

На правах рукописи

Сазанская Лидия Сергеевна

**Персонализированный подход к разработке методов диагностики и лечения
стоматологических заболеваний у пациентов с гастроэзофагеальной
рефлюксной болезнью**

14.01.14 – Стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ

Доктор медицинских наук, профессор

Макеева Ирина Михайловна

Официальные оппоненты:

Даурова Фатима Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Медицинский институт, кафедра терапевтической стоматологии, заведующая кафедрой

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

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» октября 2021 года в 13.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.07 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Описание симптомов, которые характерны для Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни известны с давних времен. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по своей частоте на сегодняшний день занимает первое место среди всех заболеваний, встречающихся в гастроэнтерологии (В.Т. Ивашкин 2010). Если в 90-х годах встречаемость ГЭРБ была 20-40%, то в XXI веке симптомы, характерные для ГЭРБ встречались у 40-60% населения Земли (В.П. Новикова 2009). По данным О. Philip, в 2001 г. симптомы ГЭРБ были у 50% респондентов (О. Philip 2013).

По результатам анализа многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных за последние годы в стране было выявлено, что изжогу (наиболее часто встречающийся симптом ГЭРБ) отмечает 59,5% исследованных (60% мужчин и 59% женщин), частую изжогу (минимум 2-3 раза в неделю или чаще) отмечают 22,7% опрошенных, что допускает полагать у них наличие ГЭРБ (В.А. Исаков 2008). Но по мнению некоторых авторов истинная распространенность ГЭРБ значительно превышает статистические данные, что объясняется высокой вариабельностью симптоматики и низкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью (В.Т. Ивашкин 2015).

Такая частота встречаемости ГЭРБ у населения обусловлена стремительным развитием социально-экономического устройства общества, которое проявляется, быстрой урбанизацией, ускорением темпа жизни населения и постоянным стрессовым влиянием окружающей среды, изменениям в питании и качестве потребляемых продуктов, что отражается на состоянии здоровья современного населения и несомненно добавляет коррективы в общую картину заболеваемости в стране (А.С. Трухманов 2011).

Больше всего внимание врачей привлекает связь между ГЭРБ и патологией других органов и систем. Клиническая картина ГЭРБ часто представлена экстра - эзофагеальной симптоматикой – «масками» ГЭРБ, что приводит к поздней

диагностике заболевания и отсутствию адекватной терапии. Это в свою очередь сказывается на качестве жизни пациентов, их привычном ритме жизни и прогнозе заболевания. К числу важнейших масок ГЭРБ следует отнести легочную, оториноларингологическую, кардиологическую и стоматологическую (И.В. Маев 2005, А.С. Трухманов 2011).

Особое внимание уделяют проявлениям ГЭРБ в полости рта. В связи с тем, что полость рта является начальным отделом пищеварительного тракта, заболевания ЖКТ и соответствующие изменения в полости рта тесно связаны между собой (V. Stranghellini 2002). Изменения, происходящие в полости рта при ГЭРБ можно поделить на: поражение мягких и твердых тканей полости рта (Г.И. Лукина 2011). Смещение pH смешанной слюны у пациентов с ГЭРБ, способствует развитию очаговой деминерализации твёрдых тканей полости рта, что способствует появлению эрозий (Г.М. Барер 2004). Действия, которые соляная кислота оказывает на ткани полости рта, известны с давних времен, но при этом она была признана причиной изменений, происходящих в полости рта сравнительно недавно. Первый описал изменения, происходящие в полости рта при грыже пищеводного отверстия в 1971 г. G. Howden. Результаты, полученные в ходе исследований, проведенных Dr. R.J. Loffeld, отмечают, что у 32,5% из 293 пациентов с подтвержденным диагнозом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни диагностировали поражения верхних или/и нижних резцов (M& Ganesh 2016, Y Kitasako 2015, L. Levrini 2014, N. Schlueter 2014). Похожие результаты были получены и другими исследователями (L. Krechenbul 1997).

Анализ данных различных авторов показал, что частота заболеваний полости рта при ГЭРБ располагается в диапазоне 5-69,4%, а их проявления зависят от возраста пациентов. Кроме большой распространенности внимание к ГЭРБ можно объяснить стремлением к «омоложению» так, в одном исследовании изменения слизистой полости рта и языка отмечались у 46% детей 8–15 лет с ГЭРБ (R. Moazzez 2014).

Таким образом, несмотря на изученность проблематики, данная тема актуальна и требует дальнейшего изучения. Для улучшения качества жизни и

ранней профилактики развития осложнений у мужчин и женщин с ГЭРБ необходим персонализированный подход к разработке методов диагностики и лечения пациентов с ГЭРБ, в частности принимающих ИПП и не принимающих их.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что симптомы, характерные для ГЭРБ известны с давних времен, количество мужчин и женщин с данной патологией с каждым годом растет, помимо этого, эта болезнь стремится к омоложению и встречается с одинаковой частотой как среди взрослого населения, так и среди детей (В.П. Новикова 2009, О. Philip 2013). По результатам анализа научной литературы, нам не удалось обнаружить достаточного количества данных, которые бы позволили четко координировать действия врача – стоматолога. Особенности стоматологического статуса у пациентов с ГЭРБ, в зависимости от приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) все еще остаются мало изученными, что затрудняет своевременную профилактику, диагностику и лечение проявлений ГЭРБ в полости рта. В большинстве исследований для профилактики и лечения проявлений ГЭРБ в полости рта назначали ингибиторы протонной помпы (ИПП), действие которых направлено на уменьшение количества соляной кислоты, что в свою очередь способствует улучшению состояния полости рта (А.А. Самсонов 2014, О.О. Тумашевич 2017, Н. Blume 2008). Таким образом, необходимо разработать персонализированный алгоритм лечебно – диагностических мероприятий у пациентов с ГЭРБ, в зависимости от приема ИПП.

Цель исследования

Повышение эффективности и качества стоматологической помощи пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на основании выявления нуждаемости в стоматологическом лечении и особенностей стоматологического статуса.

Задачи исследования

1. На основании анкетирования и архивных данных оценить наличие клинических признаков, указывающих на ГЭРБ у пациентов стоматологической клиники.
2. Оценить и дать сравнительную оценку стоматологического статуса (КПУ, РІ, ОНІ-S, рН) и нужды в стоматологическом лечении пациентов с ГЭРБ принимающих и не принимающих ИПП.
3. На основании лабораторных исследований оценить качественный и количественный состав микрофлоры полости рта у больных с ГЭРБ, в зависимости от приема ингибиторов протонной помпы.
4. Изучить динамику качественного и количественного состава пародонтопатогенов в зависимости от степени тяжести пародонтита и гигиенического статуса у пациентов с ГЭРБ, принимающих и не принимающих ИПП.
5. Разработать и внедрить алгоритм персонализированного подхода лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Научная новизна исследования

1. Впервые было установлено, что 23% пациентов на стоматологическом приеме имеют клинические признаки, указывающие на ГЭРБ.
2. Впервые проведена оценка стоматологического статуса и нужды в стоматологической помощи пациентов с ГЭРБ, не принимающих и принимающих ингибиторы протонной помпы. Установлено, что стоматологический статус пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью не принимающих ингибиторы протонной помпы ухудшается, по сравнению с пациентами, принимающими их. Стоматологический статус у пациентов с ГЭРБ зависит от: приема или отказа от ИПП, возраста пациента, длительности и тяжести основного заболевания и частоты симптомов.
3. В результате лабораторных исследований оценки качественного и количественного состава микрофлоры полости рта у пациентов с

гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, в зависимости от приема ингибиторов протонной помпы, была выявлена: достоверная разница качественного состава ($p \leq 0,05$) следующих пародонтопатогенов: *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* и *Treponema denticola*. Была выявлена достоверная разница количественного состава ($p \leq 0,05$) следующих пародонтопатогенов: *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*.

4. Выявлена умеренная корреляционная связь количественного состава пародонтопатогенов со степенью тяжести пародонтита и гигиеническим статусом у пациентов с ГЭРБ не принимающих и принимающих ИПП.

5. Разработан и внедрен алгоритм персонализированного подхода лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в результате исследования данные о влиянии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и препаратов для ее лечения наглядно показывают взаимосвязь состояния полости рта и желудочно – кишечного тракта.

1. Выявлены особенности стоматологического статуса у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от приема ингибиторов протонной помпы.

2. Доказано, что прием ингибиторов протонной помпы благоприятно влияет на стоматологический статус и количественный состав пародонтопатогенов у пациентов с ГЭРБ.

3. Разработаны и внедрены рекомендации по гигиене полости рта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от приема ингибиторов протонной помпы.

4. Разработан и внедрен алгоритм персонализированного подхода лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с ГЭРБ.

Методология и методы исследования

В работе использованы современные методики сбора и обработки первичной информации с использованием современных программ для статистической обработки полученных данных.

Методология состояла из методов теоретического, эмпирического и общелогического исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. По результатам клинического обследования было выявлено, что стоматологический статус у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью принимающих ингибиторы протонной помпы (КПУ: $13,09 \pm 5,8$, PI: $1,06 \pm 0,71$, ОНI-S: $2,07 \pm 1,31$) лучше, по сравнению с пациентами, не принимающими их (КПУ: $15,6 \pm 5,79$, PI: $2,3 \pm 1,27$, ОНI-S: $2,99 \pm 1,05$), что отражается в сравнении групп. Стоматологический статус у пациентов с ГЭРБ зависит от: приема или отказа от ИПП, возраста пациента, длительности и тяжести основного заболевания и частоты симптомов.

2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь приводит к широкому ряду патологических изменений в полости рта, способствующих изменениям состава микрофлоры полости рта, с преобладанием патогенных штаммов (*Prevotella intermedia* – 60%, *Porphyromonas gingivalis* – 65,7%, *Tannerella forsythensis* – 31,4%, *Treponema denticola* – 25,7% и *Aggregatibacter actinomecetemcomitans* – 28,6%).

3. Количественный состав пародонтопатогенов у пациентов с ГЭРБ принимающих и не принимающих ИПП находится в умеренной корреляционной связи со степенью тяжести пародонтита и с уровнем гигиены. Прием ингибиторов протонной помпы способствует смещению pH смешанной слюны к нормальным значениям, а также влияет на количество пародонтопатогенов.

Личный вклад автора

Автор провела самостоятельный анализ данных литературы и научных публикаций по проблеме стоматологических заболеваний у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, сформулировала цель и задачи

исследования, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Лично автором был разработан план и дизайн исследования, проведены лабораторные исследования (забор материала для ПЦР - исследования), сбор анамнеза и клиническое обследование 304 пациентов, статистическая обработка и анализ полученных данных, самостоятельно сделаны научные выводы и изложены практические рекомендации, подготовка докладов для выступления, полученным в процессе проведения исследования.

Апробация результатов

Диссертационная работа прошла апробацию 16 декабря 2020 г. на заседании кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты исследования были доложены на: VII Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2019), на Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 2019), на XXXVII Международной научно – практической конференции «Естественные и технические науки в современном мире» (Москва, 2019), на XXXX Международной научно – практической конференции «Достижения и проблемы современной науки» (Санкт-Петербург, 2019), на XXXVIII Международной научно – практической конференции «Естественные и технические науки в современном мире» (Москва, 2019), на XXXXIII Международной научно – практической конференции «Достижения и проблемы современной науки» (Санкт-Петербург, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 2 в изданиях, входящих в перечень, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России (в том числе 2 статьи базы данных Scopus).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствует шифрам и формам специальности: 14.04.14 – стоматология. Результаты проведенного исследования соответствуют пункту 1 и 2 области исследования паспорта специальности «Стоматология».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа содержит введение, четыре главы, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы из 167 научных источников, в том числе отечественных 78 и иностранных 89, и приложений. Текст диссертационной работы изложен на 117 страницах. Работа проиллюстрирована 24 рисунками. Цифровой материал исследований представлен в 18 таблицах.

Внедрение результатов исследования

Результаты настоящего исследования внедрены и используются в учебном и лечебном процессе кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для оценки стоматологического статуса было осмотрено 304 человека в возрасте от 25 до 65 лет, из которых 100 были включены в исследование.

Для выявления клинических признаков гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов стоматологической клиники было проведено анкетирование. Для проведения анкетирования использовали: Опросник GRDQ и анкету с общими вопросами. Пациент, отвечая на каждый вопрос выбирал один, по его мнению, наиболее подходящий вариант ответа (у каждого ответа был свой балл).

Анкетирование проводилось на бумажном носителе. Если по результатам анкетирования итоговый балл по опроснику GRDQ был больше 8 баллов, пациента направляли к гастроэнтерологу. Пациенты, включенные в исследование, были без системных заболеваний. Пациентов обследовали на базе кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Пациентам, включенным в исследование, определяли интенсивность поражения зубов кариесом с помощью индекса КПУ. Уровень гигиены полости рта определяли с помощью упрощенного индекса гигиены полости рта (ОHI-S). Пародонтальный индекс (PI), разработанный Russel, был использован для выявления распространенности и интенсивности поражения тканей пародонта.

РН смешанной слюны определяли при помощи сбора слюны в градуированную пробирку, в объеме 1 мл., натошак, индикаторную бумагу опускали в пробирку на 5 секунд, далее сравнивали с прилагаемой цветовой шкалой и фиксировали показатели pH.

Лабораторную оценку качественного и количественного состава микрофлоры полости рта проводили на основании ПЦР. Для диагностики состава пародонтопатогенов полости рта методом ПЦР (набор реагентов «Мультидент-5») стерильные бумажные пины 0,2 конусности, 25 размера, помещали в десневую бороздку на 3 секунды и далее переносили в Eppendorf объемом 1,5 мл, с физиологическим раствором объемом 0,5 мл. Eppendorfs перевозили в лабораторию охлажденные при t 2-4 ° C.

Согласно цели и задачам исследования все полученные данные были сгруппированы и статистически обработаны с использованием методов вариационной статистики.

Результаты проведенного исследования

В анкетировании по выявлению клинических признаков, указывающих на ГЭРБ, которое проводилось на кафедре терапевтической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского принимали участие 304 человека в возрасте

25-65 лет. Посредством анкетирования было выявлено, что у 103 из 304 пациентов стоматологической клиники итоговый балл опросника GRDQ был больше 8 баллов. Эти пациенты были направлены к врачу-гастроэнтерологу для уточнения диагноза и у 70 пациентов он подтвердился. Пациенты с подтвержденным ГЭРБ были поделены в зависимости от того принимают они ИПП или не принимают их. Были сформированы три группы:

В первую группу – контрольную группу (КГ), вошли пациенты без известных системных патологий, 30 человек (13 мужчин и 17 женщин). Вторую группу составили 35 человек (17 мужчин и 18 женщин) с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), не принимающие ИПП, третью группу составили 35 человек с ГЭРБ, которые принимают ИПП (17 мужчин и 18 женщин).

Средний возраст пациентов, участвовавших в исследовании, был $35,13 \pm 8,55$. Количество мужчин и женщин, участвовавших в исследовании было приблизительно одинаковое.

Во II и III группе у пациентов уточняли длительность заболевания, а в III группе еще интересовались, как долго пациенты принимали ИПП. Во II группе 28,6% обследованных, в III группе 14,3% обследованных болели ГЭРБ больше 8 лет (рисунок 1). В III группе пациенты принимали ИПП симптоматически (по назначению гастроэнтеролога).

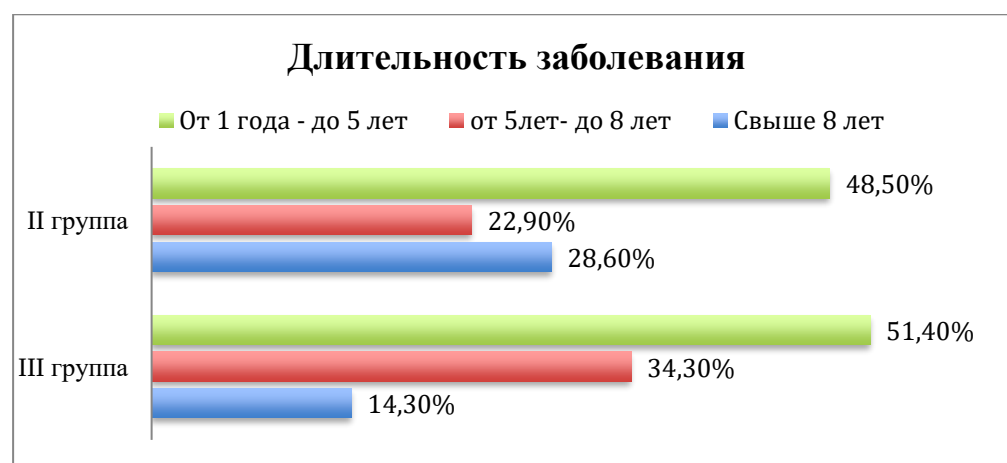


Рисунок 1 – Длительность ГЭРБ в анамнезе II и III группы, в (%)

По результатам анкетирования 100 человек было выявлено, что у 60% опрошенных итоговый балл опросника GRDQ был меньше 8 баллов, а у 40% больше 8 баллов. Средний итоговый балл в I группе составил $1,9 \pm 0,92$, во II группе $9,85 \pm 1,42$, в III группе $6,3 \pm 3,44$. При этом, была выявлена статистически достоверная разница между итоговыми баллами: I – II группы, II - III группы, I - III группы ($p \leq 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты опросника GRDQ пациентов трех групп

Количество баллов	I группа (n = 30)		II группа (n = 35)		III группа (n = 35)		Достоверность различий между группами (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Меньше 8 баллов	30	100	3	8,6	27	77,1	$p \leq 0,05^*$
Больше 8 баллов	-	-	32	91,4	8	22,9	$p \leq 0,05^*$

Примечание. *Выявлены достоверные различия между группами: $p \leq 0,05$

По результатам опросника GRDQ можно сделать вывод, что во II группе наиболее распространенными жалобами были отрыжка (85,7%) и тошнота (65,7%). В III группе основными жалобами были также отрыжка (22,8%) и тошнота (17,1%), но отмечали это значительно меньше пациентов, чем во II группе.

По данным исследования наиболее распространенными жалобами были: жалобы на чувство горечи и кислого во рту (71,4% пациентов II группы и 14,4%, 25,7% пациентов III группы), на неприятный привкус во рту (42,8% пациентов II группы и 14,3% пациентов III группы) и на кровоточивость (57,1% пациентов II группы и 25,7% пациентов в III группе). На сухость слизистой жаловались 25,7% пациентов II группы и 8,5% пациентов III группы, белый налет на языке отмечали 17% пациентов II группы и 5,7% пациентов III группы.

В ходе проведенных исследований было выявлено, что эрозии отмечались у пациентов во II группе у 28,6% обследованных (рисунок 2) и в III группе у 14,3% обследованных с анамнезом ГЭРБ более 8 лет (рисунок 3). У пациентов II группы отпечатки зубов на языке были зафиксированы у 25% обследуемых. В III группе у 5,7% обследованных были зафиксированы отпечатки зубов на языке.



Рисунок 2 – Эрозии у пациента с ГЭРБ не принимающего ИПП



Рисунок 3 – Эрозии у пациента с ГЭРБ, принимающего ИПП более 8 лет

При исследовании интенсивности поражения зубов кариесом выявили, что у пациентов в I группе среднее значение индекса КПУ= $10,86 \pm 3,91$, что соответствует умеренной распространенности кариеса, во II группе КПУ = $15,6 \pm 5,79$, что говорит о очень высокий распространённости кариеса. В III группе индекс КПУ= $13,09 \pm 5,8$, что соответствует высокой распространенности кариеса. Разница между II и III, а также I и III группой считалась статистически не значимой ($p < 0,05$).

Значение пародонтального индекса PI имел наибольшие показатели во второй группе ($2,3 \pm 1,27$) - пародонтит средней и тяжелой степени тяжести. Наименьшие показатели пародонтального индекса PI были в I группе ($0,49 \pm 0,6$), что соответствует начальной и легкой степени патологии пародонта. Среднее значение пародонтального индекса PI в III группе = $1,06 \pm 0,71$. Были выявлены достоверные различия между всеми группами: $p \leq 0,05$.

При исследовании гигиены полости рта было выявлено, что среднее значение ОНI-S в I группе = $1,5 \pm 1,09$ и было удовлетворительным, во II группе гигиена была хуже (ОНI-S = $2,99 \pm 1,05$), чем в I и III группе. Среднее значение

индекса в III группе = $2,07 \pm 1,31$, что также говорит о удовлетворительной гигиене полости рта.

Таким образом, гигиенический статус у пациентов с ГЭРБ, не принимающих ИПП, был хуже, чем в группе пациентов с ГЭРБ принимающих ИПП и в группе сравнения. Была выявлена статистически значимая разница между I и II группой, II и III группой $p \leq 0,05$, между I и III группой достоверных различий по отношению к значениям параметров групп не выявлено $p \geq 0,05$.

В процессе нашего исследования наблюдалось смещение pH смешанной слюны в кислую сторону у обследованных II группы ($6,42 \pm 0,30$) и у 28,6% пациентов III группы, при этом среднее значение pH смешанной слюны было ($6,98 \pm 0,37$). Смещение pH смешанной слюны у пациентов III группы наблюдалось при несоблюдении диеты и при пропуске приема ИПП, а также при ухудшении гигиены полости рта.

При сравнении значений pH между I и II группой было выявлено, что значения pH у II группы достоверно ниже ($p \leq 0,05$), чем у контрольной ($6,42 \pm 0,30$ и $7,05 \pm 0,35$ соответственно). У II и III групп выявили, что значение pH у обследованных III группы были достоверно выше ($p \leq 0,05$), чем у пациентов II группы ($6,98 \pm 0,37$ и $6,42 \pm 0,30$ соответственно). Разница в значении pH между I и III группой отсутствовала ($p \geq 0,05$).

При сравнении качественного состава пародонтопатогенов между I и II группой, была выявлена достоверная разница ($p \leq 0,05$) следующих пародонтопатогенов: *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Разница в качественном составе *Treponema denticola* отсутствовала ($p \geq 0,05$). В результате сравнения качественного состава II и III группы, была выявлена достоверная разница ($p \leq 0,05$) следующих пародонтопатогенов: *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* и *Treponema denticola*. В качественном составе *A. actinomycetemcomitans*, достоверных различий выявлено не было ($p \geq 0,05$). Между I и III группой разницы в качественном составе пародонтопатогенов выявлено не

было ($p \geq 0,05$). В результате оценки взаимосвязи качественного состава пародонтопатогенов (*P. gingivalis* и *P. intermedia*) с пародонтитом средней и тяжелой степени обнаружено не было ($p \geq 0,05$).

По результатам анализа количественного состава пародонтопатогенов методом ПЦР у обследованных контрольной группы было выявлено увеличение количественного состава показателей, следующих пародонтопатогенных бактерий: *P. intermedia* – в 10% случаев ($n=3$); *T. denticola* – в 10% случаев ($n=3$); *A. actinomycetemcomitans* – также в 10% случаев ($n=3$) соответственно; *P. gingivalis* – в 6,7% случаев ($n=2$). В меньшей степени увеличивалось количество *T. forsythensis* – в 3,3% случаев ($n=1$), (средние значения соответствовали 10^5 - 10^6 ед/мл).

У пациентов в III группе также было выявлено превышение показателей нормы количественного состава пародонтопатогенов. Количество *P. intermedia* и *P. gingivalis*, по каждому виду пародонтопатогена – в 22,8% ($n=8$), что в 2,28 и в 3,4 раз больше, чем у I группы соответственно. *A. actinomycetemcomitans* – в 20% случаев ($n=7$), что в 2 раза больше, чем в I группе. *T. denticola* – в 11,4% случаев ($n=4$); *T. forsythensis* – в 2,9% случаев ($n=1$), (средние значения соответствовали 10^5 - 10^6 ед/мл).

Во II группе было выявлено увеличение количества пародонтопатогенов: *Prevotella intermedia* – в 60% случаев ($n=21$), что в 2,6 раз больше, чем в III группе. *Porphyromonas gingivalis* – в 65,7% случаев ($n=23$), что в 2,9 раз больше, чем в III группе. *Tannerella forsythensis* – в 31,4% случаев ($n=11$), что в 10,8 раз больше, чем в III группе. *Treponema denticola* – в 25,7% случаев ($n=9$), что в 2,3 раза больше, чем в III группе. *A. actinomycetemcomitans* – в 28,6% случаев ($n=10$), (средние значения соответствовали 10^5 - 10^6 ед/мл), что в 1,5 раза больше, чем в III группе.

При сравнении количественного состава пародонтопатогенов между I и II, II и III группой была выявлена достоверная разница ($p \leq 0,05$) в количестве следующих пародонтопатогенов: *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*. При сравнении пародонтопатогенов *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans* между группами, различий выявлено не было ($p \geq 0,05$).

В результате сравнения количественного состава пародонтопатогенов между I и III группой достоверных различий выявлено не было ($p \geq 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2 - Количественный состав пародонтопатогенов в исследуемых группах

Возбудители	Число пациентов, %									p
	Группа I (n=30) (%)			Группа II (n=35) (%)			Группа III (n=35) (%)			
	отсутствует	<10 ⁴ /мл	>10 ⁵ /мл	отсутствует	<10 ⁴ /мл	>10 ⁵ /мл	отсутствует	<10 ⁴ /мл	>10 ⁵ /мл	
P. intermedia	86,7	3,3	10	25,7	14,3	60	74,3	2,9	22,8	p _{I-II} , p _{II-III} ≤0,05* p _{I-III} ≥0,05**
P. gingivalis	86,6	6,7	6,7	22,9	11,4	65,7	74,3	2,9	22,8	p _{I-II} , p _{II-III} ≤0,05* p _{I-III} ≥0,05**
T. forsythensis	50	46,7	3,3	20	48,6	31,4	57,1	40	2,9	p _{I-II} , p _{II-III} ≤0,05* p _{I-III} ≥0,05**
T. denticola	63,3	26,7	10	65,7	8,6	25,7	42,9	45,7	11,4	p _{I-II} ≤0,05* p _{I-III} , p _{II-III} ≥0,05**
A. actinomycetemcomitans	76,7	13,3	10	57,1	14,3	28,6	65,1	14,3	20	p _{I-II} ≤0,05* p _{I-III} , p _{II-III} ≥0,05**

Примечание: * Выявлены достоверные различия между группами: $p \leq 0,05$

** Достоверных различий не выявлено: $p \geq 0,05$

При помощи корреляционного анализа по Спирмену была установлена умеренная корреляционная связь между количественным составом пародонтопатогенов и тяжестью пародонтита не только в группах пациентов с ГЭРБ не принимающих и принимающих ИПП, но и в группе контроля. В контрольной группе установлена прямая корреляционная связь ($p \leq 0,05$) с

Prevotella intermedia, *Porphyromonas gingivalis* и *A. Actinomycetemcomitans*, умеренная корреляционная связь у пациентов во II группе ($p \leq 0,05$) *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* и *Treponema denticola*, умеренная корреляционная связь у пациентов в III группе ($p \leq 0,05$) с *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* и *A. Actinomycetemcomitans*.

На рисунках 4, 5 показана взаимосвязь степени тяжести пародонтита с пародонтопатогенами у пациентов II и III группы, на которых видно, при какой степени тяжести пародонтита какие пародонтопатогены были выше нормы.

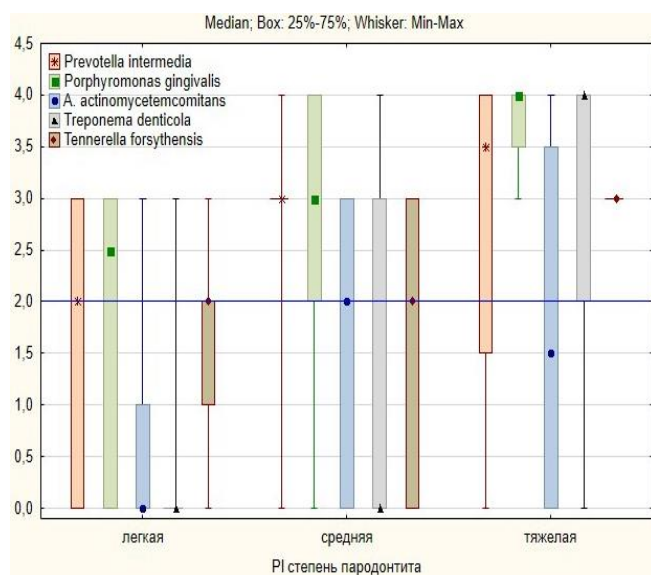


Рисунок 4 – Диаграмма (box-plot) взаимосвязи количественного состава пародонтопатогенов и индекса PI во II группе

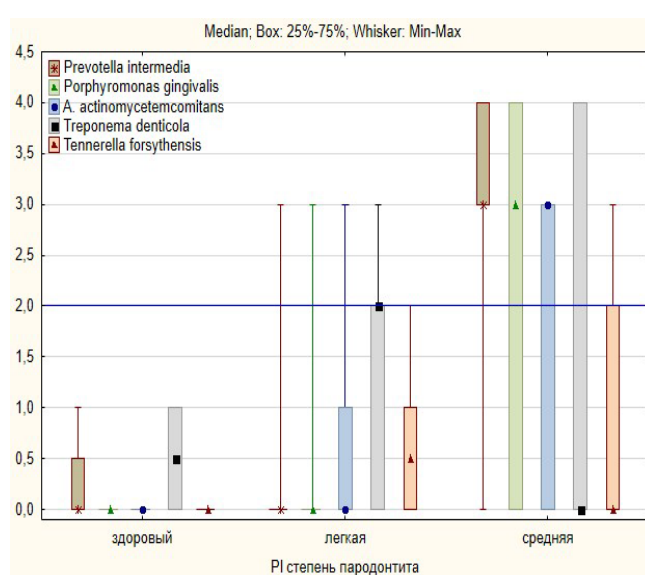


Рисунок 5 – Диаграмма (box-plot) взаимосвязи количественного состава пародонтопатогенов и индекса PI в III группе

Также была установлена умеренная корреляционная связь между количественным составом пародонтопатогенов и уровнем гигиены во всех трех группах. В контрольной группе установлена умеренная корреляционная связь ($p \leq 0,05$) с *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* и *A. Actinomycetemcomitans*, умеренная корреляционная связь у пациентов во II группе ($p \leq 0,05$) с *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, умеренная

корреляционная связь у пациентов в III группе ($p \leq 0,05$) с *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* и *A. Actinomycetemcomitans*.

На рисунках 6 и 7 показана взаимосвязь уровня гигиены полости рта с пародонтопатогенами у пациентов II и III группы, на которых видно, при каком уровне гигиены какие пародонтопатогены были выше нормы.

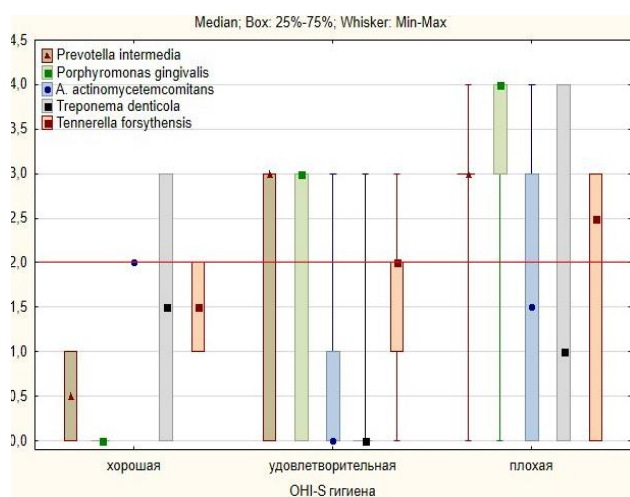


Рисунок 6 – Диаграмма (box-plot) взаимосвязи количественного состава пародонтопатогенов с уровнем гигиены во II группе

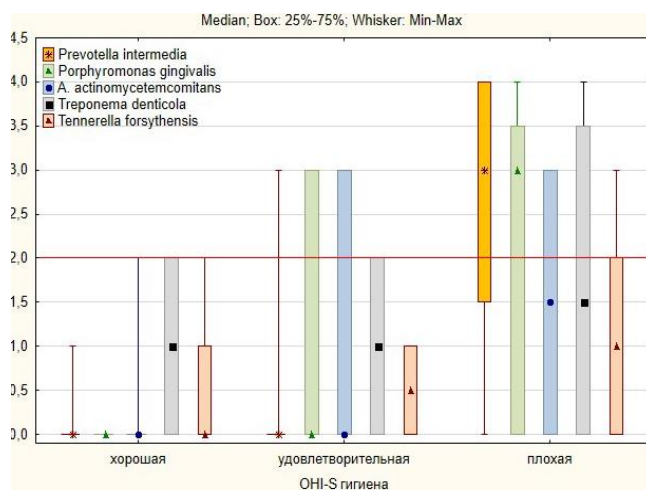
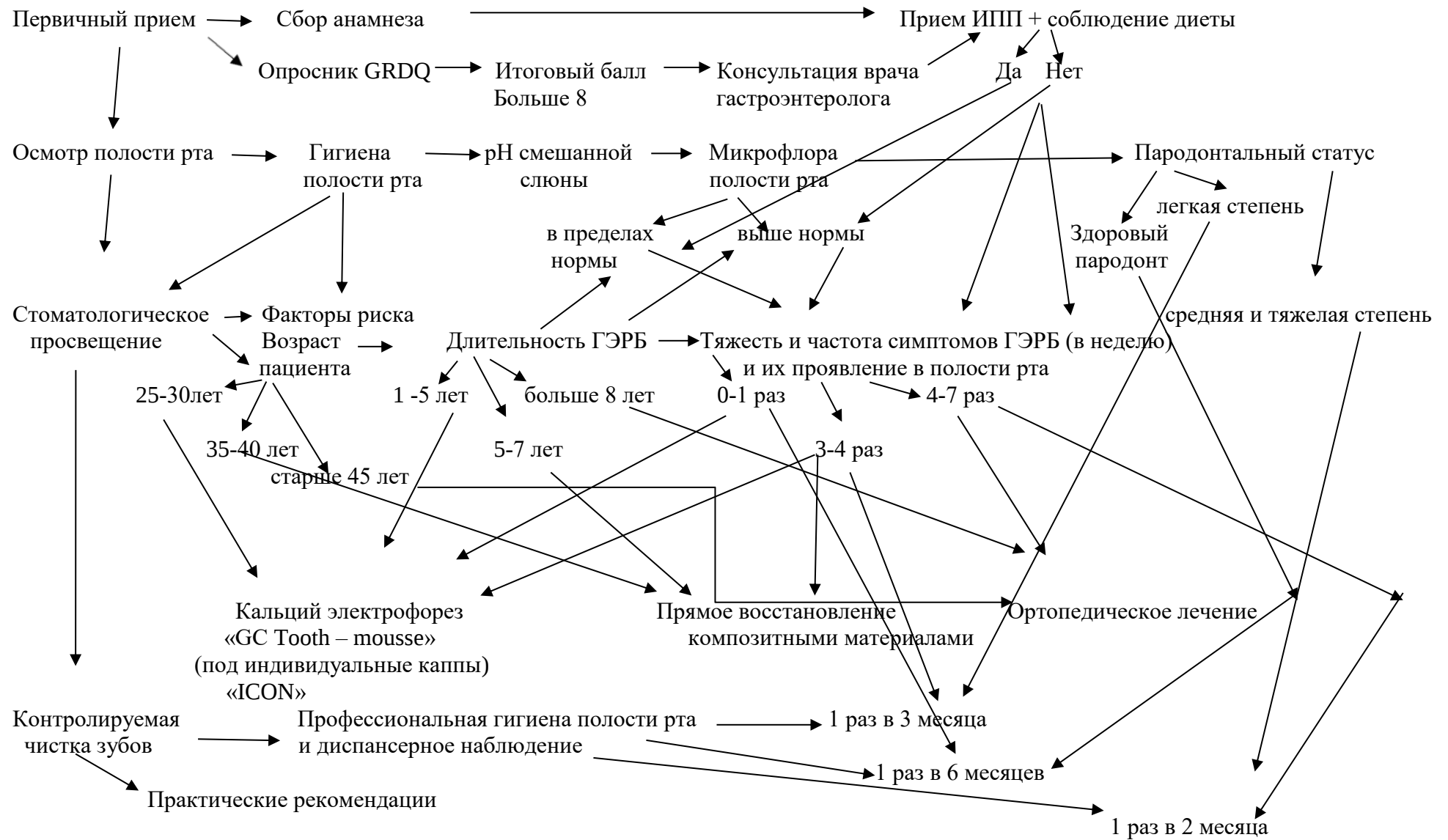


Рисунок 7 – Диаграмма (box-plot) взаимосвязи количественного состава пародонтопатогенов с уровнем гигиены в III группе

При сравнении трех групп между собой, было выявлено, что стоматологический статус у пациентов с ГЭРБ, не принимающих ИПП, хуже, чем у пациентов с ГЭРБ, принимающих их. Это связано с тем, что забросы содержимого желудка в полость рта у пациентов, не принимающих ИПП чаще, чем у пациентов, принимающих ИПП.

Исходя из полученных данных, нами был написан персонализированный алгоритм лечебно-диагностических мероприятий для пациентов с ГЭРБ, в зависимости от приема ИПП, который позволит на ранних стадиях процесса диагностировать патологию, проявляющуюся в полости рта, а также улучшить эффективность лечения и профилактики.

Персонализированный алгоритм лечебно – диагностических мероприятий у пациентов с ГЭРБ



ВЫВОДЫ

1. На основании анкетирования установлено, что 23% пациентов на стоматологическом приеме имеют клинические признаки, указывающие на ГЭРБ.

2. При проведении оценки стоматологического статуса и нуждаемости в стоматологической помощи пациентов с ГЭРБ, не принимающих и принимающих ИПП были выявлены высокие значения индекса КПУ, РІ, неудовлетворительная гигиена и смещение кислотно – щелочного баланса в кислую сторону у пациентов с ГЭРБ не принимающих ИПП: (КПУ: $15,6 \pm 5,79$; $13,09 \pm 5,8$, РІ: $2,3 \pm 1,27$; $1,06 \pm 0,71$, ОНІ-S: $2,99 \pm 1,05$; $2,07 \pm 1,31$, рН: $6,42 \pm 0,30$; $6,98 \pm 0,37$ соответственно). Установлено, что стоматологический статус у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью не принимающих ингибиторы протонной помпы ухудшается, по сравнению с пациентами, принимающими их. Стоматологический статус зависит от: приема или отказа от ИПП, возраста пациента, длительности и тяжести основного заболевания и частоты симптомов.

3. Выявлено, что у пациентов с ГЭРБ не принимающих ИПП качественный и количественный состав пародонтопатогенов был выше, чем у пациентов с ГЭРБ принимающих ИПП ($p \leq 0,05$). У пациентов с ГЭРБ не принимающих ИПП достоверно чаще выше нормы определялся качественный и количественный состав следующих пародонтопатогенов: *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tanerella forsythensis* и *Treponema denticola* ($p \leq 0,05$). У пациентов с ГЭРБ принимающих ИПП достоверно чаще увеличивался количественный состав *Prevotella intermedia* ($p=0,00026$), *Porphyromonas gingivalis* ($p=0,03175$) и *Tanerella forsythensis* ($p=0,00014$).

4. Доказана умеренная корреляционная связь количественного состава пародонтопатогенов у пациентов с ГЭРБ не принимающих ИПП: *p. intermedia* ($r=0,400383$), *p. gingivalis* ($r=0,505076$), *t. denticola* ($r=0,491948$), *t. forsythensis* ($r=0,349887$) и у пациентов с ГЭРБ принимающих ИПП: *p. intermedia* ($r=0,579140$), *p. gingivalis* ($r=0,421685$), *a. actinomycetemcomitans* ($r=0,376591$) со степенью тяжести пародонтита. Выявлена умеренная корреляционная связь количественного состава пародонтопатогенов у пациентов с ГЭРБ не

принимающих ИПП: *p. intermedia* ($r=0,378549$), *p. gingivalis* ($r=0,674016$) и у пациентов с ГЭРБ принимающих ИПП: *p. intermedia* ($r=0,604659$), *p. gingivalis* ($r=0,613564$), *a. actinomycetemcomitans* ($r=0,335374$) с гигиеническим статусом.

5. Разработан и внедрен алгоритм персонализированного подхода лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с ГЭРБ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичном приеме пациента - использовать опросник GRDQ, для определения предрасположенности к ГЭРБ. По итогам опросника, если итоговый балл выше 8, направлять пациента к врачу – гастроэнтерологу для уточнения диагноза и назначения необходимого лечения.
2. При выявлении симптомов ГЭРБ (как пищеводных, так и внепищеводных) использовать дополнительные методы диагностики: ПЦР (для определения качественного и количественного состава пародонтопатогенов), определение pH – смешанной слюны, оценку гигиенического и пародонтологического статуса, для профилактики и лечения осложнений проявлений ГЭРБ в полости рта.
3. Пациентам с ГЭРБ проводить индивидуальную коррекцию гигиены:
 - 1) Сразу после рефлюкса рекомендовать пациентам прополоскать полость рта теплой водой.
 - 2) Чистить зубы мягкой зубной щеткой минимум 2 раза в день.
 - 3) После каждого приема пищи использовать ополаскиватель.
 - 4) При выявлении смещения pH смешанной слюны в кислую сторону, рекомендовать пациентам с ГЭРБ зубные пасты, содержащие в своем составе кальций и фтор.
4. Проводить профессиональную гигиену и диспансерные осмотры 1 раз в 3-6 месяцев, с целью контроля и коррекции гигиены и ранее проведенного лечения.
5. Включить в программу медицинских вузов модуль о персонализированном подходе лечебно – диагностических мероприятий у пациентов с ГЭРБ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Макеева И.М., Маргарян Э.Г., Сазанская Л.С., Гулуа М.М. Исследование микрофлоры полости рта у мужчин и женщин с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью). // **Медицинский алфавит.** – 2019. – Т.2. – 11 (386). – С. 27- 28.
2. Макеева И.М., Селифанова Е.И., Маргарян Э.Г., Гулуа М.М., Сазанская Л.С. Исследование микрофлоры полости рта у женщин в пре- и постменопаузе. // **Российская стоматология.** – 2019. – 12(2). – С. 16-18.
3. Сазанская Л.С., Гулуа М.М. Исследование микрофлоры полости рта у мужчин и женщин с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Материалы XXXVII Международной научно-практической конференции «Естественные и технические науки в современном мире» - Москва, 2019. – С. 46.
4. Сазанская Л.С., Гулуа М.М. Изменения, происходящие в полости рта при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Материалы XXXVIII Международной научно-практической конференции «Естественные и технические науки в современном мире» - Москва, 2019. – С. 18.
5. Сазанская Л.С., Гулуа М.М. Влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на микрофлору полости рта у мужчин и женщин в зависимости от приема ингибиторов протонной помпы / Материалы VII Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» - Пенза, 2019. – С. 214-217.
6. Гулуа М.М., Сазанская Л.С. Влияние периода перименопаузы на микрофлору полости рта у женщин в зависимости от приема заместительной гормональной терапии / Материалы VII Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» – Пенза, 2019. – С. 203-206.
7. Margaryan E.G., Mamedov Ad.A., Mazurina L.A., Volkov U.O., Stebelev a U.V., Arakelyan M.G., Sazanskaya L.S., Gulua M.M., Polyakova M.A., Volkov A.G., Dikopova N.Zh., Lalaev K.V. Cluster approach in presurgical orthodontical preparation for treatment of patients with the unilateral lip and palate. // **The New Armenian Medical Journal (Scopus).** Vol. 14 (2020), № 1, p. 59 – 66.

8. Сазанская Л.С., Гулуа М.М., Гильмияров Э.М., Маргарян Э.Г. Стоматологический статус пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от приема ингибиторов протонной помпы. // **Стоматология (Scopus)**. – 2020 – 98(5). – С. 25-31.