

# Клінічна ефективність місцевого застосування низькотемпературної плазми при лікуванні хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Актуальність.** Сучасні дослідження вказують на те, що ХРАС є багатофакторним захворюванням. Хоча для лікування ХРАС застосовуються різні місцеві та системні методи лікування, але не існує єдиної думки щодо відповідних схем лікування.

**Мета:** підвищити ефективність лікування пацієнтів з ХРАС шляхом використання низькотемпературної плазми.

**Матеріали та методи.** У дослідження були залучені 80 пацієнтів: 29 чоловіків (36,25%) та 51 жінка (63,75%) із ХРАС, які звернулись за допомогою на кафедру терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця. Вік учасників дослідження від 19 до 55 років. Вісімдесят пацієнтів були розділені на дві групи. Ураження пацієнтів першої групи (n=55 пацієнтів) лікувалися низькотемпературною плазмою. Ті, хто був у другій групі (n=25 пацієнтів) лікувалися діодним лазером InGaAlP. Статистичний аналіз проведено з використанням ліцензійного пакету MedStat 12 та Microsoft Excel.

**Результати:** Відразу після лікування в першій групі було зменшення контактного болю  $8.01 \pm 2.64$ , в другій –  $1.94 \pm 2.77$  ( $p = 0.000$ ). Після лікування у пацієнтів першої групи біль не відчувався на  $1.38 \pm 1.85$  день, тоді як у пацієнтів другої групи – на  $4.07 \pm 3.54$  день після лазерної терапії ( $p > 0.05$ ). Повна регенерація афт в першій групі спостерігалась на 5-й день, тоді як в другій – на 8-й день.

**Висновки:** Застосування низькотемпературної плазми при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті знижує рівень больового відчуття у пацієнта, прискорює загоєння афт і не викликає несприятливих наслідків.

**Ключові слова:** хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, слизова оболонка, лікування, низькотемпературна плазма, лазер, регенерація, біль.

Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС) – одне з найпоширеніших захворювань слизової оболонки порожнини рота, що характеризується рецидивуючими та болючими афтами на незроговілій рухомій слизовій оболонці порожнини рота. Поширеність ХРАС варіює в широких межах від 5% до 60%, з поширеністю приблизно 20% у загальній популяції [1]. Різні діагностичні параметри і критерії відбору пацієнтів (розподіл за віком і статтю, соціально-економічний статус, вплив різних факторів навколишнього середовища тощо) можуть впливати на оціночні показники поширеності [1, 2].

ХРАС найчастіше вражає слизову оболонку щік, язика та губ. Сучасні дослідження вказують на те, що ХРАС є багатофакторним захворюванням. Фактори, які впливають на розвиток цього захворювання, це генетична схильність, вірусні та бактеріальні інфек-

ції, харчова алергія, дефіцит вітамінів та мікроелементів, системні захворювання, гормональний дисбаланс, механічні травми та стрес. Наші попередні дослідження виявили анемію, дефіцит сироваткового заліза, вітаміну B<sub>12</sub> і фолієвої кислоти, зміни індексів системного імунного запалення у пацієнтів з ХРАС [3]. Тому дуже важливо дослідити загальний аналіз крові у пацієнтів з ХРАС до того, як запропонувати методику його лікування.

Наразі ліків від ХРАСу не існує. Натомість усі сучасні стратегії лікування спрямовані, в першу чергу, на полегшення симптомів, таких як біль, а в другу – на сприяння загоєнню та зменшенню тривалості і частоти виникнення уражень. Хоча для лікування ХРАС застосовуються різні місцеві та системні методи лікування, але не існує єдиної думки щодо відповідних схем лікування. В даний час впроваджують альтернативні методи лікування, такі як лазерна тера-

пія [4–8], озонотерапія [9–11]; нанотерапія [12, 13], біологічні методи лікування, такі як Anti-TNF-alpha [14] та пробіотики [15], які забезпечують хороші результати, але все ще не можуть бути ідеальною альтернативою. Ці дослідження можуть покращити терапевтичні результати, зосередившись на регенерації тканин з мінімальними побічними ефектами.

Афти, які виникають при ХРАСі, впливають на якість життя пацієнтів, тому існує нагальний попит на розробку конкурентоспроможної терапії. Одним з таких методів лікування є низькотемпературна плазма. З фізичної точки зору, плазма визначається як четвертий стан матерії. Плазмовий розряд знижує життєздатність бактерій головним чином шляхом утворення УФ-випромінювання, індукції видів реактивного кисню та азоту, виникнення електричного струму [16–20].

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування пацієнтів з ХРАС шляхом використання низькотемпературної плазми.

### Матеріали та методи

У дослідження були залучені 80 пацієнтів: 29 чоловіків (36,25%) та 51 жінка (63,75%) із ХРАС, які звернулись за допомогою на кафедру терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця. Вік учасників дослідження від 19 до 55 років. Діагноз ХРАС був встановлений на підставі скарг та анамнезу, історії хвороби та клінічного огляду. Усі пацієнти досліджуваної групи мали клінічні ознаки ХРАС; інтервали між появою афт були три і більше трьох разів на місяць.

Критерієм включення в дослідження було встановлення у хворого ХРАС без наявності фонових патологій або з наявністю захворювань шлунково-кишкового тракту, але без ознак загострення.

Критеріями виключення з дослідження були: особи молодше 19 років; вагітність; проведення імунорегулюючої терапії за 2 місяці до початку дослідження, наявність в анамнезі алергічних захворювань; пацієнти з хворобою Бехчета в анамнезі; будь-які системні захворювання, включаючи серцево-судинні, ендокринні або метаболічні, аутоімунні захворювання; гематологічні захворювання, використання стероїдів або оральних контрацептивів в анамнезі, відмова пацієнта від участі в дослідженні. Крім того, з дослідження були виключені пацієнти, які вживали наркотики, алкоголь і палили.

Вісімдесят пацієнтів були розділені на дві групи. Ураження пацієнтів першої групи (n=55 пацієнтів) лікувалися низькотемпературною плазмою. Ті, хто був у другій групі (n=25 пацієнтів) лікувалися діодним лазером InGaAlP.

У всіх групах перед процедурою не застосовувалася місцева або ін'єкційна анестезія, і всі пацієнти отримували однаково лікування. Пацієнти, які мали дві виразки з одного боку, лікувалися так само, як і пацієнти з однією виразкою. Інтенсивність болю (як ідіопатичний/безконтактний, так і контактний біль) вимірювалася за допомогою 10-бальної візуальної аналогової шкали VAS (0 = «ніякого болю», 10 = «найгірший можливий біль») до і після лікування. [21]. Стан пацієнтів оцінювали кожні 24 години після застосування лазера або низькотемпературної плазми, з вимірюванням розмірів виразки та оцінкою болю, доки не була виявлена регенерація тканин з поверхневою безперервністю. Стан пацієнтів спостерігали щодня протягом 15 днів після лікування, інтенсивність їх болю була записана за допомогою VAS, і був відзначений день, коли біль зник. Як критерії загоєння виразки, ми зафіксували день, коли ураження було епітелізовано, тоді як залишок ураження все ще було видно при клінічному обстеженні. Ми запитували пацієнтів про їхню задоволеність лікуванням і функціональними ускладненнями (припинення виникнення афт при виконанні звичайних повсякденних дій, таких як розмова, жування і чищення зубів) до і після лікування. Їх попросили оцінити ці суб'єктивні дані за шкалою VAS. Зібрані дані були проаналізовані статистично за допомогою Mann-Whitney, Repeated measurement-one way ANOVA та Post Hoc Tests. Значний рівень (α) у цьому дослідженні становив 0,05.

### Результати дослідження

Не було суттєвої різниці в ефективності терапії між статями. При цьому значна різниця у клінічній ефективності спостерігалась між групами дослідження. Вплив запропонованого лікування на інтенсивність болю оцінювався за допомогою VAS, а результати порівнювали для оцінки ефективності досліджуваних методів лікування. Для ідіопатичного болю до і після лікування не було значної різниці між групами ( $p > 0,05$ ). Відразу після лікування в першій групі було зменшення контактного болю  $8,01 \pm 2,64$ , в другій –  $1,94 \pm 2,77$  ( $p = 0,000$ ). Після лікування у пацієнтів першої групи біль не відчувався на  $1,38 \pm 1,85$  день, тоді як у пацієнтів другої групи – на  $4,07 \pm 3,54$  день після лазерної терапії ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Під час клінічного огляду у перший день після проведеного лікування спостерігалось зменшення розміру афти від 1 до 6 мм із середнім значенням  $3,81 \pm 1,02$  мм у пацієнтів першої групи, а в другій групі –  $6,65 \pm 0,57$  мм ( $p = 0,0001$ ). Повна регенерація афт в першій групі спостерігалась на 5-й день, тоді як в другій – на 8-й день (рис. 2).

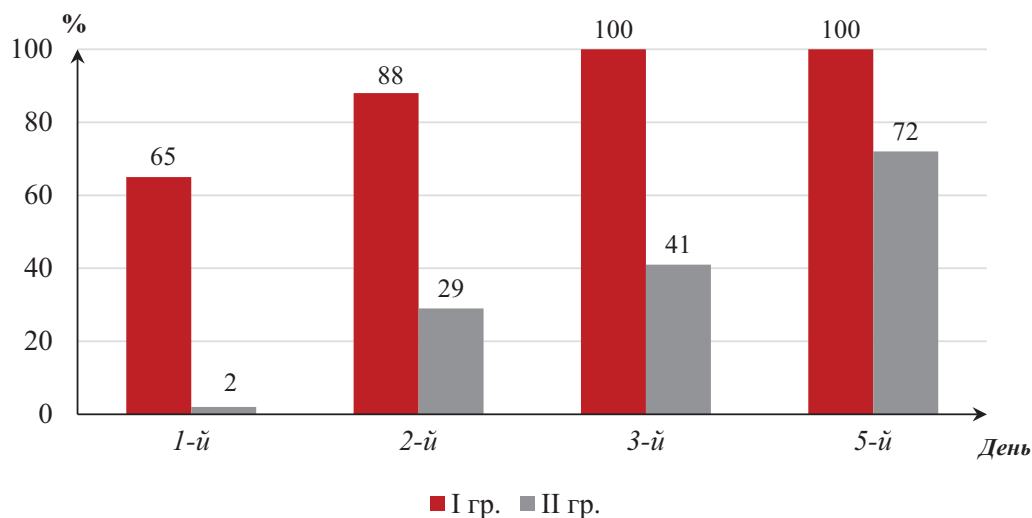


Рисунок 1. Відсоток безболісних пацієнтів у різні дні після лікування в досліджуваних групах.

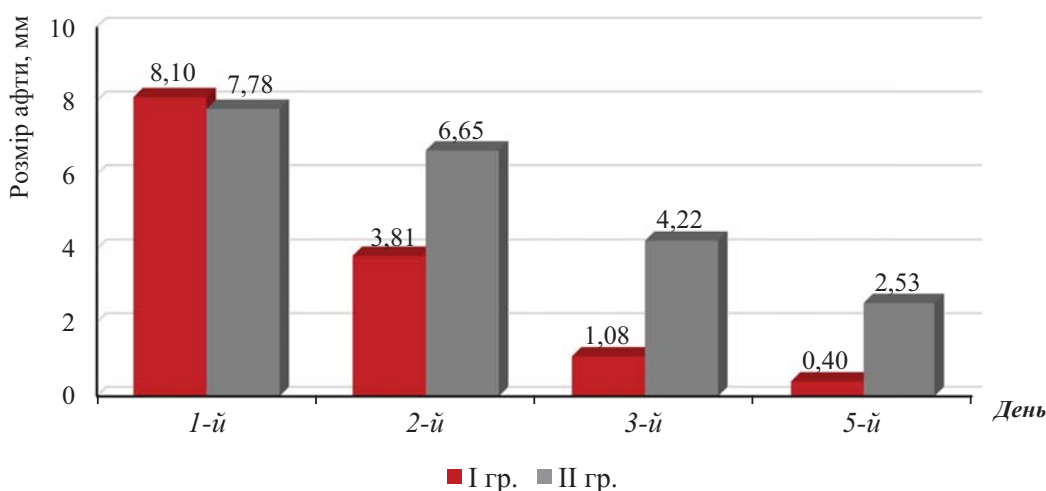


Рисунок 2. Терміни зменшення розмірів афт.

В першій групі після проведення процедури вже у перший день спостерігалась регресія гіперемії слизової оболонки. Так, розмір гіперемії у перший день після проведеного лікування в першій групі склав  $0,53 \pm 0,81$

мм, тоді, як у другій –  $2,21 \pm 0,86$  мм ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). Регресія запального інфільтрату слизової оболонки порожнини рота скорочувалась в середньому на 4 дні в першій групі в порівнянні з другою ( $p < 0,001$ ).

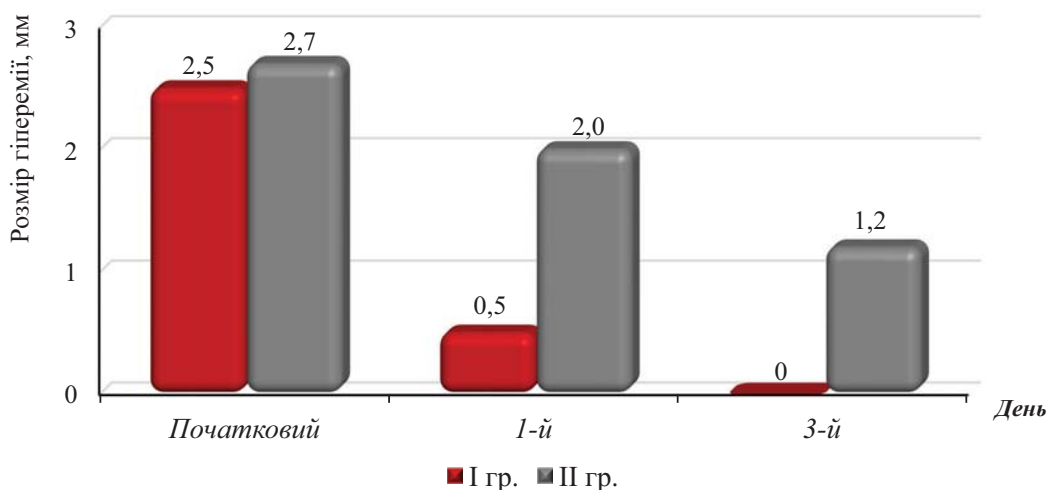


Рисунок 3. Терміни зменшення розмірів гіперемії.



А – до лікування.



Б – на третій день після лікування.

**Рисунок 4.** Випадок лікування пацієнта з ХРАС низькотемпературною плазмою (А – до лікування, Б – на третій день після лікування).

При використанні низькотемпературної плазми для лікування пацієнтів з ХРАС спостерігається значний протизапальний та регенеруючий ефект плазми, оскільки розмір виразки та біль суттєво зменшуються (рис. 4).

При оцінці динаміки клінічного ефекту за вказаними параметрами нами отримано показник  $d=1,8-2,0$ , що відповідає значному клінічному ефекту (Effect Size, Cohen's  $d$ ).

Крім цього, результати нашого дослідження продемонстрували відсутність побічних реакцій у тканинах. Тобто, лікування афтозних уражень за допомогою низькотемпературної плазми було безпечним для всіх пацієнтів, які отримували лікування, оскільки жоден випадок не мав побічних ефектів через шість місяців спостереження, а рівень болю та час відновлення значно знизився після застосування плазми. Це можна пояснити через механізм дії низькотемпературної плазми. Більшість авторів погоджуються, що лікування низькотемпературною плазмою прискорює загоєння ран, знижуючи рівень запальних факторів та бактеріального навантаження, і має про-

типухлинну дію [22]. Реактивні види кисню та азоту, що генеруються низькотемпературною плазмою, можуть стимулювати кровообіг, викликаючи більш значну клітинну активність. Таким чином, потенціали відновлення покращуються за рахунок прискорення відновлення тканин та сприяння прискореній регенерації слизової оболонки порожнини рота.

### Висновки

Застосування низькотемпературної плазми при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті знижує рівень больового відчуття у пацієнта, прискорює загоєння афт і не викликає несприятливих наслідків. Технологія дозволила швидко відновити пацієнта і, отже, відновити його повсякденне життя, тобто покращити якість життя пацієнта. Використання низькотемпературної плазми у ліванні пацієнтів з ХРАС є чудовою терапевтичною альтернативою, оскільки вона забезпечує швидкий контроль болю та запалення, прискорюючи природний процес загоєння.

### ПОСИЛАННЯ

1. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2014 Apr;58(2):281-97. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.002. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24655523; PMCID: PMC3964366.
2. Kolenko Yu.H., Synko A.O. Vplyv khronichnykh zakhvoriuvan slyzovoi obolonky porozhnyny rota na yakist zhyttia patsientiv // *Suchasna stomatolohiia.* – №4, 2023. – s.4–8.
3. Kolenko Yu.H., Hryh N.I., Synko A.O. Retsydyvuiuchy aftoznyi stomatyt: doslidzhennia mozhlyvykh etiopatohenetychnykh faktoriv// *Suchasna stomatolohiia.* – №6, 2023. – s.4–9.
4. Anand V., Gulati M., Govila V., Anand B. Low level laser therapy in the treatment of aphthous ulcer. *J. Dent. Res.* 2013; 24:267–270. doi: 10.4103/0970-9290.116691.
5. Nasry S.A., El Shenawy H.M., Mostafa D., Ammar N.M. Different modalities for treatment of recurrent aphthous stomatitis. A randomized clinical trial. *J. Clin. Exp. Dent.* 2016;8: e517–e522. doi: 10.4317/jced.52877.
6. Suter V.G.A., Sjölund S., Bornstein M.M. Effect of laser on pain relief and wound healing of recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. *Lasers Med. Sci.* 2017; 32:953–963. doi: 10.1007/s10103-017-2184-z.
7. Jahromi N.Z., Ghapanchi J., Pourshahidi S., Zahed M., Ebrahimi H. Clinical evaluation of high and low-level laser treatment (CO<sub>2</sub> vs InGaAlP diode laser) for Recurrent Aphthous Stomatitis. *J. Dent.* 2017; 18:17–23.

8. Melis M., Di Giosia M., Colloca L. Ancillary factors in the treatment of orofacial pain: A topical narrative review. *J. Oral Rehabil.* 2019; 46:200–207. doi: 10.1111/joor.12736.
9. Tiwari S., Avinash A., Katiyar S., Iyer A.A., Jain S. Dental applications of ozone therapy: A review of literature. *Saudi J. Dent. Res.* 2017; 8:105–111. doi: 10.1016/j.sjdr.2016.06.005.
10. Sabbah F., Nogales C.G., Zaremski E., Martinez-Sanchez G. Ozone therapy in dentistry – Where we are and where we are going to? *Rev. Esp. Ozonot.* 2018; 8:37–63.
11. Bader K.A.Z. Management of denture-related traumatic ulcers using ozone. *J. Prosth. Dent.* 2019; 121:76–82. doi: 10.1016/j.prosdent.2018.03.015.
12. Makvandi P., Josic U., Delfi M., Pinelli F., Jahed V., Kaya E., Ashrafzadeh M., Zarepour A., Rossi F., Zarrabi A., et al. Drug delivery (nano) platforms for oral and dental applications: Tissue regeneration, infection control, and cancer management. *Adv. Sci.* 2021;8: e2004014. doi: 10.1002/adv.202004014.
13. Gao H., Wu N., Nini Wang N., Li J., Sun J., Peng Q. Chitosan-based therapeutic systems and their potentials in treatment of oral diseases. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022; 222:3178–3194. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.090.
14. Sánchez-Bernal J., Conejero C., Conejero R. Recurrent aphthous stomatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2020; 111:471–480. doi: 10.1016/j.ad.2019.09.004.
15. Nirmala M., Smitha S.G., Kamath G. A study to assess the efficacy of local application of oral probiotic in treating recurrent aphthous ulcer and oral Candidiasis. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019;71: S113–S117. doi: 10.1007/s12070-017-1139-9.
16. Kajiyama H., Utsumi F., Nakamura K., Tanaka H., Toyokuni S., Hori M., Kikkawa F. Future perspective of strategic non-thermal plasma therapy for cancer treatment. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2017; 60:33–38. doi: 10.3164/jcbn.16-65.
17. Laroussi M. Plasma medicine: A brief introduction. *Plasma.* 2018; 1:47–60. doi: 10.3390/plasma1010005.
18. Dubuc A., Monsarrat P., Virard F., Merbahi N., Sarrette J.P., Laurencin-Dalieux S., Cousty S. Use of cold-atmospheric plasma in oncology: A concise systematic review. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2018; 10:1–12. doi: 10.1177/1758835918786475.
19. Jang J.Y., Hong Y.J., Lim J., Choi J.S., Choi E.H., Kang S., Rhim H. Cold atmospheric plasma (CAP), a novel physicochemical source, induces neural differentiation through cross-talk between the specific RONS cascade and Trk/Ras/ERK signaling pathway. *Biomaterials.* 2018; 156:258–273. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.11.045.
20. Park J., Lee H., Lee H.J., Kim G.C., Kim S.S., Han S., Song K. Non-thermal atmospheric pressure plasma is an excellent tool to activate proliferation in various mesoderm-derived human adult stem cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 134:374–384. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.032.
21. Martin W.J.J.M., Skorpil N.E., Ashton-James C.E., Tuinzing D.B., Forouzanfar T. Effect of vasoconstriction on pain after mandibular third molar surgery: A single-blind, randomized controlled trial. *Quintessence Int.* 2016; 47:589–596. doi: 10.3290/j.qi.a36174.
22. Amini M.R., Hosseini M.S., Fatollah S., Mirpour S., Ghoranneviss M., Larjani B., Mohajeri-Tehrani M.R., Khorramizadeh M.R. Beneficial effects of cold atmospheric plasma on inflammatory phase of diabetic foot ulcers; a randomized clinical trial. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2020; 19:895–905. doi: 10.1007/s40200-020-00577-2.

### **Clinical efficacy of local application of low-temperature plasma at treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis**

*Kolenko Y., Sinko A.*

**Relevance.** Modern studies indicate that RAS is a multifactorial disease. Although various local and systemic treatments are used to treat RAS, there is no consensus on the appropriate treatment regimens.

**Aim:** To improve the effectiveness of treatment of patients with RAS by using low-temperature plasma.

**Materials and methods.** The study included 80 patients: 29 men (36.25%) and 51 women (63.75%) with CRAS who sought help at the Department of Therapeutic Dentistry of the Bogomolets National Medical University. The age of the study participants was from 19 to 55 years. Eighty patients were divided into two groups. The lesions of patients in the first group (n=55 patients) were treated with low-temperature plasma. Those in the second group (n=25 patients) were treated with the InGaAlP diode laser. Statistical analysis was performed using the licensed MedStat 12 package and Microsoft Excel.

**Results:** Immediately after treatment, the first group showed a decrease in contact pain of  $8.01 \pm 2.64$ , and the second group –  $1.94 \pm 2.77$  ( $p=0.000$ ). After treatment, patients in the first group did not feel pain for  $1.38 \pm 1.85$  days, while patients in the second group did not feel pain for  $4.07 \pm 3.54$  days after laser therapy ( $p>0.05$ ). Complete regeneration of the afters in the first group was observed on day 5, whereas in the second group – on day 8.

**Conclusions.** The use of low-temperature plasma in chronic recurrent aphthous stomatitis reduces the level of pain in the patient, accelerates the healing of aphthae and does not cause adverse effects.

**Key words:** chronic recurrent aphthous stomatitis, mucous membrane, treatment, low-temperature plasma, laser, regeneration, pain.

*Коленко Юлія Геннадіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри терапевтичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця.*

*Синько Альона Олегівна – аспірант кафедри терапевтичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця.*

*Стаття: надійшла до редакції 15.03.2024р.-прийнята до друку 09.04.2024р.*