904.
153. Katz, P.O. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease / P.O. Katz, L.B. Gerson, M.F. Vela // *Am J Gastroenterol.*- 2013.- Vol.108.- P. 308 – 328.
154. Kessing, B.F. The pathophysiology, diagnosis and treatment of excessive belching symptoms / B.F. Kessing, A.J. Bredenoord, A.J.P.M. Smout // *Am. J. Gastroenterol.*- 2014. -Vol. 109. -№ 8. -P. 1196–203.
155. Labenz, J. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease /J. Labenz, M. Nocon, T. Lind et al. // *Am. J. Gastroenterol.*- 2006. -Vol. 101. -№ 11.- P. 2457–2462.
156. Lazarchik, D.A. Dental erosion and acid reflux disease: an overview / D.A. Lazarchik, K.B. Frazier // *General dentistry.* -2009.- Vol.57. -№2. -P. 151-156.
157. L'hirondel, M. Salivary nitrates. New perspectives concerning the physiological function of saliva / M. L'hirondel, E. Soubeyrand, J.L. L'hirondel et al. // *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*- 2007. -Vol. 108.- № 2.- P. 115–119.
158. Long, J.D. Nonerosive reflux disease / J.D. Long, R.C. Orlando // *Minerva*

- Gastroenterol. Dietol. -2007. -Vol. 53.- № 2.- P. 127–141.
159. Lundberg J.O. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics / J.O. Lundberg // Nat. Rev. Drug Discov.- 2008.-Vol. 7.- № 2. - P. 156-167.
160. Lundell, L.R. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification / L.R. Lundell, J. Dent, A.L. Blum et al. // Gut. -1999. -Vol. 45.- № 2.- P. 172–180.
161. Lussi, A. Dental Erosion. From Diagnosis to Therapy / A. Lussi, T. Jaeggi // Basel: Karger A.G.- 2006. –P.220.
162. Lussi, A. Erosion--diagnosis and risk factors /A. Lussi, T. Jaeggi // Clin. Oral Investig. -2008. -Vol.- 12 (1).- P. S5–13.
163. Magalhães, A.C. Insights into preventive measures for dental erosion / A.C. Magalhães, A. Wiegand,D.Rios et al. // J.Appl.Oral Sci.- Vol. 17.- № 2.- P. 75–86.
164. Mandel, L. Sialorrhea and gastroesophageal reflux / L. Mandel, K.Tamari // J. Am. Dent. Assoc. -1995. -Vol. 126.- № 11.- P. 1537–1541.
165. Manukhina, E.B. Role of free NO and NO stores in protective effects of adaptation to hypoxia / E.B. Manukhina, I.Yu. Malyshev et al. // Adaptation Biology and Medicine Vol. 4: Current Concepts. - New Delhi: Narosa.- 2005.- P. 82-94.
166. Marsicano, J.A. Gastroesophageal reflux, dental erosion, and halitosis in epidemiological surveys: a systematic review / J.A. Marsicano, P.G. Moura –Grec et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.- 2013. -Vol. 25. -№ 2. -P. 135–141.
167. Moazzez, R. Dental erosion, gastro-oesophageal reflux disease and saliva: how are they related? / R. Moazzez, D. Bartlett, A.Anggiansah // J. Dent.- 2004.- Vol. 32.- № 6. -P. 489–494.
168. Modlin, I.M. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease-the Vevey NERD Consensus Group / I.M. Modlin, R.H. Hunt, P. Malfertheiner // Digestion. -2009. Vol. 80. -№ 2. -P. 74–88.
169. Oh, T.H. Atypical Manifestation of Gastroesophageal Reflux Disease: A Disease With a Thousand Faces / T.H. Oh // Journal of Neurogastroenterology and

Motility.- Vol.20. -№1. -P.1-3.

170. Pace, F. Systematic review: gastro-oesophageal reflux disease and dental lesions / F. Pace, S. Pallotta, M. Tonini et al.// Aliment. Pharmacol. Ther. -2008.- Vol. 27.- № 12.- P. 1179–1186.

171. Petruzzi, M. Oral stigmatic lesions of gastroesophageal reflux disease (GERD) / M. Petruzzi // Rev Med Chile. -2012. -Vol.140. -P.915-918.

172. Picos, A.M. Prevalence of dental erosions in GERD: a pilot study / A.M. Picos, S. Poenar, A.Opris et al. // Clujul Med. -2013.- Vol. 86. -№ 4.- P. 344–346.

173. Poddar, U. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease (GERD): an Indian perspective / U. Poddar // Indian Pediatr. -2013. -Vol. 50. -№ 1.- P. 119–126.

174. Preetha, A. Oral manifestations in gastroesophageal reflux disease / A.Preetha // General dentistry. -2015. -Vol. 63. -№3.- P. 27-31.

175. Prestin, S. Measurement of epithelial thickness within the oral cavity using optical coherence tomography / S. Prestin, S.I. Rothschild, C.S. Betz // Head, Neck.- 2012.- Vol. 34. -№ 12.- P. 1777–1781.

176. Rada R.E. Dental erosion due to GERD in patients with developmental disabilities: case theory / R. E. Rada // Special care in dentistry: official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry.- 2014. - Vol.34.- №1. -P.7-11.

177. Ranjitkar, S. Oral manifestations of gastroesophageal reflux disease / S. Ranjitkar, R.J.Smales, J.A. Kaidonis J.A. // J. Gastroenterol. Hepatol. -2012. -Vol. 27.- № 1. -P. 21–7.

178. Rocha, M.S. Effects of ursodeoxycholic acid in esophageal motility and the role of the mucosa. An experimental study / M.S.Rocha, F.A.Herbella, J.C. Del Grande // Dis Esophagus. -2011. -Vol. 24.- №4. -P.291 -294.

179. Sami, S. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease / S. Sami, K. Ragunath// Video J. Encycl. GI Endosc.- 2013. -Vol. 1. -№ 1.- P. 103–104.

180. Sasaki, C.T. Bile-induced laryngitis: is there a basis in evidence? / C.T. Sasaki, J.Marotta, J. Hundal et al.// *Ann Otol Rhinol Laryngol.* -2005.- №114.- P.192–197.
181. Savary, M. L'expression endoscopique de l'oesophagite par reflux. XIIIth Congress of International Bronchoesophagological Society, Lyon.- 1971. -101p.
182. Schey, R. Noncardiac chest pain: current treatment / R. Schey, A.Villarreal, R.Fass // *Gastroenterol. Hepatol. (N.Y).* -2007. -Vol. 3.- № 4. -P. 255–262.
183. Schneider, J.H. Transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal motor response / J.H. Schneider, M. Kuper, A. Konigsrainer et al. // *J. Surg. Res.*- 2010. -Vol. 159. -№ 2. -P. 714–719.
184. Sidhu, A.S. Neuro-regulation of lower esophageal sphincter function as treatment for gastroesophageal reflux disease / A.S. Sidhu, G. Triadafilopoulos// *World J. Gastroenterol.*- 2008.- Vol. 14-. № 7.- P. 985–990.
185. Sifrim, D. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux / D.Sifrim, D. Castell, J. Dent et al. // *Gut.*- 2004. -Vol. 53.- № 7.- P. 1024–1031.
186. Silva, M.A. Gastroesophageal reflux disease: New oral findings / M.A. Silva, J.H. Damante, A.C. Stipp et al. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* -2001.- Vol. 91.- № 3.- P. 301–310.
187. Strand, O.A. Nitric oxide indices in human septic shock /O.A. Strand, A.Leone, K.E. Kirkeboen // *Critical Care Medicine.*- 2000.- Vol. 28. -№8.- P.2779-2785.
188. Sugano, K. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K.Sugano, J. Tack, E. Kuipers et al. // *Gut.* -2015.-64.-P.1353-1367.
189. Szaleczky, E. Evidence of in vivo peroxynitrite formation in patients with colorectal carcinoma, higher plasma nitrate/nitrite levels, and lower protection against oxygen free radicals / E.Szaleczky, L.Pronai, H. Nakazawa et al. // *J. Clin. Gastroenterol.*-2000.- №30. -P.47–51.
190. Urita, Y. Nizatidine Improves Impaired Salivary Secretion in GERD / Y. Urita, K. Hike, T. Watanabe et al.// *Clin. Med. Case reports.* -2008. -Vol. 1.- P.

113–117.

191. Vaezi, M.F. Atypical manifestations of gastroesophageal reflux disease / M.F.Vaezi // *MedGenMed*. -2005. -Vol. 7. -№ 4. -P. 25.
192. Vakil, N. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, P.J. Kahrilas, J. Dent et al. // *Am. J. Gastroenterol*. -2006. -Vol. 101.- № 8. -P. 1900–1943.
193. Vandenplas, Y. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / Y.Vandenplas, R. Rosen, M. Singendonk et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*- 2009. -Vol. 49.- № 4. -P. 498–547.
194. Vanin, A.F. Chemical equilibria between S-nitrosothiols and dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands / A.F. Vanin, van Faassen E. // *Radicals for life: the various forms of nitric oxide*. -Amsterdam: Elsevier.-2007.- P.223-252.
195. Vanin, A.F. DNICs: physico-chemical properties and their observations in cells and tissues / A.F.Vanin, E.van Faassen // *Radicals for life: the various forms of nitric oxide*. Amsterdam: Elsevier.- 2007. - P. 19-73.
196. Velagapudi, P.Atrial fibrillation and acid reflux disease /P.Velagapudi, M.K. Turagam, M.A. Leal et al. // *Clin. Cardiol*. -2012. -Vol. 35.- № 3. -P.180-186.
197. Vidal, C. de M.P. Direct restorative treatment of dental erosion caused by gastroesophageal reflux disease associated with bruxism: a case report / C.Vidal, A.Catelan, A.L.F. Briso et al.// *Clin. Cardiol*. -2012. -Vol. 32. -№ 7. -P. 110–114.
198. Wilder-Smith, C.H. Quantification of dental erosions in patients with GERD using optical coherence tomography before and after double-blind, randomized treatment with esomeprazole or placebo /C.H.Wilder-Smith, P.Wilder-Smith, H. Kawakami-Wong et al.//*Am.J.Gastroenterol*.-2009.-Vol.104.- № 11.-P.2788–2795.
199. Wong, H.R. Expression of inducible nitric oxide synthase in cultured rat pulmonary artery smooth muscle cells is inhibited by the heat shock response / H.R.Wong, D.Y.W.Yeh, N.H. Feng et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mo-ec*.

Physiol. -1995.- Vol. 269. - P.843-848.

200. Wong, R.K. ENT manifestations of gastroesophageal reflux / R.K.Wong, D.G.Hanson, P.J. Waring et al. // Am. J. Gastroenterol. -2000.- Vol. 95.- № 8.- P. 15–22.

201. Wong, W.-M. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD / W.-M. Wong, R. Fass // Journal of gastroenterology and hepatology.- 2004.- Vol.19.- P.33-43.

202. Worrell, S.G. Role of LES Augmentation for Early Progressive Disease in GERD and Fundoplication for End-Stage Disease in GERD / S.G. Worrell, T.R. DeMeester // Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease, ed. by Vaezi M.F., Springer International Publishing.-2016.- P.162.

203. Wunderlich, A.W. Temporal correlation between chronic cough and gastroesophageal reflux disease / A.W. Wunderlich, J.A. Murray // Dig. Dis. Sci.- 2003.- Vol. 48.-№ 6.- P. 1050–1056.

204. Yandrapu, H. A distinct salivary secretory response mediated by the esophago-salivary reflex in patients with Barrett's esophagus: its potential pathogenetic implications / H.Yandrapu, M. Marcinkiewicz, C. Poplawski et al. // Adv. Med. Sci. -2014.- Vol. 59.- № 2.- P. 281–287.

205. Yandrapu, H. Role of saliva in esophageal defense: implications in patients with nonerosive reflux disease / H.Yandrapu, M. Marcinkiewicz, C. Poplawski et al. // Am. J. Med. Sci. -2015. -Vol. 349. -№ 5.- P. 385–391.

206. Yang, Y.S-Nitrosated proteins: formation, metabo-ism and function / Y.Yang, J. Loscalzo // Radicals for life: the various forms of nitric oxide. - 2007. - P. 201-221.

207. Yaron, N. The role of mucin in GERD and its complication / N. Yaron, F. Ronnie //Eur. J.Gastroenterol. Hepatol. - 2011.-9(1).-P.55-59.

208. Yoshikawa, H. Oral symptoms including dental erosion in gastroesophageal reflux disease are associated with decreased salivary flow volume and swallowing function / H. Yoshikawa, K. Furuta, M. Ueno et al. // Journal of gastroenterology. - 2012. -Vol. 47. -№4. -P. 412-420.

209. Yu, C.M. Plasma nitric oxide level in heart failure secondary to left ventricular diastolic dysfunction/ C.M. Yu, P.C. Fung, K.W. Lai et al.// *Am. J. Cardiol.* - 2001.- № 88. -P. 867–870.
210. Yuuki, K. Establishment of simultaneous measurement method of 8 salivary components using urinary test paper and clinical evaluation of oral environment/ K. Yuuki, H. Tsukasaki, T. Kawawa et al. // *Nihon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi.* - 2008. -52(3).-P.340-349.
211. Zerbib, F. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy / F. Zerbib, S. Roman, A. Ropert et al. // *Am. J. Gastroenterol.* -2006.- Vol. 101.- № 9.-P. 1956–63.
212. Zerbib, F. Normal values and day to day variability of 24-H ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects/ F.Zerbib, S. Bruley des Varannes, S. Roman et al.// *Aliment. Pharmacol. Ther.* -2005.- Vol.22. P.1011-1021.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение № 1.

АНКЕТА

Ф.И.О. _____

Возраст _____

Дата рождения _____

Адрес _____

Телефон _____

Профессия _____

Дата обследования _____

Диагноз _____

Время обследования _____

Жалобы пациента

сухость губ _____

появление чешуек на губах _____

наличие трещины на губе _____

жжение _____

горечь во рту _____

чувство кислого _____

неприятные ощущения _____

боль _____

высыпания на слизистой оболочке рта _____

обильный налет на языке _____

сухость _____

обильное выделение
слюны _____боль в десне: при чистке зубов, приеме жесткой пищи, ноющая, тупая, усиливающаяся при жевании, физическом утомлении, эмоциональном напряжении, иррадиация боли

зуд, жжение в десне _____

кровоточивость десен _____

неприятный запах из полости рта _____

неправильное положение зубов _____

косметический дефект _____

наличие разрушенных, пломбированных, удаленных зубов, смещение зубов, подвижность зубов,

убыль десны _____

наличие зубного камня _____

наличие налета на зубах _____

повышенная чувствительность зубов к раздражителям _____

застревание пищи между зубами _____

стираемость зубов _____

щелканье в суставах _____

нарушение дикции _____

Перенесенные заболевания (в том числе простудные)

Сопутствующие заболевания

Утомляемость, слабость, головные боли, повышение температуры тела, изменения массы тела, депрессия, вялость, раздражительность

Прием препаратов (глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, дифенин, нифедипин, дилтиазем, контрацептивы, содержащие прогестерон, влияющие на состояние пародонта, слизистой оболочки полости рта, а также антигистаминные препараты, антидепрессанты, гипотензивные средства – резерпин, метилдофа, вызывающие сухость во рту).

Вредные привычки:

курение _____

алкоголь _____

жевание жевательной резинки _____

напитки _____

режим питания _____

режим дня _____

гигиенические навыки _____

используемые щетки, пасты _____

масса тела _____

рост _____

Развитие настоящего заболевания

Изжога _____

Рвота _____

Тошнота _____

Отрыжка воздухом _____

Боли в эпигастрии и около пупка _____

Плохой аппетит _____

Внешний осмотр:

антропометрические данные лица (тип лица, симметричность, высота нижней трети, выступание подбородка) _____

выраженность подбородочной и носогубных складок _____

состояние красной каймы губ, форма и толщина губ, углов рта (наличие мацерации, чешуек, корочек, сухость, трещины), смыкание губ, величина ротовой щели

тонус жевательных мышц (бруксизм), т.е. отсутствие межокклюзионного промежутка в состоянии физиологического покоя _____

состояние кожных покровов (гиперемия, бледность, синюшность, сосудистый рисунок, гнойничковые высыпания, угревые высыпания, пигментация) _____

состояние лимфатических узлов

Осмотр полости рта.

Преддверие полости рта

Верхняя челюсть (мелкое, среднее, глубокое) _____ см

Нижняя челюсть (мелкое, среднее, глубокое) _____ см

Форма (широкая, короткая) и прикрепление (аномалийное) уздечек верхней губы

нижней губы, боковых тяжей

Исследование зубов:

форма _____

величина (макро- или микроденция) _____

положение зубов (вестибулярное, оральное, мезио-дистальное смещение, супра- или инфраокклюзия, поворот вокруг оси, скученность) _____

число (гипо- или гиперденция) _____

цвет

выраженность бугров у симметричных групп зубов

состояние зубов (кариес, флюороз, гипоплазия (местная или системная), пломбы, патологическое истирание (вертикальное, горизонтальное, смешанное), эрозия эмали.

Зондирование, перкуссия, качество пломб, протезов:

8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8

Состояние зубных рядов:

целостность зубных рядов

функционирующие, нефункционирующие, частично функционирующие группы зубов

наличие диастемы, трем _____

наличие контактных пунктов между зубами _____

наличие феномена Попова-Годона, вертикального зубоальвеолярного смещения (по В.А. Пономаревой) _____

прикус _____

Исследование пародонтального статуса:

цвет десны (бледно-розовый, гиперемированный, цианотичный, бледный)

распространенность воспалительного процесса (локализованное, генерализованное)

рецессия десны (с оральной и вестибулярной сторон) _____

плотность десны (пальпаторно – разрыхленная, уплотненная) _____

наличие экссудата в патологических карманах _____

патологические карманы (I – ложные, II - истинные: 1.надальвеолярные, 2.внутриальвеолярные (костные): а-трехстенные, б-двустенные, в-одностенные, г-в форме замочной скважины)

8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8

поражение на участках фуркации корней _____

подвижность зубов:

8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8

степень кровоточивости десен _____

индекс гигиены _____

Индекс Russel _____

Индекс РМА _____

Осмотр слизистой оболочки губ, щек, неба (сухость, гиперемия, наличие афт, гиперкератоза, пастозности, отечности, отпечатков зубов, травма щек и губ в результате прикусывания)

Осмотр дна полости рта:

уздечка языка (длинная, узкая, короткая, широкая) _____

состояние слюнных выводных протоков _____

состояние вен языка _____

Осмотр языка:

величина (микроглоссия, макроглоссия) _____

подвижность (ограниченная, чрезмерная) _____

цвет (гиперемированный, цианотичный, бледный и т.д.) _____

состояние сосочков (атрофия, гипертрофия) _____

наличие участков повышенной десквамации _____

наличие отпечатков зубов _____

налет _____

атипичная артикуляция _____

Осмотр твердого и мягкого неба:

целостность _____

форма (плоское, куполообразное)

рельеф слизистой оболочки твердого неба _____

цвет _____

Осмотр слизистой щек:

целостность _____

пастозность _____

отечности _____

отпечатки зубов _____

влажность _____

сухость _____

гиперемия _____

наличие афт _____

явления гиперкератоза _____

наличие папул _____

травма щек и губ в результате прикусывания _____

Состояние височно-нижнечелюстного сустава:

шумы _____

при пальпации _____

ограниченное открывание рта, чрезмерное открывание рта _____

симметричность движений в суставах _____

Количественные и качественные параметры слюны.

рН смешанной слюны _____

сиалометрия смешанной слюны _____

буферная емкость смешанной слюны _____

микробиологическое исследование мазка с корня
языка _____

содержание нитритов в слюне из околоушной слюнной
железы _____

содержание нитритов в сыворотке
крови _____

содержание общего, прямого и непрямого билирубина в
слюне _____

Диагностический алгоритм врача-стоматолога.*I посещение:*

1. Сбор анамнеза.

На стоматологическом приеме необходимо уделить внимание жалобам, часто сопровождающим ГЭРБ:

на наличие отрыжки (чаще у пациентов с преобладанием КХР и СКХР);

на тошноту и однократную рвоту (чаще у пациентов с преобладанием СЦХР);

на чувство кислого во рту (чаще у пациентов с преобладанием СЦХР, КХР);

на наличие обильного налета на языке и чувства сухости во рту (чаще у пациентов с преобладанием СКХР);

а также в комплексе:

на неприятный запах изо рта, обильный налет на языке, сухость во рту, повышенную чувствительность зубов и неприятные ощущения во рту (чаще у пациентов с преобладанием СЦХР).

2. Осмотр ротовой полости, составление плана и осуществление санации полости рта.

II посещение (после проведения санации полости рта).

Проведение дополнительных методов исследования с целью выявления ГЭРБ.

Прием пациента осуществляется рано утром (08:00) натощак (последний прием пищи накануне в 18:30, пациент в течение суток должен соблюдать строгую диету, состоящую из каш и кисломолочных продуктов и исключить из рациона овощи, фрукты, мясо, кофе, чай, алкоголь, копчености, рыбу).

Пациент должен воздержаться от курения за 2 часа до исследования.

1. Осуществляется проведение:

- сиалометрии,
- рН-метрии смешанной слюны,
- измерение буферной емкости смешанной слюны по соляной кислоте;
- взятие мазка с корня языка на микробиологическое исследование.

2. Для дифференциальной диагностики ПХР у пациентов с подозрением на наличие ГЭРБ рекомендуется провести лабораторные методы исследования.

Для этого необходимо произвести:

- забор ротовой жидкости для определения уровня общего и прямого билирубина;
- сбор СПОСЖ для определения уровня метаболитов NO (с 08:58 до 09:08 часов, поместив специальный хлопковый тампон из центрифужной пробирки Salivette фирмы Sarstedt, пропитанный лимонной кислотой, в области устья правого Стенонова протока и попросив пациента тщательно рассосать данный тампон);
- направление пациента в лабораторию с целью взятия капиллярной крови из пальца для определения уровня нитратов/нитритов в сыворотке крови.

III посещение.

При выявленных изменениях по результатам проведенных методов обследования на стоматологическом приеме для дифференциальной диагностики ПХР следует направить пациента на консультацию к врачу-гастроэнтерологу подтверждения диагноза и последующего адекватного лечения.

При подтверждении диагноза ГЭРБ с учетом ПХР назначить пациенту адекватное лечение и дать необходимые рекомендации (приложение №3).

Дифференцированный подход к лечению пациентов с ГЭРБ на стоматологическом приеме.

Жалобы, симптомы / Группы пациентов	С преобладанием КХР	С преобладанием СКХР	С преобладанием СЦХР
Обильный налет на языке	+	+	+
Сухость во рту	+	+	+
Гиперсаливация	+		
Гиперестезия	+		+
Кислый /горький привкус во рту	+		+
Гиперкератоз СОР			+
Отечность СОР	+	+	+
Трещины губ	+		
Сухость губ, чешуйки на губах			+
Эрозии твердых тканей зубов	+	+	
Повышенная стираемость твердых тканей зубов		+	+
Симптомы, характерные для заболеваний пародонта	+	+	+
Превышение нормы показателей КОЕ грибов Candida в полости рта	+	+	+
Превышение нормы показателей КОЕ у Staphylococcus aureus в полости рта			+



Патент на изобретение № 2659955. Способ диагностики высоких гастроэзофагеальных рефлюксов.



Патент на изобретение № 2671962. Способ диагностики вида рефлюкса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

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