

На правах рукописи

Андропова Наталья Андреевна

**СОСТОЯНИЕ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ И ПАРОДОНТА ПРИ
ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ НА ФОНЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
СЕЛЕКТИВНЫМ ИММУНОДЕПРЕССАНТОМ**

14.01.14 – стоматология (медицинские науки)

Автореферат
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

2 0 МАР 2013



Москва - 2019

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

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук,
профессор

Митронин Александр Валентинович

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Князев Олег Владимирович

Официальные оппоненты:

Мамедова Лима Аббасовна, доктор медицинских наук, профессор,
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области, кафедра стоматологии, заведующая кафедрой.

Румянцев Виталий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пародонтологии, заведующий кафедрой.

Ведущее учреждение:

Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России (МЗ РФ)

Защита состоится « 15 » мая 2019 г. в часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.07 при ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России по адресу: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская д.4., лекционный зал им. Н.А.Семашко.

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

Автореферат разослан « 14 » марта 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Дашкова Ольга Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Диагностика и лечение неспецифических воспалительных заболеваний кишечника, которые включают язвенный колит и болезнь Крона, остаются сложной и чрезвычайно актуальной проблемой в современной гастроэнтерологии, несмотря на определенные успехи в изучении их этиологии, патогенеза и особенностей клинического течения, достигнутые в последние годы (Avdagić N. et al., 2013; Hawkey C.J., 2012; Kellermayer R., 2012; Rieder F. et al., 2012; Rietdijk S.T., D'haens G.R., 2013; Zoccali M. et al., 2012). Вышеуказанные заболевания характеризуются тяжёлым течением, частыми рецидивами, развитием местных и системных осложнений. Социальная значимость неспецифических воспалительных заболеваний кишечника обусловлена ростом заболеваемости во всем мире, появлением манифестаций в более раннем возрасте и формированием инвалидности (Румянцев В.Г., 2009; Мазанкова Л.Н. и соавт., 2008; El-Tawil A.M., 2013; Frolkis A. et al., 2013; Hou J.K. et al., 2013; Khalili H. et al., 2013; Nagahori M. et al., 2012).

Наряду с этим, в ряде исследований подтверждена тесная взаимосвязь между состоянием полости рта и желудочно-кишечным трактом (Денегра I.C., 2003; Оскольский Г.И., и соавт., 2010; Volkmann P.H., 2003). У пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника обнаружена большая распространенность кариеса (Мдинарадзе Г.Н., 2006; Grossner-Schreiber B. et al., 2006), а также большая частота встречаемости воспалительных заболеваний пародонта, которые, как правило, характеризуются более тяжелым, часто рецидивирующим течением (Habashneh R.A. et al., 2012).

Некоторые исследователи особо указывают на сходство патогенеза воспалительных заболеваний пародонта и неспецифических воспалительных заболеваний кишечника (Шугля Л.В., 1994; Brandtzaeg P., 2001; Figueredo C.M. et al., 2011; Oz H.S. et al., 2010). Согласно современным представлениям, деструктивные изменения в тканях пародонта связаны с особенностями иммунного ответа организма человека на бактериальную атаку (Garlet G.P.,

2010; Graves D.T. et al., 2008; Liu Y.C. et al., 2010; Sanz M. et al., 2011). Ввиду этого, ряд авторов считает одним из перспективных направлений в лечении хронического генерализованного пародонтита применение биологических препаратов, блокирующих патогенетические механизмы развития заболевания (Gokhale S.R. et al., 2013; Hajishengallis G. et al., 2013; Slots J., 2013). К таким препаратам относится инфликсимаб – ингибитор фактора некроза опухоли (ФНО), который применяется при лечении неспецифических воспалительных заболеваний кишечника (Danese S. et al., 2013; Huang X. et al., 2011). Изучению эффективности его воздействия на ткани пародонта посвящено несколько небольших исследований, проведенных в основном, на пациентах с ревматоидным артритом (Ortiz P. et al., 2009; Pers J.O. et al., 2008; Mayer Y. et al., 2008, 2013; Savioli C. et al., 2012; Ustun K. et al., 2013).

Однако в настоящее время в научных публикациях отсутствуют данные о распространенности и интенсивности кариеса, частоте встречаемости заболеваний пародонта у пациентов, страдающих язвенным колитом, в том числе на фоне терапии селективным иммунодепрессантом, что и определило актуальность нашего научного исследования.

Степень разработанности темы исследования. По данным международного комитета исследований, заболеваемость язвенным колитом в последние годы имеет тенденцию к неуклонному росту во всех странах, при этом она остается существенно выше в индустриально развитых регионах (Molodecky N.A. et al., 2012). Пик заболеваемости приходится на период между 20 и 40 годами жизни, второй пик отмечается в возрасте 60–70 лет (El-Tawil A.M., 2013; Loftus E.V., 2004; Magro F. et al., 2012; Nagahori M. et al., 2012).

В последние годы получены новые данные, позволяющие лучше понять механизмы развития язвенного колита, а также повысить эффективность его диагностики и лечения (Реут А.А., 2009; Arasaradnam R.P. et al., 2013). Большинство специалистов считает, при язвенном колите в реакции воспаления задействованы различные механизмы повреждения клеток и тканей организма (Hanauer S.B., 2006; Neuman M.G., 2007; Raddatz D. et al., 2005). Генетически

обусловленные нарушения иммунного ответа на антигены, которыми могут служить представители нормальной микрофлоры кишечника, сопровождаются хроническим воспалением и повреждением тканей желудочно-кишечного тракта (Laroux F.S. et al., 2001).

Перспективным направлением лечения неспецифических воспалительных заболеваний кишечника на сегодняшний день считается применение биологических агентов, селективно блокирующих ключевые звенья патогенеза. В этой связи на сегодняшний день эффективным для лечения данной группы заболеваний считается применение препаратов, блокирующих действие ФНО (Reinisch W. et al., 2012). Первым биологическим препаратом, который был официально разрешен для лечения язвенного колита, является инфликсимаб, который содержит высокоспецифические химерные моноклональные антитела к ФНО- α , способные блокировать как растворимый, так и мембраносвязанный ФНО- α , что вызывает активацию системы комплемента и цитолиз клеток воспалительного инфильтрата посредством механизма антителозависимой цитотоксичности (Feagan B.G., 2000).

В ряде научных исследований было установлено положительное влияние инфликсимаба на состояние тканей пародонта у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Однако в этих исследованиях принимало участие небольшое число пациентов, они не имели продолжительного периода наблюдения, а также полученные авторами результаты имели достаточно противоречивый характер (Mayer Y. et al. 2009,2013). Кроме того, ни в одно из вышеуказанных исследований не были включены пациенты с язвенным колитом.

Цель исследования. Изучение структуры стоматологических заболеваний и повышение эффективности их лечения у больных язвенным колитом, в том числе получающих терапию селективным иммунодепрессантом.

Задачи исследования

1. Изучить структуру стоматологических заболеваний у больных язвенным колитом, в том числе на фоне терапии селективным иммунодепрессантом инфликсимаб.

2. Провести сравнительную оценку стоматологического статуса больных язвенным колитом на фоне стандартного протокола лечения и биологической терапии селективным иммунодепрессантом.

3. Оценить эффективность проведенного лечения через 6, 12 и 18 месяцев на основании индексных показателей у больных язвенным колитом на фоне стандартного протокола лечения и биологической терапии селективным иммунодепрессантом.

4. Изучить параметры системы микроциркуляции десны методом лазерной доплеровской флоуметрии у больных язвенным колитом, в том числе на фоне терапии селективным иммунодепрессантом.

5. Исследовать параметры системы микроциркуляции десны методом лазерной доплеровской флоуметрии у больных язвенным колитом в отдаленные сроки после проведенного лечения.

6. Провести лабораторное исследование уровня секреторного иммуноглобулина А у больных язвенным колитом при первичном осмотре, а также в отдаленные сроки после проведенного лечения.

7. Разработать практические рекомендации по оказанию стоматологической помощи пациентам, страдающим язвенным колитом.

Научная новизна. Впервые в отечественной стоматологии изучено состояние твердых тканей зубов и пародонта у пациентов, страдающих язвенным колитом, в том числе на фоне терапии селективным иммунодепрессантом инфликсимаб. Наряду с этим, впервые в рамках данной диссертационной работы проведен сравнительный анализ стоматологического статуса пациентов, страдающих язвенным колитом, на фоне стандартного, общепринятого, протокола лечения и биологической терапии селективным иммунодепрессантом.

Кроме того, впервые в ходе данного исследования при помощи лазерной доплеровской флоуметрии изучены параметры системы микроциркуляции десны у больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне язвенного колита, в том числе при проведении терапии селективным

иммунодепрессантом. Наряду с этим, в ходе данного исследования впервые в отечественной стоматологии изучено влияние применения селективного иммунодепрессанта на эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных язвенным колитом.

Теоретическая и практическая значимость работы. В рамках данного научного исследования проведен сравнительный анализ стоматологического статуса пациентов, страдающих язвенным колитом, на фоне стандартного протокола лечения и при использовании селективного иммунодепрессанта. Наряду с этим, впервые в ходе выполнения данной диссертационной работы при помощи лазерной доплеровской флоуметрии изучены параметры системы микроциркуляции десны у больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне язвенного колита, в том числе при проведении терапии селективным иммунодепрессантом.

Для практического здравоохранения проведена оценка влияния лекарственной терапии селективным иммунодепрессантом на эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, страдающих язвенным колитом. Полученные результаты научного исследования послужили основой для разработки практических рекомендаций для врачей-стоматологов, ведущих прием пациентов со стоматологической патологией на фоне язвенного колита, в том числе принимающих инфликсимаб.

Методология и методы исследования. В работе проведено обследование 84 больных язвенным колитом легкой или средней степени тяжести в возрасте от 35 до 42 лет. Проводили комплексное стоматологическое обследование всех пациентов, включавшее дополнительные методы, в том числе лучевую диагностику (ортопантомографию и прицельные внутриротовые снимки).

При оценке гигиенического состояния полости рта у пациентов, включенных в данное исследование, применяли индекс ОНI-S - упрощенный индекс гигиены по Green-Vermillion. Для оценки интенсивности кариеса использовали индекс КПУ. Степень воспалительной реакции десны при гингивите определяли с помощью индекса РМА, при оценке воспалительно-

деструктивных изменений в тканях пародонта применяли индекс PI - пародонтальный индекс по Russel. Выраженность кровоточивости десны в области зубодесневых сосочков устанавливали посредством индекса кровоточивости РВІ Муллемана-Саксера. При оценке пародонтологического статуса у больных, включенных в данное исследование, использовали авторизированную компьютерную систему «Флорида Проуб», разработанную для клинической диагностики и анализа состояния тканей пародонта.

Исследование параметров микроциркуляции в тканях десны у больных язвенным колитом осуществляли с использованием лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) при помощи лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-02» (НПП «Лазма», Россия).

Наряду с этим, было проведено лабораторное исследование с целью выявления особенностей местного иммунитета в ротовой полости у пациентов, страдающих язвенным колитом и получающих биологическую терапию инфликсимабом, а также у больных группы сравнения, которым проводилась терапия язвенного колита по стандартной схеме. Исследование заключалось в определении концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIg-A) в ротовой жидкости с применением тест-системы «Вектор-Бест».

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась методами математической статистики с использованием компьютерной программы «Statistika 9.0». По t-критерию Стьюдента определяли статистически значимые различия между показателями со степенью достоверности, общепринятой для клинических исследований ($P \leq 0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты комплексного стоматологического обследования показали, что у пациентов, страдающих язвенным колитом, имела место 100% распространенность кариеса зубов и высокая его интенсивность. При этом индекс КПУ в группах наблюдения и сравнения был в 1,6 и 1,5 раз выше, чем у лиц без патологии органов пищеварения ($P < 0,05$). Распространенность воспалительных заболеваний пародонта у больных язвенным колитом

составила 100%, тогда как у лиц группы контроля данный показатель не превышал 81,0%.

2. У больных язвенным колитом (группы наблюдения и сравнения) величины индекса ОНI-S были выше в 2,4 и 2,5 раза, соответственно, чем у лиц без патологии органов пищеварения ($P<0,05$). Средние значения индекса РМА у больных язвенным колитом (группы наблюдения и сравнения) превышали аналогичные величины у лиц без патологии органов пищеварения при легкой степени хронического генерализованного пародонтита - в 1,4 и 1,6 раза ($P<0,05$), а средней степени - в 2,4 и 2,8 раза, соответственно ($P<0,05$). У больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени в группах наблюдения и сравнения показатели индекса РI были в 1,5 и 1,6 раза и в 1,1 и в 1,3 раза, соответственно, выше, чем в контрольной группе ($P<0,05$).

3. Данные, полученные при исследовании микроциркуляции десны показали, что у пациентов, страдающих язвенным колитом (группы наблюдения и сравнения), а также у пациентов группы контроля на фоне хронического катарального гингивита отмечалось достоверное снижение пульсовых флуктуаций на фоне достоверного увеличения сосудистого тонуса, по сравнению с нормальными величинами ($P<0,05$). У больных язвенным колитом (группы наблюдения и сравнения), а также у лиц группы контроля на фоне хронического генерализованного пародонтита отмечалось снижение вазомоций на фоне увеличения сосудистого тонуса, а также снижение пульсовых флуктуаций и уменьшение индекса флаксмоций, по сравнению с нормальными величинами ($P<0,05$).

4. При первичном обследовании у пациентов групп наблюдения (язвенный колит, терапия селективным иммунодепрессантом инфликсимаб) и сравнения (язвенный колит, стандартная терапия) наблюдалось статистически значимое повышение уровня секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости (в 2,2 и 11,6 раза, соответственно), по сравнению с референтными значениями ($P<0,05$). Кроме того, у больных группы сравнения уровень секреторного

иммуноглобулина А в ротовой жидкости был достоверно, в 5,2 раза выше, чем у пациентов группы наблюдения ($P<0,05$). Через 2 месяца после лечения у больных язвенным колитом наблюдалось статистически значимое снижение уровня секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости, по сравнению с исходными величинами ($P<0,05$). При этом уровень секреторного иммуноглобулина А у пациентов группы наблюдения оставался на достоверно более низком уровне ($P<0,05$), а у пациентов группы сравнения – на достоверно более высоком уровне ($P<0,05$), по сравнению с нормальными величинами, в течение всего периода наблюдения.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены на конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И.Евдокимова (Москва, 2013 г.). Результаты работы доложены, обсуждены и одобрены на совместном заседании сотрудников кафедр кариеологии и эндодонтии, терапевтической стоматологии, а также ортопедической стоматологии и гнатологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России 28 августа 2018 г. (протокол №1).

Личное участие автора. Автором лично было проведено обследование и стоматологическое лечение 84 больных язвенным колитом, а также динамическое наблюдение в отдаленные сроки наблюдения. На различных этапах лечения автором лично было осуществлено взятие образцов для проведения лабораторного исследования. На этапах диагностики и лечения автором лично выполнены фотографии, проведена статистическая обработка результатов исследования, а также подготовлены публикации и доклады по теме диссертации.

Внедрение результатов. Результаты исследования, полученные автором, внедрены в учебный процесс кафедры кариеологии и эндодонтии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им А.И.Евдокимова» и в практику отделения терапевтической стоматологии №2 КЦС №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова».

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 4 печатные работы в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа представлена на 190 страницах печатного текста и включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», двух глав, посвященных результатам собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 39 таблиц и 19 рисунков. Список литературы состоит из 181 источника, из которых 38 - на русском, и 143 - на иностранных языках.

Основное содержание работы

Материалы и методы исследования. В работе представлены результаты обследования 84 больных язвенным колитом (легкая или средняя степень тяжести) в возрасте от 35 до 42 лет. Средний возраст пациентов составил $38,5 \pm 3,5$ лет. Для достижения поставленной цели пациенты были распределены на группы наблюдения и сравнения. В группу наблюдения вошли 42 пациента (26 мужчин, 61,9%, и 16 женщин, 38,1%), страдающие язвенным колитом легкой или средней степени тяжести, принимающие селективный иммунодепрессант инфликсимаб не более 3 лет, все пациенты ранее проходили стандартную терапию препаратами 5-АСК. Группу сравнения составили 42 пациента (23 мужчины, 54,8%, и 19 женщин, 45,2%), страдающие язвенным колитом легкой или средней степени тяжести, принимающие стандартную терапию, которым никогда не назначался селективный иммунодепрессант инфликсимаб. Кроме того, 42 человека (20 мужчин, 47,6%, и 22 женщины, 52,4%) в возрасте от 36 до 42 лет, у которых отсутствовала патология желудочно-кишечного тракта, включая язвенный колит, были объединены в группу контроля.

Обследование полости рта у всех больных было выполнено в соответствии с общепринятыми стандартами. Все данные обследования вносились в амбулаторную карту стоматологического больного (форма №043/у,

утвержденная Минздравом СССР 04.10.80 №1030) и индивидуальную регистрационную карту исследования, утвержденную этическим комитетом. Диагноз устанавливали с учетом Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-С 10).

Уровень гигиены полости рта у каждого больного определяли при помощи индекса ОНI-S, именуемого также упрощенным индексом гигиены по Green-Vermillion (1964 г.). У обследованных нами больных интенсивность кариеса определяли посредством индекса КПУ. Его структуру составляют такие показатели, как число зубов, пораженных кариесом («К»), запломбированных («П») и удаленных зубов («У»).

Выявление воспалительных заболеваний пародонта проводилось на основании данных стоматологического обследования больных, которое дополняла индексная оценка выраженности воспаления в тканях десны и степени деструкции тканей пародонта (индексы РМА и PI). В области зубодесневых сосочков определяли кровоточивость десны при помощи индекса РВI (papilla bleeding index) Муллемана-Саксера. Степень подвижности зубов определяли при помощи шкалы Miller в модификации Fleszar. При определении пародонтального статуса мы применяли компьютерную диагностическую программу «Флорида Проуб», применяемую для оценки состояния тканей пародонта. При стоматологическом обследовании больных язвенным колитом, а также лиц в контрольной группе в качестве вспомогательного метода применяли рентгенодиагностику: ортопантографию и прицельную радиовизиографию. Изучение параметров микроциркуляции десны у больных язвенным колитом проводили при помощи метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Всем больным язвенным колитом проводили общесоматическое обследование, направленное на диагностику и оценку тяжести течения основного заболевания, а также выявления сопутствующей патологии со стороны других систем органов.

В рамках проведения данного исследования всем пациентам, у которых были выявлены заболевания твердых тканей зубов и пародонта, нами было выполнено стоматологическое лечение в соответствии с действующими стандартами. Через 6, 12 и 18 месяцев после лечения на основании данных стоматологического обследования и лучевой диагностики проводилась оценка его эффективности.

Нами было проведено лабораторное исследование с целью выявления особенностей местного иммунитета в ротовой полости у больных язвенным колитом и получающих биологическую терапию препаратом инфликсимаб (группа наблюдения), а также у больных группы сравнения, которым проводилась терапия язвенного колита по стандартной схеме. Исследование заключалось в определении концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIg-A) в ротовой жидкости с применением тест-системы «Вектор-Бест». Забор материала для исследования производился при первичном обращении пациента, а также на протяжении 18 месяцев наблюдения с периодичностью один раз в два месяца (9 раз).

Статистическая обработка результатов, полученных в ходе нашего исследования, проводилась с использованием методов математической статистики с помощью персонального компьютера и программы «Statistika 9.0». Для количественных показателей сравнение средних проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента, затем находили величину (*P*) – вероятность ошибки. Статистически достоверными считали различия показателей при уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты собственных исследований. Средние значения индекса ОНІ-S у больных язвенным колитом составили $4,5 \pm 0,4$ (группа наблюдения) и $4,7 \pm 0,6$ (группа сравнения), что соответствовало плохому уровню гигиены полости рта (таблица 1).

Таблица 1

Результаты оценка гигиенического состояния полости рта пациентов, страдающих язвенным колитом

Группа	Значения индекса ОНІ-S	Оценка уровня гигиены
Группа наблюдения	4,5±0,4**	плохой
Группа сравнения	4,7±0,6**	плохой
Группа контроля	1,9±0,5*	удовлетворительный

*, ** P<0,05

У лиц без заболеваний желудочно-кишечного тракта (контрольная группа) индекс ОНІ-S составил 1,9±0,5, что соответствовало удовлетворительному уровню гигиены полости рта. Таким образом, в группах наблюдения и сравнения у больных язвенным колитом величины индекса ОНІ-S были больше в 2,4 и 2,5 раза, соответственно, чем у лиц без заболеваний органов пищеварения (P<0,05).

В группах наблюдения и сравнения распространенность кариеса составила 100%, тогда как у лиц без заболеваний желудочно-кишечного тракта (контрольная группа) данный показатель не превышал 97,6%. Определение индекса КПУ у больных язвенным колитом выявило высокую интенсивность кариеса. При этом индекс КПУ в группе наблюдения составил 15,7±0,4, в группе сравнения - 14,9±0,6, что в 1,6 и в 1,5 раз выше, чем в группе контроля (P<0,05). При этом у больных язвенным колитом в структуре индекса КПУ преобладали пораженные кариесом зубы: в группах наблюдения и сравнения показатель «К» составил 9,9±0,5 и 8,4±0,7, соответственно, что было в 4,7 и 4,0 раза выше, чем у лиц контрольной группы (2,1±0,3) (P<0,05).

Частота встречаемости воспалительных заболеваний пародонта у больных язвенным колитом составила 100%, тогда как у лиц без патологии желудочно-кишечного тракта (контрольная группа) данный показатель не превышал 81,0%. У больных язвенным колитом в большинстве случаев был выявлен хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (69,0% и 61,9%, соответственно), что было на 52,3% и 45,2% чаще, чем у лиц контрольной группы (16,7%) без патологии желудочно-кишечного тракта.

У больных с хроническим катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени наибольшие значения индекса РМА отмечались в группе сравнения, у больных язвенным колитом, получающих стандартную терапию ($75,9 \pm 9,8\%$, $79,7 \pm 6,2\%$, $89,4 \pm 8,8\%$, соответственно).

У больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени в группе наблюдения ($PI=6,4 \pm 0,3$) и группе сравнения ($PI=6,7 \pm 0,2$) значения пародонтального индекса были достоверно, в 1,5 и в 1,6 раза, соответственно, выше, чем у пациентов группы контроля ($PI=4,3 \pm 0,4$), у которых отсутствовали заболевания желудочно-кишечного тракта ($P < 0,05$). У больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени в группах наблюдения ($PI=7,0 \pm 0,4$) и сравнения ($PI=7,9 \pm 0,3$) значения пародонтального индекса были достоверно, в 1,1 и в 1,3 раза, соответственно, выше, чем у лиц без патологии желудочно-кишечного тракта в группе контроля ($PI=6,1 \pm 0,2$) ($P < 0,05$). При этом у больных в группе сравнения, которым терапия язвенного колита проводилась по стандартной схеме, значения индекса PI были выше, чем у пациентов, которые получали селективный иммунодепрессант инфликсимаб ($P < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2

Результаты исследования индекса PI у пациентов, страдающих язвенным колитом

Группа	Хронический катаральный гингивит	Хронический генерализованный пародонтит легкой степени	Хронический генерализованный пародонтит средней степени
Группа наблюдения	$3,8 \pm 1,2^{**}$	$6,4 \pm 0,3^*$	$7,0 \pm 0,4^{***}$
Группа сравнения	$4,4 \pm 1,9^{**}$	$6,7 \pm 0,2^*$	$7,9 \pm 0,3^{**}$
Группа контроля	$1,6 \pm 0,2^*$	$4,3 \pm 0,4^{**}$	$6,1 \pm 0,2^*$

*, **, *** $P < 0,05$

По результатам оценки индекса РВИ у пациентов, страдающих язвенным колитом, а также у пациентов группы контроля, у которых был диагностирован хронический катаральный гингивит, I степень кровоточивости десен была выявлена в 100% случаев. У больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени в группе наблюдения в 54,5% случаев (6 человек) отмечалась кровоточивость десны I степени, а в 45,5% случаев (5 человек) – 2

степени выраженности, в группе сравнения в 15,4% случаев (2 человека) была выявлена кровоточивость десны 1 степени, в 84,6% случаев (11 человек) - 2 степени. У больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени в группах наблюдения и группах сравнения 2 степень кровоточивости десны была выявлена в 24,1% случаев (7 человек) и в 19,2% случаев (5 человек), 3 степень – в 75,9% (22 человек) и 80,8% случаев (21 человек), соответственно.

У больных с хроническим катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени подвижность зубов не наблюдалась. У больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени в группе наблюдения подвижность зубов I степени отмечалась в 62,1% случаев (18 человек), II степени – в 37,9% случаев (11 человек); в группе сравнения I степень подвижности зубов была выявлена в 34,6% случаев (9 человек), II степень – в 65,4% случаев (17 человек).

У больных язвенным колитом (группы наблюдения и сравнения), а также у лиц группы контроля, у которых отсутствовала патология желудочно-кишечного тракта, на фоне хронического катарального гингивита было выявлено снижение пульсовых флуктуаций на фоне достоверного увеличения сосудистого тонуса, по сравнению с нормальными величинами ($P < 0,05$). У всех пациентов на фоне хронического генерализованного пародонтита отмечалось снижение вазомоций на фоне увеличения сосудистого тонуса, а также снижение пульсовых флуктуаций и уменьшение индекса флаксмоций, по сравнению с нормальными величинами ($P < 0,05$).

У пациентов, получающих селективный иммунодепрессант инфликсимаб для лечения язвенного колита, наблюдалось статистически значимое повышение уровня секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости (в 2,2 раза), по сравнению с нормальными величинами ($P < 0,05$). У пациентов групп сравнения было выявлено достоверное увеличение уровня секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости (в 11,6 раза), по сравнению с нормой ($P < 0,05$). При этом у больных язвенным колитом, получавших стандартную терапию, уровень секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости был в

5,2 раза выше, чем у пациентов группы наблюдения, которые получали селективный иммунодепрессант инфликсимаб для лечения язвенного колита ($P < 0,05$).

В отдаленные периоды наблюдения у всех пациентов отмечалось достоверное снижение значений индекса гигиены ОНІ-S ($P < 0,05$), при этом через 6, 12 и 18 месяцев уровень гигиены у всех пациентов оценивался как хороший.

Значения индекса КПУ у больных язвенным колитом, а также у пациентов контрольной группы достоверно не изменились в отдаленные сроки наблюдения ($P > 0,05$). Однако произошли существенные изменения его структуры. Так, составляющая «К» («кариес») индекса КПУ через 6, 12 и 18 месяцев после лечения у всех пациентов была равна 0, то есть за период наблюдения новообразованных кариозных поражений у них не возникло. Поскольку у всех пациентов во всех трех группах кариес был вылечен, составляющая «П» («пломбы») достоверно возросла через 6 месяцев после лечения.

Через 6, 12 и 18 месяцев после окончания лечения результаты определения индекса РМА показали, что активный воспалительный процесс в тканях десны у больных во всех группах отсутствовал.

Через 6, 12 и 18 месяцев после окончания лечения у больных с хроническим катаральным гингивитом в группах наблюдения, сравнения и контроля РІ был равен 0. У больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени в группах наблюдения и контроля через 6, 12 и 18 месяцев после завершения лечения РІ также был равен 0, тогда как в группе сравнения он составлял $0,2 \pm 0,1$. При этом было отмечено достоверное его снижение, по сравнению с исходными значениями ($P < 0,05$). У больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени через 6, 12 и 18 месяцев после окончания лечения во всех трех группах произошло достоверное уменьшение РІ, по сравнению с исходными значениями. При этом у больных язвенным колитом значения РІ были в 3,0 (группа наблюдения) и в $5,3 \div 5,7$ раз выше, чем у лиц без заболеваний органов пищеварения в контрольной группе

($P < 0,05$). У больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени в группе наблюдения значения РІ были достоверно в $1,8 \div 1,9$ раза ниже, чем у пациентов группы сравнения, получавших стандартную терапию для лечения язвенного колита ($P < 0,05$).

По результатам оценки индекса РВІ, через 6, 12 и 18 месяцев после лечения у больных язвенным колитом, а также у пациентов группы контроля, у которых был диагностирован хронический катаральный гингивит, в 100% случаев кровоточивость тканей десны не наблюдалась. У больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени через 6, 12 и 18 месяцев после лечения в группе наблюдения (язвенный колит, терапия селективным иммунодепрессантом инфликсимаб) кровоточивость 2 и 3 степени отсутствовала, а частота встречаемости кровоточивости 1 степени уменьшилась на 36,3%. В группе сравнения у больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени кровоточивость десны 2 и 3 степени не наблюдалась, а частота встречаемости кровоточивости 1 степени возросла на 23,1%. Таким образом, частота встречаемости кровоточивости 1 степени у пациентов группы сравнения, получавших стандартную терапию язвенного колита, была на 20,3% больше, чем у пациентов группы наблюдения, лечение язвенного колита у которых осуществлялось с применением селективного иммунодепрессанта инфликсимаб. У больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени в отдаленные сроки после окончания лечения (через 6, 12 и 18 месяцев) во всех группах (наблюдения, сравнения и контроля) кровоточивость десны 2 и 3 степени отсутствовала. В группе наблюдения (язвенный колит, терапия селективным иммунодепрессантом инфликсимаб) частота встречаемости кровоточивости 1 степени была на 13,1% меньше, чем у пациентов группы сравнения (язвенный колит, стандартная терапия).

Через 6, 12 и 18 месяцев после лечения подвижность зубов I степени встречалась на 9,3% чаще у пациентов группы наблюдения, по сравнению лицами в контрольной группе. В свою очередь, частота встречаемости подвижности зубов I степени была 16,0% больше у пациентов в группе

сравнения, по сравнению с группой наблюдения. Кроме того, в группе сравнения, в отличие от группы наблюдения и контрольной группы, в 26,9% случаях имела место подвижность зубов II степени.

У всех пациентов (группы наблюдения, сравнения и контроля), а также у пациентов группы контроля через 6, 12 и 18 месяцев после лечения хронического катарального гингивита изменения показателей микроциркуляции десны отсутствовали, все значения находились в границах нормальных величин.

У пациентов группы наблюдения (язвенный колит, терапия селективным иммунодепрессантом инфликсимаб) и группы контроля через 6, 12 и 18 месяцев после лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени все показатели микроциркуляции десны также находились в границах нормальных величин.

В отдаленные сроки после лечения хронического генерализованного пародонтита легкой степени в группе больных язвенным колитом, получавших стандартную терапию, также было отмечено увеличение вазомоций ($P < 0,05$), высокочастотных флуктуаций ($P > 0,05$) и индекса флаксмоций ($P > 0,05$), по сравнению с исходными величинами. Однако показатели сосудистого тонуса и пульсовых флуктуаций вернулись в границы нормальных величин только через 18 месяцев после лечения на фоне постоянной поддерживающей терапии, когда было отмечено снижение сосудистого тонуса ($P < 0,05$) и увеличение пульсовых флуктуаций ($P < 0,05$), по сравнению с исходными значениями.

В отдаленные сроки после лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени у пациентов группы сравнения было отмечено увеличение вазомоций ($P < 0,05$) и высокочастотных флуктуаций ($P < 0,05$), по сравнению с исходными показателями. Показатели пульсовых флуктуаций и индекса флаксмоций вернулись в границы нормальных величин только через 18 месяцев, когда было отмечено статистически значимое увеличение вышеуказанных значений ($P < 0,05$). Показатели сосудистого тонуса и через 18 месяцев после лечения были достоверно выше нормальных величин ($P < 0,05$).

У пациентов группы наблюдения, страдающих язвенным колитом и получающих селективный иммунодепрессант инфликсимаб, уже через 2 месяца после лечения наблюдалось статистически значимое снижение уровня секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости, по сравнению с исходными величинами ($P<0,05$). При этом следует подчеркнуть, что уровень секреторного иммуноглобулина А на протяжении всего периода наблюдения оставался на достоверно более низком уровне, по сравнению с нормальными величинами ($P<0,05$), что может быть объяснено непосредственным воздействием селективного иммунодепрессанта.

У пациентов групп сравнения было выявлено достоверное снижение уровня секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости, по сравнению с исходными значениями ($P<0,05$) уже через 2 месяца после лечения, и на протяжении всего периода наблюдения он оставался на данном уровне (таблица 3). При этом необходимо отметить, что на протяжении всего периода наблюдения уровень секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости оставался достоверно выше нормальных величин ($P<0,05$).

Таблица 3.

Результаты определения секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости у пациентов, страдающих язвенным колитом, после проведенного лечения

slg-A в ротовой жидкости	Группа наблюдения (n=42)	Группа сравнения (n=42)	Группа контроля (n=42)
при первичном осмотре	0,56±0,02*** г/л	2,9±0,4*** г/л	1,60±0,30*** г/л
2 месяца после лечения	0,11±0,01 [□] г/л	1,16±0,31 [□] г/л	0,24±0,02* г/л
4 месяца после лечения	0,12±0,01 [□] г/л	1,17±0,29 [□] г/л	0,28±0,04* г/л
6 месяцев после лечения	0,11±0,01 [□] г/л	1,14±0,22 [□] г/л	0,23±0,03* г/л
8 месяцев после лечения	0,13±0,01 [□] г/л	1,16±0,25 [□] г/л	0,25±0,02* г/л
10 месяцев после лечения	0,12±0,01 [□] г/л	1,18±0,19 [□] г/л	0,22±0,03* г/л
12 месяцев после лечения	0,12±0,01 [□] г/л	1,15±0,20 [□] г/л	0,22±0,04* г/л
14 месяцев после лечения	0,13±0,01 [□] г/л	1,17±0,23 [□] г/л	0,21±0,03* г/л
16 месяцев после лечения	0,09±0,01 [□] г/л	1,19±0,21 [□] г/л	0,24±0,02* г/л
18 месяцев после лечения	0,11±0,01 [□] г/л	1,15±0,19 [□] г/л	0,23±0,02* г/л
нормальные величины	0,25±0,01** г/л	0,25±0,01** г/л	0,25±0,01** г/л

* и ***, ** и ***, ** и [□], *** и [□] P<0,05

Это может быть следствием того факта, что на фоне такого хронического рецидивирующего воспалительного заболевания желудочно-кишечного тракта, как язвенный колит сохраняется повышенный фон иммунного ответа в ротовой полости, что и находит свое отражение в увеличении показателей секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости.

Выводы

1. Результаты комплексного стоматологического обследования показали, что у больных язвенным колитом имела место 100% распространенность кариеса зубов и высокая его интенсивность (индекс КПУ в группе наблюдения составил $15,7 \pm 0,4$, в группе сравнения - $14,9 \pm 0,6$, что в 1,6 и в 1,5 раз выше, чем в группе контроля ($P < 0,05$)). Частота встречаемости воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, страдающих язвенным колитом, составила 100%, при этом в группах наблюдения и сравнения наиболее часто был диагностирован хронический генерализованный пародонтит средней степени (69,0% и 61,9%, соответственно), что было на 52,3% и 45,2% чаще, чем у лиц контрольной группы.

2. У больных язвенным колитом в группах наблюдения и сравнения значения индекса ОНI-S были достоверно выше в 2,4 и 2,5 раза, соответственно, чем у пациентов группы контроля, у которых отсутствовали заболевания желудочно-кишечного тракта ($P < 0,05$), при этом уровень гигиены полости рта расценивался как плохой. У пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями пародонта, в группе сравнения (язвенный колит, стандартная терапия) значения индекса РМА при хроническом катаральном гингивите были достоверно в 1,5 раза выше, чем у больных в группе наблюдения (язвенный колит, терапия селективным иммунодепрессантом инфликсимаб) и в 2,0 раза выше, чем у лиц без заболеваний органов пищеварения ($P < 0,05$). При хроническом генерализованном пародонтите легкой и средней степени средние значения индекса РМА у пациентов, страдающих язвенным колитом, в группах наблюдения и сравнения достоверно превышали аналогичные значения у лиц группы контроля в 1,4 и 1,6 раза и в 1,3 и в 1,6 раза, соответственно ($P < 0,05$). У пациентов, в группах наблюдения и сравнения значения индекса РI были достоверно, в 1,5 и 1,6 раза (хронический генерализованный пародонтит легкой степени) и в 1,1 и 1,3 раза (хронический генерализованный пародонтит средней степени) выше, чем у пациентов группы контроля ($P < 0,05$).

3. При оценке гигиенического состояния полости рта у больных язвенным колитом через 6, 12 и 18 месяцев после лечения было отмечено достоверное снижение значений индекса гигиены ОНI-S ($P < 0,05$), при этом уровень гигиены

у всех пациентов оценивался как хороший. Как показали результаты оценки индекса РМА через 6, 12 и 18 месяцев после лечения, активный воспалительный процесс в тканях десны у пациентов всех групп отсутствовал. У пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени, в группах наблюдения и контроля через 6, 12 и 18 месяцев после лечения пародонтальный индекс также был равен 0, тогда как в группе сравнения он составлял $0,2 \pm 0,1$. При этом было отмечено достоверное его снижение, по сравнению с исходными значениями ($P < 0,05$). Наряду с этим, было отмечено, что у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени в группе наблюдения, которые получали селективный иммунодепрессант инфликсимаб, значения пародонтального индекса были достоверно в 1,8 ÷ 1,9 раза ниже, чем у больных, получавших стандартную терапию язвенного колита ($P < 0,05$).

4. Результаты исследования микроциркуляции десны показали, что у пациентов, страдающих язвенным колитом, а также у лиц группы контроля, на фоне хронического катарального гингивита и хронического генерализованного пародонтита легкой степени отмечалось достоверное снижение пульсовых флуктуаций и увеличение сосудистого тонуса, по сравнению с нормальными величинами ($P < 0,05$). Кроме того, при хроническом генерализованном пародонтите легкой степени было выявлено достоверное снижение пульсовых флуктуаций и уменьшение индекса флаксмоций, по сравнению с нормальными величинами ($P < 0,05$). У пациентов, страдающих язвенным колитом, а также у пациентов группы контроля на фоне хронического генерализованного пародонтита средней степени отмечалось снижение величин вазомоций, высокочастотных и пульсовых флуктуаций, индекса флаксмоций на фоне увеличения сосудистого тонуса, по сравнению с нормальными величинами ($P < 0,05$).

5. У пациентов всех групп через 6, 12 и 18 месяцев после лечения хронического катарального гингивита, а также у лиц в группах наблюдения и контроля через 6, 12 и 18 месяцев после лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени все показатели микроциркуляции находились в границах нормальных величин. В группе больных язвенным колитом с хроническим генерализованным пародонтитом

легкой и средней степени, получавших стандартную терапию основного заболевания, через 6, 12 и 18 месяцев после лечения было отмечено увеличение вазомоций ($P < 0,05$) и высокочастотных флуктуаций ($P > 0,05$), по сравнению с исходными величинами. Однако статистически значимое снижение сосудистого тонуса ($P < 0,05$) и достоверное увеличение пульсовых флуктуаций ($P < 0,05$) у пациентов группы сравнения с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени было выявлено только через 18 месяцев после лечения. При хроническом генерализованном пародонтите средней степени у пациентов группы сравнения показатели пульсовых флуктуаций также вернулись к норме через 18 месяцев после лечения, когда было отмечено их статистически значимое увеличение ($P < 0,05$). Показатели сосудистого тонуса и через 18 месяцев после лечения были достоверно выше нормальных величин ($P < 0,05$).

6. При первичном обследовании у больных язвенным колитом в группах наблюдения (терапия селективным иммунодепрессантом инфликсимаб) и сравнения (стандартная терапия) наблюдалось достоверное повышение уровня секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости (в 2,2 и в 11,6 раза, соответственно), по сравнению с нормальными величинами ($P < 0,05$). Кроме того, у пациентов группы сравнения данный показатель был в 5,2 раза выше, чем у пациентов группы наблюдения ($P < 0,05$). У всех больных язвенным колитом уже через 2 месяца после лечения наблюдалось снижение уровня секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости ($P < 0,05$), при этом его уровень в группе наблюдения на протяжении всего периода наблюдения оставался на достоверно более низком уровне ($P < 0,05$), а в группе сравнения – на достоверно более высоком уровне ($P < 0,05$), по сравнению с нормальными величинами ($P < 0,05$).

Практические рекомендации

1. С целью повышения эффективности коррекции галитоза у пациентов, страдающих язвенным колитом, на фоне лечения у гастроэнтеролога, показано проведение профессиональной гигиены полости рта, коррекция индивидуальной гигиены, а также диагностика и лечения заболеваний полости рта, в том числе хронического катарального гингивита и хронического генерализованного пародонтита.

2. Для комплексной диагностики и оценки эффективности лечения хронического катарального гингивита и хронического генерализованного пародонтита легкой степени на фоне язвенного колита рекомендуется регулярные (каждые 6-8 недель) посещения врача-стоматолога с целью коррекции гигиенического состояния, а также профилактики и лечения стоматологических заболеваний.

3. С учетом влиянием основного заболевания, всем пациентам, страдающим язвенным колитом, давали рекомендации по частой (не реже 1 раза в месяц) смене индивидуальных средств гигиены, таких как щетки и интрадентальные ершики. Кроме того, коллективом авторов для пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, и в частности язвенным колитом, была разработана специальная стоматологическая щетка со светодиодами (патент №2015145590/12 от 23.10.2015).

4. После завершения комплексного лечения заболеваний полости рта и коррекции галитоза на фоне язвенного колита пациентам необходимо диспансерное наблюдение у стоматолога и гастроэнтеролога.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Андропова Н.А., Мамаева М.И., Максимовский Ю.М. Особенности местного иммунитета полости рта у пациентов с язвенным колитом на фоне приема селективного иммунодепрессанта//*Dental Forum.*-2013.-Т.51,№5.-С.9-10.

2. Андропова Н.А., Мамаева М.И., Митронин А.В. Стоматологический статус пациентов, страдающих язвенным колитом, на фоне биологической терапии селективным иммунодепрессантом (моноклональные антитела к ФНО- α)//*Российская стоматология.*-2014.-Т.7,№2.-С.39-42.

3. Андропова Н.А. Сравнительная оценка распространенности и интенсивности кариеса зубов у пациентов, страдающих язвенным колитом//*Dental Forum.*-2017.-Т.67,№4.-С.12-13.

4. Митронин А.В., Андропова Н.А. Клиническое исследование частоты встречаемости воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, страдающих язвенным колитом//*Dental Forum.*-2017.-Т.67,№4.-С.60-61.

Подписано в печать: 06.03.2019
Тираж: 100 экз. Заказ № 2307
Отпечатано в типографии "Реглет"
г. Москва, ул. Фридриха Энгельса
3-5с2

