

На правах рукописи

ОСТРОВСКАЯ Лариса Юрьевна

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА
У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА
И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

14.00.21 -стоматология

14.00.05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

ВОЛГОГРАД - 2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава»

Научные руководители:

заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор

Лепилин Александр Викторович;

заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор

Осадчук Михаил Алексеевич.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Бережной Виталий Павлович;**

доктор медицинских наук, профессор **Маланьин Игорь Валентинович;**

доктор медицинских наук, профессор **Бакумов Павел Анатольевич.**

Ведущая организация – ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава».

Защита состоится «___» _____ 2008 года в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.008.03 при ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава» по адресу: 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава».

Автореферат разослан «_____» _____ 2008 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Вейсгейм Л.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Воспалительные заболевания пародонта являются важной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества вследствие широкой распространенности, прогрессирующего течения с утратой функции зубочелюстной системы и потерей зубов и связанным с этим снижением качества жизни пациентов [Цепов Л.М., 2006; Loesche W., 2007]. По результатам эпидемиологических исследований, в России частота воспалительных заболеваний пародонта среди взрослого населения составляет 62-94% и зависит от экологических характеристик региона, возраста, социальных условий и наличия фоновых заболеваний [Соловьева А.М. и соавт., 2005].

Среди основных этиопатогенетических факторов заболеваний пародонта на современном этапе выделяют микробную агрессию с формированием зубного налета, продуктов их жизнедеятельности и общие факторы, определяющие сопротивляемость тканей пародонта к патогенным воздействиям [Цепов Л.М. и соавт, 2004; Kinane D.F., Mark Bartold P., 2007]. В числе последних большинство исследователей отмечает соматическую патологию и, в первую очередь, заболевания пищеварительной системы [Горбачева И.А., 2002].

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки - одна из важнейших проблем современной клинической медицины. Язвенная болезнь выявляется у 6-10% взрослого населения, отмечен рост заболеваемости и увеличение числа осложненных форм [Баранская Е.К., 2000; Хакимова Д.Р., Шептулин А.А., 2003]. Большинство исследователей рассматривает язвенную болезнь как заболевание целостного организма [Циммерман Я.С., Михалева Е.Н., 2000; Васильев Ю.В., 2002] с вовлечением в патологический процесс на функциональном или органическом уровне других отделов пищеварительной системы и, в первую очередь, ротовой полости [Арутюнов С.Д. и соавт., 2005]. Этим и объясняется пристальное внимание исследователей к изучению актуальных вопросов ранней диагностики, прогноза течения, поиска эффективных методов лечения и профилактики сочетанной патологии [Маев И.В. и соавт., 2006; Дмитриева Л.А. и соавт., 2006].

До настоящего времени наиболее распространенным методом лечения осложненных и тяжело протекающих форм язвенной болезни, по-прежнему, является резекция желудка [Калинин А.В., Хазанов А.И., 2007]. Любой вариант резекции желудка приводит к изменениям физиологического транспорта пищи и процессов пищеварения, в большинстве случаев не вызывающих заметных нарушений функции системы пищеварения благодаря ее значительным компенсаторным возможностям. Однако в ряде случаев после резекции желудка возникают расстройства, приводящие к нарушениям общего состояния и даже инвалидизации больных. Тяжелые постгастрорезекционные синдромы наблюдаются приблизительно у 3 % больных, оперированных по поводу язвенной болезни [Самсонов М.А., 1984] и закономерно сочетаются с поражением тканей пародонта. Представляет актуальность изучение вопросов патогенеза, профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами.

Развитие язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и воспалительных заболеваний пародонта предполагает нарушение динамического равновесия между защитными механизмами и факторами агрессии с перевесом в пользу последних. Среди факторов защиты пародонта и слизистой оболочки гастродуоденальной области важное значение придают состоянию нейрогуморальной регуляции верхних отделов пищеварительной системы и иммунной системы [Осадчук М.А. и соавт., 2004].

Оксид азота - один из наиболее важных биологических медиаторов, участвующих в широком спектре физиологических и патологических процессов. Оксид азота, продуцируемый посредством конститутивных NO-синтаз, регулирует моторику пищеварительного тракта, желудочную секрецию, микроциркуляцию, оказывает цитопротективное действие на желудочно-кишечный тракт [Shah V. et al., 2004]. Представляет интерес изучение роли в формировании сочетанной патологии пародонта и язвенной болезни эндотелина-1 и мелатонина, как регуляторов секреции, микроциркуляции, регенерации [Bubenik G.A., 2002; Huang S.C., 2005].

Одна из актуальных проблем современной медицины - исследование процессов клеточного обновления при различных патологических состояниях. Клеточное обновление служит общебиологическим механизмом, ответственным за поддержание постоянства численности клеточных популяций. Степень нарушений процессов клеточного обновления эпителия десны при гингивите и пародонтите может быть использована как в целях ранней диагностики заболевания, так и его прогноза [Булкина Н.В., Осадчук М.А., 2007].

Признанно, что в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний существенным звеном является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, выработку провоспалительных цитокинов, а с другой, – противовоспалительных медиаторов. Баланс между группами клеточных регуляторов во многом определяет характер течения и исход различных болезней [Ковальчук Л.В. и соавт., 2000; Seymour G.J., Gemmell E., 2001]. Однако к настоящему времени имеются лишь единичные исследования роли цитокинов в формировании, течении и исходах гингивита и пародонтита у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Несомненно, что вопрос о выборе терапевтической тактики и возможном прогнозе деструктивных изменений пародонта необходимо решать с учетом воздействия на универсальные механизмы патогенеза заболеваний пародонта и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при взаимодействии пародонтолога и гастроэнтеролога. Выбор современных средств рационального лечения и особенности проведения лечебных мероприятий при данной патологии являются актуальными для практической медицины. Представляется перспективным изучение эффективности применения в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с язвенной болезнью Мексидола, обладающего многочисленными эффектами, среди которых цитопротективное, антигипоксическое, иммуномодулирующее действие [Подопригорова В.Г. и соавт., 1999; Шумский А.В., 2005].

Учитывая недостаточную изученность проблемы в целом, противоречивость имеющихся сведений, является актуальным проведение полномасштабного

клинического и лабораторно-инструментального исследования, посвященного изучению клинических, морфологических и иммунологических особенностей воспалительных заболеваний пародонта при их сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, прогноза течения и исходов сочетанной патологии.

Цель исследования

Определить новые этиопатогенетические факторы развития воспалительных заболеваний пародонта, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и на их основе разработать диагностические и прогностические критерии течения сочетанной патологии и оптимизировать тактику ведения данной категории больных.

Задачи исследования

1. Определить клинические особенности воспалительных заболеваний пародонта при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от локализации язвенного дефекта и клинико-морфологических характеристик язвенной болезни.

2. У пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки изучить пролиферативную активность, степень апоптоза эпителиоцитов десны и количественную характеристику эпителиальных клеток десны и антрального отдела желудка, продуцирующих эндотелин-1, NO-синтазу и мелатонин.

3. Изучить *Helicobacter pylori* - статус ротовой полости и слизистой оболочки желудка у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита.

4. Оценить эффективность 7- и 14-дневных курсов эрадикационной терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в зависимости от тяжести заболевания пародонта.

5. У пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки определить диагностическую ценность исследования содержания интерлейкина-6, интерлейкина-10, интерлейкина-12 и интерлейкина-18 в ротовой жидкости.

6. Определить критерии ремиссии воспалительных заболеваний пародонта на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

7. Выявить факторы рецидивирующего течения воспалительных заболеваний пародонта на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

8. Оценить возможность применения мексидола в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта и обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

9. Определить характерные клинические морфологические и иммунологические особенности воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с постгастрорезекционными синдромами.

Научная новизна исследования

Впервые комплексно с применением современных морфологических и иммунологических методов исследования представлено течение воспалительных заболеваний пародонта в сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. У пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки впервые определено клиническое и диагностическое значение изменений числа эпителиальных клеток десны и желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе и мелатонину, про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости. Впервые показана специфичность изменений количественной плотности клеток диффузной нейроэндокринной системы десны, желудка и цитокинового баланса в ротовой жидкости при хроническом гингивите и хроническом пародонтите. Впервые показано, что эффективность эрадикации *H. pylori* зависит от степени тяжести воспалительных заболеваний пародонта. Предложена рациональная тактика эрадикационной терапии у пациентов с сочетанной патологией пародонта и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от тяжести поражения пародонта. Впервые проведен анализ динамики клеточного обновления в эпителии десны, компонентов диффузной нейроэндокринной системы десны и желудка, продуцирующих синтазу оксида азота, эндотелин-1 и мелатонин, и содержания цитокинов с оппозитными свойствами в ротовой жидкости при достижении ремиссии воспалительных заболеваний пародонта и язвенной болезни. Предложены прогностические маркеры непрерывно рецидивирующего течения хронического генерализованного пародонтита на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Разработан и внедрен высокоэффективный комплекс стоматологического и терапевтического лечения с применением мексидола пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Впервые изучены особенности пародонтологического статуса у пациентов с постгастрорезекционными синдромами, определены значимые факторы формирования и прогрессирования патологии пародонта после резекции желудка.

Практическая ценность исследования

В результате исследования получено целостное представление о клинкоморфологических проявлениях воспалительных заболеваний пародонта и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при их сочетанном течении, что практически значимо в дифференциально-диагностическом подходе и тактике ведения пациентов. Установленные нарушения в диффузной нейроэндокринной системе и клеточном обновлении эпителия десны при воспалительных заболеваниях пародонта в сочетании с язвенной болезнью представляют собой знания фундаментального характера о ведущих механизмах развития синтропии.

На основании клинкоморфологического анализа эпителия десны и изучения баланса цитокинов в ротовой жидкости разработаны критерии оценки эффективности лечения и характера течения заболевания пародонта, позволяющие выбрать наиболее рациональную тактику курации пациента. Предлагаемый алгоритм лечения и диспансерного наблюдения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в сочетании с язвенной болезнью желудка и

двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, позволяет обоснованно подходить к определению объема и продолжительности терапии. Показано, что у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в сочетании с гингивитом и пародонтитом легкой степени целесообразно проведение эрадикационной терапии первой линии в течение 7 дней, а в сочетании с пародонтитом средней и тяжелой степеней для достижения стойкой ремиссии заболевания пародонта и язвенной болезни необходима пролонгация антихеликобактерной терапии до 14 дней. Обоснована эффективность применения мексидола в комплексном лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Установлены критерии ремиссии, морфологические и иммунологические маркеры непрерывно рецидивирующего течения генерализованного пародонтита у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Полученные знания служат основой для формирования групп риска по рецидивирующему течению заболевания пародонта. Выявлены характерные клинико-лабораторные особенности и ведущие механизмы прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с постгастрорезекционными синдромами.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хронический генерализованный пародонтит у пациентов с язвенной болезнью желудка двенадцатиперстной кишки возникает и рецидивирует на фоне нарушения процессов пролиферации, апоптоза и количественной плотности эпителиальных клеток десны, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1 и мелатонин, соответственно тяжести поражения пародонта. При хроническом генерализованном катаральном гингивите изменения нейроэндокринного статуса выражены менее значительно, а показатели клеточного обновления и апоптоза эпителиоцитов десны не изменены.

2. Проведение пролонгированной до 14 дней эрадикации, комбинированной со стоматологическим лечением, при пародонтите средней и тяжелой степени в сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, повышает эффективность лечения сочетанной патологии.

3. Включение мексидола в комплексную схему лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки патогенетически обосновано, так как индуцирует ремиссию воспалительных заболеваний пародонта и язвенной болезни, что ассоциировано с нормализацией морфологических и иммунологических показателей при гингивите и пародонтите легкой степени и их улучшением – при пародонтите средней и тяжелой степеней.

4. Непрерывно рецидивирующее течения пародонтита средней и тяжелой степени на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ассоциировано с персистенцией *Helicobacter pylori* в ротовой полости и желудке, повышением факторов агрессии (эндотелин-1, оксид азота) и снижением механизмов цитопротекции в пародонте (мелатонин), цитокиновым дисбалансом и избыточной пролиферацией эпителиоцитов десны, сохраняющимися в динамике лечения заболеваний.

5. Воспалительные заболевания пародонта у пациентов с постгастрорезекционными синдромами представлены хроническим генерализованным пародонтитом средней (57,1%) или тяжелой (38,1%) степеней, развиваются и прогрессируют на фоне энтерогастроэзофагеального рефлюкса с катаральными и эрозивными изменениями в дистальном отделе пищевода, общих дистрофических изменений в организме, обусловленных мальабсорбцией, и местного нейроэндокринного дисбаланса (оксид азота, эндотелин-1, мелатонин).

6. Морфометрический анализ процессов пролиферации, апоптоза и эпителиальных клеток десны, продуцирующих эндотелин-1, NO-синтазу и мелатонин, методы оценки содержания цитокинов в ротовой жидкости являются информативными дополнительными методами обследования больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Динамическое изучение этих показателей позволяет осуществлять раннюю диагностику гингивита и пародонтита, оценить эффективность проводимого лечения и прогнозировать течение сочетанной патологии.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы исследования опубликованы в учебном пособии для стоматологов «Новые методы физиотерапевтического лечения заболеваний пародонта», утвержденном УМО РФ (Саратов: Изд-во СГМУ, 2004), и учебно-методических рекомендациях «Состояние тканей пародонта у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки», утвержденных МЗ РФ (Саратов: Изд-во СГМУ, 1999). Методы и результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую практику отделений терапевтической стоматологии Консультативной поликлиники Клинической больницы №3 Саратовского государственного медицинского университета; стоматологической клиники «Медстом» г. Саратова; гастроэнтерологических отделений Клинической больницы №5 г. Саратова; Клинической больницы №3 Саратовского государственного медицинского университета. Отдельные фрагменты работы используются в учебном процессе кафедр терапевтической стоматологии, пропедевтики стоматологических заболеваний, терапии педиатрического и стоматологического факультетов Саратовского государственного медицинского университета.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 7-й Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2001); V Российском научном форуме «Стоматология» (Москва, 2003); 9-й Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2003); Всероссийской научно-практической конференции «Стоматология сегодня и завтра» (Москва, 2005); 7-й научно-практической конференции «Современные стоматологические технологии» (Барнаул, АГМУ, 2005); Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию создания Саратовского одонтологического общества «Актуальные вопросы стоматологии» (Саратов, 2005); IV общероссийской конференции «Гомеостаз и инфекционный процесс» (Кисловодск, 2005); 8-й Всероссийской конференции «Новые технологии в стоматологии и имплантологии» (Саратов, 2006); региональных научно-практи-

ческих конференциях; совместной научной конференции кафедр терапевтической стоматологии, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, пропедевтики стоматологических заболеваний, стоматологии детского возраста, терапии педиатрического и стоматологического факультетов Саратовского государственного медицинского университета (апрель, 2008). По теме диссертации опубликованы 25 работ, из них - 8 в журналах по перечню ВАК РФ.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 302 страницах машинописного текста, иллюстрирована 63 таблицами и 42 рисунком. Список литературы содержит 476 источников, из них 224 отечественных и 252 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Собственные наблюдения охватывают период с 2003 по 2007 гг. На первом этапе исследования с целью оценки состояния органов ротовой полости проведено клинико-инструментальное обследование 420 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), 250 пациентов с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и 80 лиц без соматической патологии.

На втором этапе исследования были обследованы 250 пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП) в сочетании с ЯБДК и 220 больных ВЗП в сочетании с ЯБЖ. Группу сравнения составили 60 больных ВЗП в сочетании с хроническим Н.рylogi-ассоциированным гастритом, в контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц с интактным пародонтом. Нами также обследованы 42 пациента с постгастрорезекционными синдромами (средний возраст $42,37 \pm 1,28$ года), группу сравнения составили 30 пациентов, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни, не имеющих постгастрорезекционных расстройств. Возраст обследованных пациентов с ВЗП колебался в пределах от 18 до 60 лет, (средний возраст - $38,55 \pm 0,63$ года). Средний возраст практически здоровых лиц составил $35,25 \pm 1,87$ года.

Критерии включения пациентов в исследование: лица обоего пола в возрасте 18-60 лет, страдающие хроническим генерализованным катаральным гингивитом или хроническим генерализованным пародонтитом на фоне хронического гастрита, ЯБЖ или ЯБДК в фазе обострения, болезни оперированного желудка; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: пациенты с зубочелюстными аномалиями и деформациями, протяженными дефектами зубных рядов и патологической стираемостью, ортодонтическими аппаратами; наличие осложнений язвенной болезни (кровотечение, перфорация); длительно не рубцующаяся язва желудка (более 12 недель) и двенадцатиперстной кишки (более 8 недель); наличие сопутствующих заболеваний органов пищеварения (хронического панкреатита, хронического холецистита, хронического гепатита в фазе обострения); сахарного диабета; тяжелых сопутствующих заболеваний

(инфаркт миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения); опухолей любой локализации; осложненный аллергологический анамнез в отношении препаратов схемы терапии; отказ больного от обследования.

Диагностику заболеваний пародонта проводили в соответствии с терминологией и классификацией болезней пародонта, утвержденными на XVI Пленуме Всесоюзного общества стоматологов (1983). Больным проводили комплексное клинико-рентгенологическое обследование тканей пародонта. Оценивали изменение цвета слизистой оболочки десны; степень кровоточивости десен [Muhlemann, 1971]; глубину пародонтальных карманов (ВОЗ, 1989); патологическую подвижность зубов [Fleszar T.J. et al., 1980]. Также проводили индексную оценку состояния тканей пародонта, используя упрощенный индекс гигиены по Грину – Вермильону (1965); папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) [Parma G., 1960]; пародонтальный индекс (ПИ), [Russel A., 1967]. Рентгенологическое обследование зубочелюстной системы включало в себя внутриворотные контактные снимки отдельных групп зубов и ортопантомографию.

Диагностика ЯБДК и ЯБЖ базировалась на классических критериях [Василенко В.Х. и соавт., 1987] и осуществлялась с учетом клинико-эндоскопических, функциональных и морфологических данных. Верификация хронического гастрита проводилась по классификационным признакам, предложенным Международной ассоциацией гастроэнтерологов (Сидней, 1990; Хьюстон, 1996), с учетом традиционных для России взглядов [Аруин Л.И. и соавт., 1998] на основании эндоскопических и морфологических критериев.

Наблюдение за больными и здоровыми проводили по единой программе, включавшей в себя общеклиническое обследование, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), полипозиционное рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта. У пациентов с постгастрорезекционными синдромами для верификации гастроэзофагеального и энтерогастроэзофагеального рефлюкса применяли внутрипищеводную рН-метрию с использованием автономного индикатора кислотности желудка АГМ-01 («Исток-Система», г. Фрязино).

Определение *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) в желудке и в зубном налете первых моляров проводили гистобактериоскопическим методом (окраска по Романовскому-Гимзе) и методом полимеразноцепной реакции. Для индикации *H.pylori* методом ПЦР использовали тест - системы «АмплиСенс -*Helicobacter pylori*-520» (ЦНИИЭ МЗ РФ, Москва).

Морфологические исследования выполнены в Отделе клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского Института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН при консультации заведующего отделом доктора медицинских наук, профессора И.М. Кветного. Материал для морфологического исследования забирали из слизистой оболочки в области межзубного сосочка при проведении местного обезболивания 2%-м раствором лидокаина и при ЭГДС из антрального отдела желудка - на расстоянии 1-2 см от пилорического канала передней или задней стенки нижней трети тела желудка. Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилином-эозином. При морфологическом исследовании желудка активность хронического воспаления, явления атрофии

оценивали полуколичественно с использованием визуально-аналоговой шкалы [Dixon M. et al., 1996].

Иммуногистохимический метод использовали для идентификации эпителиоцитов десны и желудка, продуцирующих эндотелин-1, NO-синтазу, мелатонин. Для верификации эпителиоцитов десны и желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1 и мелатонину, применяли моноклональные мышинные антитела к NO-синтазе (1:150, Novocastra), эндотелину-1 (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200) и поликлональную кроличью антисыворотку против мелатонина (1:100, CIDtech Res. Comp). Подсчитывали общее количество изучаемых клеток в 10 полях зрения при увеличении $\times 320$, и цифровые данные пересчитывали на 1 кв.мм слизистой оболочки десны и 0,1 кв.мм. слизистой оболочки желудка с помощью пакета прикладных морфометрических программ «Видеотест-Морфология 4.0».

Пролиферативную активность эпителиоцитов десны изучали иммуногистохимическим методом с применением моноклональных мышинных антител к белку Ki-67 (1:100, Novocastra), также изучали антиапоптозный белок Bcl-2 (1:100, Novocastra). Для выявления апоптозных ядер использовали метод импрегнации по Мозеру (1995). В препаратах при 400-кратном увеличении микроскопа определяли индекс пролиферации (ядерная метка Ki-67) и индекс апоптоза как долю (в %) положительно окрашенных ядер эпителиоцитов слизистой оболочки десны по формуле: $I_x (\%) = N (x / N (\text{я-гем})) \times 100$,

где N- количество апоптозных ядер, окрашенных по методу Мозера или число Ki-67-позитивных ядер на 1 кв.мм площади среза, N(я-гем) - количество ядер клеток, окрашенных гематоксилином, на серийном срезе в зоне определения. Аналогичным образом определяли индекс Bcl-2 (Ibcl-2). Подсчет индексов проводили в 10 полях зрения по трем срезам исследуемого биоптата. Тестовая площадь для определения индексов включала не менее 2000 клеточных ядер.

Количественное определение интерлейкина-6, интерлейкина-10, интерлейкина-12 и интерлейкина-18 в ротовой жидкости проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «Интерлейкин-6» и «Интерлейкин-10» (ООО «Цитокин», Россия), «Интерлейкин-18 - ИФА – БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и «Интерлейкин-12 + p40» (IBL, США) согласно прилагаемой инструкции

Всем больным проводили комплексное лечение заболеваний пародонта. На первом этапе был назначен индивидуальный гигиенический режим полости рта, проведение профессиональной гигиены ротовой полости. Назначали антибактериальную и противовоспалительную терапию. Рекомендовали полоскание полости рта 0,05%-ным раствором хлоргексидина биглюконата 2 раза в день после чистки зубов. Больным хроническим гингивитом проводили аппликации метронидазола («Метрогил-дента гель») по 30 минут, пациентам с хроническим пародонтитом метронидазол вводили в пародонтальный карман. Кратность антибактериальной обработки предполагала 3 посещения с интервалом 2 дня. После ликвидации воспалительных явлений, по показаниям проводили дальнейшее лечение. Объем хирургических манипуляций при заболеваниях пародонта зависел от тяжести патологического процесса. При пародонтите легкой степени проводили закрытый кюретаж. При пародонтите средней и тяжелой

степени - открытый кюретаж, пластику уздечек губ и уздечки языка, лоскутные операции.

Всем больным ЯБЖ и ЯБДК назначали комплексное лечение при эндоскопическом контроле за его результатами. Схемы антихеликобактерной терапии базировались на международных (Маастрихт-2 2000 г., Маастрихт-3 2005 г.) и национальных рекомендациях. Терапия включала в себя ингибитор протонной помпы – омепразол, 20 мг 2 раза в день, и два антибактериальных препарата: кларитромицин, 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин, 1г 2 раза в сутки, в течение 7 или 14 дней, затем омепразол - 40 мг/сутки в течение 4-6 недель. Контроль эрадикации осуществляли через 8 недель после лечения.

После обследования все пациенты с *H.pylori*-ассоциированной ЯБДК и ЯБЖ были разделены на группы. Группу I составили 90 пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ЯБДК и 59 – на фоне ЯБЖ, которые получали стоматологическое лечение и эрадикационную терапию первой линии в течение 7 дней. В группу II вошли 75 пациентов с гингивитом и пародонтитом на фоне ЯБДК и 56 – на фоне ЯБЖ, которые получали стоматологическое лечение и эрадикационную терапию первой линии в течение 14 дней. Группу III составили 85 пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ЯБДК и 62 – на фоне ЯБЖ, которые получали кроме стандартной терапии, изложенной выше, Мексидол внутримышечно 2 мл 5% раствора 1 раз в день в течение 10 дней в сочетании с местным применением препарата: аппликации 2 мл 5% раствора Мексидола 2-3 раза в день в течение 10 дней или инсталляции 2 мл 5% раствора Мексидола в пародонтальный карман (способ приготовления: 1 ампулу препарата вскрыть и смочить раствором турунду, которую поместить в пародонтальный карман на 20 минут). Рекомендовали чистку зубов зубной пастой из серии «MEXIDOL dent» 2 раза в день в течение 3-5 минут (табл. 1).

Таблица 1

Разделение пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и ЯБЖ и ЯБДК, ассоциированными с *H.pylori*, на группы согласно проведенному лечению

Группы пациентов	Пациенты с гингивитом	Пациенты с пародонтитом легкой степени	Пациенты с пародонтитом средней и тяжелой степеней	Всего
Группа I, всего	32	62	55	149
-из них с ЯБДК	25	40	25	90
-с ЯБЖ	7	22	30	59
Группа II, всего	26	50	55	131
-из них с ЯБДК	20	30	25	75
-с ЯБЖ	6	20	30	56
Группа III, всего	32	55	60	147
-из них с ЯБДК	25	35	25	85
-с ЯБЖ	7	20	35	62

На 14-й день от начала лечения у всех больных оценивали динамику изменения клинических показателей и проводили индексную оценку состояния тканей пародонта (1 контрольная точка), по мере редукции клинических

проявлений ЯБДК (ЭГДС), через 8 недель от начала терапии (2 контрольная точка-опрос, объективное клиническое обследование, проведение ЭГДС, тесты на *H.pylori*, морфологическое и иммунологическое обследование), а также через 6 месяцев после лечения в указанном режиме (3 контрольная точка). Математическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистических пакетов программ «Microsoft EXCEL» и «STATISTICA 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При изучении стоматологического статуса у 81,9% пациентов с ЯБДК и у 96,8% больных ЯБЖ были диагностированы ВЗП, из них соответственно в 60,5% и 87,2% случаев регистрировали хронический генерализованный пародонтит. Проведенный клинико-инструментальный анализ состояния пародонтальных тканей позволил установить четкую ассоциацию тяжести изменений пародонта с локализацией язвенного дефекта. У пациентов с ЯБДК чаще выявляли генерализованный катаральный гингивит (21,4%) и пародонтит легкой степени (36,9%), а для ЯБЖ более типично развитие хронического генерализованного пародонтита средней (41,2%) или легкой (36,0%) степени тяжести. У 18,1% пациентов с ЯБДК и только у 3,2% больных ЯБЖ возникновение или обострение заболевания не сопровождалось структурными изменениями пародонта. Стоматологическая патология при язвенной болезни также была представлена афтозным стоматитом (10,5-14,4% пациентов), десквамативным глосситом (5,7-12,8% пациентов) и кандидомикозом ротовой полости (4,0-7,6% пациентов с ЯБДК и ЯБЖ).

При дальнейшем нами проведено клинико-морфологическое и иммунологическое обследование 250 пациентов с ВЗП в сочетании с ЯБДК и 220 больных ВЗП в сочетании с ЯБЖ.

При исследовании клинико-морфологических характеристик сочетанной патологии отмечено, что хронический генерализованный катаральный гингивит и пародонтит легкой степени чаще возникают на фоне впервые выявленной или редко рецидивирующей (один раз в два года и реже) ЯБЖ или ЯБДК и сочетаются с поверхностным хеликобактерным гастритом I-II степени активности.

Развитие пародонтита средней и тяжелой степени связано с более тяжелым клинико-эндоскопическим вариантом течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: чаще множественным поражением, сочетанным с эрозивным гастродуоденитом, рецидивирующей ежегодно или два раза в год, формирующейся на фоне хронического атрофического хеликобактерного гастрита II-III степени активности.

В антральном отделе желудка *H.pylori* выявлен у всех пациентов с ЯБДК в сочетании с воспалительными заболеваниями пародонта и у 177 (80,5%) пациентов с ЯБЖ. Показатели активности гастрита при ЯБДК и ЯБЖ прямо коррелируют с уровнем колонизации слизистой оболочки антрального отдела желудка *H.pylori* ($r=0,622$).

H.pylori был обнаружен в материале из пародонтальных карманов у 71,4% пациентов с пародонтитом легкой и 81,3% - средней и тяжелой степени на фоне ЯБДК и у 75,9% пациентов с пародонтитом легкой и 80,7% - средней и тяжелой

степени на фоне ЯБЖ и в 61,1-71,4% случаев при пародонтите легкой и средней степени тяжести на фоне хронического гастрита. Достоверных различий в частоте выявления микроорганизма у пациентов с различными нозологическими формами поражения пародонта и гастродуоденальной области нами не установлено. Вместе с тем, отмечена положительная корреляция выявления *H.pylori* в пародонтальных карманах и показателей гигиены ротовой полости ($r=0,633$). Следовательно, *H. pylori* скорее может быть отнесен к маркерам нарушенного биоценоза ротовой полости при гастроэнтерологических заболеваниях, чем к облигатным патогенам, вызывающим поражение пародонта.

При изучении процессов клеточного обновления установлено, что основой морфогенеза хронического пародонтита является нарушение процессов пролиферации и апоптоза эпителиоцитов десны. Хронический пародонтит, в отличие от гингивита, характеризуется нарушением процессов клеточного обновления эпителиоцитов десны соответственно тяжести пародонтита. При хроническом пародонтите пролиферативная активность эпителиоцитов десны повышалась в большей степени (в 2,2-3 раза), чем показатель их апоптоза, увеличение которого было менее значимым (в 1,3-1,5 раза) (табл.2).

Таблица 2

Показатели клеточного обновления эпителиоцитов десны и индекс bcl-2 у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в сочетании с ЯБДК и ЯБЖ

Группа обследованных		I _{Ki-67} (%)	I _{apopt} (%)	I _{bcl-2} (%)
Практически здоровые лица, n=25		12,5±0,7	0,52±0,04	2,9±0,3
Пациенты с ХГ, ассоциированным с <i>H.pylori</i> и	гингивитом, n=28	15,2±1,4	0,46±0,05	4,3±0,7
	пародонтитом легкой степени, n=18	22,6±1,3*	0,62±0,05*	6,0±0,5*
	пародонтитом средней степени, n=14	34,2±1,6*	0,75±0,06*	12,3±0,9*
Пациенты с ЯБДК и	гингивитом, n=70	15,9±1,5 $p_1 > 0,05$	0,49±0,05 $p_1 > 0,05$	4,0±0,8 $p_1 > 0,05$
	пародонтитом легкой степени, n=105	34,6±2,0* [#] $p_1 < 0,05$	0,65±0,04* [#] $p_1 > 0,05$	12,2±0,7* [#] $p_1 < 0,05$
	пародонтитом средней и тяжелой степеней, n=75	43,7±2,2* ^{##} $p_1 < 0,05$	0,80±0,06* ^{##} $p_1 > 0,05$	17,5±1,1* ^{##} $p_1 < 0,05$
Пациенты с ЯБЖ и	гингивитом, n=27	16,7±1,2 $p_1 > 0,05$	0,55±0,05 $p_1 > 0,05$	4,5±0,8 $p_1 > 0,05$
	пародонтитом легкой степени, n=79	36,5±1,4* [#] $p_1 < 0,05$	0,69±0,04 $p_1 > 0,05$ * [#]	14,5±0,7* [#] $p_1 < 0,05$
	пародонтитом средней и тяжелой степеней, n=114	45,3±2,0* ^{##} $p_1 < 0,05$	0,82±0,05* ^{##} $p_1 < 0,05$	19,4±1,0* ^{##} $p_1 < 0,05$

Примечание: расчеты приведены на 1 кв.мм. десны; * - показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц ($p < 0,05$); [#] - показатели в группе больных пародонтитом легкой степени имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе пациентов с гингивитом ($p < 0,05$); ^{##} - показатели в группе больных пародонтитом средней и тяжелой степени имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе пациентов с гингивитом и пародонтитом легкой степени ($p < 0,05$); p_1 - различия между показателями у больных ЯБДК и ЯБЖ со значениями у пациентов с хроническим гастритом.

Изучение компонентов диффузной нейроэндокринной системы обследованных пациентов позволило установить различия местного нейроэндокринного статуса ротовой полости в зависимости от характера поражения пародонта и локализации пептического дефекта.

Хронический гингивит на фоне ЯБДК или ЯБЖ ассоциирован с гиперплазией эпителиальных клеток десны, иммунопозитивных к синтазе оксида азота и мелатонину, тогда как число эндотелин-1-иммунопозитивных эпителиоцитов десны не отличается от контрольных значений. Хронический пародонтит характеризуется более выраженными изменениями со стороны клеток, продуцирующих NO-синтазу, соответственно тяжести пародонтита, ситуация усугубляется повышением количественной плотности клеток, продуцирующих эндотелин-1. При ЯБЖ наблюдается снижение числа мелатонинпродуцирующих клеток десны, что, по-видимому, располагает к развитию более тяжелых форм поражения пародонта при желудочной локализации язвы (табл.3).

Таблица 3

Количественная плотность эпителиоцитов десны, иммунопозитивных к эндотелину-1, синтазе оксида азота и мелатонину, у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в сочетании с ЯБДК и ЯБЖ

Группа обследованных		NO-синтаз- иммунопози- тивные клетки	Эндотелин-1- иммунопози- тивные клетки	Мелатонин- иммунопози- тивные клетки
Практически здоровые лица, n=25		4,4±0,7	5,2±0,6	12,5±1,1
Пациенты с ХГ, ассоци- рованным с H.pylori и	гингивитом, n=28	9,5±1,0*	6,4±0,8	17,4±1,0*
	пародонтитом легкой степени, n=18	14,4±0,9* [#]	13,2±0,9* [#]	21,7±1,3* [#]
	пародонтитом средней степени, n=14	22,7±1,2* ^{##}	19,5±1,0* ^{##}	28,0±1,5* ^{##}
Пациенты с ЯБДК и	гингивитом, n=70	15,9±1,0* p ₁ <0,05	6,0±0,5	19,2±1,8* p ₁ >0,05
	пародонтитом легкой степени, n=105	23,0±1,2* [#] p ₁ <0,05	20,7±0,9* [#] p ₁ <0,05	32,1±1,6* [#] p ₁ <0,05
	пародонтитом средней и тяжелой степеней, n=75	31,4±1,7* ^{##} p ₁ <0,05	33,2±1,4* [#] p ₁ <0,05	10,7±0,8 ^{##} p ₁ <0,05
Пациенты с ЯБЖ и	гингивитом, n=27	14,7±1,5* p ₁ <0,05	7,1±0,4	20,6±1,5* p ₁ >0,05
	пародонтитом легкой степени, n=79	24,5±1,3* [#] p ₁ <0,05	25,6±1,1* [#] p ₁ <0,05	34,4±1,7* [#] p ₁ <0,05
	пародонтитом средней и тяжелой степеней, n=114	34,8±2,0* ^{##} p ₁ <0,05	40,5±2,3* ^{##} p ₁ <0,05	5,3±0,7* ^{##} p ₁ <0,05

Примечание: расчеты приведены на 1 кв.мм. десны; *- показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц (p<0,05); # – показатели в группе больных пародонтитом легкой степени имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе пациентов с гингивитом (p<0,05); ## - показатели в группе больных пародонтитом средней и тяжелой степени имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе пациентов с гингивитом и пародонтитом легкой степени (p<0,05); p₁ – различия между показателями у больных ЯБДК и ЯБЖ со значениями у пациентов с хроническим гастритом.

Полученные нами данные свидетельствуют о несомненном участии изучаемых клеток десны в развитии воспалительных заболеваний пародонта. Отмечена статистически значимая корреляция количества эпителиоцитов десны, иммунопозитивных к NO-синтазе и эндотелину-1, с индексами РМА ($r_{NO-s}=0,680$ и $0,654$; $r_{END-1}=0,612$ и $0,588$ при ЯБДК и ЯБЖ), ПИ ($r_{NO-s}=0,575$ и $0,634$; $r_{END-1}=0,673$ и $0,682$ при ЯБДК и ЯБЖ), и степенью кровоточивости десны ($r_{NO-s}=0,625$ и $0,693$ при ЯБДК и ЯБЖ). Повышение числа эндотелин-1-иммунопозитивных клеток, отмеченное только при пародонтите, позволяет предположить, что при прочих повреждающих воздействиях развитие хронического генерализованного пародонтита в большей мере отмечается у лиц с гиперплазией эндотелин-1-иммунореактивных эпителиоцитов десны.

Развитие или обострение ЯБДК и ЯБЖ тесно связано с повышением количественной плотности клеток антрального отдела желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1 и мелатонину, достоверно более значимо при желудочной локализации язвы (табл.4).

Таблица 4

Количественная характеристика клеток антрального отдела желудка, иммунопозитивных к синтазе оксида азота, эндотелину-1 и мелатонину, у пациентов с ЯБДК и ЯБЖ в сочетании с воспалительными заболеваниями пародонта

Группа обследованных		NO-синтаз- иммунопози- тивные клетки	Эндотелин-1- иммунопози- тивные клетки	Мелатонин- иммунопози- тивные клетки
Практически здоровые лица, n=25		9,2±0,8	22,1±1,3	14,0±1,1
Пациенты с ХГ, ассоции- рованным с H.pylori	гингивитом, n=28	12,7±0,9*	26,9±1,1*	19,2±1,0*
	пародонтитом легкой степени, n=18	13,2±1,3*	27,2±1,2*	22,0±1,2*
	пародонтитом средней степени, n=14	18,5±1,2*#	34,8±1,3*#	15,3±0,9#
Пациенты с ЯБДК	гингивитом, n=70	17,4±1,0* $p_1 < 0,05$	31,5±1,1* $p_1 < 0,05$	25,4±0,9* $p_1 < 0,05$
	пародонтитом легкой степени, n=105	19,2±1,3* $p_1 < 0,05$	34,7±1,5* $p_1 < 0,05$	28,0±1,2* $p_1 < 0,05$
	пародонтитом средней и тяжелой степеней, n=75	28,3±1,5*# $p_1 < 0,05$	42,4±1,7*# $p_1 < 0,05$	13,8±1,0#
Пациенты с ЯБЖ	гингивитом, n=27	22,4±1,3* $p_1 < 0,05$	38,2±1,7* $p_1 < 0,05$	30,6±1,8* $p_1 < 0,05$
	пародонтитом легкой степени, n=79	24,5±1,7* $p_1 < 0,05$	40,2±2,3* $p_1 < 0,05$	28,6±1,5* $p_1 < 0,05$
	пародонтитом средней и тяжелой степеней, n=114	35,2±2,0*# $p_1 < 0,05$	48,2±2,5*# $p_1 < 0,05$	6,6±0,7*# $p_1 < 0,05$

Примечание: расчеты приведены на 0,1 кв.мм. антрального отдела желудка; *- показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц ($p < 0,05$); # – показатели в группе больных пародонтитом имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе пациентов с гингивитом ($p < 0,05$); p_1 – различия между показателями у больных ЯБДК и ЯБЖ со значениями у пациентов с хроническим гастритом.

Число указанных клеток антрального отдела желудка ассоциировано не только с локализацией язвенного дефекта, но и со степенью тяжести поражения пародонта, когда их максимальные значения характерны для больных ЯБДК и ЯБЖ в сочетании с хроническим пародонтитом средней и тяжелой степеней. Характер выявленных сдвигов и их большая выраженность при сочетании патологии пародонта с язвенной болезнью, чем с хроническим гастритом, позволяет предположить, что нарушение нейрогуморальной регуляции является одним из факторов развития синтропии ЯБЖ и ЯБДК с воспалительными заболеваниями пародонта.

При хроническом гингивите наблюдается повышение содержания в ротовой жидкости как провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18), так и противовоспалительных медиаторов (ИЛ-10), что отражает сохранение баланса между популяциями иммунокомпетентных клеток, опосредующих клеточный и гуморальный иммунный ответ, и указывает на одновременный запуск воспалительного процесса и механизмов репарации (табл.5). Для хронического пародонтита характерен местный цитокиновый дисбаланс с преобладанием медиатора с иммуносупрессорными свойствами (ИЛ-10) и высокой активностью ИЛ-6 и ИЛ-18, при этом изменение концентрации ИЛ-6, ИЛ-18 и ИЛ-10 в ротовой жидкости можно рассматривать как критерий тяжести хронического пародонтита.

При пародонтите цитокины активно участвуют в регуляции процессов клеточного обновления. Так, нами установлена прямая корреляция между числом клеток, иммунопозитивных к Ki-67, и концентрацией в ротовой жидкости ИЛ-18 ($r=0,677$). Нами выявлены связи между индексом апоптоза и содержанием в ротовой жидкости ИЛ-10 ($r= -0,622$). Это подтверждает существующее положение, что нарушение клеточной пролиферации эпителия десны при пародонтите тесно связано с цитокиновым дисбалансом [Цепов Л.М., 2006; Jarnbring F. et al., 2002], а по нашим данным, с увеличением концентрации в ротовой жидкости ИЛ-18 и ИЛ-10 на фоне недостаточности ИЛ-12.

Использованная в работе методика регрессионного анализа дала возможность оценить значение изученных показателей в возникновении гингивита и пародонтита на фоне ЯБДК и ЯБЖ. Установлено, что наиболее значимыми факторами развития хронического генерализованного катарального гингивита на фоне ЯБДК или ЯБЖ являются: плохая гигиена ротовой полости; течение ЯБДК или ЯБЖ более года; обострения ЯБДК или ЯБЖ один раз в год и более; повышение количественной плотности клеток десны, иммунопозитивных к NO-синтазе и мелатонину, повышение содержания в ротовой жидкости ИЛ-10 и ИЛ-12. Наряду с перечисленными факторами в формировании хронического пародонтита у больных ЯБДК и ЯБЖ имеет значение: возраст старше 35 лет; II-III степень обсеменения антрального отдела желудка *H.pylori*; увеличение числа клеток десны, иммунопозитивных к маркеру bcl-2; повышение количественной плотности клеток десны, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе; повышение содержания в ротовой жидкости ИЛ-10 и ИЛ-18 в сочетании со снижением уровня ИЛ-12.

Таблица 5

Содержание цитокинов в ротовой жидкости у больных воспалительными заболеваниями пародонта, сочетанными с ЯБДК и ЯБЖ

Группа обследованных		Показатель			
		ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ИЛ-12, пг/мл	ИЛ-18, пг/мл
Практически здоровые лица, n=25		12,60±0,73	7,14±0,42	18,55±0,57	11,30±0,65
Пациенты с ХГ, ассоциированным с <i>H.pylori</i>	гингивитом, n=28	31,65±1,77*	38,21±2,12*	63,27±2,24*	32,18±2,53
	пародонтитом легкой степени, n=18	73,26±3,44* [#]	68,54±2,49* [#]	25,22±1,89 [#]	59,32±2,73* [#]
	пародонтитом средней степени, n=14	87,18±8,70* ^{###}	96,36±7,27* ^{###}	10,27±2,12* ^{###}	80,15±5,38* ^{###}
Пациенты с ЯБДК	гингивитом, n=70	28,93±2,75* p ₁ >0,05	35,48±2,78* p ₁ >0,05	70,55±4,75* p ₁ >0,05	38,43±3,29* p ₁ >0,05
	пародонтитом легкой степени, n=105	71,64±3,83* [#] p ₁ >0,05	65,37±3,59* [#] p ₁ >0,05	20,44±1,32 [#] p ₁ >0,05	55,70±3,42* [#] p ₁ >0,05
	пародонтитом средней и тяжелой степеней, n=75	96,70±4,35 * ^{###} p ₁ >0,05	105,44±5,17* ^{###} p ₁ >0,05	9,82±0,83* ^{###} p ₁ >0,05	87,94±4,15* ^{###} p ₁ >0,05
Пациенты с ЯБЖ	гингивитом, n=27	36,33±3,18* p ₁ >0,05	42,37±3,74* p ₁ >0,05	78,18±3,45* p ₁ <0,05	35,54±2,37* p ₁ >0,05
	пародонтитом легкой степени, n=79	77,50±4,45* [#] p ₁ >0,05	72,18±3,49* [#] p ₁ >0,05	15,38±1,73 [#] p ₁ <0,05	63,77±3,59* [#] p ₁ >0,05
	пародонтитом средней и тяжелой степеней, n=114	105,32±3,27* ^{###} p ₁ >0,05	118,57±7,32* ^{###} p ₁ >0,05	7,45±0,68* ^{###} p ₁ >0,05	92,68±4,46* ^{###} p ₁ >0,05

Примечание: *- показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц (p<0,05); [#] – показатели в группе больных пародонтитом легкой степени имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе пациентов с гингивитом (p<0,05); ^{###} - показатели в группе больных пародонтитом средней и тяжелой степени имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе пациентов с гингивитом и пародонтитом легкой степени (p<0,05); p₁ – различия между показателями у больных хроническим гастритом со значениями у пациентов с ЯБДК и ЯБЖ.

Можно заключить, что воспалительные заболевания пародонта тесно связаны с воспалительными и (или) атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка, индуцированными *H.pylori*. При гингивите у пациентов с ЯБДК или ЯБЖ повышение числа клеток десны, продуцирующих синтазу оксида азота, приводит к повышению активности агрессивных влияний в ротовой полости, но указанные изменения компенсированы повышением цитопротективного фактора – мелатонин-продуцирующих клеток и характеризуются сохранением цитокинового баланса и темпа клеточного обновления эпителия десны.

Формирование хронического пародонтита у пациентов с ЯБЖ и ЯБДК происходит на фоне гиперплазии клеток десны и желудка, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1, мелатонин, и активации антиапоптозного фактора bcl-2, что, вероятно, генетически детерминировано. На фоне извращенной местной гормональной и цитокиновой регуляции снижается резистентность тканей пародонта и нарушаются процессы клеточного обновления в сторону гиперпролиферации эпителия десны. В итоге формируется хронический рецидивирующий воспалительно-дистрофический процесс в пародонте.

Следовательно, ведущим фактором в формировании синтропии язвенной болезни и воспалительных заболеваний пародонта становится системное нарушение нейрогуморальной регуляции, определяющее активность факторов агрессии и истощающие компенсаторные возможности организма. Инфекция *H. pylori* служит фоновым фактором формирования воспалительных заболеваний пародонта, инициируя развитие активного гастрита и язвенной болезни, патогенетически тесно связанных с гингивитом и пародонтитом.

Пациенты с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ЯБДК и ЯБЖ обследованы в динамике лечения. Выполняли мероприятия профессиональной гигиены полости рта, стандартное лечение воспалительных заболеваний пародонта и язвенной болезни, в том числе терапию, направленную на эрадикацию *H.pylori* в антральном отделе желудка и ротовой полости. Группу I составили 149 пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ЯБДК и ЯБЖ, которые получали стоматологическое лечение и эрадикационную терапию первой линии в течение 7 дней. В группу II вошли 131 пациент с гингивитом и пародонтитом на фоне ЯБДК или ЯБЖ, которые получали стоматологическое лечение и эрадикационную терапию первой линии в течение 14 дней.

На начальных этапах стоматологическое лечение (профессиональная гигиена, антибактериальная и противовоспалительная терапия) было одинаково эффективно в сравниваемых группах пациентов. У больных хроническим гингивитом групп I и II через 14 дней клинико-инструментальная ремиссия заболевания была достигнута у всех пациентов, в среднем в течение $7,52 \pm 0,25$ и $7,89 \pm 0,35$ дней. При хроническом пародонтите легкой степени клиническую ремиссию наблюдали у всех пациентов группы II и у 58 из 62 (93,5%) группы I, ремиссия заболевания пародонта наступала через 8-14 дней, в среднем – через $10,69 \pm 0,37$ и $11,23 \pm 0,42$ дней.

К окончанию 7 и 14-дневных курсов антихеликобактерного лечения удалось полностью купировать клинические проявления язвенной болезни соответственно

у 56 из 90 (62,2%) и 63 из 75 (84%) больных ЯБДК и у 34 из 59 (57,6%) и 48 из 56 (85,7%) больных ЯБЖ, а к моменту контрольной ЭГДС (21-25 день лечения) болевой синдром у пациентов отсутствовал.

Анализ результатов 7-и и 14-дневных курсов эрадикационной терапии показал, что по данным ЭГДС дуоденальная язва зарубцевалась в течение двух недель у 59 из 90 (65,5%) первой группы и 60 из 75 (80%) больных второй группы. К концу 6-ой недели от начала лечения у всех больных наблюдалась клинко-эндоскопическая ремиссия ЯБДК, рубцевание язв было зарегистрировано у 100% больных, прошедших курс лечения. Язва желудка зарубцевалась через 2 недели от начала курса эрадикационной терапии у 33 из 59 (55,9%) пациентов первой группы и у 42 из 56 (75%) - второй группы. Клинико-эндоскопическая ремиссия ЯБЖ у абсолютного большинства пациентов второй группы была достигнута в сроки до 4-х недель, у пациентов первой группы – до 6-и недель.

Полная редукция воспалительных изменений слизистой оболочки желудка достигнута у 24,4% пациентов с ЯБДК и у 32,2% - с ЯБЖ, получавших 7-и дневную эрадикационную терапию и у 48% пациентов с ЯБДК и у 60,7% пациентов с ЯБЖ, получавших 14-и дневную эрадикационную терапию, что достоверно чаще, чем у больных первой группы ($p < 0,05$). Сохраняющиеся явления активного воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка после эрадикации возбудителя, очевидно, обусловлены каскадом иммунных и ферментативных реакций, запускаемых *H.pylori*.

Результативность тройной семидневной схемы эрадикации *H.pylori* при ЯБДК составила 74,4%, при ЯБЖ – 76,3%. Двухнедельная схема эрадикационной терапии первой линии оказалось более эффективной: 96% при ЯБДК и 94,6% при ЯБЖ ($p < 0,05$). Полученные нами результаты согласуются с данными Маастрихтского соглашения 2005 года о повышении эффективности антихеликобактерного лечения при пролонгировании сроков антибактериальной терапии до 14 дней.

Частота выявления *H.pylori* в зубном налете и пародонтальных карманах коррелировала с таковой в антральном отделе желудка. Результативность эрадикации в ротовой полости имела лучшие результаты среди пациентов с гингивитом и пародонтитом легкой степени: при 14-дневной терапии у 100% больных на фоне ЯБДК и ЯБЖ, при 7-дневной терапии – у 100% больных гингивитом, у 95% пародонтитом легкой степени на фоне ЯБДК и у 86,4% - на фоне ЯБЖ. При 14-дневной схеме эффективность антибактериальной терапии при пародонтите средней и тяжелой степени составила 100% при фоновой ЯБДК и 93,3% – при ЯБЖ, что достоверно выше, чем 7-дневная схема эрадикации - 64% при ЯБДК и 60% - при ЯБЖ ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности 14-и дневной схемы эрадикационной терапии первой линии при сочетанной патологии. Комбинированная со стоматологическим лечением пролонгированная до 14 дней эрадикационная терапия сопровождается более отчетливой положительной динамикой клинических симптомов и морфологических проявлений гингивита, пародонтита и язвенной болезни.

Через 2 месяца от начала лечения ремиссия пародонтита легкой степени и гингивита наблюдалась у всех пациентов группы I и группы II, ремиссия

пародонтита средней и тяжелой степени на фоне ЯБДК и ЯБЖ достигнута соответственно у 68% и 70% пациентов I группы и достоверно чаще - у 94,3% и 93,3% пациентов группы II ($p<0,05$).

У пациентов с гингивитом и пародонтитом легкой степени на фоне ЯБДК или ЯБЖ после как 7-дневной, так и 14-дневной схемы антихеликобактерного лечения наблюдаются нормальные темпы процессов клеточного обновления эпителия десны, восстанавливаются показатели индекса bcl-2, число клеток десны, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1 и мелатонину, и концентрация цитокинов в ротовой жидкости. Низкий уровень экспрессии антиапоптотического белка, восстановление нейрогуморального и цитокинового баланса при гингивите и пародонтите легкой степени на фоне ЯБДК и ЯБЖ характеризуют достижение стабильной ремиссии патологического процесса в пародонте (табл.6-8).

При пародонтите средней и тяжелой степеней на фоне ремиссии ЯБДК или ЯБЖ, достигнутой в результате 14-дневной схемы антихеликобактерного лечения, восстанавливаются процессы клеточного обновления эпителиоцитов десны, число эпителиальных клеток десны и желудка, иммунопозитивных к синтазе оксида азота и мелатонину, и концентрация цитокинов в ротовой жидкости соответствуют контрольным значениям, но сохраняется гиперплазия клеток десны и желудка, экспрессирующих эндотелин-1.

Таблица 6

Количественная характеристика эпителиоцитов десны, иммунопозитивных к эндотелину-1, мелатонину и NO-синтазе, у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в сочетании с ЯБДК и ЯБЖ через 2 месяца после лечения

Группа пациентов		NO-синтаз- иммунопози- тивные клетки	Эндотелин-1- иммунопози- тивные клетки	Мелатонин- иммунопози- тивные клетки
Практически здоровые лица, n=25		4,4±0,7	5,2±0,6	12,5±1,1
Пациенты с ХГКГ на фоне ЯБДК и ЯБЖ	Группы I, n=32	6,0±0,8	7,4±0,9	11,7±1,0
	Группы II, n=26	5,0±0,8	7,1±0,8	13,0±1,0
	Группы III, n=32	6,2±0,9	7,2±0,8	11,4±1,0
Пациенты с ХГП легкой степени на фоне ЯБДК и ЯБЖ	Группы I, n=62	5,7±0,6	6,0±0,7	13,2±0,7
	Группы II, n=50	6,2±0,8	6,5±0,8	14,4±0,8
	Группы III, n=55	6,7±0,9	7,5±0,8	13,7±0,8
Пациенты с ХГП средней и тяжелой степени на фоне ЯБДК и ЯБЖ	Группы I, n=55	10,3±0,7*	22,4±1,4*	8,2±0,6*
	Группы II, n=55	5,7±0,8 [#]	17,4±1,2* [#]	11,7±0,8 [#]
	Группы III, n=60	5,5±0,7 [#]	14,0±1,0* [#]	11,2±1,0 [#]

Примечание: расчеты приведены на 1 кв.мм. десны; *- показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц ($p<0,05$); [#] – показатели у пациентов в группах II и III имеют достоверные различия со значениями в группе I ($p<0,05$).

У пациентов с пародонтитом на фоне ремиссии ЯБДК и ЯБЖ, получавших 7-дневную антихеликобактерную терапию, через 2 месяца сохраняются нарушения пролиферативной активности и апоптоза в эпителии десны, числа клеток десны и желудка, продуцирующих синтазу оксида азота, мелатонин и эндотелин-1, и содержания ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-18 в ротовой жидкости, что характеризует торпидное течение патологического процесса в пародонте и требует у части пациентов пролонгированного лечения и наблюдения. Сохранение нарушений в диффузной нейроэндокринной системе пищеварительного тракта на фоне ЯБДК и ЯБЖ, наряду с другими патогенными факторами, определяет сохранение активных воспалительно-деструктивных изменений в пародонтальных тканях и отсутствие ремиссии у 31,1% пациента группы I и у 6,2% пациентов группы II.

Таблица 7

Количественная характеристика клеток желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1, мелатонину и NO-синтазе, у пациентов с ЯБДК и воспалительными заболеваниями пародонта через 2 месяца после лечения

Группа пациентов		NO-синтаз- иммунопози- тивные клетки	Эндотелин-1- иммунопози- тивные клетки	Мелатонин- иммунопози- тивные клетки
Практически здоровые лица, n=25		9,2±0,8	22,1±1,3	14,0±1,1
Пациенты с ХГКГ на фоне ЯБДК и ЯБЖ	Группы I, n=25	<u>8,7±0,9</u> 12,0±1,3	<u>29,4±1,5*</u> 27,3±1,4*	<u>13,5±0,9</u> 12,3±1,5
	Группы II, n=20	<u>10,5±0,7</u> 11,8±1,5	<u>28,3±1,1*</u> 30,5±1,7*	<u>12,8±0,7</u> 15,8±1,6
	Группы III, n=20	<u>8,3±0,6</u> 11,3±1,5	<u>27,5±1,2*</u> 29,4±2,2*	<u>11,7±0,8</u> 16,0±1,8
Пациенты с ХГП легкой степени на фоне ЯБДК и ЯБЖ	Группы I, n=40	<u>10,2±0,7</u> 8,8±0,6	<u>32,2±1,7*</u> 27,4±1,5*	<u>13,0±0,8</u> 13,7±0,9
	Группы II, n=30	<u>11,0±0,9</u> 10,5±1,0	<u>30,8±2,0*</u> 29,1±1,2*	<u>15,2±0,9</u> 15,4±1,2
	Группы III, n=30	<u>12,4±1,0</u> 9,0±0,7	<u>31,3±2,2*</u> 28,5±1,0*	<u>13,8±0,7</u> 14,7±0,8
Пациенты с ХГП средней и тяжелой степени на фоне ЯБДК и ЯБЖ	Группы I, n=25	<u>18,2±1,4*</u> 22,3±1,5*	<u>33,9±2,1*</u> 35,7±2,2*	<u>26,4±1,3*</u> 17,5±1,5*
	Группы II, n=25	<u>11,4±0,6</u> 12,0±1,2	<u>36,2±1,6*</u> 30,4±1,8*	<u>14,8±1,1</u> 11,8±1,2
	Группы III, n=25	<u>11,0±0,8</u> 13,1±1,7	<u>33,7±1,5*</u> 32,7±1,5*	<u>12,9±0,8</u> 13,2±1,0

Примечание: в числителе приведены значения у больных ВЗП и ЯБДК, в знаменателе – у больных ВЗП и ЯБЖ; расчеты приведены на 1 кв.мм. антрального отдела желудка; *- показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц (p<0,05).

Таблица 8

Динамика содержания цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки через 2 месяца после лечения

Группа пациентов		Показатель			
		ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ИЛ-12, пг/мл	ИЛ-18, пг/мл
Практически здоровые лица, n=25		12,60±0,73	7,14±0,42	18,55±0,57	11,30±0,65
Пациенты с ХГКГ на фоне ЯБДК и ЯБЖ	Группы I, n=32	17,85±1,40	10,82±1,67	22,57±2,16	16,23±1,66
	Группы II, n=26	18,60±1,83	13,32±1,85	17,32±2,54	13,48±1,59
	Группы III, n=32	13,37±1,45	8,87±1,28	24,47±1,54	10,73±1,39
Пациенты с ХГП легкой степени на фоне ЯБДК и ЯБЖ	Группы I, n=62	14,27±1,36	15,43±1,45	23,75±1,95	12,43±0,96
	Группы II, n=50	15,63±1,06	11,80±1,59	21,13±1,37	15,77±1,54
	Группы III, n=55	10,77±1,28	8,54±1,46	16,92±1,66	16,22±1,48
Пациенты с ХГП средней и тяжелой степени на фоне ЯБДК и ЯБЖ	Группы I, n=55	48,52±2,13*	53,91±2,32*	22,40±2,05	37,09±1,72*
	Группы II, n=55	18,33±1,38	10,72±1,65	21,75±1,44	15,49±1,86
	Группы III, n=60	15,69±1,42	12,75±1,38	24,19±1,67	12,40±1,33

Примечание: *- показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц (p<0,05).

Вместе с тем, 14-и дневная схема антихеликобактерной терапии у 40,5% пациентов сопровождается развитием побочных эффектов, что может у части больных служить причиной отмены лечения. Чаще всего пациенты отмечали: общую слабость (22,1%), жидкий стул (17,6%), головокружение и головную боль (15,3%), вздутие и урчание в животе (26,7%), тошноту (20,6%). При 7-дневной схеме антихеликобактерного лечения незначительные побочные эффекты были отмечены у 21,5% больных ЯБДК и ЯБЖ.

Таким образом, данные, полученные при сопоставлении динамики клинико-лабораторных показателей у пациентов с ЯБДК и ЯБЖ и воспалительными заболеваниями пародонта, свидетельствуют о высокой эффективности 14-и дневной схемы эрадикационной терапии первой линии при сочетанной патологии. Комбинированная со стоматологическим лечением пролонгированная до 14 дней эрадикационная терапия сопровождается более отчетливой положительной динамикой клинических симптомов и морфологических проявлений гингивита, пародонтита и язвенной болезни.

При хроническом генерализованном катаральном гингивите и хроническом генерализованном пародонтите легкой степени на фоне ЯБДК или ЯБЖ после проведения комплексного лечения, включая 7-и дневную антихеликобактерную терапию, наблюдается полная регрессия клинических симптомов, восстановление морфологических и иммунологических параметров. Это позволяет рекомендовать назначение пациентам с гингивитом и пародонтитом легкой степени на фоне ЯБДК или ЯБЖ, ассоциированной с *H.pylori*, 7-дневный курс эрадикационной терапии первой линии, а пациентам с пародонтитом средней и тяжелой степени в сочетании с язвенной болезнью - 14-дневный курс антихеликобактерной терапии.

Клинико-инструментальное обследование пародонта через 6 месяцев после лечения позволило установить ремиссию у всех больных гингивитом и пародонтитом легкой степени и в 91,4-90% случаев при пародонтите средней и тяжелой степеней на фоне ЯБДК и ЯБЖ, получавших в комплексном лечении 14-дневный курс антихеликобактерной терапии.

У пациентов группы I через 6 месяцев ремиссия заболевания констатирована у всех больных гингивитом, в 95% случаев – у больных пародонтитом легкой степени и у 64-60% пациентов с пародонтитом средней и тяжелой степеней на фоне ЯБДК и ЯБЖ. Следовательно, после 14-дневного антихеликобактерного лечения у подавляющего большинства пациентов сохраняется ремиссия заболевания пародонта, тогда как 7-дневная схема лечения эффективна в профилактике рецидивов только при гингивите и пародонтите легкой степени.

Ремиссия заболевания пародонта констатирована нами при заживлении язвенного дефекта после эрадикации *H.pylori* в антральном отделе желудка и ротовой полости. Дополнительными прогностическими критериями достижения стойкой ремиссии заболевания пародонта могут служить нормализация компонентов диффузной нейроэндокринной системы верхних отделов пищеварительного тракта, процессов пролиферации в эпителии десны и содержания цитокинов в ротовой жидкости.

У 36-40% пациентов группы I и у 8,6-10% больных группы II с пародонтитом средней и тяжелой степени, несмотря на проведенное комплексное лечение заболевания пародонта и язвенной болезни, сохраняются нарушения

нейрогуморальной и цитокиновой регуляции клеточной пролиферации эпителиоцитов десны, что клинически проявляется непрерывно рецидивирующим течением заболевания пародонта.

С помощью метода регрессионного анализа установлено, что в основе непрерывно рецидивирующего течения пародонтита у пациентов с ЯБДК и ЯБЖ лежат: инфицирование *H.pylori* в антральном отделе желудка и ротовой полости, состояние нейрогуморальной регуляции верхних отделов пищеварительного тракта с повышением факторов агрессии (эндотелин-1, оксид азота) и срывом механизмов цитопротекции (мелатонин) и тесно связанный с ним цитокиновый дисбаланс и избыточная пролиферация эпителиоцитов десны, сохраняющиеся в динамике лечения заболеваний. При групповой проверке на независимой выборке 40 пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ЯБДК и ЯБЖ по критерию «есть рецидив пародонтита – нет рецидива пародонтита» результативность предложенной диагностической модели обеспечивала 77,5% правильного прогноза.

Нами сформирована группа больных (группа III) из 147 пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ЯБДК и ЯБЖ, которые получали помимо стоматологического лечения и 7-дневной эрадикационной терапии, Мексидол внутримышечно 2 мл 5% раствора 1 раз в день в течение 10 дней в сочетании с местным применением препарата: аппликации 2 мл 5% раствора Мексидола 2-3 раза в день в течение 10 дней или инсталляции 2 мл 5% раствора Мексидола в пародонтальный карман.

Результаты проведенных исследований показали высокую клиническую эффективность применения мексидола в комплексном лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в сочетании с ЯБЖ и ЯБДК. На фоне терапии мексидолом все пациенты отметили прекращение болевых ощущений, уменьшение кровоточивости на 2-3-и сутки от начала лечения. Практически по всем определяемым тестам (индекс гигиены, индекс кровоточивости десны, РМА, пародонтальный индекс) на 2-й неделе лечения у больных группы III показатели были существенно ниже, чем у пациентов группы I (табл.9).

При применении мексидола был отмечен быстрый анальгезирующий эффект. У больных ЯБДК через $1,54 \pm 0,48$ дня, а у больных ЯБЖ - через $1,87 \pm 0,52$ дня боли уменьшались, а через 3-4 дня (в среднем через $3,27 \pm 0,35$ дня при ЯБДК и $3,67 \pm 0,55$ – при ЯБЖ) у 94,% и 92,3% пациентов с ЯБДК и ЯБЖ наблюдалось полное исчезновение клинических симптомов заболевания. Купирование болевого синдрома в короткие сроки на фоне применения мексидола, очевидно, реализуется за счет транквилизирующего эффекта препарата [Данилова Е.Д. и соавт.,1995; Ларенцова Л.И. и соавт.,2002].

При медикаментозном лечении больных язвенной болезнью длительность болевого синдрома варьировала от 2 до 18 дней и составила в среднем $5,54 \pm 0,84$ при ЯБДК и $7,15 \pm 0,76$ при ЯБЖ, что достоверно дольше, чем в группе III, где применяли мексидол ($p < 0,05$).

Ремиссия гингивита и пародонтита легкой степени в группе III была достигнута у всех пациентов, в среднем в течение $6,78 \pm 0,37$ и $9,75 \pm 0,26$ дней соответственно, что в более сжатые сроки, чем у больных группы I.

Динамика индексной оценки состояния пародонта у больных гингивитом и пародонтитом на фоне ЯБЖ и ЯБДК через 14 дней после лечения с применением мексидола

Группа пациентов		Степень кровоточивости десны	PMA	Индекс гигиены (УИГР)
Пациенты с ХГКГ на фоне ЯБДК и ЯБЖ	До лечения, n=97	1,75±0,10	29,44±1,35	2,20±0,10
	Группы I, n=32	1,34±0,08*	11,45±1,07*	1,22±0,08*
	Группы II, n=26	1,26±0,07*	13,76±1,23*	1,16±0,08*
	Группы III, n=32	0,98±0,06* [#]	8,36±1,14*	1,15±0,06*
Пациенты с ХГП легкой степени на фоне ЯБДК и ЯБЖ	До лечения, n=184	2,21±0,08	50,27±2,14	2,41±0,06
	Группы I, n=62	1,45±0,09*	19,33±1,45*	1,27±0,07*
	Группы II, n=50	1,33±0,08*	15,43±1,40*	1,28±0,07*
	Группы III, n=55	1,27±0,08* [#]	12,37±1,32*	1,25±0,06*
Пациенты с ХГП средней и тяжелой степени на фоне ЯБДК и ЯБЖ	До лечения, n=189	2,50±0,08	60,44±2,14	2,62±0,07
	Группы I, n=55	1,92±0,08*	22,16±2,34*	1,32±0,07*
	Группы II, n=55	1,80±0,10*	18,77±1,75*	1,26±0,10*
	Группы III, n=60	1,56±0,08* [#]	16,72±1,57*	1,24±0,08*

Примечание: * - показатели имеют достоверные различия со значениями до лечения ($p < 0,05$); [#] - показатели имеют достоверные различия со значениями в группе I ($p < 0,05$).

В группе III заживление язвенного дефекта наблюдали в сроки от 12 до 28 дней, что составило в среднем $15,87 \pm 1,43$ дней при ЯБДК и $18,78 \pm 1,32$ при ЯБЖ. Рубцевание язвы в группе сравнения происходило несколько позже – в течение $17,72 \pm 1,37$ дней при ЯБДК и $21,55 \pm 1,33$ дня при ЯБЖ.

Частота эрадикации *H. pylori* в антральном отделе желудка (семидневная схема) в сочетании с мексидолом составила 94,1% и 91,9%, в пародонте – 100% и 91,4% соответственно при ЯБДК и ЯБЖ, что соответствовало по эффективности 14-дневной схеме антибактериальной терапии.

Большинство пациентов, получавших 7-дневную эрадикационную терапию в сочетании с мексидолом, отметили хорошую переносимость курса лечения. Побочные эффекты были отмечены у 20 (13,6%) больных ЯБДК и ЯБЖ: металлический привкус во рту у 5, головная боль – у 4 больных, которые пациенты связывали с приемом омепразола, кишечная диспепсия – у 9 пациентов.

Анализ регрессии субъективных и объективных симптомов заболеваний пародонта показал, что через 2 месяца от начала лечения ремиссия заболевания пародонта достигнута в группе III у всех пациентов с гингивитом и пародонтитом

на фоне ЯБДК, у всех пациентов с гингивитом и пародонтитом легкой степени и у 32 (91,4%) пациентов с пародонтитом средней и тяжелой степеней на фоне ЯБЖ. Это было достоверно чаще, чем у пациентов группы I с пародонтитом средней и тяжелой степеней, когда ремиссия заболевания пародонта констатирована у 64% и 60% пациентов с ЯБДК и ЯБЖ ($p < 0,05$).

Редукция воспаления в слизистой оболочке желудка, пародонте и эрадикация *H. pylori* после применения мексидола опосредованы его антиоксидантным, противогипоксическим, иммуномодулирующим действием и восстановлением микроциркуляции [Подопригорова В.Г. и соавт., 1999; Шумский А.В., 2005]. Имеются подтверждения антимикробной активности мексидола по отношению к большинству штаммов микроорганизмов, что достигается за счет прямого бактериостатического эффекта и стимуляции фагоцитоза [Муршудли Р.Ч., 2002].

Высокая клиническая эффективность применения мексидола в комплексном лечении больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне язвенной болезни была ассоциирована с положительной динамикой количественной плотности эпителиальных клеток десны и желудка, иммунопозитивных к синтазе оксида азота и мелатонину, нормализацией процессов пролиферации и апоптоза эпителиоцитов десны и содержания цитокинов в ротовой жидкости (табл.6-8).

Нормализация нейроэндокринного и иммунного гомеостаза после лечения с применением мексидола обуславливают восстановление баланса между факторами агрессии и цитопротективными свойствами пародонта и слизистой оболочки желудка, что создает благоприятные условия для стойкой ремиссии гингивита и пародонтита у всех больных гингивитом и пародонтитом легкой степени и у 91,7% - пародонтитом средней и тяжелой степеней.

Представленные данные свидетельствуют о том, что применение мексидола у направлено как на достижение ремиссии язвенной болезни, так и обосновано с позиции лечения и профилактики патологии пародонта. Применение мексидола в комплексном лечении пациентов с сочетанной патологией пародонта и язвенной болезнью также может быть рекомендовано пациентам, которым нежелательно проведение 14-дневной схемы эрадикационной терапии (кишечная диспепсия, проведение антибактериального лечения (вне связи с основным заболеванием) в ближайшие 6 месяцев) или имеются ее побочные эффекты. Поликомпонентность действия, отсутствие побочных эффектов определяют мексидол, как один из наиболее перспективных цитопротекторов в пародонтологии и гастроэнтерологии.

На основании полученных результатов различных схем лечения нами разработана тактика ведения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ЯБДК и ЯБЖ (рис.1).

Предлагаемая тактика ведения больного воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ЯБДК или ЯБЖ, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, позволяет своевременно назначить наиболее эффективную схему лечения, обоснованно оценить эффективность проведенной терапии и прогнозировать стойкость достигнутой ремиссии, а значит индивидуально по отношению к каждому пациенту разработать систему лечебных и профилактических мероприятий.

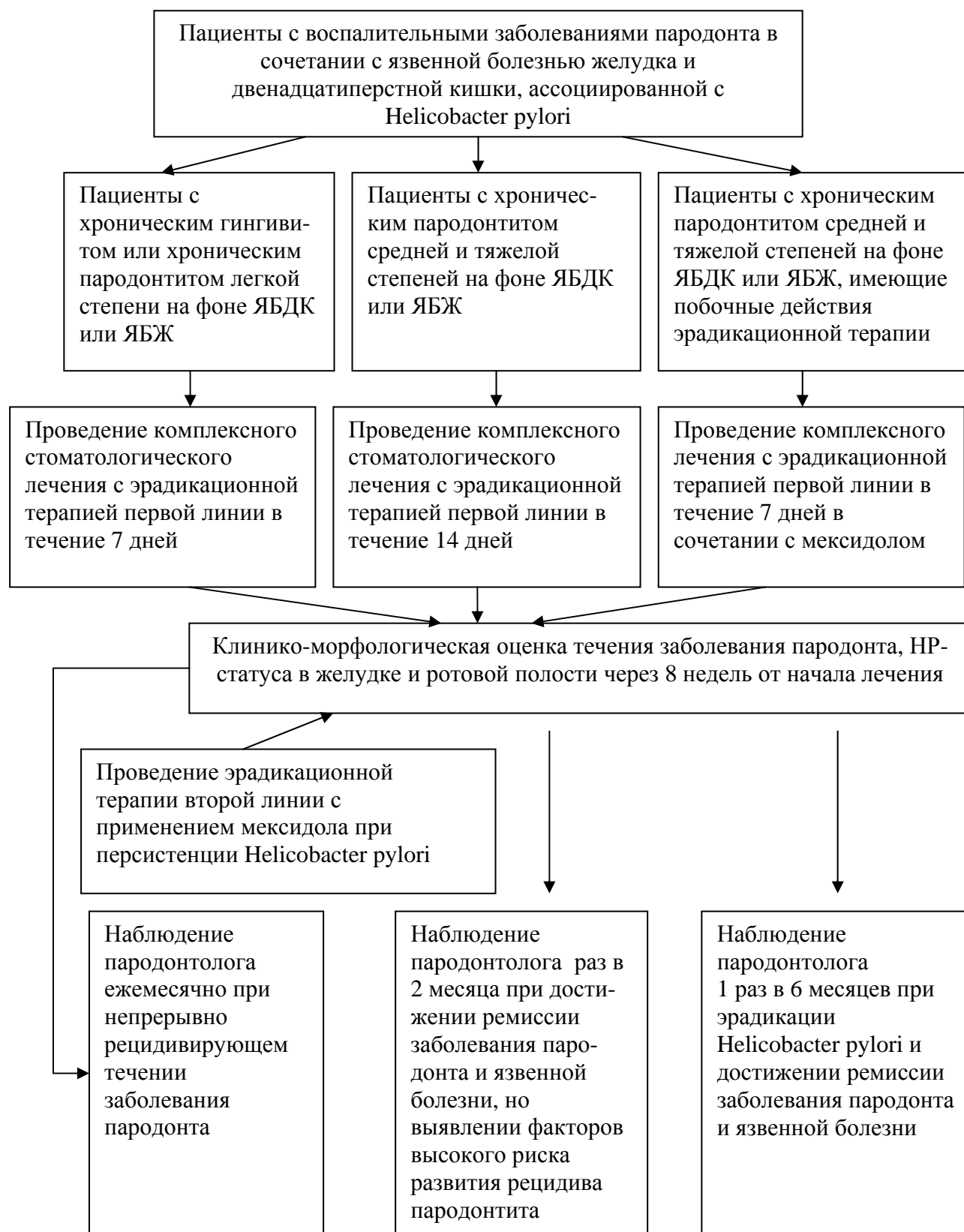


Рис.1. Алгоритм курации пациента с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

С целью анализа состояния пародонта у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами, разработки предикторов прогрессирования патологического процесса в пародонте и профилактических мероприятий нами обследованы 42 пациента с болезнью оперированного желудка, средний возраст - $42,37 \pm 1,28$ года, группу сравнения составили 30 пациентов, перенесших резекцию желудка по поводу осложненного течения язвенной болезни, не имеющими постгастрорезекционных расстройств.

В структуре постгастрорезекционных синдромов у обследованных больных выявлены: демпинг-синдром (57,1%), синдром приводящей петли, чаще функционального генеза (26,2%), пептические язвы анастомоза (16,7%). На фоне диарейного синдрома и мальабсорбции у 9,5% пациентов отмечено развитие постгастрорезекционной дистрофии, а у 19% - постгастрорезекционной анемии поливалентного генеза.

При анализе состояния пародонта у пациентов группы сравнения установлено, что после хирургического лечения ЯБЖ и ЯБДК при отсутствии отдаленных последствий резекции желудка у 60% пациентов достигается ремиссия заболевания пародонта.

У пациентов с постгастрорезекционными синдромами наблюдаются выраженные изменения пародонтальных тканей, в большинстве случаев представленные хроническим генерализованным пародонтитом средней (57,1%) или тяжелой (38,1%) степеней. Характер поражения пародонта ассоциирован с формой и степенью тяжести постгастрорезекционного синдрома: наиболее тяжелые формы генерализованного пародонтита регистрировали у пациентов с пептическими язвами анастомоза и тяжелым синдромом приводящей петли, развивающимися чаще после восстановления непрерывности пищеварительного тракта по способу Бильрот-II в сравнении с Бильрот-I. Степень изменений в пародонте при хроническом пародонтите нарастала соответственно тяжести постгастрорезекционного синдрома ($r=0,733$).

Клиническими особенностями пародонтита на фоне постгастрорезекционных расстройств являются выраженная воспалительная реакция в тканях пародонта, глубокие десневые карманы, значительная подвижность зубов, обильные отложения под- и наддесневого камня. Имело место изменение зубной эмали на внутренней поверхности зубов, что являлось патогномоничным проявлением гастроэзофагеального рефлюкса.

Тяжесть поражения пародонта на фоне болезней оперированного желудка, определяется, в первую очередь, снижением резистентности тканей пародонта на фоне высокой активности факторов агрессии и нарушений моторной и секреторной функций верхних отделов пищеварительного тракта. Тяжесть поражения пародонта связана также с общими нарушениями в организме – мальабсорбцией и вазомоторными расстройствами, имеющими место у обследованных пациентов с постгастрорезекционными синдромами.

Хронический пародонтит у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами формируется на фоне длительного энтерогастроэзофагеального рефлюкса (88,1%) с формированием эзофагита (у 61,9% - катарального, у 26,2% - эрозивного поражения дистального отдела пищевода), при этом показатель

времени с рН в пищеводе выше 7,0 составляет в среднем от 12,6% до 23,5% времени мониторинга соответственно тяжести пародонтита. Следовательно, профилактика энтерогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов у пациентов с резекцией желудка предполагает снижение степени риска развития тяжелых форм генерализованного пародонтита.

Изменение процессов клеточного обновления эпителиоцитов десны у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами характеризовались достоверным повышением пролиферативной активности эпителия соответственно тяжести заболевания пародонта (I_{Ki-67} - от $37,4 \pm 3,5\%$ при пародонтите легкой степени до $50,4 \pm 2,2\%$ на 1 кв.мм. десны при тяжелом пародонтите). При этом индекс пролиферации нарастал соответственно продолжительности рН в пищеводе более 7,0 ($r = 0,604$), что подчеркивает роль агрессивного энтерогастроэзофагеального рефлюкса в формировании воспалительно-деструктивных поражений пародонта. Индекс апоптоза изменялся менее значительно (от $0,70 \pm 0,09\%$ при пародонтите легкой степени до $0,88 \pm 0,07\%$ на 1 кв.мм. десны при тяжелом пародонтите).

Для пародонтита у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами характерна гиперплазия эпителиоцитов десны, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1. Число мелатонин-продуцирующих клеток десны в этой группе пациентов либо не изменялось при пародонтите легкой и средней степени тяжести, либо было понижено (при тяжелом пародонтите) (табл.10).

Таблица 10

Количественная плотность эпителиоцитов десны, иммунопозитивных к эндотелину-1, синтазе оксида азота и мелатонину, у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне постгастрорезекционных расстройств

Группа обследованных		NO-синтаз- иммунопози- тивные клетки	Эндотелин-1- иммунопози- тивные клетки	Мелатонин- иммунопози- тивные клетки
Практически здоровые лица, n=25		$4,4 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,6$	$12,5 \pm 1,1$
Пациенты с постгастро- резекции- онными расстрой- ствами	с пародонтитом легкой степени тяжести, n=2	$27,5 \pm 2,3^*$	$30,2 \pm 2,7^*$	$32,8 \pm 2,6^*$
	с пародонтитом средней степени тяжести, n=24	$33,9 \pm 1,6^{*#}$	$39,5 \pm 2,0^{*#}$	$14,5 \pm 1,2^{\#}$
	с пародонтитом тяжелой степени, n=16	$41,7 \pm 2,1^{*##}$	$45,9 \pm 2,5^{*##}$	$3,0 \pm 0,5^{*##}$

Примечание: расчеты приведены на 1 кв.мм. десны; * - показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц ($p < 0,05$); # - показатели в группе пациентов с пародонтитом средней степени тяжести имеют достоверные различия со значениями у больных легким пародонтитом ($p < 0,05$); ## - показатели в группе пациентов с пародонтитом тяжелой степени имеют достоверные различия со значениями у больных легким и средне-тяжелым пародонтитом ($p < 0,05$).

Можно предположить, что гипоплазия мелатонин-продуцирующих клеток десны при тяжелом генерализованном пародонтите у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами способствует снижению

резистентности тканей пародонта, является отражением «срыва» адаптационных механизмов на фоне высокой активности повреждающих факторов.

Воспалительные изменения в пародонте и пролиферативные нарушения в эпителии десны находятся в тесной связи с местным цитокиновым статусом пациентов. Изменение содержания цитокинов в ротовой жидкости при пародонтите на фоне постгастрорезекционных синдромов характеризуется повышением содержания ИЛ-6, 10 и -18 и снижением уровня ИЛ-12 соответственно тяжести патологического процесса в пародонте.

Приведенные данные свидетельствуют о многофакторности патогенеза воспалительных заболеваний пародонта при постгастрорезекционных расстройствах. Его составляют разнообразные по характеру звенья: патологические процессы на уровне целого организма, ротовой жидкости, тканей пародонта. Патохимические, морфологические, иммунные изменения, происходящие в пародонте, сопровождают нарушения обмена веществ организма, в большей степени белкового и минерального, что определяет прогрессирование деструкции тканей пародонта.

Значимыми факторами возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта после резекции желудка являются нарушение эвакуации из культи желудка, выраженность энтерогастроэзофагеального рефлюкса, общие дистрофические изменения в организме, обусловленные мальабсорбцией, и местный нейроэндокринный дисбаланс (оксид азота, мелатонин), определяющие высокую активность факторов агрессии и снижение резистентности тканей пародонта. На фоне общей извращенной местной гормональной и цитокиновой регуляции стимулируется пролиферативная способность эпителиоцитов десны, в итоге формируется хронический рецидивирующий воспалительно-деструктивный процесс в пародонте.

Следовательно, пациенты группы риска, страдающие пародонтитом на фоне язвенной болезни, и после резекции желудка нуждаются в более пристальной курации и реабилитации. Нарушение нейрогуморальной регуляции верхних отделов пищеварительного тракта лежит в основе возможного прогрессирования структурных изменений в пародонте и гастродуоденальной зоне. Результаты исследования могут быть использованы для динамического наблюдения за пациентами с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при участии как стоматологов, так и гастроэнтерологов, с целью профилактики рецидивирующего и прогрессирующего течения сочетанной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Тяжесть поражения пародонта тесно связана с клинικο-морфологическими особенностями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Патология пародонта на фоне язвенной болезни двенадцатиперстной кишки представлена, в основном, хроническим пародонтитом легкой степени (36,9%) и хроническим генерализованным катаральным гингивитом (21,4%); для язвенной болезни желудка более типично развитие хронического пародонтита средней (41,2%) или легкой (36,0%) степени тяжести.

Хронический генерализованный катаральный гингивит и пародонтит легкой степени чаще возникают на фоне впервые выявленной или редко рецидивирующей язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и сочетаются с неатрофическим гастритом; пародонтит средней и тяжелой степени сочетается с часто рецидивирующей язвенной болезнью, множественными язвенными дефектами, очаговым атрофическим гастритом.

2. Хронический генерализованный катаральный гингивит у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки возникает на фоне повышения числа эпителиальных клеток десны и антрального отдела желудка, продуцирующих NO-синтазу и мелатонин, при неизмененных показателях эндотелин-1-продуцирующих эпителиальных клеток десны. Отсутствие изменений со стороны основных показателей клеточного обновления и апоптоза эпителиоцитов десны у больных гингивитом позволяет разграничить данную патологию от пародонтита на доклиническом этапе заболевания.

3. Гиперплазия эпителиальных клеток десны, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1 и мелатонин, показателей пролиферации и апоптоза являются структурно-функциональной единицей хронического пародонтита. Последующие нарушения этих показателей тесно коррелируют с тяжестью пародонтита и могут выступать в качестве диагностических и прогностических критериев.

4. *Helicobacter pylori* является универсальным маркером нарушенного биоценоза ротовой полости при воспалительных заболеваниях пародонта у пациентов с фоновой *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологией. Частота встречаемости *Helicobacter pylori* в пародонтальных карманах у пациентов с пародонтитом на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки сопоставима с соответствующими показателями при хроническом хеликобактерном гастрите и положительно коррелирует с показателями гигиены ротовой полости.

5. Эффективность эрадикации зависит от тяжести воспалительных заболеваний пародонта. Чем тяжелее степень поражения пародонта при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, тем менее эффективна 7-дневная антихеликобактерная терапия. Полнота эрадикации при язвенной болезни в сочетании с пародонтитом средней и тяжелой степеней возможна только при увеличении сроков лечения до 14 дней.

6. Дисбаланс цитокинов в ротовой жидкости может служить маркером ранних иммунологических нарушений в ротовой полости и степень этого сдвига соответствует тяжести воспалительных заболеваний пародонта.

7. Ремиссия воспалительных заболеваний пародонта достигается при заживлении язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, эрадикации *Helicobacter pylori* в ротовой полости и желудке. Клинико-инструментальная ремиссия воспалительных заболеваний пародонта наблюдается через 2 месяца от начала лечения и характеризуется нормализацией морфологических и иммунологических показателей при гингивите и пародонтите легкой степени и их улучшением – при пародонтите средней и тяжелой степеней.

8. Отсутствие морфологической ремиссии при пародонтите средней и тяжелой степени на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки служит основой для клинической манифестации и рецидивирующего течения

пародонтита на фоне срыва основных компенсаторных и адаптационных возможностей организма (гипоплазия мелатонин-продуцирующих клеток десны) у данной категории больных, что требует постоянной терапии от 2 до 6 месяцев.

9. Применение мексидола в комплексном лечении повышает эффективность 7-дневной схемы эрадикационной терапии до 94,1-91,9% соответственно при желудочной и дуоденальной локализации язвы, способствует восстановлению количественной плотности клеток десны и желудка, продуцирующих синтазу оксида азота и мелатонин, нарушенных процессов пролиферации и апоптоза эпителиоцитов десны, нормализации цитокинового баланса в ротовой жидкости, достижению ремиссии язвенной болезни и заболевания пародонта у всех больных гингивитом и пародонтитом легкой степени и у 91,7% - пародонтитом средней и тяжелой степеней.

10. Патология пародонта на фоне постгастрорезекционных синдромов представлена хроническим генерализованным пародонтитом средней (57,1%) или тяжелой (38,1%) степеней. Значимыми факторами прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта после резекции желудка являются нарушение эвакуации из культи желудка, выраженность энтерогастроэзофагеального рефлюкса, общие дистрофические изменения в организме, обусловленные мальабсорбцией, и местный нейроэндокринный дисбаланс (оксид азота, эндотелин-1, мелатонин), определяющие высокую активность факторов агрессии и снижение резистентности тканей пародонта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая установленную в работе высокую частоту воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, рекомендуется включение в стандарты обследования пациента с язвенной болезнью консультации пародонтолога.

2. Для повышения эффективности диагностики и контроля лечения хронического генерализованного катарального гингивита и хронического генерализованного пародонтита в сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки рекомендуется использовать анализ количественной плотности клеток десны, экспрессирующих синтазу оксида азота, мелатонин и эндотелин-1, и содержания интерлейкина-6,-10,-12, и -18 в ротовой жидкости.

3. Основные показатели пролиферации и апоптоза эпителиальных клеток десны являются маркерами обострения хронического генерализованного пародонтита и могут применяться в дополнении к клиническим и инструментальным методам диагностики и оценки эффективности лечения.

4. Наличие пародонтита средней и тяжелой степеней у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, определяет необходимость пролонгирования антихеликобактерной терапии первой линии до 14 дней.

5. Включение в комплексную схему лечения Мексидола (внутримышечно 2 мл 5% раствора 1 раз в день в течение 10 дней в сочетании с местным применением препарата: аппликации 2 мл 5% раствора Мексидола 2-3 раза в день в течение 10 дней или инсталляции 2 мл 5% раствора Мексидола в

пародонтальный карман) дает возможность достижения в более сжатые сроки ремиссии воспалительных заболеваний пародонта и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, и обеспечивает ее сохранение в течение 6 месяцев у 91,7% пациентов.

6. Доклиническими маркерами рецидива заболеваний пародонта на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки служат: персистенция *H.pylori* в антральном отделе желудка и ротовой полости; гиперплазия эпителиоцитов десны, иммунопозитивных к эндотелину-1, и снижение клеток десны, иммунопозитивных к мелатонину, увеличение индекса пролиферации эпителиоцитов десны по маркеру KI-67 и содержания в ротовой жидкости интерлейкина-10 и -18, сохраняющиеся в динамике лечения, что необходимо учитывать при планировании и коррекции лечебных мероприятий.

7. Предложен алгоритм курации больных воспалительными заболеваниями пародонта в сочетании с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, что позволяет обоснованно подходить к определению тактики и продолжительности терапии пациентов.

8. В диспансерном наблюдении пациентов с резецированным желудком необходимо включение консультации стоматолога один раз в 6 месяцев для своевременной диагностики, лечения и профилактики патологии пародонта. В случае выявления факторов риска прогрессирования заболевания пародонта: постгастрорезекционных синдромов, энтерогастроэзофагеального рефлюкса, гиперплазии клеток десны, экспрессирующих синтазу оксида азота, эндотелин-1, необходимо увеличение частоты профилактических стоматологических обследований пациентов с резецированным желудком.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Островская, Л.Ю. Патология пародонта у больных язвенной болезнью: клинико-морфологическое исследование / Л.Ю. Островская, А.В. Лепилин, М.А. Осадчук // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – №1. - 2000. – С. 12-15.

2. Островская, Л.Ю. Пародонтологический статус и инфицированность слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью / Л.Ю. Островская // Материалы 62-й научно-практической конференции молодых ученых и студентов "Молодые ученые - здравоохранению региона". – Саратов, 2001. – С.233-234.

3. Островская, Л.Ю. Новые лекарственные препараты, применяемые при комплексном лечении заболеваний пародонта / Л.Ю. Островская, Н.А. Хариш, А.Н. Прилепская // Материалы научно-практ. конференции врачей интернов. – Саратов, 2001. – С.48-49.

4. Островская, Л.Ю. Дисбиотические состояния слизистой оболочки полости рта / Л.Ю. Островская, Н.А. Хариш, А.Н. Истомина // Материалы научно-практ. конференции врачей интернов. – Саратов, 2001. – С.68-69.

5. Островская, Л.Ю. Особенности течения воспалительных заболеваний пародонта у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Л.Ю. Островская, А.Г. Чиж, М.А. Осадчук // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол.и колопроктол. – 2001. - Т.11,№5. Приложение №15: Материалы 7-й Рос. гастроэнтерологической недели. - М., 2001. – С.44.

6. Островская, Л.Ю. Изучение уровня аскорбиновой кислоты у больных с заболеваниями пародонта на фоне язвенной болезни / Л.Ю. Островская, А.В. Лепилин, М.А. Осадчук // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Саратов, 2002. – С.66-67.

7. Островская, Л.Ю. Воспалительные заболевания пародонта у пациентов с *Helicobacter Pylori*-ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Л.Ю. Островская, А.В. Лепилин, М.А. Осадчук // Материалы 5-го Российского научного форума «Стоматология 2003» - М., 2003. - С. 78-79.

8. Островская, Л.Ю. Патогенетические аспекты воспалительных заболеваний пародонта у больных язвенной болезнью желудка. / Л.Ю. Островская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2003, том XIII, №5, Приложение №21: Материалы 9-ой Российской Гастроэнтерологической Недели. – М.,2003 - С. 41.

9. Островская, Л.Ю. Особенности воспалительных заболеваний пародонта у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Л.Ю. Островская // Материалы 2 осенней научно-практической конференции студентов, молодых ученых и специалистов СГМУ: «Медицина. Экология. 2004». – Саратов, 2004 – С.83.

10. Островская, Л.Ю. К вопросу о механизмах взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и язвенной болезни желудка / Л.Ю. Островская // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Стоматология сегодня и завтра». – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С.139-140.

11. Островская, Л.Ю. Кандидоз полости рта как результат нерационального применения мази «Метрогил дента»/Л.Ю. Островская, Ю.А. Макарихина, Н.А. Хариш, О.В. Тарасова // Материалы научно-практ. конференции врачей-интернов «Актуальные вопросы современной практической медицины». – Саратов, 2005 – С.18.

12. Островская, Л.Ю. Анализ аспектов совместного существования пародонтита на фоне соматической патологии случайность или закономерность? / Л.Ю. Островская, Ю.А.Кобзева // Материалы 7-й научно-практической конференции «Современные стоматологические технологии». - Барнаул, 2005. – С.177-178.

13. Островская, Л.Ю. Эрадикация *Helicobacter pylori* в профилактике рецидивов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л.Ю. Островская // «Успехи современного естествознания». – 2005. - №7. – С.42.

14. Островская, Л.Ю. Стоматологический статус больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и его зависимость от эрадикации *Helicobacter Pylori* / Л.Ю. Островская // «Новые технологии в стоматологии и имплантологии»: Материалы 8-й Всероссийской конференции. – Саратов, 2006. – С. 168.

15. **Островская, Л.Ю.** Влияние комплексной эрадикации *Helicobacter pylori* на стоматологический статус больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Л.Ю. Островская, А.В. Лепилин, М.А. Осадчук // *Российский стоматологический журнал.* - 2006. - №2. – С.27-29.

16. **Островская, Л.Ю.** Новые возможности местной антибактериальной терапии воспалительных заболеваний пародонта на фоне патологии органов пищеварения / Л.Ю. Островская, Н.В.Булкина // *Пародонтология.* - 2006. - №3. – С.38-41.

17. **Островская, Л.Ю.** Новые физиотерапевтические методы лечения заболеваний пародонта / Л.Ю. Островская, Н.В.Булкина, В.А. Титоренко // *Пародонтология.*- 2006. - №4. – С.57-59.

18. **Островская, Л.Ю.** Местная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний пародонта на фоне патологии органов пищеварения / Л.Ю. Островская, Н.В.Булкина // *Российский медицинский журнал* – 2007. - №4. – С.230-232.

19. **Применение динамической магнитотерапии с помощью аппарата АМО-АТОС-Э в пред- и послеоперационном лечении пародонта / А.В. Лепилин, Л.Ю. Островская, Н.В. Булкина и др. // *Стоматология* – 2007. - №4 – С.25-27.**

20. Состояние тканей пародонта у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: Учебно-методические рекомендации / Утв. ВУНМЦ МЗ и СР РФ; Сост.: Л.Ю. Островская. - Саратов, 1999. – 29с.

21. Новые методы физиотерапевтического лечения заболеваний пародонта: Учебное пособие, утв. к изданию УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России; Сост.: Л.Ю. Островская, Н.В. Булкина, В.А. Титоренко. - Саратов: Изд-во СГМУ, 2004.– 93с.

22. Клинико-диагностическое значение клеток десны и желудка, продуцирующих синтазу оксида азота, при заболеваниях пародонта у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Л.Ю. Островская, А.В. Лепилин, Я.Г. Карабушина, Е.А. Исламова // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2007. – №6. – С.33-36.

23. **Островская, Л.Ю.** Воспалительные заболевания пародонта при *Helicobacter pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии: клиничко-морфологическое и иммуногистохимическое обследование / Л.Ю. Островская, А.В. Лепилин, М.А. Осадчук // *Российский стоматологический журнал.* – 2008. - №2. – С.31-34.

24. **Островская, Л.Ю.** Возможности применения аппарата «АПН-Пародонтолог» в терапии воспалительных заболеваний пародонта / Л.Ю. Островская, А.В. Лепилин, Н.Л. Ерокина и др. // *Стоматология.* – 2008. - №5. – С.37-41.

25. *Островская, Л.Ю.* Показатели цитокинового профиля в оценке течения и эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Л.Ю. Островская, А.В. Лепилин, Д.В. Каргин и др. // *Российский стоматологический журнал.* – 2008. - №4. – С.

26. Островская, Л.Ю. Состояние тканей пародонта у больных переломами нижней челюсти в сочетании с воспалительными заболеваниями пародонта в динамике лечения / Л.Ю. Островская, А.В. Лепилин, Н.Л. Ерокина и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – №1. – С.115-118.

27. Островская, Л.Ю. Опыт использования мексидола в комплексной терапии больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне язвенной болезни // Материалы 9-й Российской научно-практической конференции, посвященной 20-летию стоматологического факультета СГМУ. – Саратов, 2008. – С.85-86.