

На правах рукописи

Осипова Юлия Львовна

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА
ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ
БОЛЕЗНИ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ**

14.01.14 – стоматология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Саратов – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант

доктор медицинских наук, профессор Булкина Наталия Вячеславовна

Официальные оппоненты:

Копецкий Игорь Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор; ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. В.И. Пирогова» Минздрава России; кафедра терапевтической стоматологии; заведующий кафедрой;

Гильмияров Эдуард Максимович, доктор медицинских наук, профессор; ГБОУ ВПО «Самарский медицинский университет» Минздрава России; кафедра терапевтической стоматологии; заведующий кафедрой;

Михальченко Валерий Федорович, доктор медицинских наук, профессор; ГБОУ ВПО «Волгоградский медицинский университет» Минздрава России; кафедра терапевтической стоматологии; профессор кафедры.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» октября 2015 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.04 при ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России и на сайте организации www.sgmru.ru. Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Музурова Л.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Одной из ключевых проблем современной стоматологии является оказание комплексной специализированной помощи пациентам с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП) [Арутюнов С.Д., 2009; Грудянов А.И., 2010; Абаев З.М., 2012; Гажва С.И., 2012; Тарасова Ю.Г., 2013; Иванова Е.И., 2014; Eke P.I. et al., 2012]. Сложность и многофакторность механизмов развития данной патологии с преобладанием инфекционной агрессии тканей пародонта, модуляция сопротивляемости организма системными факторами создают трудности для диагностики и терапии пациентов с ВЗП [Зорина О.А., 2012; Лабис В.В., 2013; Теблоева Л.М., 2014; Цепов Л.М. и соавт., 2014].

Известна высокая частота поражения тканей пародонтального комплекса при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в частности при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [Орехова Л.Ю., 2004; Булкина Н.В., 2005; Маев И.В., Базилян Э.А. и соавт., 2007; 2008; Мухина Е.В., 2009; Лукина Г.И., 2010; Хитров В.Ю., 2010; Гажва С.И., 2013; Voeckstaens G.E., 2009; Rok S.C., 2009; Moon W., 2011].

Развитие современной медицины идет по пути узкой специализации отраслей, что разобщило терапевтов и стоматологов в вопросах диагностики и лечения коморбидных состояний. Изучение общих патогенетических механизмов позволит улучшить качество диагностики, лечения и профилактики сочетанных заболеваний [Борисенко Г.Г., 2009; Лукина Г.И., 2010; 2011; Суворов К.В., 2013].

Механизмы развития воспалительных заболеваний пародонта на фоне ГЭРБ связаны с нарушением динамического равновесия между факторами агрессии и защиты в первую очередь за счет нарушений нейрогуморальной регуляции желудочно-кишечного тракта [Булкина Н.В., 2005; Осадчук М.А. и соавт., 2008; Базилян Э.А., 2010; Лукина Г.И., 2011].

В настоящее время исследования, выполняемые в данном направлении, носят дискуссионный характер, что не позволяет сопоставить последовательности развития ГЭРБ (от катаральных до эрозивно-язвенных проявлений) и ВЗП (от легких до тяжелых воспалительно-деструктивных поражений).

По современным представлениям, формирование ГЭРБ связано с действием многих факторов, которые определяют слабость нижнего пищеводного сфинктера. Ведущими из них являются биологически активные вещества, включая нейrogормоны и регуляторы клеточной пролиферации [Липатова Т.Е., 2006; Осадчук М.А. и соавт., 2008; Яглов В.В., 2012]. Изучение нарушений диффузной эндокринной системы и клеточного обновления эпителия десны у больных воспалительными заболеваниями

пародонта в сочетании с ГЭРБ позволит получить знания фундаментального характера о ведущих механизмах патогенеза данных сочетанных заболеваний.

Актуальным для практической медицины представляется разработка критериев оценки степени тяжести воспалительных заболеваний пародонта, при различных клинических формах ГЭРБ, а также критериев оценки прогноза течения данных заболеваний.

Анализ имеющихся сегодня данных позволяет констатировать отсутствие обоснованного и систематизированного подхода к вопросу выбора терапевтической тактики лечения данной синтропии, который, безусловно, необходимо решать с учетом воздействия на универсальные механизмы развития как заболеваний пародонта, так и ГЭРБ, при непосредственном участии и взаимодействии стоматолога и гастроэнтеролога.

Учитывая недостаточную изученность проблемы и противоречивость имеющихся сведений, актуальным становится комплексное исследование, включающее анализ и обобщение данных клинических, лабораторно-инструментальных и иммуногистохимических характеристик тканей пародонтального комплекса и пищевода для разработки алгоритма обследования и лечения воспалительных заболеваний пародонта на фоне ГЭРБ.

Цель исследования

Разработать диагностические и прогностические критерии развития и течения воспалительных заболеваний пародонта у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на основе изучения компонентов диффузной эндокринной системы и процессов клеточного обновления для оптимизации тактики ведения больных с сочетанной патологией.

Задачи исследования:

1. Определить тяжесть течения воспалительных заболеваний пародонта на фоне неэрозивной, эрозивной и рефрактерной ГЭРБ и пищевода Барретта.
2. Изучить роль *Helicobacter pylori* в полости рта и слизистой желудка у больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне неэрозивной, эрозивной и рефрактерной ГЭРБ и пищевода Барретта.
3. Изучить роль нейроэндокринных клеток слизистой полости рта и пищевода, продуцирующих мелатонин, эндотелин-1 и NO-синтазу у больных ВЗП на фоне неэрозивной, эрозивной и рефрактерной ГЭРБ и пищевода Барретта.
4. Определить роль маркеров клеточного обновления слизистой полости рта и пищевода (IKi-67, IBcl-2, Iapot) у больных ВЗП на фоне неэрозивной, эрозивной и рефрактерной ГЭРБ и пищевода Барретта.
5. На основании клинико-рентгенологических, эндоскопических методов и анализа количественной плотности эпителиоцитов десны,

продуцирующих мелатонин, эндотелин-1, синтазу оксида азота и маркеров клеточного обновления (Ki-67, Vcl-2, Iapot), определить прогностические критерии степени тяжести воспалительных заболеваний пародонта у больных с различными клиническими формами ГЭРБ.

6. На основании клинико-лабораторных, морфо-функциональных и иммуногистохимических методов исследования предложить алгоритм обследования и лечения воспалительных заболеваний пародонта на фоне ГЭРБ.

7. Оценить эффективность комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита средней и тяжелой степеней тяжести у больных неэрозивной и эрозивной формами ГЭРБ.

8. Разработать математическую модель прогнозирования и течения хронического генерализованного пародонтита средней и тяжелой степеней тяжести на фоне ГЭРБ.

Научная новизна

Впервые изучена роль основных показателей диффузной эндокринной системы слизистой оболочки десны и пищевода в формировании сочетанной патологии воспалительных заболеваний пародонта при неэрозивной, эрозивной и рефрактерной ГЭРБ и пищеводе Барретта. Впервые изучена особенность контаминации *H. pylori* в полости рта и желудке у больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне неэрозивной, эрозивной и рефрактерной ГЭРБ и пищевода Барретта.

Впервые в стоматологии определена роль индикаторов клеточной пролиферации Ki-67, Vcl-2 и индекса апоптоза в формировании и прогрессировании воспалительно-деструктивных процессов в пародонте у пациентов с неэрозивной, эрозивной и рефрактерной ГЭРБ и пищеводом Барретта. На основе иммуногистохимического анализа эпителиоцитов десны и пищевода проведен сравнительный анализ количественных показателей маркеров диффузной эндокринной системы и клеточного обновления у больных с различной степенью тяжести воспалительных заболеваний пародонта на фоне различных форм ГЭРБ, больных ВЗП, неотягощенной общесоматической патологией, и у здоровых добровольцев.

Определена роль отягощающего влияния различных форм ГЭРБ на течение и прогрессирование воспалительных заболеваний пародонта. Изучена динамика данных показателей после окончания комплексной терапии пародонтита и ГЭРБ.

На основе проведенных исследований разработан алгоритм диагностики и лечения больных ВЗП на фоне ГЭРБ, основанный на клинико-рентгенологических, эндоскопических, функциональных и иммуноморфологических критериях клеточной пролиферации и диффузной нейроэндокринной системы полости рта и пищевода.

Практическая значимость

Для практического использования предложены новые прогностические критерии оценки степени тяжести хронического гингивита и пародонтита при различных формах ГЭРБ и ПБ, основанные на изучении эпителиоцитов десны и пищевода иммунопозитивных к эндотелину-1, мелатонину, NO-синтазе, маркерам клеточной пролиферации – IКi-67, IВc1- 2, Iapот. Определены показатели риска прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта у больных на фоне НГЭРБ, ЭГЭРБ, РГЭРБ и ПБ, основанные на изучении нейроэндокринных клеток, показателей клеточной пролиферации и апоптоза эпителиоцитов десны и пищевода.

Полученные данные явились основой для оптимизации тактики ведения больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне патологии пищевода. Доказаны необходимость и целесообразность проведения комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита средней и тяжелой степеней тяжести, антикислотной и эрадикационной терапии ГЭРБ. Предложенная тактика ведения пациентов с сочетанной патологией пародонта на фоне НГЭРБ и ЭГЭРБ позволяет сократить сроки лечения пародонтита и эзофагита, обеспечивает длительную ремиссию по сравнению с традиционной терапией.

Предложенный алгоритм комплексного обследования и лечения воспалительных заболеваний пародонта на фоне ГЭРБ повышает эффективность терапии сочетанной патологии.

Положения, выносимые на защиту

1. Хронический катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит легкой степени достоверно чаще сочетаются с неэрозивной формой ГЭРБ и сопровождаются повышением количества клеток, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, NO-синтазе на фоне нормальных показателей клеточного обновления и индекса апоптоза десны и пищевода.

2. Пародонтит средней и тяжелой степеней тяжести достоверно чаще сочетается с эрозивной и рефрактерной ГЭРБ и пищеводом Барретта. У данного контингента больных имеет место высокий уровень бактериальной агрессии в полости рта, индикатором которого выступает *H. pylori*, определяющийся у 73,2% – 82,5% больных с ГЭРБ по сравнению с группой ВЗП на фоне хронического гастрита (59,9%).

3. Пародонтит средней и тяжелой степеней тяжести на фоне эрозивной и рефрактерной ГЭРБ сопровождается гиперплазией клеток, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1 и гипоплазией мелатонинпродуцирующих клеток, угнетением факторов пролиферации IКi-67, IВc1- 2, нарастанием активности процессов апоптоза как в эпителии полости рта, так и в пищеводе.

4. Пародонтит средней и тяжелой степеней тяжести на фоне ПБ характеризуется гипоплазией мелатонинпродуцирующих клеток десны,

угнетением процессов апоптоза, увеличением маркеров пролиферации Ki-67, проапоптозного фактора Bcl-2 в эпителии десны и пищевода, на фоне гиперплазии клеток пищевода, пролиферирующих NO-синтазу и эндотелин-1.

5. Проведение комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней и тяжелой степеней тяжести и ГЭРБ патогенетически обосновано, так как приводит к нормализации морфологических показателей в десне и пищеводе у больных с НГЭРБ и их улучшению у пациентов с ЭГЭРБ, что позволяет добиться длительной ремиссии пародонтита и ГЭРБ.

Внедрение результатов исследования в практику

Отдельные фрагменты работы включены в темы лекций и практических занятий при обучении студентов стоматологического факультета и слушателей ФПК на кафедре стоматологии терапевтической ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Результаты исследований представлены в учебно-методических рекомендациях и учебных пособиях для врачей-стоматологов, интернов и ординаторов: «Воспалительные заболевания пародонта: новые аспекты комплексного лечения (Саратов, 2007); «Обоснование новых подходов к консервативному лечению воспалительных заболеваний пародонта» (Саратов, 2008); «Актуальные вопросы комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта» (Саратов, 2011), а также в монографиях «Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний пародонта» (Саратов, 2012); «Воспалительные заболевания пародонта у пациентов гастроэнтерологического профиля» (Саратов, 2012), предназначенных для врачей-стоматологов. По материалам диссертации изданы методические рекомендации для врачей-стоматологов и гастроэнтерологов «Тактика ведения больных пародонтологического профиля» (Саратов 2015), утвержденные Министерством здравоохранения Саратовской области.

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебно-диагностическую практику отделения терапевтической стоматологии консультативной поликлиники СГМУ им В.И. Разумовского; МУЗ «Городская стоматологическая поликлиника», г. Энгельс; МАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 2»; МУЗ «Стоматологическая поликлиника № 1»; ГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 2» Астраханской области; МУЗ «Городская стоматологическая поликлиника», г. Волгоград.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены на региональной научно-практической конференции, посвященной 75-летию проф. В.Ю. Меликевича (Волгоград, 2007), международной научно-практической конференции «Медицинские, социальные и экономические проблемы сохранения здоровья населения» (Турция, 2009), VI Всероссийском съезде

анатомов, гистологов и эмбриологов (Саратов, 2009), Всероссийской научно-практической конференции «Социальные проблемы медицины и экологии» (Саратов, 2009), на Всероссийской научно-практической конференции «Стоматология – наука и практика» (Волгоград, 2011), Всероссийском симпозиуме «Гигиенист стоматологический – 10 лет в России» (Саратов, 2011), Международной Слобожанской стоматологической конференции (Украина, 2012), совместном заседании кафедр терапевтической, ортопедической и хирургической стоматологии СГМУ (Саратов, 2013), XI Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в стоматологии» (Саратов, 2013), II Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты развития научной мысли» (Москва, 2014).

Связь проблемы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского. Номер государственной регистрации темы НИОКР 01201267994.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 45 работ, в том числе 13 – в журналах из перечня изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов докторских диссертаций; две монографии, одно учебно-методическое пособие, три методических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 261 странице машинописного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов, восьми глав результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 198 отечественных и 182 иностранных источника. Работа иллюстрирована 69 таблицами и 47 рисунками, в том числе 39 фотографиями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, проведенные в период с 2007 по 2013 год. Исследования получили одобрение этического комитета ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, проводились по формализованным протоколам в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВОЗ после получения добровольного согласия пациента.

На первом этапе работы осмотрены 1107 человек с различными формами ВЗП, ГЭРБ и хроническим гастритом (ХГ).

На втором этапе в проспективное исследование включены 270 человек, которые были разделены на шесть групп, сопоставимых по основным клинико-лабораторным показателям. Основную группу пациентов составили 60 больных ВЗП на фоне НГЭРБ; 40 больных ВЗП на фоне ЭГЭРБ; 40 больных с ВЗП на фоне РГЭРБ; 40 больных ВЗП на фоне ПБ. Группу сравнения составили 40 пациентов с ВЗП без соматической патологии, 60 больных с ВЗП на фоне ХГ. В контрольную группу вошли 20 добровольцев (10 женщин и 10 мужчин), при комплексном обследовании которых патологии заболеваний пародонта, слизистой оболочки полости рта и внутренних органов не выявлено. Средний возраст обследованных с заболеваниями пародонта, пищевода и желудка составил $40,7 \pm 1,9$ года. Среди них: 138 человек – лица мужского пола (средний возраст $39,7 \pm 2,7$), и 112 женского пола (средний возраст $42,0 \pm 2,8$).

Критерии включения: лица обоих полов в возрасте от 18 – 65 лет с ВЗП или интактным пародонтом, страдающие ГЭРБ, ХГ и без патологии пищевода и желудка.

Критерии исключения: наличие в полости рта зубочелюстных аномалий, деформаций, ортодонтических аппаратов, инфекционных заболеваний (туберкулез, ВИЧ-инфекция, стоматит Венсана); опухоли любой локализации; заболевания сердечно-сосудистой системы; инфаркт миокарда; наличие кардиостимулятора; сахарный диабет; осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; аллергологические реакции в отношении препаратов схем лечения.

Диагностику заболеваний пародонта осуществляли в соответствии с терминологией и классификацией болезней пародонта, принятой на XVI Пленуме Всероссийского общества стоматологов (1983). Проводили комплексное клинико-инструментальное обследование пациентов с определением индексных показателей: ОНI-s (Green J.C., Vermillion J.R., 1964), Muhlemann, в модификации (Cowell R. et al., 1975), Flesar T. J. (1980), РМА (Parma, 1960), PI (Russel A.L., 1956) и рентгенологическую диагностику зубочелюстной системы.

Обследование, составление плана лечения больных ГЭРБ и хроническим гастритом проводили при консультировании заслуженного деятеля науки РФ, д-ра мед. наук, профессора, заведующего кафедрой ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова РФ – М.А. Осадчука.

Диагностика ГЭРБ базировалась на классификационных критериях Европейской группы по изучению данной патологии в Генвиле (Бельгия, 1997) и дополненной на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001). При детализации эрозивных изменений пищевода использовали Лос-Анджелесскую классификацию (1994). Обследование и лечение пациентов проводили в соответствии со стандартом оказания специализированной медицинской помощи больным гастроэзофагеальным

рефлюксом. Верификацию хронического гастрита проводили по классификационным критериям «Сидней, 1990», «Хьюстон, 1996». Степень активности воспалительных изменений слизистой оболочки желудка определяли по классификационным критериям, предложенным M. Stolte (1989). Определение характера инфильтративных изменений в слизистой оболочке желудка проводили по рекомендациям Л.И. Аруина и соавт. (1998). Для оценки атрофических изменений использовалась Сиднейская система (1994). Пациенты обследованы в динамике: до лечения и после проведения антикислотной или эрадикационной терапии (при катаральном эзофагите – через 1 месяц, при эрозивном эзофагите – через 2 месяца).

Всем пациентам выполняли **внутрижелудочную рН-метрию**, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) аппаратом фирмы «Olympus» с прицельной биопсией слизистой оболочки из нижней трети пищевода, антрального и фундального отделов желудка.

Для диагностики ПБ и после заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки пищевода выполняли хромоэндоскопию с 0,5% – ным водным раствором метиленового синего с последующей биопсией участков с повышенной абсорбцией красителя [Маев И.В., 2006; Старостин Б.Д., 2007; Guillem P.G., 2005]. При эндоскопии ПБ выделяли длинный и короткий сегменты пищевода Барретта и использовали Пражскую систему градации C&M (12-й Европейская гастроэнтерологическая неделя; 2004). Площадь метаплазии оценивали по двум критериям: С (circumference) – длина циркулярного сегмента метаплазии и М (maximal length) – длина максимального участка метаплазии относительно пищеводно-желудочного перехода. Мелкие островки метаплазии, расположенные проксимальнее общего сегмента, отдельно от него и не связанные с ним, не учитывали.

Морфологическое исследование желудка проводили с использованием шкалы Dixon M. et al., (1996), мазки-отпечатки биоптатов слизистой пищевода и желудка окрашивали по Романовскому – Гимзе, и проводили уреазный тест. Для изучения H. pylori в слизистой оболочке антрального отдела желудка исследовали мазки-отпечатки с поверхности биоптатов, окрашенных по Романовскому – Гимзе. Верификацию H. pylori в биоптатах слизистой оболочки желудка дополняли исследованием активности уреазы.

Гистобактериоскопию дополняли полимеразно-цепной реакцией из зубного налета первых моляров и содержимого пародонтальных карманов. Для индикации H. pylori использовали ПЦР – тест – системы «Ампли Сенс-Helicobacter pylori-520» (ЦНИИЭ МЗ РФ, Москва). Праймеры данной тест-системы видоспецифичны – детектируют фрагмент гена 16S рНК.

Показатели диффузной нейроэндокринной системы и клеточного обновления эпителиоцитов пародонта, пищевода и желудка проводили с помощью иммуногистохимических исследований. Использовали моноклональные мышинные антитела к NO-синтазе (ICN, Costa Mesa, USA, титр 1:2000); к эндотелину-1 (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200); белку Ki-67

и Vcl-2 (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200). Против мелатонина использовали поликлональную кроличью антисыворотку (CID Research Inc. титр 1:250).

Индекс Ki-67 иммунопозитивных клеток определяли по формуле $Ki-67 (\%) = \text{число положительно окрашенных ядер клеток от общего количества подсчитанных клеток} \times 100\%$. Оценку индекса экспрессии Vcl-2 на срезе определяли по факту окраски иммунопозитивных клеток маркером на Vcl-2 среди общего числа клеток $\times 100\%$. Гибель клеток в форме апоптоза определяли по Iapt по формуле: $Iapt (\%) = N (\text{число апоптозных ядер, окрашенных методом импрегнации}) / N (\text{общее число ядер}) \times 100$. Количество экспрессирующих клеток подсчитывали в 30 полях зрения и при указанном увеличении цифровые данные пересчитывали на 1 мм^2 с помощью пакета прикладных морфометрических программ «Видеотест-Морфология 4.0» [Эллиниди В.Н., Анিকেева Н.А., 2002].

Лечение хронического генерализованного пародонтита проводили по стандартной схеме в соответствии со степенью тяжести заболевания.

Все пациенты с пародонтитом средней и тяжелой степеней тяжести получали общее лечение антибиотиками группы пенициллинов и макролидов в составе эрадикационной терапии. Принимая во внимание, что спектр антимикробного действия кларитромицина и амоксициллина оказывает выраженный бактерицидный эффект на пародонтопатогены, считаем целесообразным применение однотипной антибиотикотерапии для лечения пародонтита, гастрита и ГЭРБ.

В схему лечения ГЭРБ включали ингибиторы протонной помпы (омепразол, 40 мг в сутки, больным НГЭРБ – в течение 4 недель, больным ЭГЭРБ – в течение 8 недель); прокинетики (домперидон, 30 мг в сутки, 4 недели). При наличии ночных кислотных прорывов дополнительно назначали блокаторы H₂-рецепторов гистамина (фамотидин, 20 – 40 мг на ночь, курс – 28 дней). Эрадикационную терапию проводили при обнаружении *H. pylori* в желудке. В составе эрадикационной терапии назначали два антибактериальных препарата: кларитромицин по 500 мг, два раза в сутки и амоксициллин по 1,0 г два раза в сутки в течение 7 – 14 дней. Оценку эрадикации проводили через 1 месяц, а заживление эрозий через 2 месяца.

Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета прикладных программ «Statistica version 8.0». Проверка количественных числовых показателей на соответствие нормальному распределению проводилась с применением критерия Шапиро-Франка. Для проверки гипотез о различии средних значений нормально распределенных характеристик были применены критерии Стьюдента и Фишера, для выявления различий в значениях прочих характеристик использовались ранговые критерии Манна-Уитни, Уилкоксона и Джонкхиера. Уровень значимости проверки гипотез не превосходил 5%. Количественные числовые данные представлены в виде среднего значения «плюс-минус» предельная

ошибка с уровнем доверия 95%, прочие данные представлены в порядковой шкале (ранжированы).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ходе проведенного исследования установлено, что воспалительные заболевания пародонта встречались у всех (100%) обследованных пациентов с ГЭРБ. У 85,1% больных выявлены воспалительные заболевания пародонта различной степени тяжести на фоне ГЭРБ и ХГ. При этом анализ полученных данных показал, что глубина поражения тканей пародонта зависит от формы поражения пищевода. Так, при НГЭРБ и ХГ чаще встречались гингивит и пародонтит легкой степени тяжести, на фоне ЭГЭРБ и пищевода Барретта чаще регистрировался пародонтит средней и тяжелой степеней тяжести (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости заболеваний пародонта у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Заболевания органов пищеварения	Группа обследованных (абс., %)			
	больные ХГ (n=70)	больные ХГП-л (n=70)	больные ХГП-ср (n=54)	больные ХГП-т (n=56)
НГЭРБ	20 (28,70%)	20 (28,70%)	10 (18,52%)	10 (17,78%)
ЭГЭРБ	10 (14,20%)	10 (14,20%)	10 (18,52%)	10 (17,78%)
РГЭРБ	10 (14,20%)	10 (14,20%)	10 (18,52%)	10 (17,78%)
ПБ	-	-	4 (7,40%)	6 (11,10%)
ХГ	20 (28,70%)	20 (28,70%)	10 (18,52%)	10 (17,78%)
Патология не выявлена	10 (14,20%)	10 (14,20%)	10 (18,52%)	10 (17,78%)

Воспалительные заболевания пародонта у больных с ЭГЭРБ, РГЭРБ и ПБ протекали тяжелее, чем у больных с НГЭРБ. Анализ анамнеза показал, что тяжесть течения хронического пародонтита коррелирует с длительностью ГЭРБ. Так, при продолжительности ГЭРБ более 10 лет в 63,6% случаев наблюдался пародонтит средней и тяжелой степеней тяжести.

Анализ клинико-рентгенологических результатов обследования позволил констатировать, что кариес зубов выявлен у 100% обследованных больных. Обращает на себя внимание, что у 75% пациентов обнаружен пришеечный кариес моляров, что является типичным «внепищеводным стоматологическим проявлением ГЭРБ» [Milosevic A., 2008; Rok S.C., 2009]. Данный процесс связывают с постоянным подкислением слюны, которое приводит к снижению ее буферных характеристик [Маев И.В., Барер Г.Н., 2005; Quigley E.M., 2007].

Налет на языке встречался у 109 (68%) пациентов, одновременно с которым пациентов беспокоила отечность языка, которая подтверждалась наличием отпечатков зубов на боковых поверхностях языка (43%).

Кандидозный стоматит выявлен у 28 (18%) человек, десквамативный глоссит зарегистрировали у 19 (12%) (рис. 1).

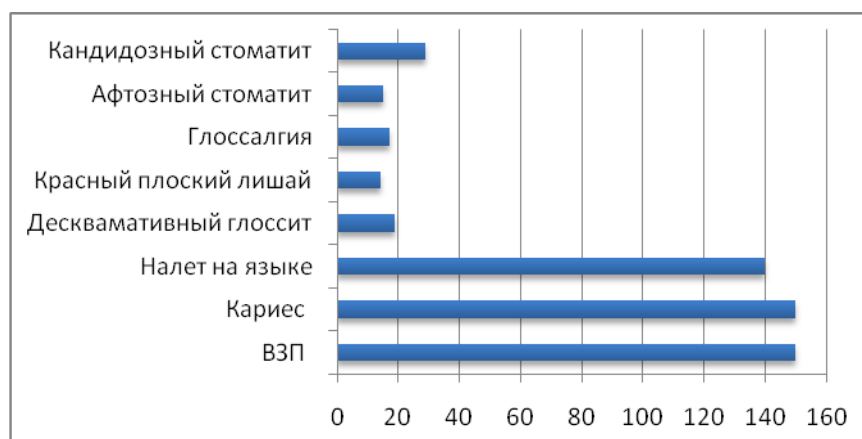


Рис. 1. Стоматологические проявления ГЭРБ у обследованных пациентов

У 50% больных с эрозивным эзофагитом выявлялись повышенная саливация и приступообразный кашель, который сочетался с эзофагослюнным рефлексом. Повышение секреции слюны в ответ на механическое или химическое раздражение пищевода осуществляется с помощью пищеводно-слюнных рефлекторных путей, функция которых у больных рефлюкс-эзофагитом значительно нарушена [Malfertheiner P., 2007; Milosevic A., 2008; Miyamoto M., 2008]. Галитоз диагностирован у 100% обследованных пациентов. Необходимо отметить, что 90% больных связывали наличие неприятного запаха изо рта только с патологией пищевода и желудка, а не с заболеваниями пародонта и полости рта.

В проведенном исследовании установлено, что тяжесть патологического процесса в пародонте нарастает соответственно активности воспалительного процесса в пищеводе и желудке. Отражением данного процесса являются индексные показатели с максимальными значениями у пациентов на фоне ГЭРБ, представленные в табл. 2.

Обращает на себя внимание факт, что при практически равных значениях уровня индивидуальной гигиены интенсивность воспалительных процессов в пародонте у пациентов с ЭГЭРБ имела статистические различия в сравнении с ВЗП на фоне НГЭРБ, РГЭРБ, ПБ и у пациентов с ХГ и без патологии пищевода и желудка, которые достоверно подтверждались значениями индексов РМА, Muhlemann и PI ($p < 0,05$).

Таким образом, по нашим данным, наличие эрозивно-язвенных изменений в пищеводе приводит к увеличению интенсивности воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонтального комплекса.

Таблица 2

Индексные показатели состояния тканей пародонта у пациентов с ВЗП на фоне ГЭРБ, ХГ и ПБ ($M \pm m^2$)

Группы пациентов		Индексная оценка состояния пародонта			
		ОHI-s (ед.)	Muhlemann (ед.)	PMA (%)	PI (ед.)
Пациенты с ВЗП на фоне НГЭРБ, n=60	ХКГ, n=20	2,15±0,31	2,63±0,12*	40,41±2,17*	0,77±0,06
	ХГП-л, n=20	2,33±0,21	2,94±0,32	49,29±1,91*	1,20±0,07
	ХГП-ср, n=10	2,51±0,22	3,11±0,37	54,39±2,00*	3,17±0,39*
	ХГП-т, n=10	3,40±0,23	3,79±0,30*	67,82±2,29*	6,56±0,37*
Пациенты с ВЗП на фоне ЭГЭРБ, n=40	ХКГ, n=10	2,31±0,22	3,14±0,11	50,16±2,64	0,90±0,09
	ХГП-л, n=10	2,94±0,25	3,55±0,30	57,86±2,96	1,35±0,08
	ХГП-ср, n=10	2,94±0,05	3,88±0,45	66,11±1,64	3,74±0,11
	ХГП-т, n=10	3,69±0,24	4,62±0,40	85,42±3,12	7,58±0,19
Пациенты с ВЗП на фоне РГЭРБ, n=40	ХКГ, n=10	2,24±0,34	2,46±0,17*	37,20±3,42*	0,77±0,11
	ХГП-л, n=10	2,32±0,25	2,80±0,16*	49,30±3,53*	1,21±0,06
	ХГП-ср, n=10	2,60±0,05	2,96±0,33*	52,98±5,38*	3,18±0,32*
	ХГП-т, n=10	3,55±0,25	3,78±0,12*	69,23±2,55*	6,65±0,25*
Пациенты с ВЗП на фоне ПБ, n=10	ХГП-ср, n=4	2,86±0,54	2,45±0,13*	59,52±3,51*	3,33±0,42
	ХГП-т, n=6	3,94±0,46	2,72±0,45*	70,96±3,62*	6,33±1,52
Пациенты с ВЗП на фоне ХГ, n=60	ХКГ, n=20	2,10±0,29	1,10±0,24*	22,57±2,58*	0,68±0,08*
	ХГП-л, n=20	2,25±0,19	2,23±0,24*	36,27±2,16*	0,90±0,17*
	ХГП-ср, n=10	2,39±0,38	2,51±0,39*	45,62±4,40*	1,10±0,11*
	ХГП-т, n=10	3,42±0,22	2,82±0,45*	62,08±1,92*	5,50±0,85*
Пациенты с ВЗП без соматич. патологии, n=40	ХКГ, n=10	2,06±0,09	0,67±0,76*	20,32±1,58*	0,48±0,14*
	ХГП-л, n=10	2,12±0,20	1,38±0,26*	28,72±1,95*	0,89±0,37*
	ХГП-ср, n=10	2,36±0,34	1,64±0,28*	33,95±2,35*	1,60±0,13*
	ХГП-т, n=10	3,10±0,29	1,81±0,21*	50,19±3,33*	4,01±0,85*
Здоровые, n=20		0,42±0,12	0	0	0

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой пациентов ВЗП на фоне ЭГЭРБ.

Важно отметить, что у больных ГЭРБ и ПБ обнаружено нарушение состава, количества и качества слюны в результате влияния гастроэзофагеального рефлюкса. У 67,5% больных с эрозивным эзофагитом, т.е. в два раза чаще, чем при неэрозивной форме (36,6%),

определялась гиперхлоргидрия. Результаты исследования рН в дистальном отделе пищевода у больных с рефрактерной ГЭРБ и пищеводом Барретта свидетельствуют о наличии рН > 4,0. Эти данные позволяют заключить, что в патогенезе РГЭРБ важную роль играет не уровень кислотности в пищеводе, а длительность и частота смешанных рефлюксов в течение суток.

Данные, полученные в нашем исследовании, подтверждают существующее предположение о том, что в патогенезе заболеваний пародонта и ГЭРБ *H. pylori* оказывает опосредованное влияние на течение сочетанной патологии. Однако, принимая во внимание, что больные с любыми проявлениями ГЭРБ нуждаются в длительной антисекреторной терапии в целях предупреждения экспансии инфекции в фундальный отдел желудка, нельзя не учитывать влияние данного микроорганизма на прогрессирование воспалительного процесса в пищеводе [Базилян Э.А., 2010; Лукина Г.И., 2011; Wang H., 2011].

Выявление у пациентов с ГЭРБ и ХГ в полости рта *H. pylori* позволяет рассматривать его в качестве универсального маркера микробного состава полости рта при Нр-ассоциированных заболеваниях, не относящихся к группе пародонтопатогенов. Учитывая тропность *H. pylori* к слизистой оболочке желудка, можно предположить, что полость рта является резервуаром микроорганизма, а его выявление в зубном налете и пародонтальных карманах свидетельствует об инфицированности человека *H. pylori*. Увеличение частоты встречаемости микроорганизма в пародонтальных карманах у больных с пародонтитом средней и тяжелой степеней тяжести позволяет рассматривать *H. pylori* как отягощающий фактор прогрессирования заболеваний пародонта на фоне Нр-ассоциированных заболеваний (табл. 3).

Таблица 3

Частота выявления *H. pylori* в полости рта у пациентов с ВЗП на фоне ХГ, ГЭРБ и ПБ

Диагноз ВЗП	ВЗП на фоне ХГ, n=60, абс., %	ВЗП на фоне НГЭРБ, n=60, абс., %	ВЗП на фоне ЭГЭРБ, n=40, абс., %	ВЗП на фоне РГЭРБ, n=40, абс., %	ВЗП на фоне ПБ, n=10, абс., %
ХКГ	6 (10%)	7 (11,7%)	4 (10%)	3 (7,5%)	-
ХГП-л	8 (13,3%)	12 (20%)	5 (12,5%)	4 (10%)	-
ХГП-ср	12 (20%)	10 (16,6%)	10 (25%)	11 (27,5%)	2 (20%)
ХГП-т	10 (16,6%)	9 (15%)	10 (25%)	15 (37,5%)	2 (40%)
Всего	36 (59,9%)	38 (63,3%)	29 (72,5%)	33 (82,5%)	4 (40%)

Результаты иммуногистохимических и морфометрических показателей диффузной эндокринной системы пародонта у больных с различными формами ГЭРБ показали, что изменения количественной характеристики эпителиоцитов десны ассоциированы со степенью тяжести поражений пародонта и достоверно отличаются от показателей у здоровых лиц и пациентов с ВЗП без соматической патологии ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Показатели нейроэндокринных клеток десны, иммунопозитивных к NO-синтазе, мелатонину, эндотелину-1, у пациентов с ВЗП на фоне ГЭРБ, ПБ, ХГ и без соматической патологии ($M \pm m^2$)

Группы пациентов		NO-синтаза-иммунопозитивные клетки на 1 мм ²	Мелатонин – иммунопозитивные клетки на 1 мм ²	Эндотелин-1-иммунопозитивные клетки на 1 мм ²
Пациенты с ВЗП на фоне НГЭРБ, n=60	ХКГ, n=20	7,08±0,26*#	19,23±1,51*#	8,07±0,61*#
	ХГП-л, n=20	8,28±0,19*#	30,33±1,53*#	18,41±1,84*
	ХГП-ср, n=10	15,31±1,00*#	8,84±0,74*#	22,94±3,41*
	ХГП-т, n=10	21,49±2,08*#	5,48±0,26*	30,29±1,45*#
Пациенты с ВЗП на фоне ЭГЭРБ, n=40	ХКГ, n=10	9,90±0,34*#	25,04±4,81*#	10,00±1,25*#
	ХГП-л, n=10	10,29±0,37*#	33,98±4,11#	25,04±2,69*#
	ХГП-ср, n=10	18,89±1,15*#	6,27±1,40*#	42,89±3,06*#
	ХГП-т, n=10	27,24±1,96*#	3,17±0,25*#	45,24±2,64*#
Пациенты с ВЗП на фоне РГЭРБ, n=40	ХКГ, n=10	8,46±0,31*#	26,74±0,48*#	9,75±0,45*#
	ХГП-л, n=10	9,10±0,13*#	32,04±3,55*#	19,08±0,79*#
	ХГП-ср, n=10	16,12±1,12*#	9,04±0,55*#	25,19±1,10*#
	ХГП-т, n=10	23,48±3,26*#	5,99±0,46*#	34,52±1,25*#
Пациенты с ВЗП на фоне ПБ, n=10	ХГП-ср, n=4	16,14±2,07*#	7,20±0,33*#	18,80±1,35*#
	ХГП-т, n=6	24,49±1,85*#	4,66±0,56*	20,05±1,07*#
Пациенты с ВЗП на фоне ХГ, n=60	ХКГ, n=20	6,58±0,56	13,17±1,18	7,23±0,43
	ХГП-л, n=20	7,96±0,63	16,62±1,02	15,23±1,55
	ХГП-ср, n=10	13,44±2,89	15,38±1,27	21,41±1,18
	ХГП-т, n=10	19,49±2,00	7,08±0,37	24,04±1,37
Пациенты с ВЗП без соматической патологии, n=20	ХКГ, n=10	5,71±0,38	13,67±2,05	6,71±0,29
	ХГП-л, n=10	6,51±0,21	18,48±0,32	13,62±1,55
	ХГП-ср, n=10	11,14±1,06	12,29±1,47	16,62±1,47
	ХГП-т, n=10	16,62±1,10	5,66±0,40	20,39±1,18
Здоровые, n=20		4,28±0,50	9,55±0,43	6,02±0,13

Примечание:* – показатели имеют достоверные различия при сравнении с соответствующими значениями в группе здоровых ($p < 0,05$); # – показатели имеют достоверные различия при сравнении с соответствующими значениями в группе ВЗП без соматической патологии ($p < 0,05$).

При хроническом гингивите наблюдалось незначительное увеличение клеток, иммунопозитивных к мелатонину и NO-синтазе, по сравнению с показателями контроля и группы сравнения. Легкая степень пародонтита

ассоциирована с гиперплазией эндотелина-1, мелатонина и NO-синтазы. У больных с легкой степенью пародонтита увеличение в два раза числа эпителиальных клеток полости рта, секретирующих эндотелин-1 и NO-синтазу, свидетельствует о формировании катаральных изменений в пародонте. Для пародонтита средней и тяжелой степеней характерно повышение клеточных элементов в три раза, что подтверждается клиническим прогрессированием воспалительно-деструктивных процессов. Высокий уровень оксида азота при пародонтите легкой и средней степеней тяжести является пусковым механизмом развития воспалительных реакций с формированием воспалительного отека. В свою очередь, увеличение количества NO-синтазы при тяжелой степени пародонтита приводит к повреждению ДНК, усилению процессов перекисного окисления липидов и как следствие, стимуляции процессов апоптоза [Bauer G., 2000; Chertin B., 2002].

Наиболее выраженные изменения показателей диффузной эндокринной системы наблюдались при пародонтите средней и тяжелой степеней тяжести. Регистрировали статистически значимые изменения всех исследуемых показателей: гиперплазию клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1 и NO-синтазе, на фоне сниженных показателей мелатонина. Следует отметить, что тяжелая степень хронического генерализованного пародонтита характеризовалась тотальной гипоплазией мелатонинпродуцирующих клеток. Влияние мелатонина на ткани пародонта заключается в цитопротективном, антиоксидантном и иммуномодулирующем действии. Имеются сведения, что мелатонин стимулирует пролиферацию костной ткани, и синтез коллагена I типа [Cutando A. et al., 2011; Gomez-Florit M. et al., 2013]. Поэтому тотальный дефицит мелатонина, обнаруженный при пародонтите тяжелой степени, можно рассматривать как патогенетический фактор прогрессирования деструктивного процесса в тканях пародонта.

Полученные данные о гиперсекреции эндотелина-1 у больных пародонтитом средней и тяжелой степеней тяжести можно расценивать как патогенетически неблагоприятный фактор исхода заболевания в связи с негативным влиянием на процессы микроциркуляции с развитием ишемии тканей пародонта, что неизбежно приводит к усилению процессов дистрофии и деструкции тканей [Khan I.A., 2005].

Полученные результаты подтверждают информативность показателей диффузной эндокринной системы в оценке степени тяжести воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта. У больных ВЗП на фоне эрозивного эзофагита выявлена статистически значимая зависимость между количеством эпителиоцитов десны, иммунопозитивных к NO-синтазе и эндотелину-1, и индексом РМА ($r_{\text{NO-s}} = 0,675$ и $0,643$; $r_{\text{End-1}} = 0,705$ и $0,632$), а также индексом кровотоковости десны ($r_{\text{NO-s}} = 0,595$ и $0,583$; $r_{\text{End-1}} = 0,625$ и $0,652$).

Изменения клеточных популяций, иммунопозитивных к мелатонину,

эндотелину-1 и NO-синтазе в тканях пародонта у больных различными формами ВЗП и ГЭРБ имеют однотипный характер, при этом патологические изменения коррелируют с выраженностью воспалительного процесса в пищеводе. Сравнительный анализ показал, что различные клинические варианты ГЭРБ отличаются степенью дисбаланса изучаемых клеток (табл. 5).

Таблица 5

Показатели нейроэндокринных клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе, мелатонину, эндотелину-1, у пациентов с ВЗП на фоне ГЭРБ, ПБ, ХГ и без соматической патологии ($M \pm m^2$)

Группы пациентов		NO-синтаза-иммунопозитивные клетки на 1 мм ²	Мелатонин – иммунопозитивные клетки на 1 мм ²	Эндотелин-1-иммунопозитивные клетки на 1 мм ²
Пациенты с ВЗП на фоне НГЭРБ, n=60	ХКГ, n=20	30,95±2,21*	45,43±2,79*	40,60±0,58*
	ХГП-л, n=20	35,49±0,99*	50,21±1,21*	43,47±0,20*
	ХГП-ср, n=10	40,00±2,34*	42,23±2,90*	46,77±0,44*
	ХГП-т, n=10	55,37±3,19*	38,68±1,33*	47,15±0,33*
Пациенты с ВЗП на фоне ЭГЭРБ, n=40	ХКГ, n=10	52,5±1,57	32,50±1,26	50,76±2,94
	ХГП-л, n=10	53,57±0,94	27,42±2,77	54,35±2,49
	ХГП-ср, n=10	58,40±2,33	25,78±1,39	60,59±3,43
	ХГП-т, n=10	67,40±2,45	20,18±1,62	75,65±2,57
Пациенты с ВЗП на фоне РГЭРБ, n=40	ХКГ, n=10	40,15±2,13*	47,10±1,61*	42,49±1,61*
	ХГП-л, n=10	45,06±0,99*	48,57±2,41*	38,19±1,52*
	ХГП-ср, n=10	53,90±1,35*	40,61±1,33*	41,49±2,55*
	ХГП-т, n=10	56,65±2,59*	36,10±2,27*	50,58±1,55*
Пациенты с ВЗП на фоне ПБ, n=10	ХГП-ср, n=4	54,22±1,35*	28,2±3,46*	40,09±4,03*
	ХГП-т, n=6	58,45±1,71*	21,05±1,30	52,97±2,71*
Здоровые, n=20		18,15±0,52	76,57±0,32	30,18±0,40

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с соответствующими показателями в группе пациентов с ВЗП на фоне ЭГЭРБ.

Катаральный эзофагит у пациентов с ВЗП характеризовался увеличением числа эндотелин-1- и мелатониниммунопозитивных клеток пищевода, на фоне гиперплазии клеток, иммунопозитивных к NO-синтазе. Можно констатировать, что повышение факторов агрессии в пищеводе при НГЭРБ обусловлено гиперплазией эпителиоцитов, продуцирующих NO-синтазу. При этом целостность слизистой оболочки пищевода

поддерживается активной пролиферацией эпителиоцитов, обусловленной цитопротективным, антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектами мелатонина. Полученные результаты позволяют рассматривать неэрозивную форму ГЭРБ, как патологию с высокими компенсаторными возможностями.

Эрозивная форма ГЭРБ в сочетании с ВЗП, характеризовалась гиперплазией клеток, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу, на фоне дефицита мелатонина. Гиперпродукция оксида азота в пищеводе и желудке, способствует угнетению моторной деятельности пищеварительного тракта, закислению дистальной части пищевода, прогрессированию воспалительных изменений эпителия пищевода. Дефицит мелатонина снижает цитопротективные свойства слизистой оболочки пищевода, усугубляет активность факторов агрессии, истощая компенсаторные возможности эпителия.

Рефрактерная форма ГЭРБ у пациентов с ВЗП ассоциирована с гиперплазией эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе и мелатонину. Обращает на себя внимание, что концентрация эпителиальных клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу, у больных с РГЭРБ соответствует показателям при катаральном эзофагите. Возможно, отсутствие у большинства больных с РГЭРБ эрозивных поражений обусловлено относительно невысокой концентрацией эндотелина-1 и NO-синтазы.

У всех обследованных пациентов с ПБ встречался пародонтит средней и тяжелой степеней тяжести, однако следует отметить, что средний возраст в этой группе составил $60,2 \pm 0,7$ года. Для пациентов с ПБ характерна выраженная гиперплазия эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе, превосходящая значения в группе больных с НГЭРБ. При этом количество клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, не превышает значения показателей в группе НГЭРБ, и РГЭРБ, и достоверно отличается от значений в группе ЭГЭРБ. Возможно, пусковым фактором в развитии эрозивного эзофагита может выступать высокий уровень эндотелина-1.

Проведенные исследования показывают, что в патогенезе хронического генерализованного пародонтита лежат нарушения процессов клеточного обновления эпителия десны. Известно, что у здоровых людей индекс пролиферации выше индекса апоптоза (Евстигнеев И.В., 2011), это находит подтверждение в настоящем исследовании (табл. 6).

У пациентов ХКГ без соматической патологии регистрировались незначительные повышения пролиферативного потенциала Ki-67 на фоне значений Iaprot и индекса проапоптозного фактора Vcl-2, близкого к значениям у здоровых людей.

Хронический гингивит и пародонтит легкой степени у пациентов на фоне ГЭРБ и ХГ характеризовались незначительным повышением маркеров пролиферации Ki-67 и Vcl-2 на фоне невысоких показателей Iaprot. Доминирование процессов пролиферации над апоптозом обуславливает высокие регенерационные возможности пародонта при гингивите и

пародонтите легкой степени и обеспечивает успешное лечение этих нозологических форм.

Таблица 6

**Показатели клеточного обновления эпителиоцитов десны
у пациентов с ВЗП на фоне ГЭРБ, ПБ, ХГ
и без соматической патологии ($M \pm m^2$)**

Группы пациентов		IKi-67 иммунопозитив ные клетки (%)	IVcl-2 иммунопозитив ные клетки (%)	Iapot иммунопозитив ные клетки (%)
Пациенты с ВЗП на фоне НГЭРБ, n=60	ХКГ, n=20	11,22±0,75	3,12±0,44*	0,55±0,03
	ХГП-л, n=20	20,19±0,37*	7,29±0,24*	0,58±0,01
	ХГП-ср, n=10	11,77±0,27*	7,39±0,28*	0,83±0,03*
	ХГП-т, n=10	6,38±0,48*	5,23±0,32*	1,40±0,12
Пациенты с ВЗП на фоне ЭГЭРБ, n=40	ХКГ, n=10	12,20±0,61	7,07±0,20	0,59±0,03
	ХГП-л, n=10	17,91±0,37	6,14±0,57	0,62±0,04
	ХГП-ср, n=10	8,21±0,20	3,38±0,20	1,03±0,06
	ХГП-т, n=10	4,42±0,15	2,02±0,44	1,53±0,38
Пациенты с ВЗП на фоне РГЭРБ, n=40	ХКГ, n=10	11,04±0,63	3,52±0,19*	0,53±0,02*
	ХГП-л, n=10	22,29±0,50*	8,50±0,01*	0,59±0,02
	ХГП-ср, n=10	12,78±1,33*	7,43±0,30*	0,90±0,05
	ХГП-т, n=10	7,01±0,11*	5,01±0,02*	1,38±0,06
Пациенты с ВЗП на фоне ПБ, n=10	ХГП-ср, n=4	12,05±0,12*	17,48±2,70*	0,60±0,13*
	ХГП-т, n=6	18,21±0,19*	11,82±0,61*	0,92±0,06*
Пациенты с ВЗП на фоне ХГ, n=60	ХКГ, n=20	10,11±0,06*	11,52±0,21*	0,48±0,05*
	ХГП-л, n=20	26,23±0,13*	10,01±0,05*	0,57±0,02
	ХГП-ср, n=10	14,26±0,38*	9,45±0,28*	0,78±0,03*
	ХГП-т, n=10	7,85±0,38*	5,35±0,28*	1,28±0,02
Пациенты с ВЗП без соматической патологии, n=20	ХКГ, n=10	9,72±0,69*	10,94±1,00*	0,40±0,05*
	ХГП-л, n=10	28,88±1,42*	8,26±1,19*	0,54±0,03*
	ХГП-ср, n=10	21,27±0,83*	6,66±0,22*	0,70±0,10*
	ХГП-т, n=10	8,43±1,16*	4,47±0,68*	1,16±0,22
Здоровые, n=20		9,53±0,19	2,88±0,10	0,38±0,04

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия при сравнении с соответствующими значениями в группе ВЗП на фоне ЭГЭРБ ($p < 0,05$).

Средняя степень воспалительного процесса в пародонте протекала на фоне сниженных показателей IKi-67 и IVcl-2. Угнетение пролиферативной

способности эпителия приводило к увеличению апоптоза в 2 раза у больных НГЭРБ и в 2,5 раза – у больных ЭГЭРБ.

При тяжелом течении пародонтита апоптоз эпителиоцитов превышает пролиферацию, что неизбежно приводит к усилению деструктивных процессов в пародонте, увеличению глубины пародонтальных карманов, потере костной ткани и утрате зубов.

Изменение клеточного обновления и апоптоза при пародонтите и ГЭРБ носит ярко выраженный характер, демонстрируя отягощающее влияние заболеваний пищевода на течение пародонтита.

Изучение взаимоотношений процессов клеточного гомеостаза в слизистой пищевода при различных формах ГЭРБ и ПБ выявило однотипность нарушений (табл.7).

Таблица 7

**Показатели клеточного обновления эпителиоцитов пищевода
у пациентов с ВЗП на фоне ГЭРБ, ПБ, ХГ
и без соматической патологии ($M \pm m^2$)**

Группы пациентов		IKi-67 иммунопозитив ные клетки (%)	IVcl-2 иммунопозитив ные клетки (%)	Iapot иммунопозитив ные клетки (%)
Пациенты с ВЗП на фоне НГЭРБ, n=60	ХКГ, n=20	60,19±0,37*	16,09±0,24*	0,55±0,03*
	ХГП-л, n=20	56,77±0,27*	17,89±0,28*	0,53±0,01*
	ХГП-ср, n=10	49,38±0,48*	12,23±0,32*	0,63±0,03*
	ХГП-т, n=10	40,45±0,24*	13,56±0,42*	0,70±0,12*
Пациенты с ВЗП на фоне ЭГЭРБ, n=40	ХКГ, n=10	37,02±0,88	4,98±0,15	1,47±0,02
	ХГП-л, n=10	35,31±0,67	6,18±0,46	1,53±0,02
	ХГП-ср, n=10	30,37±0,29	8,03±0,23	1,60±0,15
	ХГП-т, n=10	29,94±0,44	9,68±0,25	1,72±0,16
Пациенты с ВЗП на фоне РГЭРБ, n=40	ХКГ, n=10	67,69±0,65*	20,88±2,09*	0,60±0,03*
	ХГП-л, n=10	58,95±0,12*	19,39±0,18*	0,64±0,35*
	ХГП-ср, n=10	51,81±0,61*	17,07±0,71*	0,79±0,27*
	ХГП-т, n=10	42,24±0,37*	15,42±1,64	0,98±0,14*
Пациенты с ВЗП на фоне ПБ, n=10	ХГП-ср, n=4	87,66±1,27*	33,30±1,23*	0,79±0,03*
	ХГП-т, n=6	94,55±0,59*	42,38±1,53*	0,91±0,18*
Здоровые, n=20		1,77±0,04	1,42±0,03	0,41±0,02

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия при сравнении с соответствующими значениями в группе ВЗП на фоне ЭГЭРБ ($p < 0,05$).

Для катарального эзофагита характерно увеличение индекса Ki-67 при нормальном индексе апоптоза, что характеризует высокие регенераторные процессы слизистой оболочки пищевода.

Развитие эрозивно-язвенных процессов в пищеводе обусловлено усилением апоптоза на фоне угнетения факторов пролиферации эпителиоцитов пищевода. При этом угнетение продукции антиапоптозного белка Bcl-2 коррелирует с выраженностью патологического процесса в пищеводе ($r = 0,737$).

Пищевод Барретта характеризовался самыми высокими показателями индикаторов пролиферации – Ki-67 и Bcl-2 на фоне сниженных процессов апоптоза, формирующих у данной патологии способность эпителия к дисплазии и метаплазии [Ивашкин В.Т., 2011; Guillem P.G., 2005; Kim J.V. et al., 2008; Chen G.G., 2009; Kelly P.N., 2011].

Результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что развитие воспалительных заболеваний пародонта зависит от воздействия местных и общих факторов. Важными патогенетическими звеньями в развитии и прогрессировании заболеваний пародонта являются плохая и очень плохая гигиена полости рта, нарушение процессов клеточного обновления и нейрогуморальной регуляции пародонта. Наличие патологии верхнего этажа пищеварительного тракта усугубляют имеющиеся нарушения клеточного гомеостаза на фоне дисбаланса гормонов диффузной нейроэндокринной регуляции, способствуя прогрессированию воспалительного процесса в тканях пародонта.

Согласно полученным данным, хронический генерализованный пародонтит средней и тяжелой степеней тяжести протекал на фоне гипоплазии мелатонинпродуцирующих клеток в эпителии слизистой оболочки полости рта. Наши данные, согласуются с литературными источниками, определяющими мелатонин, как важный регулятор клеточной пролиферации путем своей антипролиферативной активности, активизации апоптоза поврежденных воспалительным процессом дефектных клеток, уменьшении перекисного окисления липидов и агрегации тромбоцитов [Райхлин Н.Т., 2000; Кветная Т.В., 2003; Lin G.J., 2009].

Достаточная концентрация мелатонина определяет «сохранность и целостность» слизистой оболочки, а уменьшение его продукции приводит к снижению гастропротективных свойств слизистой оболочки, увеличению кислотопродукции, нарушению сокращений нижнего пищеводного сфинктера [Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., 1999; Звягинцева Т.Д., 2008; Старостин Б.Д., 2011; Lee P.N. et al., 1991; Luo H.R., 2008].

В проведенном исследовании установлено, что пороговое значение мелатонинпродуцирующих клеток десны, полученное на основе иммуногистохимического исследования составляет $9,55 \pm 0,43$. Снижение количества мелатонинпродуцирующих клеток у больных хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степеней на фоне ГЭРБ

можно расценивать как проявление рецидива заболевания, что является показанием для проведения курса поддерживающей терапии.

Таким образом, интенсивность воспалительно-деструктивных процессов при гингивите и пародонтите различной степени тяжести на фоне ГЭРБ зависит от функциональной морфологии эндокринных клеток слизистой оболочки пищевода и десны, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, NO-синтазе и показателям клеточного обновления – IКi-67; IВc1-2; Iaprot. Данные показатели коррелируют с клиническими пародонтальными индексами (Muhlemann, PMA, PI) и могут выступать в качестве ранних диагностических критериев степени тяжести воспалительных заболеваний пародонта.

Оптимизация тактики ведения больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степеней тяжести на фоне ГЭРБ

Полученные в работе данные позволяют констатировать, что результаты иммуногистохимических и морфологических исследований десны при сопоставлении подтверждают клинико-лабораторные показатели состояния тканей пародонта у больных с гингивитом и пародонтитом на фоне ГЭРБ. В связи с этим мы рекомендуем наряду с традиционным планом обследования больных с ВЗП проводить иммуногистохимические и морфометрические исследования компонентов нейроэндокринной системы и системы обновления клеток полости рта на этапе диагностики, что позволит наиболее точно верифицировать гингивит и пародонтит легкой степени, а также пародонтит различных степеней тяжести между собой.

Результаты иммуногистохимических и морфометрических исследований также позволяют оценить эффективность лечения, подтвердить наступление клинико-морфологической ремиссии и прогнозировать течение сочетанных заболеваний пародонта и ГЭРБ.

Полученные в настоящем исследовании результаты позволили разработать алгоритм комплексного обследования и лечения больных с ВЗП на фоне ГЭРБ с использованием иммуногистохимического и морфометрического обследований десны, который в дальнейшем показал высокую эффективность при лечении и наблюдении за пациентами (рис. 2).

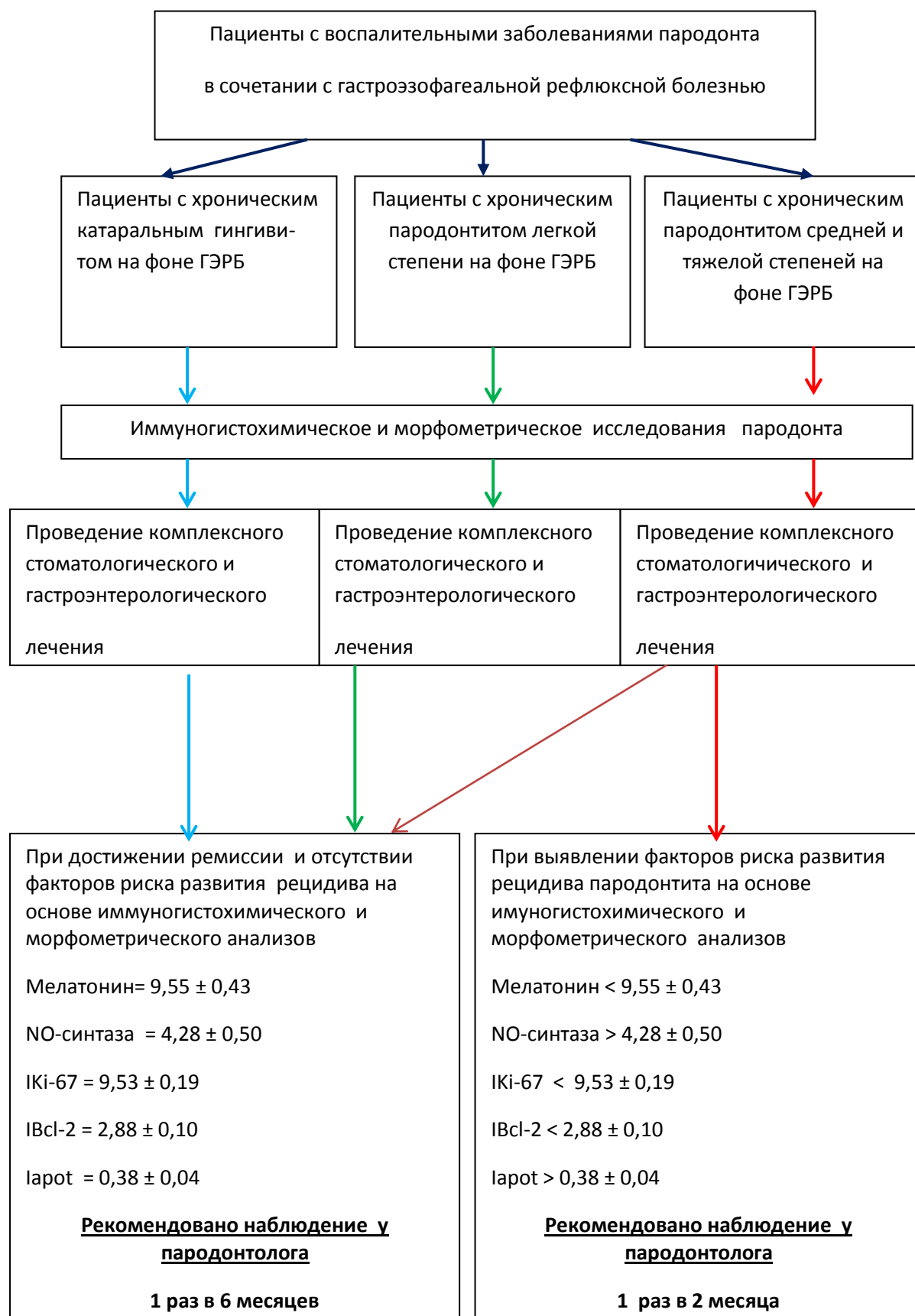


Рис. 2. Алгоритм лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Применив алгоритм на практике, мы обследовали пациентов с пародонтитом средней и тяжелой степеней на фоне НГЭРБ и ЭГЭРБ в динамике лечения; группу сравнения составили больные пародонтитом без соматической патологии (рис. 3).

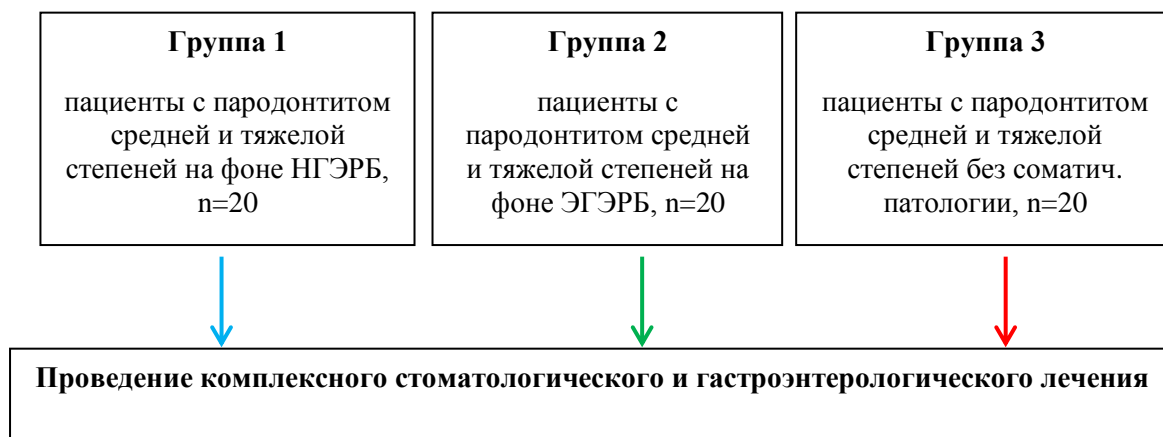


Рис. 3. Схема терапии пациентов с пародонтитом средней и тяжелой степеней на фоне НГЭРБ и ЭГЭРБ

Всем больным были проведены мероприятия профессиональной гигиены полости рта, стандартное лечение воспалительных заболеваний пародонта, антикислотная терапия ГЭРБ, и традиционная терапия, направленная на эрадикацию *H. pylori* в антральном отделе желудка.

Полученные результаты лечения пародонтита на фоне НГЭРБ и ЭГЭРБ свидетельствуют о высокой эффективности комплексной терапии сочетанной патологии, которые сопровождаются выраженной положительной динамикой клинических симптомов и нормализацией показателей клеток диффузной эндокринной системы и клеточного обновления.

Анализ полученных результатов показал, что у пациентов с ВЗП без сопутствующей патологии наблюдалась наилучшая динамика купирования симптомов воспаления в предоперационный период. Срок устранения болевых ощущений составил у пациентов 3-й группы $7,7 \pm 0,67$ дня; 1-й группы – $9,2 \pm 1,38$ дня; 2-й группы – $10,1 \pm 1,09$ дня. Продолжительность послеоперационного периода в группе больных пародонтитом без соматической патологии составила $8,8 \pm 1,11$ дня; у больных 1-й группы – $9,8 \pm 1,31$ дня; во 2-й группе – $13,2 \pm 1,59$ дня. Сроки подготовительного и послеоперационного лечения у больных группы 1 и группы 3 не имели достоверных различий ($p > 0,05$).

Наряду с клиническим улучшением состояния наблюдалась положительная динамика индексных показателей (табл. 8). Наблюдение за больными проводили в течение 2, 6 и 12 месяцев.

Таблица 8

Динамика индексных показателей состояния тканей пародонта у больных с пародонтитом средней и тяжелой степеней на фоне НГЭРБ, ЭГЭРБ и без соматической патологии, через 2 (числитель) и 6 (знаменатель) месяцев после лечения ($M \pm m^2$)

Группы пациентов	Индексная оценка состояния пародонта			
	ОНИ-s (ед.)	Muhlemann (ед.)	PMA (%)	PI (ед.)
Группа 1, n=20	<u>1,26±0,48</u>	<u>0,63±0,31</u>	<u>5,65±0,33</u>	<u>2,15±0,23</u>
	1,60±0,68	0,70±0,18	7,82±1,18	2,15±0,21
Группа 2, n=20	<u>1,78±0,63</u>	<u>1,25±0,10*</u>	<u>13,96±1,26*</u>	<u>3,16±0,62*</u>
	2,12±0,26*	2,25±0,15*	16,12±1,18*	3,84±0,12*
Группа 3, n=20	<u>1,16±0,15</u>	<u>0,54±0,11</u>	<u>5,07±0,51</u>	<u>1,97±0,11</u>
	1,56±0,10	0,75±0,43	8,53±0,22	1,86±0,13
Здоровые, n=20	0,42±0,12	0	0	0

Примечание: - * показатели у пациентов 2-й группы имеют достоверные различия по сравнению с соответствующими значениями в группе 3 ($p < 0,05$).

Анализ динамики индексов PMA и PI у больных 1-й и 3-й групп показал, что значения пародонтального индекса через 2 месяца после хирургического устранения пародонтальных карманов приближались к контрольным и составляли у больных 1-й группы $2,15 \pm 0,23$, 3 группы $1,97 \pm 0,11$, и не имели достоверных различий между собой ($p > 0,05$). Индекс PI у больных во 2-й группе имел более высокие значения ($3,16 \pm 0,62$), как через 2 месяца, так и через 6 месяцев после лечения ($3,84 \pm 0,12$). Обращает на себя внимание тот факт, что через 2 и 6 месяцев после лечения пациентов 2-й группы, при равных значениях показателей состояния гигиены полости рта, мы регистрировали вялотекущее воспаление в пародонте (PMA – $16,12 \pm 1,18$ %; Muhlemann – $2,25 \pm 0,15$), которое привело к возникновению рецидива в 70 % случаев.

Через 6 месяцев после лечения значения индексов гигиены у всех обследованных не имели существенных различий. Это подтверждает мнение о том, что устранение микробного налета как главного этиологического фактора у больных ВЗП с сочетанными заболеваниями пищевода и желудка является недостаточным. Изменения нейроэндокринной регуляции и клеточного обновления поддерживают патологические изменения в тканях пародонта, что клинически подтверждается рецидивированием пародонтита средней и тяжелой степеней тяжести.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что снижение бактериальной экспансии на фоне антикислотной и эрадикационной терапии у больных неэрозивной ГЭРБ сопровождается купированием воспалительного процесса в пародонте, наступлением продолжительной ремиссии как через 2 месяца (90%), так и через 6 месяцев (80%) наблюдений; при этом в течение 12 месяцев ремиссия отмечалась только у 60% пациентов.

Наличие эрозивного эзофагита отягощает течение ВЗП и, несмотря на комплексную терапию, приводит к возникновению обострений через 2 месяца в 25% случаев; через 6 месяцев состояние ремиссии констатировано у 70% пациентов; через 12 месяцев – только у 50% пациентов. В группе сравнения с пародонитом средней и тяжелой степени без сопутствующей патологии ремиссия констатирована в срок до 2 месяцев у 90% пациентов, через 6 месяцев – у 90% и через 12 месяцев – у 70% пациентов.

Далее мы проанализировали динамику показателей клеточной пролиферации и клеточного состава представителей нейроэндокринной системы полости рта, для получения объективной информации о состоянии тканей пародонта после проведения комплексного лечения (табл. 9, 10).

Таблица 9

Динамика показателей диффузной эндокринной системы десны у пациентов с пародонитом в сочетании с НГЭРБ, ЭГЭРБ и без соматической патологии через 2 (числитель) и 6 (знаменатель) месяцев после лечения ($M \pm m2$)

Группы пациентов	Исследуемые показатели		
	NO-синтаза-иммунопозитивные клетки на 1 мм ²	Мелатонин – иммунопозитивные клетки на 1 мм ²	Эндотелин-1-иммунопозитивные клетки на 1 мм ²
Группа 1, n=20	$\frac{6,23 \pm 2,05}{7,14 \pm 2,8}$	$\frac{8,20 \pm 0,22}{6,13 \pm 0,43}$	$\frac{9,81 \pm 0,84^*}{11,21 \pm 0,84^*}$
Группа 2, n=20	$\frac{9,58 \pm 1,20^{*}\#}{10,45 \pm 2,65^{*}\#}$	$\frac{6,90 \pm 0,44}{4,90 \pm 0,12\#}$	$\frac{15,60 \pm 1,40^{*}\#}{20,03 \pm 1,24^{*}\#}$
Группа 3, n=20	$\frac{5,15 \pm 0,22}{4,97 \pm 0,37}$	$\frac{7,92 \pm 0,58}{9,20 \pm 0,29}$	$\frac{7,30 \pm 0,90}{6,24 \pm 0,15}$
Здоровые, n=20	$4,28 \pm 0,50$	$9,55 \pm 0,43$	$6,02 \pm 0,13$

Примечание: - * статистически значимые различия по сравнению с соответствующими показателями в группе здоровых ($p < 0,05$), # -показатели у пациентов 2-й группы имеют достоверные различия по сравнению с соответствующими значениями в 3-й группе ($p < 0,05$).

Данные морфометрического анализа показали положительную динамику показателей диффузной эндокринной системы и клеточной пролиферации на фоне комплексного лечения. Через 2 и 6 месяцев после терапии у пациентов с ВЗП на фоне НГЭРБ и без соматической патологии число клеток, иммунопозитивных к NO-синтазе, мелатонину и эндотелину-1, приближалось к контрольным значениям.

У пациентов 2-й группы клиническая ремиссия не совпадала с нормализацией морфометрических показателей, через 2 и 6 месяцев, что выражалось в гипофункции мелатонинпродуцирующих клеток (от $6,90 \pm 0,44$ до $4,90 \pm 0,12$) на фоне повышенных показателей NO-синтазы (от $9,58 \pm 1,20$ до $10,45 \pm 2,65$) и эндотелина-1 (от $15,60 \pm 1,40$ до $20,03 \pm 1,24$).

Таблица 10

Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов десны у пациентов с пародонтитом в сочетании с НГЭРБ, ЭГЭРБ и без соматической патологии через 2 (числитель) и 6 (знаменатель) месяцев после лечения ($M \pm m_2$)

Группы пациентов	Исследуемые показатели		
	IKi-67 (%) иммунопозитивные клетки	IVcl-2 (%) иммунопозитивные клетки	Iapot (%) иммунопозитивные клетки
Группа 1, n=20	$\frac{8,14 \pm 0,70}{8,39 \pm 1,14}$	$\frac{4,41 \pm 0,70}{4,10 \pm 0,70}$	$\frac{0,42 \pm 0,11}{0,43 \pm 0,25}$
Группа 2, n=20	$\frac{7,06 \pm 0,96\#}{6,93 \pm 0,16\#}$	$\frac{7,03 \pm 0,42*\#}{8,13 \pm 0,42*\#}$	$\frac{0,75 \pm 0,15*\#}{0,93 \pm 0,12*\#}$
Группа 3, n=20	$\frac{10,65 \pm 1,37}{9,60 \pm 0,97}$	$\frac{2,92 \pm 0,11}{3,13 \pm 1,60}$	$\frac{0,38 \pm 0,07}{0,37 \pm 0,10}$
Здоровые, n=20	$9,53 \pm 0,19$	$2,88 \pm 0,10$	$0,38 \pm 0,04$

Примечание: – * статистически значимые различия по сравнению с соответствующими показателями в группе здоровых лиц ($p < 0,05$), # – показатели у пациентов 2-й группы имеют достоверные различия по сравнению с соответствующими значениями в 3-й группе ($p < 0,05$).

У пациентов 1-й и 3-й групп после лечения индекс пролиферации и индекс апоптоза соответствовали показателям у практически здоровых лиц. Показатели пролиферации у больных 2-й группы также имели положительную динамику, но при этом регистрировались повышенные показатели апоптоза и проапоптозного белка Vcl-2 в эпителии десны. Таким образом, по нашим данным, персистенция хронического воспалительного процесса в пародонте сопровождается высоким уровнем экспрессии Vcl-2. При этом известно, что превалирование экспрессии Vcl-2 над апоптозами сдерживает активность гибели макрофагов путем апоптоза, поддерживает цитокиновый дисбаланс, являясь механизмом персистенции воспаления [Almeida S. et al., 2011; Cleland M.M. et al., 2011].

Анализируя полученные данные, можно констатировать, что купирование воспалительного процесса в пародонте у больных с НГЭРБ способствует наступлению продолжительной ремиссии в течение 6 месяцев, что подтверждается данными иммуногистохимических исследований.

Иная картина наблюдалась у пациентов с пародонтитом на фоне ЭГЭРБ. После лечения у пациентов данной группы также наблюдалась положительная динамика показателей диффузной эндокринной системы десны, однако, изучаемые показатели не достигали контрольных значений через 2 и через 6 месяцев после лечения. У больных данной группы сохранялась гиперплазия клеток десны, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу, на фоне гипофункции мелатонина, подтверждая наличие вялотекущего воспалительного процесса в пародонте. Повышенная экспрессия индекса апоптоза сдерживала активность пролиферативных

процессов, способствуя прогрессированию деструкции тканей пародонта, что клинически проявлялось увеличением количества обострений через 6 месяцев после лечения пародонтита на фоне ЭГЭРБ (50%).

Анализ частоты выявления *H. pylori* в антральном отделе желудка, зубном налете и пародонтальных карманах показал высокую результативность эрадикационной терапии. Так, у пациентов с НГЭРБ эрадикация *H. pylori* в полости рта и антральном отделе желудка была достигнута у 100% больных; у больных с ЭГЭРБ эрадикация в антральном отделе желудка достигала 80%, а в полости рта – 90%.

Таким образом, назначение пациентам с пародонтитом средней и тяжелой степени на фоне ГЭРБ, ассоциированной с *H. pylori*, курса антихеликобактерной терапии приводит к ликвидации очага персистенции не только в антральном отделе желудка, но и в полости рта.

Высокая клиническая эффективность комплексного лечения больных пародонтитом на фоне ГЭРБ подтверждается результатами иммуногистохимического и морфометрического исследований эпителия пищевода. У больных пародонтитом и неэрозивной ГЭРБ через 2 месяца после применения комплексной терапии количество изучаемых клеток ДДС и параметров клеточного обновления было близко к контрольным значениям. Наблюдаемая в течение 6 месяцев клинико-эндоскопическая ремиссия у 100% больных подтверждалась восстановлением показателей диффузной эндокринной системы. У пациентов с пародонтитом на фоне ЭГЭРБ также отмечена положительная динамика компонентов диффузной эндокринной системы, однако наблюдалась гиперплазия эпителиальных клеток пищевода, синтезирующих синтазу оксида азота и эндотелин-1 на фоне гипофункции мелатонина. Это определяет повышенную активность факторов агрессии, ведущую к снижению процессов репарации, что в будущем способствует раннему рецидиву эрозивного эзофагита.

Можно констатировать, что одним из патогенетических факторов развития и прогрессирования эрозивной формы ГЭРБ является дисбаланс количественных показателей клеток диффузной эндокринной системы. Следует отметить, что проведенный через 6 месяцев после заживления эрозий морфометрический анализ показал повышенную экспрессию индекса апоптоза, который сдерживает активность клеточной пролиферации, способствует увеличению обострений после лечения. Так, через 6 месяцев в 1-й группе обострения эзофагита возникали у 30% больных, а в группе с ЭГЭРБ у 40% пациентов. Динамическое наблюдение за больными НГЭРБ в течение 12 месяцев выявило обострение эзофагита у 36% обследованных, а при эрозивной ГЭРБ – у 45%.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно констатировать, что у пациентов с ЭГЭРБ восстановление показателей нейроэндокринных клеток десны, иммунопозитивных к мелатонину, синтазе оксида азота и эндотелину-1, существенно отстает от нормализации клинических показателей состояния пародонта, а в последующем приводит к

развитию обострений пародонтита. Сохранение нарушений клеточной пролиферации и апоптоза десны на фоне НГЭРБ и ЭГЭРБ, наряду с другими патогенными факторами, усугубляет течение воспалительно-деструктивных процессов в пародонте, сокращая сроки ремиссий.

Применение метода регрессионного анализа позволило выделить факторы риска рецидивирующего течения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с ГЭРБ и создать математическую модель течения хронического генерализованного пародонтита средней и тяжелой степеней тяжести.

Математическая модель прогрессирующего течения хронического пародонтита средней и тяжелой степеней тяжести на фоне ГЭРБ представила множественную линейную регрессионную модель зависимости интенсивности воспалительного процесса (индекс РМА) от значимых показателей диффузной нейроэндокринной системы и клеточного обновления пародонта и пищевода.

Полученные математические модели показывают взаимосвязь показателей диффузной эндокринной системы и показателей клеточного обновления эпителиоцитов десны и пищевода в патогенезе сочетанных заболеваний пародонта и ГЭРБ. Значимыми показателями оказались: индекс РМА, количество мелатониниммунопозитивных клеток десны и пищевода; количество NO-синтаз-иммунопозитивных клеток десны и пищевода; IVcl-2 десны и пищевода; Iapot десны и пищевода; IKi-67 пищевода.

При групповой проверке на независимой выборке 40 пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ГЭРБ по критерию «есть рецидив пародонтита – нет рецидива пародонтита» результативность предложенной диагностической модели течения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у больных ГЭРБ обеспечивала 78,6% правильного прогноза. Диагностическая модель течения хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени тяжести у больных ГЭРБ обеспечивала 81,2% правильного прогноза.

Таким образом, полученные в работе данные позволяют констатировать, что информативным диагностическим критериям степени воспалительно-деструктивных процессов в пародонте у больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ГЭРБ является количественный анализ эпителиоцитов десны, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота, и показателей клеточного обновления десны (IKi-67, IVcl-2, Iapot).

Подводя итог результатам исследования, можно заключить, что нарушения нейрогуморальной регуляции в верхних отделах пищеварительного тракта лежат в основе прогрессирования структурных изменений в пародонте. Характер течения воспалительных заболеваний пародонта у больных с неэрозивной и эрозивной формами ГЭРБ определяется не только клиническими симптомами, но и клеточным

балансом нейрогуморальных показателей и значений клеточной пролиферации. Наступление продолжительной ремиссии (шесть и более месяцев) хронического пародонтита средней и тяжелой степеней на фоне ГЭРБ зависит не только от эффективности проводимых стоматологических мероприятий, но и от удаления этиологического фактора из гастродуоденальной зоны.

На основании полученных результатов можно констатировать, что больные с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ГЭРБ нуждаются в комплексном обследовании, лечении и реабилитации.

Результаты исследования могут быть использованы для комплексного лечения и динамического наблюдения за пациентами с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ГЭРБ при совместном участии стоматологов и гастроэнтерологов.

ВЫВОДЫ

1. Воспалительные заболевания пародонта у больных с эрозивной формой ГЭРБ, рефрактерной формой ГЭРБ и пищеводом Барретта протекают тяжелее, чем у больных с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
2. Хронический гингивит и пародонтит легкой степени чаще сочетаются с неэрозивной формой ГЭРБ и протекают на фоне высокой бактериальной контаминации *H. pylori* в полости рта (63,3%) и желудка (72%) со средними значениями рН в дистальном отделе пищевода и нормохлоргидрией. Воспалительные заболевания пародонта на фоне эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ассоциированы с еще более высоким уровнем контаминации *H. pylori* в ротовой полости (72,5%) и желудке (81,5%), гиперхлоргидрией и низкими значениями рН в дистальном отделе пищевода.
3. Пародонтит средней и тяжелой степеней на фоне пищевода Барретта отличается незначительной бактериальной контаминацией полости рта (40%) и желудка (40%) на фоне средних значений рН дистального отдела пищевода и нормохлоргидрии.
4. Интенсивность воспалительно-деструктивных процессов при гингивите и пародонтите различной степени тяжести на фоне ГЭРБ зависит от функциональной морфологии эндокринных клеток слизистой оболочки пищевода и десны, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, NO-синтазе и показателей клеточного обновления (Ki-67, Vcl-2, Iaprot). Данные показатели коррелируют с клиническими пародонтальными индексами (Muhlemann, РМА, РI) и могут выступать в качестве ранних диагностических критериев степени тяжести воспалительных заболеваний пародонта.
5. Хронический генерализованный катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит легкой степени протекают на фоне различных вариантов ГЭРБ (неэрозивной, эрозивной и рефрактерной) и

ассоциируются с гиперплазией клеток, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, NO-синтазе, с увеличением показателей пролиферации (Ki-67; Vcl-2), при незначительном снижении Iapot, что позволяет рассматривать их как патологию с высокой степенью регенерации эпителия.

6. Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести на фоне ГЭРБ ассоциируется с гиперплазией клеток слизистой оболочки пищевода, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе, и повышением Iapot на фоне снижения пролиферативной активности (Ki-67; Vcl-2) эпителиоцитов десны.

7. Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени на фоне ГЭРБ ассоциируется с выраженной гипоплазией клеток, иммунопозитивных к мелатонину, и нарастающей гиперплазией эндокринных клеток слизистой оболочки пищевода, продуцирующих эндотелин-1, NO-синтазу, и повышением показателей апоптоза на фоне снижения пролиферативной активности эпителиоцитов десны. Дефицит клеток, продуцирующих мелатонин на фоне интенсивных процессов апоптоза, обуславливает глубокие деструктивные процессы в тканях пародонта.

8. Применение комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита и ГЭРБ позволяет в более сжатые сроки купировать клинические симптомы пародонтита и эзофагита, способствуя сохранению клинико-морфологической ремиссии в течение 6 месяцев.

9. Ремиссия хронического генерализованного пародонтита среднетяжелой степени на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни характеризуется восстановлением количественных показателей эпителиоцитов десны, продуцирующих эндотелин-1, синтазу оксида азота, процессов пролиферации и апоптоза. Изменение количественной плотности клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, мелатонину, и снижение показателей Ki-67 в период ремиссии пародонтита следует рассматривать как неблагоприятные патогенетические факторы прогрессирования заболевания.

10. Предложенный алгоритм комплексного обследования и лечения воспалительных заболеваний пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни включает помимо традиционного клинко-рентгенологического обследования тканей пародонта проведение иммуногистохимического и морфологического исследований компонентов диффузной эндокринной системы и степени клеточного обновления эпителиоцитов полости рта, привлечение врача-гастроэнтеролога для оценки активности ГЭРБ и составления плана комплексного лечения, что повышает эффективность терапии сочетанной патологии.

11. Применение метода регрессионного анализа позволило определить, что высоко значимыми факторами риска рецидивирующего течения пародонтита средней и тяжелой степеней тяжести у больных на фоне ГЭРБ служат показатели количества эпителиоцитов десны, иммунопозитивных к мелатонину, NO-синтазе, I Vcl-2, Iapot.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая установленную в работе высокую частоту воспалительных заболеваний пародонта у пациентов на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рекомендуется проводить комплексное обследование и лечение пациентов с сочетанной патологией с привлечением врачей-пародонтологов и гастроэнтерологов.
2. Информативными диагностическими критериями степени воспалительно-деструктивных процессов в пародонте и глубины нарушения клеточного гомеостаза являются: количественный анализ эпителиоцитов десны, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота и показателей клеточного обновления десны (IKi-67, IVcl-2, Iapt), позволяющих повысить качество лечебно-диагностических мероприятий у больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
3. Обследование и лечение пациентов целесообразно проводить с использованием разработанного алгоритма, включающего клинико-рентгенологическое обследование тканей пародонта, иммуногистохимическое и морфологическое исследования диффузной эндокринной системы и клеточного обновления эпителиоцитов полости рта.
4. Пороговое значение мелатонинпродуцирующих клеток десны, полученное на основе иммуногистохимического исследования составляет $9,55 \pm 0,43$. Снижение количества мелатонинпродуцирующих клеток у больных хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степеней на фоне ГЭРБ можно расценивать как проявление рецидива заболевания, что является показанием для проведения курса поддерживающей терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1. Биохимические маркеры эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита с применением магнитотерапии аппаратом АМО-АТОС-Э. / А.В. Лепилин, Ю.М. Райгородский, Ю.Л. Осипова и др. // *Стоматология*. – 2007. – № 6. – С. 39–41.**
2. Осипова Ю.Л. Воспалительные заболевания пародонта: новые аспекты комплексного лечения: методич. рекомендации / Н.В. Булкина, Л.В. Башкова, Ю.Л. Осипова. – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2007. – 25 с.
3. Осипова Ю.Л. Патологические аспекты хронического катарального гингивита / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина // *Материалы научно-практич. конф. «Актуальные вопросы стоматологии»*. – Волгоград: Изд-во ВНО, 2007. – С. 150–152.
4. Осипова Ю.Л. Течение воспалительных заболеваний пародонта у больных хроническим геликобактерным гастритом / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина // *Современные наукоемкие технологии* – 2007. – № 5. – С. 36.
5. Роль мелатонин-продуцирующих тучных клеток слизистой оболочки десны в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / Н.В. Булкина, В.В. Масумова, Ю.Л. Осипова, А.Ю. Кропотина // *Современные наукоемкие технологии*. – 2007. – № 5. – С. 134.
- 6. Хронический пародонтит у больных геликобактерным гастритом: новые аспекты патогенеза в рамках нарушения клеточного обновления эпителиоцитов десны и желудка и изменений диффузной эндокринной системы пищеварительного тракта / Н.В. Булкина, Ю.Л. Осипова, А.А. Рахматуллина, М.А. Осадчук // «Cathedra» – стоматологическое образование. – 2007. – Т. 7, № 4. – С. 32–35.**
- 7. Воспалительные заболевания пародонта при *Helicobacter Pylori* – ассоциированной гастродуоденальной патологии. Клинико – морфологическое и иммуногистохимическое обследование / А.В. Лепилин, Н.В. Булкина, Л.Ю. Островская, Ю.Л. Осипова // *Российский стоматологический журнал*. – 2008. – № 2. – С. 31–34.**
8. Осипова Ю.Л. Новый подход к лечению обострений хронических одонтогенных очагов инфекции / Т.А. Галанова, В.М. Моргунова, Ю.Л. Осипова // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2008. – № 1 (19). – С. 111–114.
9. Обоснование новых подходов к консервативному лечению воспалительных заболеваний пародонта: учеб.-метод. пособие / Н.В. Булкина, А.Ю. Кропотина, Ю.Л. Осипова, О.Ю. Гусева. – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2008. – 48 с.
10. Отдаленные результаты лечения хронических гингивитов / В.В. Масумова, Н.В. Булкина, Ю.Л. Осипова и др. // *Современные наукоемкие технологии*. – 2008. – № 3. – С. 86–88.

11. Опыт применения иммуномодулятора гепона в комплексной терапии больных хроническим генерализованным пародонтитом: клинико-иммунологическое исследование / Н.В. Булкина, Л.В. Лукина, А.П. Глыбочко, Ю.Л. Осипова // *Стоматолог: научно-практический журнал*. – 2008. – № 8. – С. 42–47.

12. Осипова Ю.Л. Морфологические изменения пародонта у пациентов с хроническим геликобактерным гастритом / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, Н.А. Хариш // *Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии: сб. науч. тр. Волгоградского гос. мед. университета*. – 2008. – Вып. № 1. – Т. № 65. – С. 208–211.

13. Применение иммуномодулятора гепона в комплексной терапии больных пародонтитом / Н.В. Булкина, Л.В. Лукина, А.П. Глыбочко, Ю.Л. Осипова // *Новые технологии в имплантологии: матер. IX Всерос. науч.-практ. конф. посвящ. 20-летию стоматологического факультета*. – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2008. – С. 38–39.

14. **Применение иммуномодулятора гепона в комплексной терапии больных хроническим генерализованным пародонтитом / Н.В. Булкина, Л.В. Лукина, Ю.Л. Осипова и др. // *Российский стоматологический журнал*. – 2008. – № 6. – С. 20–22.**

15. **Биохимические изменения в слюне больных хроническим генерализованным пародонтитом под влиянием комбинированного действия бегущего переменного магнитного поля и лазерного излучения / Н.В. Булкина, В.Б. Бородулин, Ю.Л. Осипова и др. // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2009. – Т. 5. - № 3. – С. 390–393.**

16. Осипова Ю.Л. Конформационные формы плазмидной ДНК под действием бегущего переменного магнитного поля и лазерного излучения / Н.В. Булкина, А.Ю. Кропотина, Ю.Л. Осипова // *Современные наукоемкие технологии*. – 2009. – № 7. – С. 83.

17. Биохимические показатели ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом под воздействием комбинированного магнитно-лазерного излучения / Н.В. Булкина, В.Б. Бородулин, Ю.Л. Осипова, А.Ю. Кропотина // *Фундаментальные исследования*. – 2009. – № 7. – С. 43–44.

18. Иммуноморфологические изменения эпителиоцитов десны у больных хроническим катаральным гингивитом / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, А.Ю. Кропотина и др. // *Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Социальные проблемы медицины и экологии человека»*. – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2009. – С. 339–340.

19. **Комбинированное воздействие лазерного КВЧ-облучения аппаратом «Матрикс» в коррекции агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / В.Н. Китаева, Ю.Л. Осипова, Е.Н. Полосухина, В.Ф. Киричук // *Лазерная медицина*. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 19–26.**

20. Мелатонин-секретирующие тучные клетки десны в ранней диагностике и прогнозировании течения воспалительных заболеваний пародонта у больных хроническим холециститом / Н.А. Вулах, Н.В. Булкина, А.Ю. Кропотина, Ю.Л. Осипова // *Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Социальные проблемы медицины и экологии человека»*. – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2009. – С. 258–260.

21. Осипова Ю.Л. Роль тучных клеток слизистой оболочки десны в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, А.Ю. Кропотина // *Фундаментальные исследования*. – 2009. – № 7. – С. 55–56.

22. Осипова Ю.Л. Роль Vcl-2, Ki-67 и апоптозной активности эпителиоцитов десны в диагностике хронического катарального гингивита / Осипова Ю.Л. // *Научные труды X международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке. Инновационные технологии в биологии и медицине»*. – М. Изд-во РУДН, 2009. – С. 1006–1007.

23. Осипова Ю.Л. Патогенетические аспекты развития воспалительных заболеваний пародонта на фоне хронического геликобактерного гастрита / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, Н.А. Хариш // *Морфология*. – 2009. – № 4. – С. 109.

24. Осипова Ю.Л. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта на фоне хронического геликобактерного гастрита / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, А.Ю. Кропотина // *Материалы научн.-практ. конф. «Актуальные вопросы современной стоматологии» (морфологические, профилактические и социальные аспекты)*. – Волгоград: Изд-во ВНО, 2009. – С. 228–231.

25. Оценка изменения клинико-биохимических показателей ротовой жидкости при хроническом катаральном гингивите по данным мониторинга / Ю.Н. Альбицкая, Н.В. Булкина, Е.Ю. Мартынова, Ю.Л. Осипова // *Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Социальные проблемы медицины и экологии человека»*: в сб. науч. тр. – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2009. – С. 258–260.

26. Актуальные вопросы комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта: методич. рекоменд. / Н.В. Булкина, Ю.Л. Осипова, Е.А. Голомазова. – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2011. – 32 с.

27. Антибиотикотерапия при обострении хронического генерализованного пародонтита: обоснование дифференцированного подхода / О.Ю. Гусева, Н.В. Булкина, Ю.Л. Осипова и др. // *Материалы Всерос. науч.-практ. конф. посвящ. 50-летию стоматологического факультета Волгоградского государственного медицинского университета «Стоматология – наука и практика. Перспективы развития»* – Волгоград, 2011. – С. 83–87.

28. **Морфологические, морфометрические и функциональные показатели тучных клеток десны, продуцирующих мелатонин, при воспалительных заболеваниях пародонта и динамика их изменений**

после лечения / В.В. Масумова, Н.В. Булкина, Ю.Л. Осипова, Савина Е.А. // **Российский стоматологический журнал.** – 2011. – № 2 – С. 25–27.

29. **Обоснование дифференцированного подхода к антибиотикотерапии при обострении хронического генерализованного пародонтита / О.Ю. Гусева, Н.В. Булкина, Ю.Л. Осипова, и др. // **Фундаментальные исследования.** – 2011. – № 7. – С. 47–50.**

30. Оценка эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта на фоне хронического холецистита с применением комбинированного действия бегущего переменного магнитного поля и низкоинтенсивного лазерного излучения: материалы Всерос. симпозиума «Гигиенист стоматологический – 10 лет в России» / Н.В. Булкина, А.Ю. Кропотина, Н.А. Вулах, Ю.Л. Осипова // **Саратовский научно-медицинский журнал.** – 2011. – Т. 7, № 1 (приложение). – С. 223–226.

31. Осипова Ю.Л. Оценка эффективности эрадикационной терапии у больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронического геликобактерного гастрита: материалы Всерос. симпозиума «Гигиенист стоматологический – 10 лет в России» / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина // **Саратовский научно-медицинский журнал.** – 2011. – Т. 7, № 1 (приложение). – С. 282–284.

32. Осипова Ю.Л. Эффективность эрадикационной терапии у больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, О.Ю. Гусева // **Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Стоматология – наука и практика. Перспективы развития»:** – Волгоград: Изд-во ВНО, 2011. – С. 228–231.

33. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний пародонта: монография / Н.В. Булкина, О.Ю. Гусева, В.М. Моргунова, Ю.Л. Осипова. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2012. – 118 с.

34. Воспалительные заболевания пародонта у пациентов гастроэнтерологического профиля: монография / Н.В. Булкина, О.В. Еремин, И.В. Козлова, Ю.Л. Осипова. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2012. – 211 с.

35. **Осипова Ю.Л. Воспалительные заболевания пародонта при неэрозивной форме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинические и иммуноморфологические аспекты / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, А.Ю. Кропотина // **Фундаментальные исследования.** – 2012. – № 2-2. – С. 325–327.**

36. **Осипова Ю.Л. Клинические и иммуноморфологические особенности течения хронического генерализованного пародонтита на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Н.В. Булкина, Ю.Л. Осипова // **Фундаментальные исследования** – 2012. – № 5-1. – С. 213–216.**

37. Осипова Ю.Л. Иммуноморфологические критерии диагностики хронического генерализованного пародонтита у больных пищеводом Барретта / Ю.Л. Осипова // **Вестник Смоленской государственной академии.**

Спец. вып. 2012 года. Материалы 40-й конф. молодых ученых (с международным участием). – Смоленск: Изд-во СГМА, 2012. – С. 46.

38. Осипова Ю.Л. Клеточное обновление эпителиоцитов полости рта и пищевода у больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.Л. Осипова // Материалы межрегион. науч.-практ. конф. «Реабилитационные технологии в медицине XXI века». – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2012. – Вып. 7. – С. 241–244.

39. Осипова Ю.Л. Проллиферация и апоптоз эпителиоцитов десны в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.Л. Осипова // Слобожанская науч. конф. молодых ученых: сб. науч. работ. – Украина, 2012. – С. 82–83.

40. Осипова Ю.Л. Применение магнитного поля и лазерного излучения при лечении воспалительных заболеваний пародонта на фоне хронического холецистита / А.Ю. Кропотина, Н.А. Вулах, Ю.Л. Осипова // В сб. науч. работ: Реабилитационные технологии в медицине XX века. Материалы межрегиональной научно-практич. конф., Выпуск 6. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2012. – С. 238–240.

41. Осипова Ю.Л. Проллиферативная активность и апоптоз эпителиоцитов десны в патогенезе хронического генерализованного пародонтита у больных рефрактерной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.Л. Осипова, М.А. Осадчук, Н.В. Булкина // Бюллетень медицинских интернет конференций. – 2013, Т. 3. – Вып. 3. – С. 584–586. URL: <http://www.medconfer.com>.

42. **Роль нарушений клеточной пролиферации и апоптоза в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, М.А. Осадчук, И.М. Кветной // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 449–453.**

43. Осипова Ю.Л. Мелаксен в оценке эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.Л. Осипова // Интер–медикал. – 2014. – № 2. – С. 41–45. URL: <http://www.inter-medical.ru>.

44. **Патогенетическая взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, Е.В. Токмакова, Л.В. Башкова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-7. – С. 1397–1400.**

45. Тактика ведения больных пародонтологического профиля: методич. рек. / Н.В. Булкина, Ю.Л. Осипова, А.В. Карпович, А.В. Зеленова. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2015. – 68 с.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВЗП	- воспалительные заболевания пародонта
ГЭРБ	- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
НГЭРБ	- неэрозивная форма ГЭРБ
ПБ	- пищевод Барретта
РГЭРБ	- рефрактерная форма ГЭРБ
ХГ	- хронический гастрит
ХКГ	- хронический катаральный гингивит
ЭГДС	- эзофагогастродуоденоскопия
ЭГЭРБ	- эрозивная форма ГЭРБ
<i>H. pylori</i>	- <i>Helicobacter pylori</i>
Iap _t	- индекс апоптоза
IVcl-2	- индекс проапоптозного белка Vcl-2
IKi-67	-индекс пролиферирующего клеточного антигена
Muhlleman	- индекс кровоточивости
NO-синтаз клетки	- клетки, содержащие NO-синтазу
ОИ- <i>s</i>	- индекс гигиены
PI	- пародонтальный индекс
PMA	- папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

Осипова Юлия Львовна

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА
ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ
БОЛЕЗНИ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ТАКТИКА
ВЕДЕНИЯ**

14.01.14 – стоматология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Подписано в печать 14.07.2015
Формат 60×84 1/16. Объем ____ печ. л.
Заказ № . Тираж 100.

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