

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**СИНЬКО АЛЬОНА ОЛЕГІВНА**

УДК 616.311-002.44-002.446]-092-08:612.017.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ АСПЕКТІВ  
В РОЗВИТКУ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ  
СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА  
ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ**

Галузь знань 22 — «Охорона здоров'я»

Спеціальність 221 — «Стоматологія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Синько А.О.

Науковий керівник: Коленко Юлія Геннадіївна, доктор медичних наук,  
професор

Київ – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Синько А.О.* «Наукове обґрунтування імунологічних аспектів в розвитку ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота та методи їх корекції в комплексному лікуванні» – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2024.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності лікування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота (хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту) шляхом удосконалення діагностики і розробки сучасних алгоритмів лікування.

Широке розповсюдження уражень слизової оболонки порожнини рота, схильність до рецидивів та прогресування дозволяє віднести це захворювання до групи найбільш актуальних проблем сучасної стоматології (Коленко Ю., 2017). Численні дослідження свідчать про велику поширеність ерозивно-виразкових уражень в різних регіонах світу (MohammedAbuEl-Hamd, 2018; ZuzannaŚlebioda, 2021). Погіршення імунологічного та загальносоматичного статусу, поява нових хвороб, екологічне неблагополуччя, шкідливі звички все це суттєво впливає на зубощелепну систему та організм в цілому.

Аутоімунні та запальні захворювання слизової оболонки порожнини рота можуть призвести до фізичних, соціальних та психологічних розладів у пацієнтів. Клінічні прояви хронічних захворювань слизової оболонки порожнини рота шкідливо впливають на повсякденне існування пацієнтів: можуть змінити аспекти життя, такі як харчування, жування, зовнішній вигляд і соціальні взаємодії. Крім того, спричинити погіршення міжособистісних і сімейних стосунків.

Ерозивно-виразкові ураження є розладом з багатьма факторами, тому дослідження вказують на кілька потенційних причин, пов'язаних з їх виникненням. Незважаючи на те, що кілька факторів, таких як генетичні, харчові, гормональні, алергічні, психологічні, травматичні або інфекційні, а також запальні реакції, розглядаються як потенційні причини цих захворювань, жоден з них не був однозначно визначений як сприяючий чинник. Наразі вважається, що захворювання можуть бути ідіопатичними або виникати в результаті впливу кількох тригерних факторів. Проте, імунологічні механізми та оксидативний стрес відіграють важливу роль у їх патогенезі. Під час запальної реакції спостерігається підвищення рівня нейтрофілів і моноцитів у периферичній крові, тоді як рівень лімфоцитів знижується. Дія різних тригерних факторів спричиняє активацію прозапальних цитокінів, які направлені проти певних ділянок слизової оболонки порожнини рота при її ерозивно-виразкових ураженнях. Гістологічне дослідження показує значну інфільтрацію лейкоцитами, рівень якої змінюється залежно від ступеня та тяжкості захворювання.

Етіопатогенез даних уражень – мультифакторний та не чітко визначений, тому лікування є симптоматичним і не дуже ефективним. Метою лікування ерозивно-виразкових уражень є зменшення симптомів, кількості і розміру виразки, подовження ремісій. Підхід до лікування повинен визначатися тяжкістю захворювання, загальним анамнезом, частотою рецидивів. У деяких пацієнтів епізоди уражень тривають всього декілька днів і трапляються лише кілька разів на рік. Їм потрібна симптоматична, паліативна терапія від болю та дотримання гігієни порожнини рота. Більш інтенсивної терапії потребують пацієнти з тяжким перебігом захворювання.

Натомість усі сучасні стратегії лікування спрямовані, в першу чергу, на полегшення симптомів, таких як біль, а по друге – на сприяння загоєнню та зменшення тривалості і частоти виникнення уражень. І хоча для лікування застосовуються різні місцеві та системні методи, єдиної думки щодо відповідних схем лікування не існує. На сьогодні впроваджують альтернативні

методи лікування, такі як лазерна терапія, озонотерапія, нанотерапія, біологічні методи, зокрема Anti-TNF-alpha та пробіотики, які забезпечують хороші результати, але все таки не можуть бути ідеальною альтернативою. Існує нагальний попит на розробку конкурентоспроможної терапії.

Таким чином, дослідження ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота є важливим питанням, що має соціальне значення, адже існування даних патологій потребує детального вивчення особливостей їх етіо-патогенетичних факторів розвитку та удосконалення методів діагностики і лікування, що робить тему дисертаційної роботи актуальною.

Мета роботи – підвищення ефективності лікування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота (хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту) шляхом удосконалення діагностики і розробки сучасних алгоритмів лікування.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз захворюваності на ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки порожнини рота.
2. Вивчити вплив ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота на якість життя пацієнтів.
3. Визначити клініко-патогенетичні особливості хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту.
4. Запропонувати комплексну схему лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту з урахуванням виявлених клініко-патогенетичних змін.
5. На підставі клініко-лабораторних досліджень оцінити ефективність запропонованого комплексу лікування в найближчі та віддалені терміни.

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Враховуючи мету та обсяг запланованих

завдань, було використано наступні методи дослідження: ретроспективний аналіз, анкетування, загальноклінічні, лабораторні, статистичні.

На *першому етапі* були вивчені спеціальна література й офіційні дані, розроблені програма та план роботи, сформульовані цілі та завдання дослідження, намічені об'єкти і напрямки, визначені одиниці спостереження і первинна медична документація для ретроспективного аналізу архівних матеріалів Стоматологічного медичного центру НМУ за 2015–2020 рр. на предмет дослідження захворюваності на ерозивно-виразкові захворювання слизової оболонки порожнини рота та поширеності хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту і ефективності їх діагностики, лікування та профілактики. Соціально-гігієнічне дослідження на цьому етапі проводилося методом анкетування і інтерв'ювання пацієнтів з ерозивно-виразковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота за спеціально складеною анкетною COMDQ.

*Другий етап* був присвячений дослідженню особливостей перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту в залежності відвіку, статі пацієнта та тривалості перебігу захворювання, вивченню патогенетичних механізмів розвитку хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту шляхом проведення серії клініко-лабораторних, імунологічних та мікробіологічних досліджень (визначення концентрації гемоглобіну крові, заліза, вітаміну B<sub>12</sub>, фолієвої кислоти в крові, маркерів системного імунного запалення (NLR, PLR, SII).

*Третій етап* полягав у розробці методу патогенетично спрямованого комплексного лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту та оцінці ефективності його застосування на основі клініко-лабораторного моніторингу у найближчі та у віддалені строки спостереження.

Рівень поширеності ерозивно-виразкових захворювань слизової оболонки порожнини рота проаналізовано методом ретроспективного аналізу медичної документації 462 пацієнтів з ерозивно-виразковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота. З метою клініко-лабораторного вивчення

хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту було відібрано 80 пацієнти віком від 19 до 55 років. Групу порівняння (контрольна група) склали 20 пацієнтів з ерозивно-виразковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, віком 19-55 років, із рівномірним розподілом за статтю.

З метою вивчення ефективності розробленої нами схеми комплексного лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту всі пацієнти були поділені на три групи:

I група – 30 пацієнтів лікувались згідно лікувальної схеми №1. Загальне лікування: Омега-3 Епадол Нео 1000 мг по 1 капсуле на добу 2 місяця, Мальтофер-фол по 1 жувальній таблетці 2 рази на добу, Неуробекс-тева по 2 таблетки 2 рази на добу та Трилумін по 1 капсулі двічі на добу. Місцеве лікування: антисептична обробка ротової порожнини з використанням «Тантум Верде», використання низькотемпературної плазми місцево на ділянку ураження.

II група – 30 пацієнтів лікувались згідно лікувальної схеми №2. Загальне лікування: Омега-3 Епадол Нео 1000 мг по 1 капсуле на добу 2 місяця, Мальтофер-фол по 1 жувальній таблетці 2 рази на добу, Неуробекс-тева по 2 таблетки 2рази на добу та Трилумін по 1 капсулі двічі на добу. Місцеве лікування: антисептична обробка ротової порожнини з використанням «Тантум Верде». Використання лазерного лікування місцево на ділянку ураження: діодний лазер InGaAlP.

III група – 20 пацієнтів лікувались згідно загальноприйнятою методикою.

В результаті проведеного нами дослідження встановлено, що ерозивно-виразкові захворювання слизової оболонки порожнини рота є одним з факторів, які погіршують стоматологічний статус дорослого населення. Встановлено, що найпоширенішим ерозивно-виразковим захворюванням слизової оболонки порожнини рота являється хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (49,35%).

Поширеність, спектр і вираженість клінічних проявів хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту прямо корелює з наявністю патології шлунково-кишкового тракту. У порожнині рота виявлено ознаки дисбіозу, вираженість яких проявлялася більшою мірою в осіб із хронічним захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Існує значний зв'язок дефіциту гемоглобіну, заліза, вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом.

Результати дослідження індексів системного імунного запалення підтвердили, що при активації хронічного рецидивуючого афтозного стоматита значну участь приймають судинні, тромботичні та запальні процеси. Розвитку афт сприяють хронічний запальний процес, дисфункція ендотелію та утворення тромбів. Значення NLR були значно вищими у пацієнтів з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом, ніж в контрольній групі ( $2,59 \pm 1,9$  проти  $1,56 \pm 1,1$ ,  $p < 0,001$ ). Значення SII та PLR були статистично вищими у пацієнтів з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом порівняно з контрольною групою (SII,  $566,0 \pm 2,9$  проти  $409,8 \pm 2,1$  кл/л,  $p < 0,001$ ; PLR,  $192,3 \pm 1,9$  проти  $105,9 \pm 0,96$ ,  $p = 0,01$ ).

Доведена ефективність лікування хворих з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом із використанням запропонованого лікувального комплексу, а саме застосування низькотемпературної плазми разом із загально-терапевтичними заходами і санацією ротової порожнини значно скорочує терміни лікування, покращує морфологічний стан слизової оболонки ротової порожнини, попереджає появу нових рецидивів хвороби, подовжує терміни ремісії, знижує інтенсивність рецидивів захворювання.

**Ключові слова:** захворювання слизової оболонки порожнини рота, гігієна порожнини рота, червоний плесканий лишай, імунологічна реактивність, хейліт, пародонтит, Silness–Loe, лейкоплакія, гінгівіт, хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, слизова оболонка порожнини рота.

## SUMMARY

*Sinko A.O.* "Scientific substantiation of immunological aspects in the development of erosive and ulcerative lesions of the oral mucosa and methods of their correction in complex treatment" - Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for a scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" on a speciality 221 "Dentistry." - Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2024.

This scientific work presents a theoretical substantiation and practical solution to the current problem of dentistry - improving the effectiveness of treatment of erosive and ulcerative lesions of the oral mucosa (chronic recurrent aphthous stomatitis) by improving diagnostics and developing modern treatment algorithms.

The widespread prevalence of lesions of the oral mucosa, the tendency to relapse and progression makes it possible to classify this disease as one of the most pressing problems of modern dentistry (Kolenko Y., 2017). Numerous studies have shown a high prevalence of erosive and ulcerative lesions in different regions of the world (MohammedAbuEl-Hamd, 2018; ZuzannaŚlebioda, 2021). Deterioration of the immunological and general somatic status, the emergence of new diseases, environmental disorders, and bad habits all have a significant impact on the dentition and the body as a whole.

Autoimmune and inflammatory diseases of the oral mucosa can lead to physical, social and psychological disorders in patients. The clinical manifestations of chronic oral mucosal diseases have a detrimental effect on the patients' daily existence: they can change aspects of life, such as eating, chewing, appearance and social interactions. In addition, they can cause deterioration in interpersonal and family relationships.

Erosive and ulcerative lesions are a multifactorial disorder, and research has pointed to several potential causes associated with their occurrence. Although



several factors, such as genetic, nutritional, hormonal, allergic, psychological, traumatic or infectious, and inflammatory reactions, have been considered as potential causes of these diseases, none has been clearly identified as a contributing factor. Currently, it is believed that the diseases may be idiopathic or result from multiple triggering factors. However, immunological mechanisms and oxidative stress play an important role in their pathogenesis. During an inflammatory reaction, there is an increase in the level of neutrophils and monocytes in the peripheral blood, while the level of lymphocytes decreases. The action of various triggering factors causes the activation of proinflammatory cytokines, which are directed against certain areas of the oral mucosa in its erosive and ulcerative lesions. Histological examination shows significant infiltration with leukocytes, the level of which varies depending on the degree and severity of the disease.

The etiopathogenesis of these lesions is multifactorial and not clearly defined, so treatment is symptomatic and not highly effective. The aim of treatment of erosive and peptic ulcerative lesions is to reduce symptoms, the number and size of ulcers, and prolong remissions. The approach to treatment should be determined by the severity of the disease, general medical history, and frequency of recurrence. In some patients, episodes of lesions last only a few days and occur only a few times a year. They need symptomatic, palliative therapy for pain and good oral hygiene. Patients with severe disease require more intensive therapy.

Instead, all modern treatment strategies are aimed primarily at relieving symptoms such as pain, and secondarily at promoting healing and reducing the duration and frequency of lesions. Although various topical and systemic methods are used for treatment, there is no consensus on the appropriate treatment regimens. Alternative therapies such as laser therapy, ozone therapy, nanotherapy, biological therapies such as anti-TNF-alpha and probiotics are being introduced, which provide good results but may not be the ideal alternative. There is an urgent demand for the development of competitive therapies.

Thus, the study of erosive and ulcerative lesions of the oral mucosa is an important issue of social importance, because the existence of these pathologies

requires a detailed study of the features of their etiopathogenetic factors of development and improvement of diagnostic and treatment methods, which makes the topic of the dissertation relevant.

The aim of the work is to improve the effectiveness of treatment of erosive and ulcerative lesions of the oral mucosa (chronic recurrent aphthous stomatitis) by improving diagnostics and developing modern treatment algorithms.

Objectives of the study:

1. To conduct a retrospective analysis of the incidence of erosive and ulcerative lesions of the oral mucosa.
2. To study the impact of erosive and ulcerative lesions of the oral mucosa on the quality of life of patients.
3. To determine the clinical and pathogenetic features of chronic recurrent aphthous stomatitis.
4. To propose a comprehensive treatment regimen for chronic recurrent aphthous stomatitis, taking into account the identified clinical and pathogenetic changes.
5. Based on clinical and laboratory studies, to evaluate the effectiveness of the proposed treatment in the short and long term.

The design of this study was approved by the Commission on Bioethical Review and Ethics of Scientific Research at the Bogomolets National Medical University. Taking into account the purpose and scope of the planned tasks, the following research methods were used: retrospective analysis, questionnaire, general clinical, laboratory, statistical.

At *the first stage*, the special literature and official data were studied, the programme and work plan were developed, the goals and objectives of the study were formulated, the objects and directions were outlined, the units of observation and primary medical documentation were identified for a retrospective analysis of the archival materials of the Dental Medical Centre of NMU for 2015-2020 to study the incidence of erosive and ulcerative diseases of the oral mucosa and the prevalence of chronic recurrent aphthous stomatitis and the effectiveness of their

diagnosis, treatment and prevention. At this stage, the socio-hygienic study was conducted by questioning and interviewing patients with erosive and ulcerative diseases of the oral mucosa using a specially designed COMDQ questionnaire.

*The second stage* was devoted to the study of the peculiarities of chronic recurrent aphthous stomatitis depending on the age, sex of the patient and duration of the disease, the study of pathogenetic mechanisms of chronic recurrent aphthous stomatitis by conducting a series of clinical and laboratory immunological and microbiological studies (determination of blood haemoglobin, iron, vitamin B12, folic acid concentration in the blood, markers of systemic immune inflammation (NLR, PLR, SII).

*At the third stage*, to develop a method of pathogenetically targeted complex treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis and to evaluate the effectiveness of its use based on clinical and laboratory monitoring in the short and long term.

The prevalence of erosive and ulcerative diseases of the oral mucosa was analysed by retrospective analysis of medical records of 462 patients with erosive and ulcerative diseases of the oral mucosa. For the purpose of clinical and laboratory study of chronic recurrent aphthous stomatitis, 80 patients aged 19 to 55 years were selected. The comparison group (control group) consisted of 20 patients with erosive and ulcerative diseases of the oral mucosa, aged 19-55 years, with a uniform distribution by sex.

In order to study the effectiveness of the scheme of complex treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis developed by us, all patients were divided into three groups:

Group I - 30 patients were treated according to treatment regimen No. 1. General treatment: Omega-3 Epadol Neo 1000 mg, 1 capsule per day for 2 months, Maltofer-fol, 1 chewable tablet twice a day, Neurobex-teva, 2 tablets twice a day, and Trilumin, 1 capsule twice a day. Local treatment: antiseptic treatment of the oral cavity using Tantum Verde, application of low-temperature plasma locally to the affected area.

Group II - 30 patients were treated according to treatment regimen #2. General treatment: Omega-3 Epadol Neo 1000 mg, 1 capsule per day for 2 months, Maltoferfol, 1 chewable tablet twice a day, Neurobex-teva, 2 tablets twice a day, and Trilumin, 1 capsule twice a day. Local treatment: antiseptic treatment of the oral cavity using Tantum Verde. Local laser treatment on the affected area: InGaAlP diode laser.

Group III - 20 patients were treated according to the conventional method.

As a result of our study, it was found that erosive and ulcerative diseases of the oral mucosa are one of the factors that worsen the dental status of the adult population. It was found that the most common erosive and ulcerative disease of the oral mucosa is chronic recurrent aphthous stomatitis (49.35%).

The prevalence, spectrum and severity of clinical manifestations of chronic recurrent aphthous stomatitis directly correlates with the presence of gastrointestinal pathology. Signs of dysbiosis were found in the oral cavity, the severity of which was more pronounced in patients with chronic gastrointestinal diseases. There is a significant association of haemoglobin, iron, vitamin B12 and folic acid deficiency with chronic recurrent aphthous stomatitis.

The results of the study of systemic immune inflammation indices confirmed that vascular, thrombotic and inflammatory processes are significantly involved in the activation of chronic recurrent aphthous stomatitis. Chronic inflammation, endothelial dysfunction and thrombus formation contribute to the development of aphthae. The NLR values were significantly higher in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis than in the control group ( $2.59 \pm 1.9$  vs.  $1.56 \pm 1.1$ ,  $p < 0.001$ ). The values of SII and PLR were statistically higher in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis compared to the control group (SII,  $566.0 \pm 2.9$  vs.  $409.8 \pm 2.1$  kl/l,  $p < 0.001$ ; PLR,  $192.3 \pm 1.9$  vs.  $105.9 \pm 0.96$ ,  $p = 0.01$ ).

The effectiveness of the treatment of patients with chronic recurrent aphthous stomatitis using the proposed treatment complex, namely the use of low-temperature plasma together with general therapeutic measures and oral cavity sanitation, has been proven to significantly reduce the treatment time, improve the morphological

state of the oral mucosa, prevent the occurrence of new relapses of the disease, prolong the remission period, and reduce the intensity of disease recurrence.

**Key words:** oral mucosa diseases, oral hygiene, lichen planus, immunological reactivity, cheilitis, periodontitis, Silness-Loe, leukoplakia, gingivitis, chronic recurrent aphthous stomatitis, oral mucosa.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дисертації

1. *Сінько А.О.* Результати застосування протизапального і місцевоанестезуючого препарату для лікування мукозиту в онкологічних пацієнтів, які отримували комбіноване лікування/ Ю.Г. Коленко, О.В. Ліновицька, Т.О. Тимохіна, А.О. Сінько// Сучасна Стоматологія 1/2020:60-63 <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-1-60> *(Автором зібрано матеріал, проаналізовані літературні джерела, виконано статистичний аналіз даних, висновки сформульовані висновки спільно із співавторами).*
2. *Сінько А.О.* Вплив хронічних захворювань слизової оболонки порожнини рота на якість життя пацієнтів/Ю.Г. Коленко, А.О. Сінько// Сучасна Стоматологія 4/2023:4-9 DOI: 10.33295/1992-576X-2023-4-4 *(Автором зібрано матеріал, проаналізовані літературні джерела, виконано статистичний аналіз даних, висновки сформульовані висновки спільно із співавторами).*
3. *Сінько А.О.* Рецидивуючий афтозний стоматит: дослідження можливих етіопатогенетичних факторів./Коленко Ю.Г., Григ Н.І., Сінько А.О// Сучасна Стоматологія 6/2023:4-9 DOI: 10.33295/1992-576X-2023-6-4 *(Автором зібрано матеріал, проаналізовані літературні джерела, виконано статистичний аналіз даних, висновки сформульовані висновки спільно із співавторами).*
4. *Сінько А.О.* Клінічна ефективність місцевого застосування низькотемпературної плазми при лікуванні хронічного рецидивуючого стоматиту/Ю.Г. Коленко, А.О. Сінько// Сучасна Стоматологія 2/2024:4-9 DOI: *(Автором зібрано матеріал, проаналізовані літературні джерела, виконано статистичний аналіз даних, висновки сформульовані висновки спільно із співавторами).*

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

1. *Синько А.О.* Сучасний погляд на стан мікробіому порожнини рота при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті/ А.О. Синько, Ю.Г. Коленко // V міжнародна науково-практична конференція «integration of education , science and business in modern environment: summer debates. 3-4.08.2023, Дніпро. - с.445.
2. *Синько А.О.* Ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки порожнини рота та імунологічний стан: сучасний погляд/А.О. Синько, Ю.Г. Коленко // V міжнародна науково-практична конференція «integration of education, science and business in modern environment: summer debates. 3-4.08. 2023, с. 444.
3. *Синько А.О.* Роль оксидативного стресу в патогенезі хронічного рецидивного афтозного стоматиту/ А.О. Синько, Ю.Г. Коленко // Матеріали науково-практичної конференції за міжнародної участі «Актуальні питання сучасної стоматології», присвяченої 100-річчю стоматологічного факультету Національного медичного університету імені ОО Богомольця, 18-19.03.2021 с. 275-276.
4. *Синько А.О.* Покращення якості життя пацієнтів з хронічним афтозним стоматитом/ А.О. Синько, Ю.Г. Коленко // 6-ий Національний український стоматологічний конгрес «Інноваційні технології в стоматології» 22–23.10.2021 № 3, 2021 с. 77.
5. *Синько А.О.* Клініко-патогенетичні особливості хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування стоматологічних захворювань» 24.11.2023р. стендова доповідь сертифікат №2023-1026-5507351-100288.
6. *Синько А.О.* «Роль хелікобактер пілорі в етіопатогенезі хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту» стендова доповідь на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Мультидисциплінарний

підхід в комплексній реабілітації пацієнтів з вродженими захворюваннями Щелепно -лицевої ділянки” 17.11.2023р.

7. *Синько А.О.* «Ефективність застосування Омега 3 при лікуванні хронічного афтозного стоматиту».Тези за матеріалами XV All-Ukrainian Scientific And Practical Conference Of Young Scientists With International Participation «Actual Issues Of Clinical Medicine» 19.11.2021с.281.

8. *Синько А.О.* Role of omega 3 in the treatment recurrent aphtous stomatitis/ А.О. Синько, Ю.Г. Коленко// Annual Young Scientific Conference (AYMS) з нагоди 140 – річчя Студентського Наукового Товариства імені О.А. Киселя 25 –26.11. 2021No 3 (126) 2021.



## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
<b>РОЗДІЛ 1. СУЧАНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА МЕТОДІВ ЇХ КОРЕКЦІЇ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b>	26
1.1. Клініко-епідеміологічні особливості ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота	26
1.2. Сучасні гіпотези етіології та патогенезу ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота	30
1.3. Особливості лікування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота	38
<b>РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	50
2.1. Програма та етапи дослідження	50
2.2. Загальна характеристика обстежуваних	53
2.3. Методи дослідження	56
2.3.1. Клінічні методи дослідження	56
2.3.2. Лабораторні методи дослідження	58
2.4. Методи статистичного аналізу	58
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ</b>	60
3.1. Ретроспективний аналіз частоти ерозивно-виразкових захворювань слизової оболонки порожнини рота	60
3.2. Тенденції поширення ерозивно-виразкових захворювань слизової оболонки ротової порожнини та вплив їх на якість життя пацієнтів	62

3.3. Клініко-патогенетичні особливості хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту	67
3.3.1. Клініко-індикативна характеристика хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту	67
3.3.2. Визначення вірогідних бактеріальних предикторів розвитку хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту	75
3.3.3. Оцінка гематологічних показників та індексів системного імунного запалення у хворих з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом	76
3.3.4. Оцінка забезпеченості залізом, вітаміном В12, фолієвою кислотою хворих з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом	79
<b>РОЗДІЛ 4. ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ ТА ОЦІНКА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ</b>	83
4.1. Аналіз ефективності попереднього лікування хворих з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом	83
4.2. Обґрунтування і алгоритм лікування пацієнтів з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом	85
4.3. Оцінка ефективності комплексного лікування пацієнтів з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом в групах спостереження	89
<b>АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ</b>	104
<b>ВИСНОВКИ</b>	118
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</b>	120
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	121
<b>ДОДАТКИ</b>	144

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

СОПР – слизова оболонка порожнини рота;

ХРАС – хронічний рецидивуючий афтозний стоматит;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Широке розповсюдження уражень СОПР, схильність до рецидивів та прогресування дозволяє віднести це захворювання до групи найбільш актуальних проблем сучасної стоматології [83]. Численні дослідження свідчать про велику поширеність ерозивно-виразкових уражень в різних регіонах світу [57]. Погіршення імунологічного та загальносоматичного статусу, поява нових хвороб, екологічне неблагополуччя, шкідливі звички все це суттєво впливає на зубощелепну систему та організм в цілому.

Аутоімунні та запальні захворювання СОПР можуть призвести до фізичних, соціальних та психологічних розладів у пацієнтів. Клінічні прояви хронічних захворювань СОПР шкідливо впливають на повсякденне існування пацієнтів: можуть змінити аспекти життя, такі як харчування, жування, зовнішній вигляд і соціальні взаємодії [32]. Крім того, спричинити погіршення міжособистісних і сімейних стосунків.

Ерозивно-виразкові ураження є розладом з багатьма факторами, тому дослідження вказують на кілька потенційних причин, пов'язаних з їх виникненням. Незважаючи на те, що кілька факторів, таких як генетичні, харчові, гормональні, алергічні, психологічні, травматичні або інфекційні, а також запальні реакції, розглядаються як потенційні причини цих захворювань, жоден з них не був однозначно визначений як сприяючий чинник. Наразі вважається, що захворювання можуть бути ідіопатичними або виникати в результаті впливу кількох тригерних факторів. Проте, імунологічні механізми та оксидативний стрес відіграють важливу роль у їх патогенезі. Під час запальної реакції спостерігається підвищення рівня нейтрофілів і моноцитів у периферичній крові, тоді як рівень лімфоцитів знижується. Дія різних тригерних факторів спричиняє активацію прозапальних цитокінів, які направлені проти певних ділянок СОПР при її ерозивно-виразкових ураженнях. Гістологічне дослідження показує значну інфільтрацію

лейкоцитами, рівень якої змінюється залежно від ступеня та тяжкості захворювання [122].

Етіопатогенез даних уражень – мультифакторний та не чітко визначений, тому лікування є симптоматичним і не дуже ефективним. Метою лікування ерозивно-виразкових уражень є зменшення симптомів, кількості і розміру виразки, подовження ремісій. Підхід до лікування повинен визначатися тяжкістю захворювання, загальним анамнезом, частотою рецидивів. У деяких пацієнтів епізоди уражень тривають всього декілька днів і трапляються лише кілька разів на рік. Їм потрібна симптоматична, паліативна терапія від болю та дотримання гігієни порожнини рота. Більш інтенсивної терапії потребують пацієнти з тяжким перебігом захворювання.

Натомість усі сучасні стратегії лікування спрямовані, в першу чергу, на полегшення симптомів, таких як біль, а по друге – на сприяння загоєнню та зменшення тривалості і частоти виникнення уражень. І хоча для лікування застосовуються різні місцеві та системні методи, єдиної думки щодо відповідних схем лікування не існує. На сьогодні впроваджують альтернативні методи лікування, такі як лазерна терапія [48], озонотерапія [91], нанотерапія [123], біологічні методи, зокрема Anti-TNF-alpha [114] та пробіотики [75], які забезпечують хороші результати, але все таки не можуть бути ідеальною альтернативою. Існує нагальний попит на розробку конкурентоспроможної терапії. Тому дані дослідження можуть покращити терапевтичні результати, зосередившись на регенерації тканин з мінімальними побічними ефектами.

Таким чином, дослідження ерозивно-виразкових уражень СОПР є важливим питанням, що має соціальне значення, адже існування даних патологій потребує детального вивчення особливостей їх етіо-патогенетичних факторів розвитку та удосконалення методів діагностики і лікування, що робить тему дисертаційної роботи актуальною.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця: «Розробка та впровадження науковообґрунтованих алгоритмів ранньої діагностики і диференційованого лікування захворювань твердих тканин зубів та пародонту» (№ державної реєстрації 0119U104010) та «Мультидисциплінарний підхід до профілактики та лікування захворювань твердих тканин зубів та пародонта у осіб працездатного віку» (№ державної реєстрації 0123U101107). Дисертант є співвиконавцем зазначених НДР.

**Мета дослідження** -- підвищення ефективності лікування ерозивно-виразкових уражень СОПР (хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту) шляхом удосконалення діагностики і розробки сучасних алгоритмів лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Провести ретроспективний аналіз захворюваності на ерозивно-виразкові ураження СОПР.
2. Вивчити вплив ерозивно-виразкових уражень СОПР на якість життя пацієнтів.
3. Визначити клініко-патогенетичні особливості ХРАС.
4. Запропонувати комплексну схему лікування ХРАС з урахуванням виявлених клініко-патогенетичних змін.
5. На підставі клініко-лабораторних досліджень оцінити ефективність запропонованого комплексу лікування в найближчі та віддалені терміни.

*Об'єкт дослідження:* епітелій СОПР, ротова рідина, кров пацієнтів з ХРАС.

*Предмет дослідження* – клініко-лабораторне обґрунтування диференційованих підходів до лікування ХРАС, диференційований підхід до лікування, його ефективність.

*Методи дослідження:* ретроспективний аналіз, анкетування, загальноклінічні, лабораторні, статистичні.

### **Наукова новизна дослідження**

Встановлено значний зв'язок дефіциту гемоглобіну, заліза, вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти у пацієнтів з ХРАС

Вперше виявлено кореляційні зв'язки між станом афт та маркерами системного імунного запалення (NLR, PLR, SII).

На основі комплексного вивчення клініко-лабораторних показників у хворих на ХРАС уточнено патогенетичні механізми його розвитку.

На основі отриманих результатів обґрунтовано та запропоновано новий підхід до комплексного лікування пацієнтів з ХРАС та удосконалено схему лікування з використанням низькотемпературної плазми. Доведено, що застосування при лікуванні хворих на ХРАС низькотемпературної плазми порівняно з класичною схемою лікування сприяє швидкому контролю болю та запалення, прискорюючи природний процес загоєння.

Проведено оцінку ефективності запропонованого методу лікування хворих на ХРАС.

### **Практична значимість одержаних результатів**

Запропоновано використання анкети COMDQ для визначення якості життя пацієнтів із захворюваннями СОПР.

Досліджено клініко-лабораторні особливості перебігу ХРАС.

Здійснено обґрунтування та запропоновано лікування ХРАС з урахуванням індикативних показників крові та змін імунологічної реактивності.

На підставі отриманих даних було удосконалено схему комплексного лікування хворих на ХРАС, розроблено практичні рекомендації для лікарів-стоматологів.

### **Впровадження результатів дослідження**

Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі, впроваджено у навчальний процес на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (використано в курсі лекцій та на практичних заняттях з розділу

«Захворювання СОПР»), а також впроваджено в практику відділення захворювань тканин пародонта та СОПР Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О.Богомольця.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертантом самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення джерел літератури з питань, що становлять тему дисертаційної роботи; сумісно з науковими керівниками обрано напрямок, обґрунтовано та визначено мету дослідження, завдання дисертаційної роботи, опрацьовано вибір методів досліджень. Самостійно проведені клінічні дослідження пацієнтів, зібрано матеріал для лабораторних досліджень, здійснено аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано всі розділи дисертаційної роботи, проведено обговорення одержаних результатів, сформульовані висновки та практичні рекомендації, опубліковано наукові статті та тези. У друкованих роботах разом зі співавторами участь здобувача є визначальною, матеріали і висновки належать здобувачу. Робота виконувалася на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувачка кафедри - д.мед.н., професор Коленко Ю.Г.).

### **Апробація результатів дослідження**

Основні положення дисертації оприлюднені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: XV All-Ukrainian Scientific And Practical Conference Of Young Scientists With International Participation «Actual Issues Of Clinical Medicine», Запоріжжя, 19 листопада 2021р.; 6-й Національний український стоматологічний конгрес «Інноваційні технології в стоматології», Київ, 22-23 жовтня 2021 р.; Annual Young Scientific Conference (AYMS) з нагоди 140-річчя Студентського Наукового Товариства імені О.А. Киселя, м. Київ, 25 – 26 листопада 2021р.; Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування стоматологічних захворювань», м. Полтава, 24 листопада 2023 р.; V Міжнародна науково-практична інтернет-



конференція. «Integration Of Education, Science And Business In Modern Environment: Summer Debates», м. Дніпро, 2023 р; V Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Integration Of Education, Science And Business. м. Дніпро (Україна), 2023 р;\_фаховому семінарі на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (22 квітня 2024 року, протокол №4).

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 4 у фаховому виданні МОН України, 8 тез у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 148 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота ілюстрована 11 таблицями та 28 рисунками. Список літератури містить 192 джерела, із них 192 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

# СУЧАНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА МЕТОДІВ ЇХ КОРЕКЦІЇ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1. Клініко-епідеміологічні особливості ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота

Ураження СОПР, відомі як будь-які аномальні зміни кольору, виду або цілісності поверхні СОПР, чи як набряк СОПР, представляють одну з найбільш складних проблем в стоматології через труднощі в діагностиці і лікуванні, а також негативно впливають на якість життя пацієнтів, оскільки обмежують жування, ковтання, мовлення і спілкування, проявляються свербіжем і печінням, подразненням та гострим болем [121]. Розповсюдженість уражень СОПР коливається від 10,8 до 61,6 % у різних популяціях з клінічно значущою захворюваністю та високою поширеністю серед осіб молодого віку [1-4].

Найчастіше ураження СОПР представляє собою афтоз порожнини рота, який є станом, що проявляється одиничними або численними крихітними, сферичними чи овальними виразками (афтами) з чітко вираженим еритематозним краєм і жовтувато-сірим псевдомембранозним центром. ХРАС характеризується рецидивуючими виразками, обмеженими ротовою порожниною, що можуть з'являтися самостійно або бути вторинними внаслідок багатьох патологічних процесів [6,99,101]. Сумно відомо, що наявність ХРАС у пацієнтів дала набагато гірші показники ОНІР-14 (найбільш широко використовуваний інструмент для оцінки впливу здоров'я порожнини рота на якість життя [172]) порівняно зі здоровими людьми та пацієнтами, у яких виразки загоїлися [171].

Отже, знання про вплив захворювань СОПР на якість життя (QoL) є обов'язковою вимогою супроводу даної категорії пацієнтів, що забезпечує оцінку емоційних, функціональних, психосоціальних наслідків захворювань СОПР та впливу стану здоров'я ротової порожнини на якість життя. Крім того, завдяки ефективним опитувальникам відносно QoL, пацієнти можуть допомогти лікарю прийняти рішення щодо свого лікування [181]. Найчастіше для оцінки QoL в оральній медицині користуються двома опитувальниками. Це Профіль впливу на здоров'я порожнини рота-14 (OHIP-14) [182], Коротка форма опитування здоров'я з 36 пунктів (SF-36 health questionnaire) [183], а також Опитувальник для оцінки якості життя пацієнтів з хронічними захворюваннями СОПР (COMDQ) [184]. Встановлено, що рецидивуючі афти та пухирчатка більш негативно впливали на QoL, ніж інші підгрупи захворювань СОПР [181].

Афтозні виразки (або ХРАС-подібні виразки) мають системну причину і повинні розглядатися як окремий медичний стан. Автозапальні синдроми, імунодефіцитні стани, дефекти нейтрофілів слід вважати диференційним діагнозом. ХРАС належить до виразок, що виникають за відсутності системного захворювання [170]. Вважається, що Гіппократ перший використав термін «афти» для опису захворювань, пов'язаних з порожниною рота [5]. А це означає, що афти вражали людство протягом усієї задокументованої історії [7].

Афти зустрічаються у чоловіків і жінок різного віку, різних рас і географічних регіонів. Вважається, що принаймні 1 з 5 осіб хоча б раз у житті хворіли на афтозні виразки. Близько 80% людей до 30 років мають один епізод афт ротової порожнини [159] Епідеміологічні дослідження підтвердили більш високу захворюваність на ХРАС наступних категорій: дорослих жінок; представників білої раси; тих, хто не палить; людей з високим соціально-економічним статусом [35,40].

ХРАС, від якого страждають понад 2,5 мільярда людей у всьому світі (до 25% населення), визначається за рецидивом афтозної виразки не менше 4 разів

на рік [8,140]. У той же час, за даними Hernández-Olivos та співавт. (2021), учасники (n=68) повідомляли, що мають більше 7 епізодів на рік. Беручи до уваги, що ХРАС триває приблизно 2 тижні, така кількість випадків підкреслює клінічну значимість захворювання [137]. Враховуючи ці показники, Rivera та співавт. (2022) визначили, що пацієнт більше, ніж 27% року може відчувати дискомфорт, пов'язаний із захворюванням [171]. Тобто, це критична проблема для здоров'я людини [128].

ХРАС зустрічається переважно у здорових людей і має атипичну клінічну картину в осіб з ослабленим імунітетом. Афти можуть рецидивувати в будь-який період життя, а частота рецидивів досягає 50% протягом 3 місяців [7,128]. Афтові виразки можуть з'являтися окремо або бути пов'язаними з якимось основним захворюванням [8]. У більшості людей з рецидивуючими афтами утворюється кілька виразок діаметром до 10 мм, які загоюються через 7-10 днів без утворення рубців. У 10% пацієнтів ураження мають діаметр понад 10 мм і можуть спричиняти рубці [129].

Рецидивуючі афти ротової порожнини класифікуються відповідно до стандартної патологічної номенклатури (мала, велика або герпетиформна виразка) [171].

Малі виразки (афти Mikulicz, або MiRAS) діаметром до 1 см (зазвичай 2-5 мм) заживають спонтанно через 4-14 днів. MiRAS виявляють у 80-90% випадків ХРАС. Вік, коли вперше з'являється MiRAS, становить приблизно 10-19 років. Кількість виразок зазвичай коливається в межах 1-5. MiRAS має вигляд подовжнього ураження з кратериформною основою, оточеного біло-сірою псевдомембраною. Рубці виникають приблизно у 8% випадків MiRAS [97]. Вік першого епізоду, продромальні симптоми, кількість, розмір, та локалізацію уражень, клінічну форму ХРАС, річну частоту рецидивів, фактори схильності, час появи симптомів і зникнення вогнищ Rodríguez-Archilla та співавт. (2018) оцінювали у 200 пацієнтів з MiRAS. Основними клінічними характеристиками були: сімейний анамнез (89%), перший епізод у віці  $\geq 10$  років (69%), продромальні симптоми (66%), одне ураження на епізод (63%),

розмір ураження <0,5 см (64%), округла морфологія (55%), локалізація на язичці (27%), 3 повторних епізоди на рік (36%), стрес як фактор розвитку ХРАС (34%), зникнення симптомів через 2 дні (54%) та загоєння уражень через 8 днів (40%) [177].

Великі виразки (виразки Sutton, або MaRAS) - це важка форма ХРАС. MaRAS зазвичай діаметром 1-3 см, мають глибоку індурацію та можуть існувати від 10 днів до 6 тижнів або навіть довше. Частота MaRAS становить близько 10% рецидивуючих виразок ротової порожнини. Найчастіше MaRAS локалізуються на губах, щоках, язичці, піднебінні та глотці. MaRAS переважно з'являються після статевого дозрівання. Кількість виразок, як правило, становить 1-10. Близько 64% MaRAS загоюються з утворенням рубців [147].

Герпетиформні афти (HeRAS) – це дуже маленькі (діаметром 1-2 мм) згруповані ураження. Вони становлять близько 5% рецидивуючих афт, є надзвичайно болючими та загоюються протягом 7-10 днів. Одночасно може існувати до 100 HeRAS, які об'єднуються у великі ерозивні плями і приблизно в 32% випадків заживають з утворенням рубців. Якщо трапиться рецидив, то він відбудеться менше ніж через місяць. Незважаючи на назву, немає зв'язку між HeRAS і вірусами герпесу [148]. Іноді три морфологічні варіанти можуть з'являтися одночасно [20,21,33].

Інша класифікація базується на часовому перебігу. Прості хронічні рецидивуючі афти порожнини рота проявляються обмеженою кількістю невеликих виразок, що швидко загоюються та рецидивують 3-6 епізодами на рік. Складний афтоз СОПР характеризується частими рецидивами з короткими періодами ремісії. Пацієнта зі складним афтозом слід обстежити на наявність супутніх станів або захворювань [98]. За сучасними уявленнями, ХРАС може бути передвісником або фактором ризику для певних видів раку. Діагноз ХРАС, за оцінками Qin та співавт. (2018), асоціювався з ризиком розвитку раку голови та шиї, товстої кишки, печінки, підшлункової залози, шкіри, грудей та простати, а також гематологічних раків. Вищий ризик спостерігається серед чоловіків [173].

Розвиток афт охоплює продромальну стадію (із симптомами свербіжу і печії, але без видимих ознак захворювання), що триває від 2 до 48 годин; передвиразкову стадію (зазвичай з'являється еритема та легкий набряк); виразкову (гостра або активна фаза, утворення виразки), стадію загоєння (зменшення симптомів та прогресуюче загоєння). і ремісію (немає ознак виразки) [8,134]. Зазвичай виразки локалізуються на слизовій оболонці щік і губ та на язичку. Рідше трапляється ураження сильно ороговілої слизової оболонки піднебіння та ясен. Ці характеристики є класичним профілем ХРАС [5].

Якщо виразки в порожнині рота зберігаються менше трьох тижнів, їх називають «гострими», якщо довше трьох тижнів – хронічними [101].

Таким чином, найбільш типовим виразковим станом, що вражає СОПР, є рецидивуючий афтозний стоматит, також відомий як афти. Його характерними ознаками є поодинокі або численні невеликі, рецидивуючі круглі або овальні обмежені виразки з еритематозним ореолом та жовтою або сірою основою. ХРАС може бути пов'язаний із системними захворюваннями, однак причинно-наслідковий зв'язок не підтверджений.

## **1.2. Сучасні гіпотези етіології та патогенезу ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота**

У той час, як клінічні характеристики ХРАС чітко визначені, точна етіологія та патогенез захворювання залишаються остаточно нез'ясованими, і тому воно вважається багатофакторним [5]. Запропоновані численні місцеві та системні ризикові ситуації (генетичні, анамнестичні, імунологічні, гормональні, психологічні, травматичні та/або харчові фактори, інфекційні чинники та запальна відповідь), що можуть відігравати певну роль у етіопатогенезі рецидивуючих афтозних виразок [6,8]. Однак, на сьогодні жодної основної причини не встановлено.

Більшість виразок у порожнині рота є доброякісними, але невеликий відсоток з них бувають злоякісними. За наявності виразки, яка зберігається більше трьох тижнів, слід запідозрити злоякісне утворення, і це вимагає термінового направлення пацієнта до спеціаліста [9].

Гострі виразки ротової порожнини виникають внаслідок травми, інфекції (включаючи гострий некротичний виразковий гінгівіт, глибокі грибкові інфекції), шлунково-кишкових або системних захворювань [8]. Так, наприклад, пацієнти з COVID-19 мають численні оральні прояви: виразки, пухирі, некротичний гінгівіт, опортуністичні коінфекції, зміна слинних залоз, білі та еритематозні бляшки та дисфункція смаку. Через тропність вірусу до слизової оболонки також часто розвивається афтозний стоматит. Ендотеліт, опосередкований COVID-19, може не тільки сприяти запаленню тканин порожнини рота, але й провокувати поширення вірусу. Це вказує на потенційну перехресну взаємодію імуноопосередкованих шляхів, що лежать в основі патогенезу захворювання. Водночас, досі не з'ясовано, чи оральні симптоми є проявами COVID-19, чи виникають вони через втрату імунної відповіді [167,168].

Хронічні виразки можуть бути спричинені дією лікарських засобів або доброякісними чи злоякісними пухлинами [8].

Однією з найпоширеніших причин утворення виразки в порожнині рота є місцева травма. Найчастіше вона викликається стоматологічними процедурами, брекетами або гострими зубами чи уламками їх, може бути наслідком випадкового прикусування язика або щоки, а також хімічного ураження або вживання грубої/гарячої їжі. Ці виразки зазвичай починають гоїтися протягом 10 днів після усунення причини [149].

Деякі тригерні фактори залучені до етіології ХРАС або захворювання може виникати ідіопатично [34]. Ідіопатичний розвиток ХРАС спостерігається частіше, і може бути пов'язаним з шлунково-кишковими розладами, переважно з групи хронічних запальних захворювань кишківника (хвороба Крона, виразковий коліт), целіакією, недостатністю заліза, фолатів, вітамінів

та мікроелементів в їжі, порушенням імунітету (ВІЛ-інфекція, нейтропенія) [8,99]. Виразки в порожнині рота виявляються при хворобі Крона приблизно у 60% пацієнтів [150]. Кореляція розвитку афт із запальними захворюваннями кишківника та целиакією частково може бути результатом дефіциту їжі та мікроелементів – характерного ускладнення цієї групи захворювань [7], а також може бути пояснена автоімунними реакціями, які розвиваються на тлі цих станів [57]. Афти також часто зустрічалися у ВІЛ-інфікованих осіб, у яких виявлялася диспропорція лімфоцитів CD4 і CD8 разом зі зниженням кількості нейтрофілів [58]. Хвороба Бехчета – хронічне запальне захворювання з підозрою на автоімунний фон, основною клінічною ознакою якого є рецидивуючий біполярний афтоз [8]. Навіть було висловлено припущення, що ХРАС може сприяти розвитку раку порожнини рота, оскільки серед пацієнтів, які страждають на ХРАС, виявлено значно підвищений ризик розвитку плоскоклітинної карциноми ротової порожнини. Однак сучасна література не надає жодних доказів, які б підтверджували це припущення. Наразі слід лише зробити висновок про необхідність подальших досліджень для оцінки даної гіпотези [188].

Основні напрями досліджень щодо пояснення етіопатогенезу та тяжкості ХРАС стосуються дефіциту харчування; низького рівня заліза в крові [139], вітамінів групи В [51,139], вітаміну D [138] тощо.

Кілька дослідників пов'язують дефіцит вітаміну D із виникненням ХРАС [169,187]. Так, за даними Zakeri та співавт. (2021), середній рівень вітаміну D у сироватці крові у здорових осіб (n=63) був значно вищим, ніж у пацієнтів з ХРАС (n=43):  $22,59 \pm 16,06$  проти  $13,19 \pm 8,19$  нг/мл, відповідно. За висновками авторів, дисфункція імунної системи відіграє важливу роль у патогенезі ХРАС, а протизапальна та регуляторна роль вітаміну D у функціонуванні імунної системи добре задокументована [169].

Дефіцит селену, який впливає на запалення та імунні реакції, також може зробити людину сприйнятливою до інфекції [141]. Деякі з названих гематичних дефіцитів можуть спричинити анемію у пацієнтів з ХРАС [140],



яка, в свою чергу, викликає атрофію епітелію ротової порожнини, що призводить до зниження функції бар'єру СОПР [139].

Ślebioda та Dorocka-Bobkowska (2019) встановили, що найпоширенішими системними захворюваннями, які спостерігалися у пацієнтів з ХРАС, були гіпертонія та анемія. Тобто продемонстровано потенційну їх роль як модифікаторів імунної реакції при ХРАС, але автори вважають, що підтвердження цієї асоціації потребує подальших досліджень. Позитивний сімейний анамнез, який спостерігався у більшості пацієнтів з ХРАС, вказує на генетичний фон захворювання [37].

Перші повідомлення про роль генетичної схильності в розвитку ХРАС датуються серединою 1960-х років. На основі спостережень за сім'ями, які страждають на ХРАС, Ship (1965) [38] та Miller та співавт. (1977) [39] висунули гіпотезу про аутосомно-рецесивний, або мультигенний, тип успадкування з модифікуючим впливом середовища. Генетичну схильність також підтверджує наявність певних типів людських лейкоцитарних антигенів (HLA) у деяких пацієнтів з ХРАС [6].

Роль генетичних факторів в етіопатогенезі рецидивуючих афт була встановлена в подальших дослідженнях серед родичів і близнюків з ХРАС, де позитивний сімейний анамнез захворювання був зареєстрований у 24-46% випадків [40]. Захворювання у батьків суттєво впливає на ризик ХРАС та перебіг захворювання у їх дітей. Пацієнти з позитивним сімейним анамнезом ХРАС частіше страждають на рецидиви та мають важчий перебіг захворювання порівняно з пацієнтами, у яких сімейний анамнез негативний [41]. Генетичні фактори ризику, які змінюють індивідуальну сприйнятливість до ХРАС, включають різні ДНК поліморфізми, поширені в геномі людини, особливо ті, що пов'язані зі змінами в метаболізмі інтерлейкінів (IL), інтерферону (IFN)- $\gamma$  та фактору некрозу пухлин (TNF)- $\alpha$  [42,43].

У деяких дослідженнях згадується кореляція між сироватковими рівнями статевих гормонів і перебігом ХРАС. Загострення стану спостерігалися переважно в лютеїновій фазі менструального циклу та під час

менопаузи, тоді як ремісії часто відбуваються в період вагітності та у жінок, які приймають оральні контрацептиви [59].

Серед потенційних факторів, здатних модифікувати імунну відповідь і викликати рецидиви РАС, деякі автори згадують бактеріальні чи вірусні (вірус простого герпесу, вірус вітряної віспи, цитомегаловірус, аденовіруси) антигени. Багато авторів припускають, що винуватцем може бути оральна мікробіота, і кілька збудників описуються в літературі, що допомагає правильно лікувати хворобу [101]: стрептококи [22], *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [102], цитомегаловірус та інші оральні мікроорганізми, які потенційно залучені до формування виразки [22,103]. Hernández-Olivos та співавт. (2021) визначили протеом слини пацієнтів з ХРАС за наявності та відсутності уражень. Показано, що виразкова стадія пов'язана з кількома біологічними процесами, включаючи метаболізм вітамінів і поживних речовин, пригнічення руйнування тканин і захист від бактерій, ймовірно, *Neisseria meningitidis*. Отримані дані свідчать, що ХРАС відповідає оральному прояву тимчасового місцевого або системного захворювання [137].

Серед бактеріальних інфекцій роль штаму *Streptococcus*, який спочатку був ідентифікований як *S. sanguinis*, але тепер перекласифікований у *S. oralis*, була ретельно вивчена після його виділення при ХРАС [146]. Вважається, що інші види стрептококів також можуть провокувати рецидив афтозної виразки [22]. Однак результати відповідних досліджень є неоднозначними. Підвищений рівень сироваткових антитіл проти деяких штамів стрептокока у пацієнтів з ХРАС, про які повідомлялося в 1960-х роках [45], не був підтверджений в подальших дослідженнях, як і у випадку наявності антитіл проти *H. pylori* [44]. Таş та співавт. (2013) довели сприятливу дію ерадикації *H. pylori* у хворих на ХРАС. Однак, основний механізм, як вважають автори, скоріш за все пов'язаний з підвищенням рівня вітаміну В<sub>12</sub> у сироватці крові після ерадикації, ніж з безпосереднім впливом бактерій [46]. Спроби виділити ДНК вірусу простого герпесу, цитомегаловірусу, вірусів вітряної віспи та Епштейна-Барра з біологічного матеріалу, зібраного з афт і моноклеарних

клітин периферичної крові, не були успішними, що також не підтверджує пряму роль вірусів у етіопатогенезі ХРАС [7]. У той же час, результати дослідження Bankvall та співат. (2014) вказують на наявність коменсальних колоній бактерій та інших мікроорганізмів у пацієнтів з ХРАС [22]. Так, *Neisseria meningitidis* є тимчасовим комменсалом ротоглотки людини. Безсимптомне орофарингеальне носійство *Neisseria meningitidis* досягає піку у підлітків і молодих людей [143]. Це узгоджується з піком і частотою ХРАС в загальній популяції [3,8,9]. *Neisseria meningitidis* корелює з кількома видами бактерій порожнини рота, включаючи *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Campylobacter rectus*, *Catonella morbi*, *Haemophilus haemolyticus* і *Parvimonas micra* [144]. Представлені результати є домінуючою тезою досліджень щодо пояснення причини ХРАС: зміни в мікробіомі порожнини рота. Стверджується, що мікробіота ротової порожнини пацієнтів з афтами відрізняється від такої у здорової людини, що дозволяє зробити висновок про залучення мікробіоти до етіопатогенезу ХРАС [22]. Підкреслюється, що зміна нормальної мікробіоти викликає ураження СОПР, а наявність уражень змінює мікробіоту порожнини рота, навіть після загоєння виразок [145].

У деяких пацієнтів з ХРАС виявлено дефіцит гематинів (заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В<sub>12</sub>) [47]. Так, Вао та співавт. (2018) встановили, що порівняно зі здоровою контрольною групою (n=187), у пацієнтів з ХРАС (n=517) виявлено вищу частоту дефіциту гематинів. Спостерігалися значні відмінності в гематиновому дефіциті залежно від статі та віку. Дефіцит сироваткового феритину частіше виявлявся у жінок молодого та середнього віку (<60 років). Дефіцит фолієвої кислоти в сироватці крові та дефіцит сироваткового вітаміну В<sub>12</sub> набагато частіше зустрічається серед молодих дорослих чоловіків (21-40 років) з ХРАС. За висновками авторів, як стать, так і вік мають значну кореляцію з наявністю дефіциту гематинів у пацієнтів з ХРАС, однак їх модифікуючий вплив на перебіг імунної відповіді при ХРАС, визнано обмеженим [48]. Окрім ХРАС дефіцит заліза, фолієвої кислоти та

вітаміну В12 є найпоширенішими дефіцитами, асоційованими з такими захворюваннями СОПР, як атрофічний глосит та червоний плоский лишай. На додаток до впливу на цілісність СОПР та підвищення ризику вторинної інфекції в ротовій порожнині, дефіцит гематинів може викликати аномальні імунні відповіді або сприяти психологічним розладам, які можуть бути залучені в їх патогенез [49].

Також були опубліковані деякі звіти про роль дефіциту цинку при ХРАС. Ozler (2014) дефіцит цинку виявив у 28% пацієнтів (n=25) з ХРАС та у 4% контрольної групи (n=25). Середній рівень цинку в сироватці крові у пацієнтів був значно нижчим, ніж у контрольній групі, що свідчить про зв'язок між дефіцитом цинку та ХРАС [54]. Водночас, дана теорія не була однозначно підтверджена, а результати досліджень суперечливі [52,53].

На думку деяких дослідників, вплив різних харчових інгредієнтів, наприклад, шоколаду, глютену, коров'ячого молока, консервантів, горіхів і харчових барвників, може викликати прозапальний каскад при ХРАС. У деяких пацієнтів клінічне поліпшення спостерігалось після введення елімінаційної дієти [56]. Водночас, Таракжі та співавт. (2012) не підтвердили важливого значення харчових звичок у розвитку ХРАС, але вважають, що вони можуть відігравати незначну роль у патогенезі ХРАС, викликаючи гіперчутливість або дефіцит деяких вітамінів і мінералів [55].

У багатьох пацієнтів, схильних до ХРАС, ураження з'являються на СОПР незабаром після механічного ушкодження ділянки; однак механізм цієї реакції залишається не повністю зрозумілим. Polańska та співавт. (2006) висловили думку про роль нейтрофільної еластази в процесі посттравматичного утворення афти [61]. З іншого боку, на основі епідеміологічних спостережень дослідники вказують на нижчу захворюваність на ХРАС серед тих, хто палить, порівняно з особами, які не палять, з кореляцією з тривалістю та тяжкістю звички. Висунуто припущення про більш високий рівень кератинізації СОПР у відповідь на паління, що робить її менш схильною до травм і подразнень. Нікотин та його метаболіти

також можуть знижувати рівень прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 та IL-6) і підвищувати рівень протизапального IL-10, таким чином зупиняючи розвиток афт [60].

Іншим описаним фактором, потенційно пов'язаним з ХРАС, вважають стрес [179]. Так, за даними Ajmal та співавт. (2018), 14% студентів (n=122) мали ХРАС, з них 70% співвідносили виникнення виразок з певними специфічними факторами, в стрес був основним збудником (91%). За висновками авторів, існує тісний зв'язок між психологічним стресом і ХРАС [178]. На думку деяких авторів, стрес скоріше викликає початок епізоду ХРАС, ніж впливає на його тривалість, тобто стрес може бути тригером або модифікуючим фактором, а не причиною ХРАС. Також психогенні ефекти змінюють імунну відповідь як при ХРАС, так і при інших станах з підозрою на автоімунний фон, наприклад, червоний плоский лишай [63,69]. Водночас, Kunikullaya та співавт. (2017) встановили, що середня концентрація кортизолу в слині становила  $3,35 \pm 1,8$  нг/дл у пацієнтів з ХРАС (n=34) і  $3,65 \pm 2,5$  нг/дл у контролі (n=34). Середнє значення амілази слини дорівнювало  $155,09 \pm 116,1$  ОД/мл і  $128,74 \pm 86,3$  ОД/мл, відповідно. Показники натрію у слині ( $0,24 \pm 0,4$  мекв/дл в обох групах) і калію ( $0,65 \pm 0,5$  у пацієнтів з ХРАС і  $0,82 \pm 0,4$  мекв/дл у контролі) істотно були майже однакові. Хоча рівень стресу був вищим у групі ХРАС, жоден з виміряних параметрів між групами суттєво не відрізнявся. Стрес може спричинити ХРАС, але в цьому дослідженні не було змін у гомеостазі слини [62].

Отже, незважаючи на поширеність ХРАС у світі та велику кількість досліджень, присвячених цій темі, етіологія ХРАС залишається остаточно не встановленою. ХРАС є багатофакторним розладом. Однак, деякі місцеві, системні, імунологічні, генетичні, алергічні, харчові та мікробні фактори, а також імуносупресивні препарати були запропоновані як чинники ризику ХРАС. При цьому, майже в усіх проаналізованих дослідженнях підкреслюється зміни імунної відповіді при розвитку афтозних виразок.

### **1.3. Особливості лікування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота**

ХРАС має властивість самовідновлення, але через клінічні характеристики, часті рецидиви, локальні втрати тканини та біль терапевтичні втручання застосовуються регулярно [121]. На сьогодні запропоновано велику кількість протоколів лікування ХРАС, але оскільки етіологія захворювання остаточно не встановлена, ці варіанти лікування мають симптоматичний, а не лікувальний або профілактичний ефект [24]. Багато з методів лікування продемонстрували багатообіцяючі результати в клінічних дослідженнях. Однак, одна і та сама схема лікування не може бути використана для всіх пацієнтів, оскільки певні препарати виявляються ефективними для деяких пацієнтів, а інші можуть мати обмежену відповідь [150]. Проведені численні дослідження з метою розробити найефективніший режим лікування ХРАС для зменшення болю, загоєння ураження та зниження кількості повторних епізодів ХРАС. Серед різних методів лікування – призначення протизапальних препаратів, анестетиків, імуномодуляторів, антибіотиків, фізіотерапевтичні методи та використання деяких природних речовин [40,122].

Медикаментозне системне лікування призначають лише у разі тривалих спалахів та симптомів ХРАС, у всіх інших випадках спочатку застосовують місцеве лікування. Тобто, місцеве лікування вважається ефективним і для лікування ХРАС, і як доповнення до лікування агресивних афтозних виразок [104].

Доступний широкий спектр місцевих препаратів, включаючи антисептики (хлоргексидин), протизапальні препарати, антигістамінні засоби, антибіотики (тетрацикліни) та кортикостероїди (триамцинолону ацетонід). У пацієнтів з ХРАС зазвичай біль інтенсивний, і місцеве лікування не полегшує симптоми. У таких ситуаціях показана системна терапія антибіотиками, кортикостероїдами та імуномодуляторами. Однак системні препарати

викликають побічні ефекти, і в деяких випадках пацієнти змушені призупинити лікування [25,26].

Топічні глюкокортикоїди є препаратом першої лінії для місцевого застосування. Глюкокортикоїди, такі як дексаметазон і триамцинолон, використовуються для місцевого лікування ХРАС завдяки їх протизапальній та імуносупресивній дії [105]. Триамцинолон застосовується у вигляді мазі або пом'якшувальної пасти і наноситься на місце виразки 4 рази на день. Поліпшити адгезію триамцинолону можна, висушивши виразку перед нанесенням препарату. Вживання їжі та рідини слід обмежити щонайменше за 30 хвилин до використання мазі [26]. Водночас, незважаючи на збільшення залучення місцевих кортикостероїдів для лікування ХРАС протягом останніх років, переконливі докази їх ефективності відсутні [129], а полегшення стану часто є лише симптоматичним і не впливає на періоди ремісії [130].

Amlexanox – місцевий протизапальний та протиалергічний препарат – неодноразово згадувався при лікуванні ХРАС. Amlexanox потенційно пригнічує утворення та вивільнення гістаміну і лейкотрієнів з тучних клітин, нейтрофілів та мононуклеарів. Показано, що amlexanox прискорює загоєння афт і зменшує біль, еритему та розмір ураження. Оральна паста amlexanox 5% була спеціально розроблена для прилипання до СОПР, що обмежує ймовірність змивання препарату слиною [31,32,105].

Вважається, що тетрацикліни та їх похідні (особливо доксициклін) також пригнічують утворення виразок і руйнування тканин внаслідок уражень, оскільки забезпечують інгібування матриксних металопротеїназ у запальному шляху [107]. Згідно з клінічними дослідженнями у Великій Британії, розчин доксицикліну в дозі 100 мг у 10 мл води, який використовувався протягом 2-3 хвилин 4 рази на день впродовж 3 днів для полоскання рота, забезпечив хороші результати в лікуванні ХРАС [101]. Отримані Al-Mawerі та співавт. (2020) дані свідчать, що одноразове місцеве застосування доксицикліну порівняно з плацебо є ефективним для зменшення ознак і симптомів ХРАС та скорочення часу загоєння виразок. [119]. Triclosan

– це антибактеріальний засіб, який використовується в зубних пастах і ополіскувачах для порожнини рота. Досліджено вплив triclosan на частоту афт у ротовій порожнині при введенні в ополіскувач для порожнини рота. Результати показали, що у пацієнтів спостерігалось значне зменшення кількості виразок ротової порожнини протягом періоду полоскання рота [151].

Низький рівень цинку в сироватці крові пацієнтів був визнаний фактором ризику ХРАС, отже місцеві добавки цинку рекомендуються для лікування [52]. Виявлено, що і дапсон (50 мг двічі на день), і сульфат цинку (150 мг двічі на день) мають значні переваги в контролі ХРАС порівняно з плацебо. Однак більш швидко та тривалішу дію спостерігали лише за призначення сульфату цинку [163]. Volkov та співавт. (2009) зазначили, що щоденна доза вітаміну В<sub>12</sub> (1000 мкг), яку приймали сублінгвально протягом 6 місяців, призвела до зменшення болю та кількості афт при ХРАС [51]. Liu та Chiu (2015) підтвердили знеболюючий ефект вітаміну В<sub>12</sub> (мазь) як додаткової терапії при лікуванні ХРАС. Статистично значущі відмінності в рівнях болю були виявлені між групою втручання (n=22) та контрольною групою (n=20) за візуальною аналоговою шкалою (0,36 vs 1,80, відповідно). Результати дослідження свідчать, що вітамін В<sub>12</sub> є ефективним знеболюючим засобом для лікування афт і його можна використовувати як додаткове лікування пацієнтів з ХРАС [50].

Кілька авторів вивчали вплив пероральних добавок омега-3 поліненасичених жирних кислот, що мають потенційний протизапальний ефект і є безпечною та доступною дієтичною добавкою, на лікування пацієнтів з ХРАС [156,157]. За даними Nadian та співавт. (2021), через 3 місяці показники середньої кількості виразок, тривалості захворювання, локалізації виразок у пацієнтів з ХРАС, яким призначали добавки омега-3, значно відрізнялися від показників у групи плацебо. Але не було істотної різниці між двома групами щодо розміру афт, інтенсивності болю та періоду ремісії. Через 6 місяців між двома групами спостерігалася суттєва статистична різниця досліджуваних характеристик афт [158]. Крім того, деякі природні речовини,



такі як куркумін [111], солодка [112], мед [113], кверцетин [114], хітозан [115], алоє [116], желатин берберину [117] та інші екстракти, вважаються перспективним для місцевого лікування при ХРАС.

Підтверджена роль змін мікрофлори порожнини рота в прогресуванні ХРАС, що стало підставою для застосування місцевих пробіотиків [108].

Здійснено мета-аналізи ефективності місцевих засобів для лікування ХРАС. Увага авторів була зосереджена на оцінці результативності проведеного втручання порівняно з плацебо [118,119]. Так, Cheng та співавт. (2020) мали на меті оцінити ефективність пробіотиків окремо або як доповнення лікування пацієнтів з ХРАС. Мета-аналіз показав значне зменшення болю в порожнині рота при застосуванні пробіотиків порівняно з плацебо, але пробіотики не були ефективними для зменшення тяжкості виразок. Комбінація пробіотиків і стероїдів або антисептичного гелю виявилася більш дієвою, ніж стероїди або гель окремо, а пробіотики визнано перспективними для лікування ХРАС [118]. Місцеві стероїди вважаються терапією першої лінії багатьох імуноопосередкованих захворювань порожнини рота. Ризики короточасного застосування місцевих кортикостероїдів мінімальні. Однак тривале застосування не рекомендується через можливі побічні ефекти, такі як атрофія слизової оболонки, вторинна інфекція *Candida albicans*, ймовірна системна абсорбція та пригнічення функції наднирників [174].

Місцеві форми лікування забезпечують загоєння ран, покривають виразку та полегшують біль. Але існує серйозна проблема, пов'язана з коротким часом перебування препарату в ротовій порожнині через ефект «вимивання слиною», тобто постійне його виведення. За сучасними уявленнями майже у всіх місцевих препаратах для місцевого лікування ХРАС використовують різні типи мукоадгезивних полімерів з метою як збільшення часу перебування на СОПР, так і полегшення болю [185].

Shavakhi та співавт. (2022) провели систематичний огляд заради оцінки терапевтичних ефектів рослинних лікарських засобів при ХРАС. Критеріям

прийнятності відповідали 33 статті, які охоплювали 2113 пацієнтів. Загалом 22 з 30 досліджень, в яких оцінювали біль, показали, що рослинні препарати значно знижували біль порівняно з контрольною групою або плацебо. У 17 з 25 досліджень, в яких оцінювали розмір афт, рослинні препарати істотно зменшували розмір виразки. У 15 з 18 досліджень, в яких оцінювали час загоєння, рослинні препарати суттєво скорочували його. Лише в 4 дослідженнях було зареєстровано кілька побічних ефектів. Результати огляду показали, що лікарські рослини та фітохімічні речовини є ефективними та безпечними засобами для лікування ХРАС [186].

Безсумнівно, що місцеве лікування є ефективним для пацієнтів з ХРАС, але у важких випадках важливо також системне лікування.

Для визначення ефекту системної терапії при ХРАС Brocklehurst та співавт. (2012) провели огляд 25 досліджень. Не було визначено жодного методу лікування, який би дозволив схвалити або не взяти до уваги будь-яке конкретне втручання. Тому найкраще системне втручання при ХРАС все ще залишається предметом дискусії. Також відмічається, що в клінічній практиці окремі препарати ефективні для окремих пацієнтів, тому лікування має бути комплексним. Крім того, визнається, що системні втручання переважно призначаються пацієнтам, які не реагували на місцеве лікування [164].

Дексаметазон є адренкортикоїдним стероїдом, а азатіоприн – імунодепресант. Поєднання цих двох препаратів дає позитивний результат в лікуванні афт у ротовій порожнині. Дослідження показали, що пероральний преднізолон і тетрациклін [101] також ефективні в лікуванні важких випадків ХРАС [26,101]. У пацієнтів з ослабленим імунітетом або з ВІЛ-інфекцією на пізній стадії афти стають великими та виснажливими. Деякі дослідники повідомляють, що талідомід сприяє загоєнню афт в ротовій порожнині. При застосуванні талідоміду для терапії афт у ротовій порожнині у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з 29 пацієнтів 16 (55%) мали повну і 10 (35%) часткову відповідь наприкінці четвертого тижня лікування [152]. Талідомід результативний у лікуванні афт ротової порожнини, але через його

токсичність, побічні ефекти та високу вартість ним слід користуватися лише у випадках, коли пероральні кортикостероїди застосовувати не можна [153]. Pakfetrat та співавт. (2010) стверджують, що як колхіцин (0,5 мг/день), так і низькі дози преднізолону (5 мг/день) однаково продуктивні для зменшення болю, уражень і частоти рецидивів, пов'язаних з ХРАС. Однак, у пацієнтів, які приймали колхіцин, були поширені такі побічні ефекти, як головний біль, шлункові розлади та запаморочення [161]. Femiano та співавт. (2010) виявили, що системний монтелукаст (10 мг/день) настільки ж ефективний, як і преднізон (25 мг/день) у лікуванні ХРАС. Оскільки важких побічних проявів при застосуванні монтелукасту не спостерігалось, його можна рекомендувати пацієнтам, які потребують лікування протягом тривалого часу [162].

Біологічні препарати відкривають новий шлях у лікуванні афтозних виразок. Вони блокують специфічні шляхи, пов'язані з патофізіологією неопластичних або імуноопосередкованих захворювань. Ці засоби мають цільову імуносупресивну або протизапальну дію. Вони також лікують пацієнтів на основі патогенезу захворювання. Етанерцепт, адалімумаб, інфліксимаб та рекомбінантний IFN- $\alpha$  були біологічними агентами, які дослідники використовували для лікування ХРАС [165].

Анти-TNF- $\alpha$  препарати, такі як талідомід і пентоксифілін, виявилися ефективними в лікуванні ХРАС [180]. Призначення пентоксифіліну - анти-TNF агенту (400 мг тричі на день) значно зменшувало кількість і розміри вфт при використанні протягом місяця. Він пригнічує експресію TNF- $\alpha$  і, ймовірно, інших Th-клітин і прозапальних цитокінів, таких як IL-1 $\beta$ , які вважаються залученими у розвиток ХРАС. Однак, у 100% пацієнтів розвинулися побічні симптоми, і тому позитивний вплив не було підтверджено. У зв'язку з цим пентоксифіліном лікують пацієнтів, які не реагують на інші методи лікування, і препарат поки що не може бути рекомендований як лікування першої лінії [154]. Адалімумаб - моноклональне антитіло проти TNF- $\alpha$ , використовувався для лікування пацієнтів з важкими

MaRAS, але через підвищений ризик серйозних побічних ефектів його застосовують обережно та лише у важких станах [155].

Ranganath та співвт. (2016) пропонують наступний протокол лікування ХРАС [166]. Якщо ХРАС пов'язаний з алергією, дефіцитом харчування або системними захворюваннями, його слід лікувати разом із симптоматичним лікуванням афт. Для негайного полегшення болю рекомендується місцеве припікання олівцем з нітратом срібла (1-2%) і використання CO<sub>2</sub> та Nd:YAG лазерів. Нанесення пасти amlexanox 5% або місцевих глюкокортикоїдів 3-4 рази на день на кожну виразку протягом 5 днів є першою лінією лікування ХРАС, оскільки вони допоможуть зменшити біль і розмір виразок і сприятимуть загоєнню. Крім того, amlexanox 5% також сприятиме запобіганню рецидивам виразки. Інші місцеві засоби – це хлоргексидин і міноциклін для полоскання рота. Якщо виразки важкі або постійно рецидивують, знадобитися системне лікування. Системний преднізолон у дозі 25 мг/добу протягом 15 днів з подальшим зменшенням дози протягом наступних 45 днів сприятиме загоєнню та зменшить частоту утворення виразок. Інші системні препарати (пентоксифілін, колхіцин, дапсон і талідомід) застосовують за відсутності протипоказань [166].

Незважаючи на лише тенденцію до зменшення болю, а також на відсутність жодної статистичної різниці щодо зміни розміру афт, деякі традиційні методи лікування, такі як кріотерапія [109] і припікання нітратом срібла [110], що позитивно впливають на клітинний метаболізм і регенерацію тканин, скорочуючи час загоєння виразок, все ще використовуються як варіант лікування пацієнтів з ХРАС

Відносно недавно для лікування афт у порожнині рота почали застосовувати лазери [23,24]. На сьогодні лазери вважаються абсолютним орієнтиром у клінічній практиці лікування поширених і навіть передракових захворювань СОПР, таких як мукозит внаслідок променевої терапії та хіміотерапії [123], підслизовий фіброз [124], плоский лишай [125], лейкоплакія порожнини рота [126] і синдром печіння порожнини рота [127]. Вплив лазера

на СОПР трактується як стимулюючий біологічний ефект, що забезпечує знеболювальну, протизапальну та прорепаруючу дію без термічного пошкодження [19]. В літературі порівнюють результати лікування ХРАС різними типами лазерів, вплив на полегшення болю, дискомфорту та функціональних ускладнень після лікування [19,23,24]. Результати систематичного огляду 5 досліджень Amorim Dos Santos та співавт. (2020) свідчать, що лазерна терапія є безпечною та перспективною альтернативою для лікування ХРАС, оскільки сприяє скорішому загоєнню ран і полегшенню болю [17]. У систематичному огляді Suter та співавт. (2017) оцінено ефективність лазерного лікування ХРАС з використанням Nd:YAG лазера, CO<sub>2</sub> лазера, що наноситься через прозорий гель (неаблятивний) і діодного лазера в режимі низькоінтенсивної лазерної терапії (LLLT). Виявлено значне полегшення болю відразу після лікування або протягом кількох днів. Використання лазерів для полегшення симптомів і сприяння загоєнню ран при ХРАС визнано терапевтичним варіантом [18]. LLLT вважають відносно безпечним методом лікування без розвитку клінічних ускладнень [27,28], а пацієнти з ХРАС, які отримували LLLT, змогли нормально їсти, пити та чистити зуби вже через 3 дні після лікування [29]. Застосування лазерів вважається доцільним варіантом для звичайних випадків ХРАС в осіб з непереносимістю стероїдів та для пацієнтів із важкими виразками, які змушені проходити системне лікування [120]. Результати мета-аналізу дозволили Liu та співавт. (2022) рекомендувати використання лазера як короткочасну «шокову терапію» під час загострень виразки та пробіотиків як «модифікатор» при тривалій терапії. протягом повного циклу лікування для подовження періоду між епізодами та зменшення частоти рецидивів ХРАС [120].

Останнім часом активно досліджується використання низькотемпературної плазми в медичних цілях, зокрема в стоматології [76,77]. Що таке плазма? Твердий, рідкий і газоподібний - це три найбільш відомі стани речовини. Плазму (давньогрецьке *πλάσμα*) часто називають четвертим станом. Це найпоширеніша форма матерії, яка становить близько 99%

видимого Всесвіту [88]. Crookes (1879) вперше ідентифікував плазму, яка, за його словами, є променистою речовиною [89]. Термін «плазма» запропонував Langmuir (1928). Він зобразив плазму як наелектризовану рідину, що транспортує електрони та іони, подібно до плазми крові, яка переносить червоні та білі тільця [90]. Результати сучасних досліджень довели ефекти низькотемпературної плазми, зокрема такі, як стерилізація інструментів [71], протиракова дія [72], протизапальний вплив [73], трансдермальна доставка ліків [74] та регенерація тканин [75].

Плазмовий газ містить вільні електрони, іони та інші активні атомні або молекулярні радикали, такі як гідроксильні радикали (OH<sup>-</sup>), а також енергійні фотони (ультрафіолетове світло) та інтенсивне перехідне електричне поле. Плазма поділяється на «теплову» і «нетеплову» (NTP) на основі відносних температур її складових. Існують різні пристрої, які використовуються для генерації плазми, більшість яких для медицини є імпульсними [88].

Такі компоненти NTP, як активні форми кисню (АФК), електромагнітні поля, іони та електрони забезпечують механізм плазмової стерилізації. Окрім точки контакту, NTP впливає на тканини навколо неї. Зараз плазмова стерилізація широко застосовується в стоматології [94].

На сьогодні доведено, що низькотемпературна плазма може бути використана для відбілювання зубів [78], фторування емалі зубів [79], підвищення ефективності адгезивів на межі дентин-композит [80], для лікування зубних порожнин і композитних реставрацій [91] та лікування периімплантитів [81]. Sladek та співавт. вивчали взаємодію NTP за допомогою плазмової голки із зубною тканиною. Дезінфекція інфікованої тканини в порожнині зуба або в кореновому каналі може бути виконана завдяки механічним або лазерним методами. Однак, в обох випадках можливе нагрівання та руйнування здорової тканини. Плазмова голка є ефективним джерелом різних радикалів, що сприяє бактеріальному знезараженню. Оскільки пристрій працює при кімнатній температурі, спосіб не викликає руйнування тканини. Висновок цього дослідження полягав у тому, що

лікування карієсу плазмою є унікальним методом збереження тканин, який дозволяє знезаразити складні структури зуба [95]. Yang та співавт. (2011) представили результати дезактивації *Lactobacillus acidophilus* і *Streptococcus mutans* за допомогою аргоноплазмової щітки. Автори виявили, що приблизно 100% бактеріальної деконтамінації було досягнуто протягом 15 секунд для *Streptococcus mutans* і протягом 5 хвилин – для *Lactobacillus acidophilus*, тобто NTP є багатообіцяючою технікою в різних стоматологічних клінічних ситуаціях, таких як бактеріальна дезінфекція та рання профілактика карієсу [96].

Повідомлялося про інактивуючий ефект низькотемпературної плазми проти різних мікроорганізмів порожнини рота, таких як *Streptococcus mutans* [82], *Enterococcus faecalis* [83], *Porphyromonas gingivalis* [84] і *Candida albicans* [86]. Вражаючий бактерицидний вплив низькотемпературної плазми на різні мікроорганізми був представлений Guo та співавт. (2015) як типовий медичний ефект плазми [87]. Також холодна плазма не створює вібрації, що забезпечує менше відчуття болю пацієнтом [92]. Крім того, NTP використовувався для лікування кандидозу порожнини рота, лінійної еритеми ясен і ангулярного стоматиту [93].

Однак, для використання NTP у стоматології слід вирішити дві важливі проблеми. Одна стосується озону, який продукується під час генерації низькотемпературної плазми. Необхідно звести до мінімуму утворення озону, оскільки він може викликати серйозні пошкодження дихальної системи. Інше питання стосується температури. На відміну від стоматологічних лазерів, температура плазми повинна підтримуватися нижче 37°C, щоб уникнути термічного пошкодження [87]. Крім того, необхідно дослідити вплив NTP на складно структуровані тканини порожнини рота [86].

Таким чином, ХРАС контролюють за допомогою широкого спектру профілактичних заходів і терапії, метою яких є зменшення болю, стимулювання загоєння виразки, покращення функціональних обмежень та запобігання рецидиву. Відсутність розуміння специфічної етіології та

механізму виникнення виразок СОПР перешкоджає розробці ефективних терапевтичних засобів. У результаті, на відміну від інших поширених захворювань порожнини рота, таких як захворювання пародонту або карієс, ХРАС неможливо запобігти.

Симптоматичне лікування ХРАС варіює від використання ополіскувачів ротової порожнини до призначення системних засобів, які, через численні побічні реакції, є терапевтичною альтернативою для пацієнтів з ХРАС, резистентних до традиційної терапії. Використовують кортикостероїди, протизапальні засоби, антибіотики, імуномодулюючі та антисептичні засоби, пробіотики, вітаміни і мікроелементи, фітотерапевтичні препарати, дієтичні добавки та фізіотерапевтичні методи.

**Резюме до розділу.** ХРАС залишається найпоширенішим захворюванням СОПР і може вражати до 25% населення в усьому світі, переважно осіб молодого віку.

Клінічні симптоми ХРАС серйозно впливають на мовлення, ковтання та прийом їжі, гігієну ротової порожнини пацієнтів, тобто захворювання є важливою проблемою для громадської охорони здоров'я через його вплив на якість життя пацієнтів.

Вважається, що фактори, які діють на імунну відповідь пацієнта, можуть впливати на виникнення цього захворювання, включаючи генетичну сприйнятливність, місцеву травму, психологічний стрес, вірусні та бактеріальні інфекції, гормональний дисбаланс, дефіцит харчування і харчову алергію, дефіцит вітамінів і деяких мікроелементів, системні захворювання, гематологічні дефіцити та фактори імунних змін. Ці чинники запропоновані як причинні агенти ХРАС.

Результати останніх досліджень підтверджують ключову роль імунологічних порушень в розвитку ерозивно-виразкових уражень СОПР. Хоча точна етіологія та патогенез ХРАС залишаються остаточно нез'ясованими і є багатфакторними, опубліковані дані свідчать, що ХРАС



виникає через руйнування епітелію, опосередковане клітинною імунною відповіддю. Виходячи з цього принципу, вважається, що афтозний процес ініціюється стимуляцією кератиноцитів СОПР антигенами, що призводить до стимуляції Т-лімфоцитів і секреції різних цитокінів. У різних дослідженнях повідомлялося про понад 10 цитокінів (таких як ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-17, ІЛ -18, TNF-а та IFN- $\gamma$ ) із великими варіаціями, однак невідомо, які з них є найбільш значущими показниками у процесі розвитку і перебігу ХРАС, що не дозволяє уникнення потенційно непотрібних досліджень. Також відбуваються зміни показників гуморального імунітету, що характеризується збільшенням кількості В-лімфоцитів, підвищенням рівня сироваткового ІgG, циркулюючих імунних комплексів, зниженням змісту ІgM. Підвищення рівня ІgA в слині у фазах загострення та ремісії ХРАС свідчить про потенційну роль ІgA в патогенезі захворювання, а його імуномодуляція може допомогти запобігти ХРАС.

Для лікування пацієнтів з ХРАС були запроваджені численні протоколи, але оскільки етіологія захворювання все ще є ідіопатичною, ці методи лікування є переважно симптоматичними, а не профілактичними. Отже, доступні методи лікування полягають в зменшенні болю, періоду загоєння, розміру, кількості уражень, збільшенні періодів ремісії. Деякі з цих методів включають місцеве лікування, терапевтичні засоби для полоскання рота, вітамінні добавки, системне лікування і, нарешті, лазерну терапію.

Підхід до лікування повинен визначатися тяжкістю захворювання, особливостям анамнезу, частотою рецидивів. Загалом у легких випадках місцеве лікування та полоскання рота вважаються першою лінією терапії через меншу кількість побічних ефектів. Більш інтенсивна терапія надається пацієнтам з тяжким перебігом захворювання.

Наведене вимагає подальшого поглибленого та всебічного дослідження проблеми з метою підвищення ефективності лікування ерозивно-виразкових уражень СОПР шляхом удосконалення діагностики і розробки оптимальних алгоритмів лікування.

## РОЗДІЛ 2

### ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Програма та етапи дослідження

Реалізація завдань, передбачених метою роботи, вимагала розроблення відповідної програми дослідження та її послідовного вирішення. Робота складалася з трьох етапів (табл. 2.1), кожен з яких був спрямований на вирішення низки завдань з позиції системного підходу. Здійснення послідовного узагальнення результатів дослідження слугувало основою для наукового обґрунтування поставленої мети.

Робота виконувалася поетапно. На першому етапі були вивчені спеціальна література й офіційні дані, розроблені програма та план роботи, сформульовані цілі та завдання дослідження, намічені об'єкти і напрямки, визначені одиниці спостереження і первинна медична документація для ретроспективного аналізу архівних матеріалів Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця за 2015–2020 рр. на предмет дослідження захворюваності на ерозивно-виразкові захворювання СОПР та поширеності ХРАС і ефективності їх діагностики, лікування та профілактики. Соціально-гігієнічне дослідження на цьому етапі проводилося методом анкетування і інтерв'ювання пацієнтів з ерозивно-виразковими захворюваннями СОПР за спеціально складеною анкетною COMDQ (Додаток 1).

Другий етап був присвячений аналізу особливостей перебігу ХРАС залежно від віку, статі пацієнта та тривалості перебігу захворювання, вивченню патогенетичних механізмів розвитку ХРАС шляхом проведення серії клініко-лабораторних, імунологічних та мікробіологічних досліджень (визначення концентрації гемоглобіну крові, заліза, вітаміну В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти в крові, маркерів системного імунного запалення (NLR, PLR, SII).

## Дизайн дослідження

Етапи дослідження	Опис етапу дослідження	Об'єкт дослідження	Методи дослідження
I	Ретроспективний аналіз архівних матеріалів Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця за 2015–2020 рр. на предмет дослідження захворюваності на ерозивно-виразкові захворювання СОПР та поширеності ХРАС	462 пацієнта з ерозивно-виразковими захворюваннями СОПР 387 пацієнтів з ерозивно-виразковими захворюваннями СОПР 80 пацієнтів з ХРАС	Проведення аналізу історій хвороб стоматологічних пацієнтів, анкетування і інтерв'ювання пацієнтів з ерозивно-виразковими захворюваннями СОПР за спеціально складеною анкетой COMDQ
II	Дослідження особливостей перебігу ХРАС залежно від віку, статі пацієнта та тривалості перебігу захворювання, вивчення патогенетичних механізмів розвитку ХРАС	80 пацієнтів з ХРАС 20 осіб -- контроль	Проведення об'єктивних клінічних досліджень для оцінки тяжкості виразки (USS), серії клініко-лабораторних, імунологічних та мікробіологічних досліджень (визначення концентрації гемоглобіну крові, заліза, вітаміну В <sub>12</sub> , фолієвої кислоти в крові, маркерів системного імунного запалення (NLR, PLR, SII))
III	Вивчення клінічної ефективності запропонованого методу лікування	80 пацієнтів з ХРАС	Проведення об'єктивних клінічних досліджень, серії клініко-лабораторних, імунологічних та мікробіологічних досліджень (визначення концентрації гемоглобіну крові, заліза, вітаміну В <sub>12</sub> , фолієвої кислоти в крові, маркерів системного імунного запалення (NLR, PLR, SII))

Третій етап полягав у розробці методу патогенетично спрямованого комплексного лікування ХРАС та оцінці ефективності його застосування на основі клініко-лабораторного моніторингу у найближчі та у віддалені терміни спостереження.

Клінічне дослідження було виконано протягом 2020–2024 рр. на кафедрі терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця (завідувачка кафедри д.мед.н., професор Ю.Г. Коленко) та на базі Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця (директор – канд.мед.н., доцент Д.Ю. Шпак). Лабораторні дослідження були виконані в лабораторії Diagen м. Київ.

Згідно дизайну дослідження були розроблені критерії включення та виключення.

Критерії включення у дослідження:

- добровільна згода на обстеження, лікування та участь у дослідженні;
- вік від 19 до 55 років;
- пацієнти з клінічно верифікованим діагнозом ХРАС без наявності фонової патології або з наявністю захворювань шлунково-кишкового тракту, але без ознак загострення.

Критерії виключення:

- особи молодше 19 років та старші за 55 років;
- вагітність та період лактації;
- проведення імунокорегуючої 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;
- алкогольна або наркотична залежність;

- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Згідно з умовами Гельсінської Декларації (2000 р.) та з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини (1997 р.), до початку дослідження пацієнти були поінформовані про мету та методи дослідження, потенційні користь і ризик, можливий дискомфорт при проведенні діагностики та інших маніпуляцій. До початку обстеження та лікування ХРАС, згідно з протоколом дослідження, в усіх пацієнтів отримано добровільну інформовану згоду (у письмовій формі) на участь у дослідженні. Відповідність протоколу дослідження та лікування нормам біоетики була підтверджена Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол засідання від «22» квітня 2024 р., № 4).

## **2.2. Загальна характеристика обстежуваних**

Рівень поширеності ерозивно-виразкових захворювань СОПП проаналізовано методом ретроспективного аналізу медичної документації (викопіювання з історій хвороби 462 пацієнтів Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця з ерозивно-виразковими захворюваннями СОПР).

Для оцінки якості життя використовували анкету COMDQ, що складається з 26 запитань (Додаток 1). Запитання поділені на чотири розділи: біль і функціональні обмеження (дев'ять запитань), необхідність в ліках та лікуванні (шість запитань), соціум та емоційний стан (сім запитань) і підтримка пацієнта (чотири запитання). На кожне запитання пацієнти відповідали за психометричною шкалою Лейкерта: 0 = «зовсім не турбує», 1 = «трохи», 2 = «помірно», 3 = «значно», 4 = «дуже сильно».

З метою клініко-лабораторного вивчення ХРАС серед статистично значущої вибірки населення м. Києва шляхом реєстрації відповідних діагнозів пацієнтів, які звернулися до Стоматологічного медичного центру на кафедрі

терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця, було відібрано 80 пацієнтів віком від 19 до 55 років. Діагноз ставили на підставі класифікації НМУ імені О.О. Богомольця. Обстеження та лікування пацієнтів проводили на базі кафедри терапевтичної стоматології та у Стоматологічному медичному центрі НМУ імені О.О. Богомольця в період із 2020 по 2024 роки.

Гендерний відбір пацієнтів за статтю мав випадковий характер у порядку звернення. Таким чином було сформоване наступне співвідношення хворих за статтю: 29 чоловіків (36,25%) та 51 жінка (63,75%) (рис. 2.1).

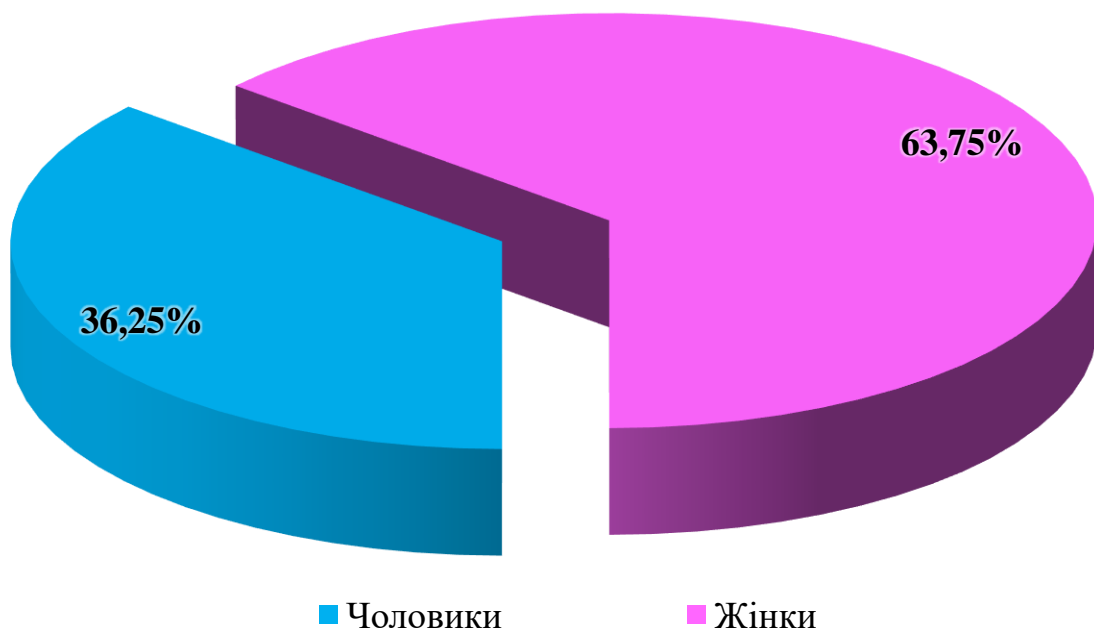


Рис. 2.1. Гендерний розподіл хворих.

Розподіл хворих за віком представлено на рис. 2.2. Найчисельнішою виявилася група віком 40–49 років – 32 (40,0%) особи, другою – 25 (31,25%) пацієнтів – група віком 30–39 років. Наступною, 17 (21,25%) осіб, була група віком 19–29 років та найменша – 6 (7,5%) чоловік – група віком 50–55 років.

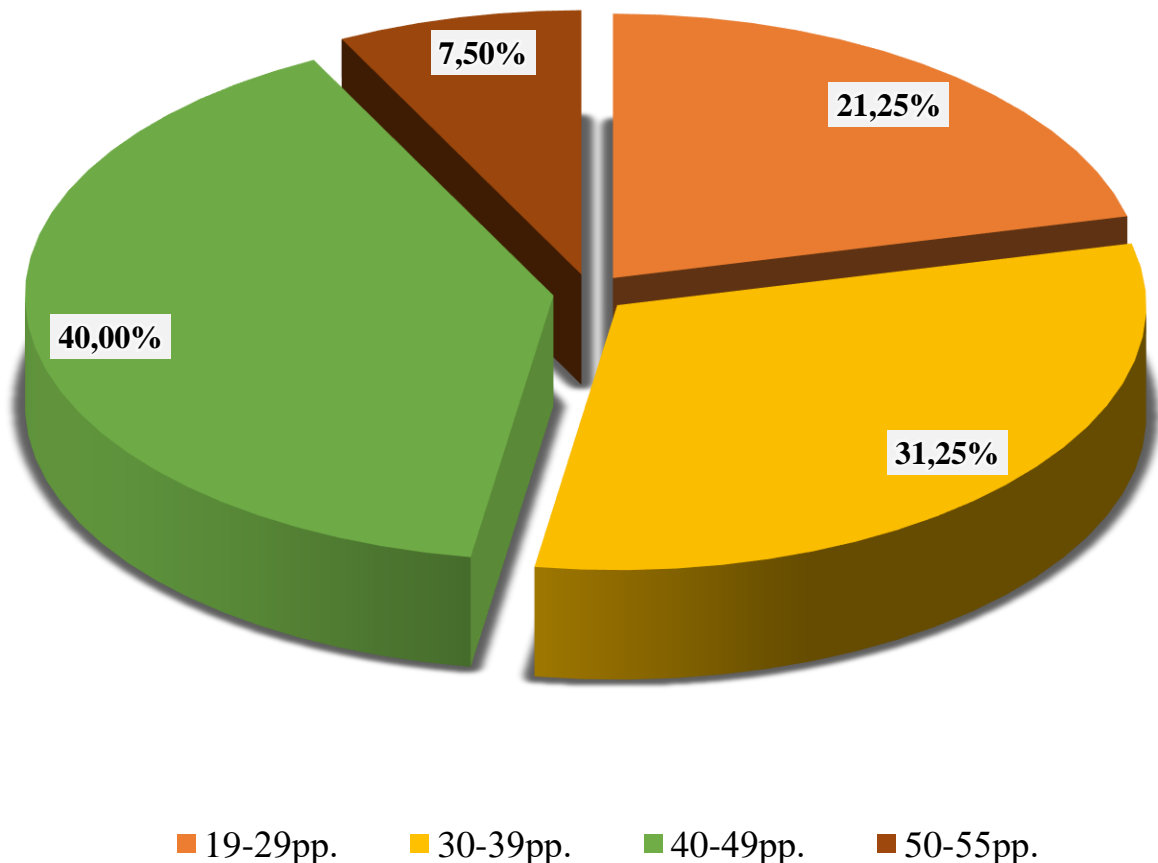


Рис. 2.2. Розподіл хворих за віком.

Групу порівняння (контрольна група) склали 20 пацієнтів з ерозивно-виразковими захворюваннями СОПР, віком 19-55 років, із рівномірним розподілом за статтю.

Всі пацієнти, згідно з протоколами МОЗ України [112],3 підлягали ретельному клінічному обстеженню, результати якого були занесені в спеціально розроблені реєстраційні картки.

Обстеження дослідних груп проводили на етапах визначення клініко-лабораторних особливостей перебігу ХРАС та у моніторингу ефективності запропонованого в ході роботи лікування.

Для вирішення поставлених задач були використані клінічні, лабораторні та статистичні методи дослідження.

## **2.3. Методи дослідження**

### **2.3.1. Клінічні методи дослідження**

Клінічне дослідження проводили на момент первинного звернення пацієнта з подальшим динамічним спостереженням.

Клінічне обстеження хворих починали зі скарг пацієнта, збору анамнезу захворювання, анамнезу життя, оцінки загального стоматологічного та соматичного статусу. При опитуванні пацієнтів серед основних скарг особливу увагу приділяли характерним для ХРАС ознакам – наявність больових відчуттів (в тому числі під час прийому їжі), дискомфорт.

Оцінка клінічного Oral health status обстеження пацієнтів включала діагностику основних показників стану ротової порожнини і пародонтальний скринінг з визначенням клінічних індексів. Гігієнічний стан ротової порожнини оцінювали за допомогою індексу гігієни ротової порожнини Silness-Loe та індексу зубної бляшки міжзубних проміжків API (Lange). Пародонтальне обстеження включало такі визначення: індекс РМА (С. Parma), пародонтальний індекс PSR, глибина зондування PPD, рівень втрати клінічного прикріплення CAL, наявність рецесії, характер ексудату. Зондування проводили пародонтальним зондом в шести точках. Кровоточивість ясен встановлювали за індексом кровоточивості РВІ (Н.Р. Muhlemann). Результати всіх обстежень та вимірювань заносили в пародонтальну карту пацієнта.

При зборі анамнестичних даних акцент робили на виявлення в анамнезі факторів, які могли сприяти розвитку ХРАС, зокрема – хронічні захворювання травного тракту.

В ході опитування визначали тривалість захворювання, частоту проведених раніше профілактичних заходів, попереднє консервативне лікування, наявність супутніх загальносоматичних захворювань і гормональних розладів. Також вивчали періодичність загострень, тривалість



ремій. За показаннями призначали консультації вузьких фахівців і планове загальне обстеження.

У всіх пацієнтів проведено зовнішнє обстеження щелепно-лицевої ділянки, яке включало в себе:

- зовнішній огляд шкірних покривів та червоної облямівки губ;
- пальпаторне дослідження піднижньощелепних і шийних лімфатичних вузлів, встановлення їх розміру, консистенції, рухомості, болючості.

Визначали стан червоної облямівки губ (колір, порушення цілісності, наявність кірочок, ерозій, виразок), оцінювали стан слизової оболонки присінку і власне ротової порожнини (колір, блиск, вологість, рельєф, набряк, явища атрофії, наявність травматичних факторів), виявляли локалізацію, вираженість і форму елементів ураження, поширеність патологічного процесу. Крім того, визначали стан слизової оболонки язика – набряк (за наявністю відбитків зубів на його бічній поверхні), зміни сосочків язика (ознаки атрофії, гіпертрофії), наявність нальоту і його характер, наявність елементів ураження. Із супутніх ознак увагу звертали на обсяг слиновиділення і запах з рота. Також при огляді встановлювали наявність і тип дефектів зубних рядів, стан прикусу, патологічне стирання зубів, захворювання пародонта, скупчення зубів і т. ін. Дуже важливим елементом обстеження хворого була пальпація. Щоки, губи, язик пальпували двома пальцями – великим і вказівним або бімануально. При цьому визначали консистенцію, рухомість, болючість органів і тканин.

Для оцінки та моніторингу афт використовували оцінку тяжкості виразки (USS) за шістьма клінічними характеристиками: кількість афт, розмір афти, тривалість афти, період без афти, біль і місце розташування афт.

Діагноз захворювань пародонту встановлювали за новою класифікацією пародонтальних і періімплантних захворювань і станів Всесвітньої робочої групи, проспонсованою Американською академією пародонтології (AAP) та Європейською федерацією пародонтології (EFP) у 2017 році.

### 2.3.2 Лабораторні методи дослідження

Для вивчення спектра та кількості мікроорганізмів, брали біологічний матеріал з поверхні афтозних елементів та досліджували методом полімеразноланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу. Забір матеріалу проводився з афтозного ураження за допомогою стерильного зонду. Отриманий за вищевказаною методикою матеріал поміщали в стерильну пробірку типу Eppendorf об'ємом 1,5 мл. Далі встановлювали мікробіом: знаходили співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes, проводили кількісне визначення *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides ineralotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* enteropathogenic, *Enterococcus* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Candida* spp. та якісне визначення *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *H. pylori*. Дослідження проводили у лабораторії Diagen м. Київ, методика відповідала інструкції даного набору..

Концентраціїю гемоглобіну крові, заліза, вітаміну B<sub>12</sub>, фолієвої кислоти в крові визначали за допомогою тестів, проведених у лабораторії Diagen м. Київ.

Значення NLR, PLR та SII розраховували за результатами загального аналізу крові. У розрахунку використовували формули  $NLR = \text{кількість нейтрофілів/лімфоцитів}$ ,  $PLR = \text{кількість тромбоцитів/лімфоцитів}$  і  $SII = \text{кількість нейтрофілів} \times \text{кількість тромбоцитів/лімфоцитів}$ .

Показники гематологічного аналізатора, лейкоцитарної формули в крові визначали за допомогою тестів, проведених у лабораторії Diagen м. Київ.

### 2.4. Методи статистичного аналізу

Вимірювання порівнювали статистично за допомогою програмного забезпечення SPSS (версія 23.0 для Windows). Описову статистику

представляли як частоту (відсоток) для категоріальних змінних і середнє  $\pm$  стандартне відхилення або медіану (мінімум-максимум) для кількісних змінних залежно від їх сумісності з нормальним розподілом за критерієм Колмогова–Смірнова та графічними методами. Порівняння параметрів проводили за допомогою t-критерія Стюдента або U-критерія Манна-Уїтні. Двостороннє значення  $p < 0,05$  вважалося статистично значущим.

### РОЗДІЛ 3

## РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ

### 3.1. Ретроспективний аналіз частоти ерозивно-виразкових захворювань слизової оболонки порожнини рота

Аналіз частоти ерозивно-виразкових захворювань СОПР було проведено за даними викопіювань з історій хвороби стоматологічних хворих Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця. Результати аналізу представлені в табл. 3.1.

Структура і поширеність ерозивно-виразкових захворювань СОПР, виявлених за підсумками ретроспективного аналізу історій хвороби 462 пацієнтів, була така: ХРАС – у 205 (44,37%) пацієнтів, ерозивно-виразкова форма лейкоплакії – у 34 (7,36%), ерозивно-виразкова форма червоного плескатоного лишая – у 43 (9,31%), Herpes Simplex – у 107 (23,16%), Herpes Zoster – у 22 (4,76%), хронічні виразки СОПР – у 33 (7,14%), післярентгенівський хейліт і стоматит – у 18 (3,90%) пацієнтів (рис. 3.1).

Таким чином, у структурі ерозивно-виразкових захворювань СОПР переважають: ХРАС (44,37%), Herpes Simplex (23,16%) та ерозивно-виразкова форма червоного плескатоного лишая (9,31%).

Таблиця 3.1.

**Розподіл хворих з ерозивно-виразкових захворюваннями СОПР за віком, статтю і нозологічною класифікацією**

Діагноз	Вік, роки	Чоловіки	Жінки	Всього, абс. значення (в % від загальної кількості)
ХРАС	20–29	8	28	36 (7,79%)
	30–39	15	39	54 (11,69%)
	40–49	28	54	82 (17,75%)
	50–59	6	20	26 (5,63%)
	60 і старше	1	6	7 (1,52%)
	<b>Всього:</b>	<b>58</b>	<b>147</b>	<b>205 (44,37%)</b>
Лейкоплакія ерозивно-виразкова форма	20–29	-	–	-
	30–39	1	1	2 (0,43%)
	40–49	11	7	18 (3,90%)
	50–59	7	5	12 (2,60%)
	60 і старше	1	1	2 (0,43%)
	<b>Всього:</b>	<b>20</b>	<b>14</b>	<b>34 (7,36%)</b>
Червоний плесканий лишай, ерозивно-виразкова форма	20–29	-	–	-
	30–39	1	5	6 (1,30%)
	40–49	9	12	21 (4,55%)
	50–59	3	9	12 (2,60%)
	60 і старше	2	2	4 (0,87%)
	<b>Всього:</b>	<b>15</b>	<b>28</b>	<b>43 (9,31%)</b>
Herpes Simplex	20–29	7	6	13 (2,81%)
	30–39	13	9	22 (4,76%)
	40–49	24	21	45 (9,74%)
	50–59	8	8	16 (3,46%)
	60 і старше	5	6	11 (2,38%)
	<b>Всього:</b>	<b>57</b>	<b>50</b>	<b>107 (23,16%)</b>
Herpes Zoster	20–29	-	-	-
	30–39	5	4	9 (1,95%)
	40–49	4	3	7 (1,52%)
	50–59	2	2	4 (0,87%)
	60 і старше	1	1	2 (0,43%)
	<b>Всього:</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>22 (4,76%)</b>
Хронічні виразки СОПР	20–29	–	–	–
	30–39	3	2	5 (1,08%)
	40–49	5	7	12 (2,60%)
	50–59	7	4	11 (2,38%)
	60 і старше	3	2	5 (1,08%)
	<b>Всього:</b>	<b>18</b>	<b>15</b>	<b>33 (7,14%)</b>
Післярентгенівський хейліт і стоматит	20–29	–	–	–
	30–39	1	2	3 (0,65%)
	40–49	2	2	4 (0,87%)
	50–59	3	3	6 (1,30%)
	60 і старше	2	3	5 (1,08%)
	<b>Всього:</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>18 (3,90%)</b>



Рис. 3.1. Структура і поширеність ерозивно-виразкових захворювань СОПР.

### 3.2. Тенденції поширення ерозивно-виразкових захворювань слизової оболонки ротової порожнини та вплив їх на якість життя пацієнтів

Вивчення поширення та структури ерозивно-виразкових захворювань СОПР серед статистично значущої вибірки населення м.Києва було проведено шляхом реєстрації відповідних діагнозів пацієнтів, які звернулися в Стоматологічний центр на кафедру терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця в період 2020–2024 рр. У дослідження було залучено 387 пацієнтів віком від 19 до 67 років. Діагноз ставили на підставі класифікації НМУ імені О.О. Богомольця. Програма дослідження включала в себе вивчення скарг пацієнтів і даних анамнезу, клінічний огляд, а також використання додаткових методів діагностики.

Серед обстежених переважали (72,87%) жителі м.Києва, 27,13% пацієнтів проживали в різних регіонах України. Структура і поширеність ерозивно-виразкових захворювань СОПР, виявлених за підсумками комплексного обстеження 387 пацієнтів, була така: ХРАС – у 191 (49,35%) пацієнта, ерозивно-виразкова форма лейкоплакії – у 27 (6,98%), ерозивно-виразкова форма червоного плескатоного лишая – у 39 (10,08%), хронічні виразки слизової оболонки – у 28 (7,23%), Herpes Simplex – у 85 (21,96%), післярентгенівській хейліт і стоматит – у 10 (2,58%), Herpes Zoster – у 7 (1,81%) пацієнтів (рис. 3.2).

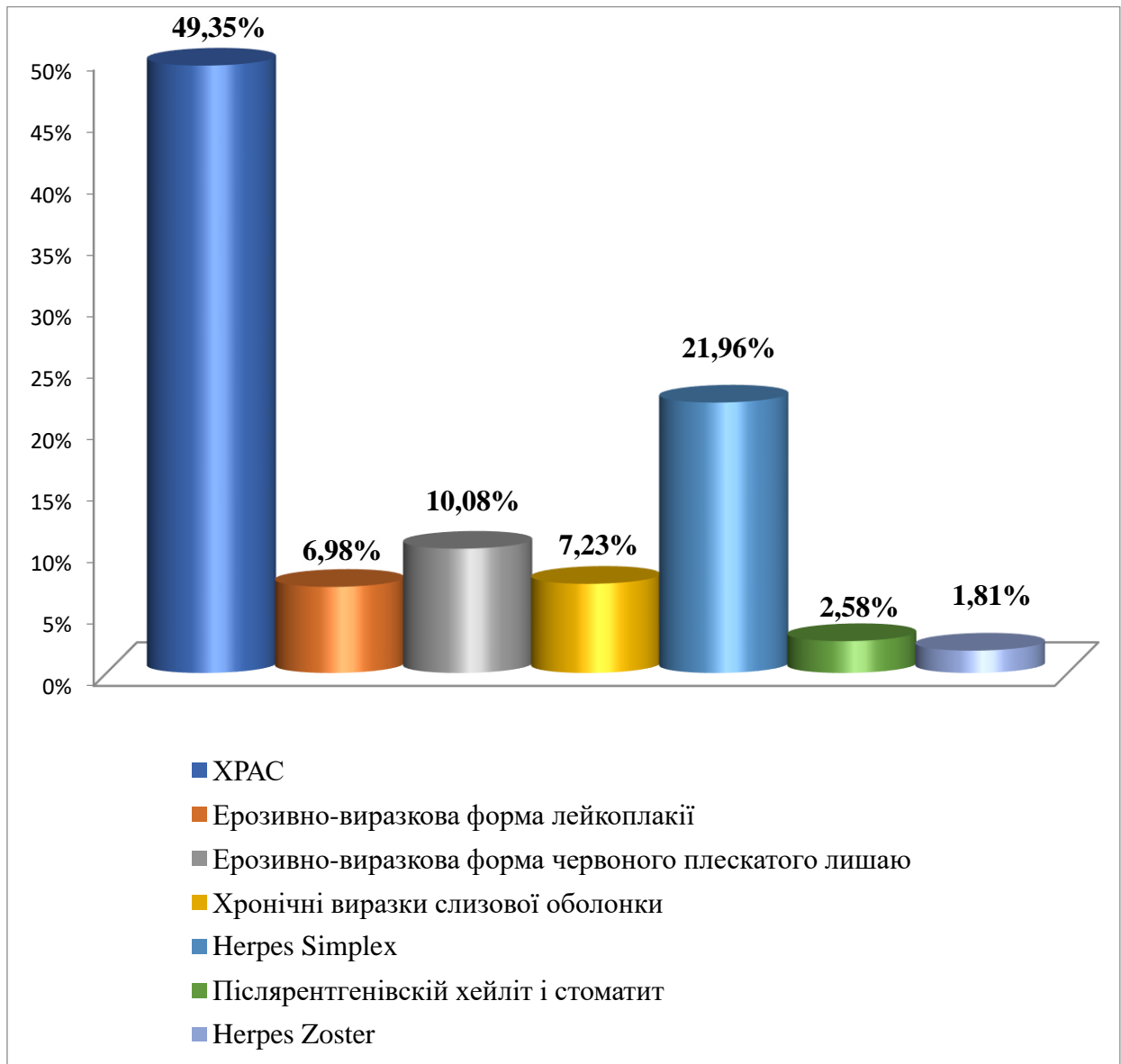


Рис. 3.2. Частота виявлення ерозивно-виразкових уражень СОПР.

Слід зазначити, що в доступній літературі недостатньо даних про поширення ерозивно-виразкових захворювань СОПР серед населення України. Ймовірно, це обумовлено тим, що епідеміологія захворювань СОПР знаходиться «в тіні» глобальних досліджень, присвячених вивченню поширенню та структурі захворюваності карієсом, захворюваннями пародонта і порушеннями прикусу.

Серед 387 випадків ерозивно-виразкових захворювань СОПР найпоширенішим був ХРАС (49,35%). Середні показники для COMDQ становили:  $1,3 \pm 0,6$  – «біль та функціональні обмеження»,  $1,5 \pm 0,8$  – «ліки і лікування»,  $2,4 \pm 0,9$  – «соціум та емоційний стан» і  $2,3 \pm 0,6$  – «підтримка пацієнтів».

При порівнянні показників анкет чоловіків та жінок значущих відмінностей не спостерігалось ( $P > 0,05$ ) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

### Порівняння показників анкети за статтю

Показники	Жінки	Чоловіки	<i>P</i>
Біль та функціональні обмеження	$1,5 \pm 1,1$	$1,4 \pm 1,2$	0,721
Ліки та лікування	$1,6 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,5$	0,345
Соціум та емоційний стан	$2,4 \pm 1,2$	$2,3 \pm 0,9$	0,745
Підтримка пацієнтів	$2,5 (2 - 2,75)$	$2,1 (1,75 - 2,75)$	0,322

Примітка: Для розподілу, що не відрізняється від нормального, розраховано середнє значення та  $\pm SD$ . Порівняння середніх двох незалежних вибірок проводилось за Критерієм Ст'юдента. Для розподілу, що відрізняється від нормального, розраховувалась медіана та міжквартильний інтервал. Порівняння центральних тенденцій для двох незалежних вибірок проводилось за *W*-критерієм Вілкосона.



За результатами аналізу, пов'язаного з віковими групами, показники болю та функціонального обмеження показали статистично значущу різницю ( $P < 0,05$ ). У віці до 45 років вони були вищими, ніж у віці 45 років і старіше (табл. 3.3). За іншими розділами анкети суттєвих вікових відмінностей не спостерігалось ( $P > 0,05$ ).

Таблиця 3.3.

### Порівняння показників анкети за віковими групами

Показники	Вік		P
	До 45	Після 45	
Біль та функціональні обмеження	1,6( 0,8-2,2)	0,3( 0,3-0,3)	0,002
Ліки та лікування	1,5±0,6	1,6±1,0	0,895
Соціум та емоційний стан	2,4±0,8	2,2±1,0	0,567
Підтримка пацієнтів	2,3±0,7	2,4±0,7	0,890

Примітка: Для розподілу, що не відрізняється від нормального, розраховано середнє значення та  $\pm SD$ . Порівняння середніх двох незалежних вибірок проводилось за Критерієм Ст'юдента. Для розподілу, що відрізняється від нормального, розраховувалась медіана та міжквартильний інтервал. Порівняння центральних тенденцій для двох незалежних вибірок проводилось за W-критерієм Вілкоксона.

При аналізі кореляційних зв'язків між складовими анкети, виявлено позитивний кореляційний зв'язок середньої степені вираженості: між показниками «біль і функціональні обмеження» та показниками «підтримка пацієнтів» ( $r=0,361$  при  $P < 0,05$ ); між показниками «ліки і лікування» та показниками «соціум та емоційний стан» ( $r = 0,612$  при  $P < 0,05$ ); між показниками «соціум та емоційний стан», «ліки і лікування» ( $r = 0,612$  при  $P < 0,05$ ) та показниками «підтримка пацієнтів» ( $r = 0,605$  при  $P < 0,05$ ); між показниками «підтримка пацієнтів», «біль і функціональні обмеження»

( $r=0,361$  при  $P<0,05$ ), та показниками «соціум та емоційний стан» ( $r = 0,605$  при  $P<0,05$ ) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

### Кореляційні зв'язки між складовими анкети

Показники	Біль і функціональні обмеження	Ліки та лікування	Соціум та емоційний стан	Підтримка пацієнтів
Біль і функціональні обмеження				0,361
Ліки та лікування			0,612	
Соціум та емоційний стан		0,612		0,605
Підтримка пацієнтів	0,361		0,605	

*Примітка:* Виведено значення коефіцієнтів, відмінних від 0 ( $P < 0,05$ ).

Не було встановлено зв'язку між середніми балами COMDQ та віком ( $P=0,19$ ), рівнем освіти ( $P=0,56$ ) і статтю ( $P=0,73$ ). Пацієнти з важкими станами, більшою тривалістю захворювання та сильнішим болем мали вищі показники COMDQ, які були статистично значущими. Пацієнти з більш задоволеним станом здоров'я ротової порожнини мали найнижчі середні показники COMDQ, які значно зростали зі зниженням задоволеності станом здоров'я. Крім того, існував значний зв'язок між середніми балами COMDQ і загальним станом здоров'я суб'єктів.

Надзвичайно важливо розуміти вплив захворювання СОПР на аспекти повсякденного життя та психоемоційний стан людини, тобто на якість її життя. У своїх дослідженнях ми також встановили, що пацієнти з хронічними захворюваннями СОПР, у яких були високі показники болю, приймали недостатню участь у суспільній діяльності, а також відчували недостатнє емоційне вираження через біль у роті. Ці аспекти якості життя відповідають психологічному здоров'ю. Тому, усунення болю в ротовій порожнині є

обов'язковим для покращення якості життя у цих пацієнтів. COMDQ виявився цінним засобом для оцінки якості життя у пацієнтів з хронічними захворюваннями СОПР.

Оцінка якості життя пацієнтів з захворюваннями СОПР може бути використана в комплексі з іншими показниками, щоб визначити вплив на розвиток захворювання і прогнозувати його перебіг. У зв'язку з цим якість життя вважається невід'ємною складовою комплексного аналізу нових методів діагностики, лікування, профілактики, якості медичного обслуговування та надання медичної допомоги. Основними завданнями в процесі лікування захворювань СОПР є поліпшення стану здоров'я пацієнтів, зменшення клінічних проявів захворювання, покращення функціональних показників та максимальне наближення якості життя хворого до рівня здорової людини.

### **3.3. Клініко-патогенетичні особливості хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту**

#### **3.3.1. Клініко-індикативна характеристика хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту**

З метою визначення особливостей перебігу ХРАС було обстежено 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.

Найчастіше пацієнти скаржилися на: больовий синдром, печіння, біль в ротовій порожнині, яка посилюється під час прийому їжі та при розмові, поколювання в ділянці ураження, появу виразок. Деякі пацієнти не звертали уваги на появу будь-яких утворень в ротовій порожнині, але відзначали значний біль. Так, на болісні ураження скаржились 59 (73,75%) пацієнтів, на печіння та незначний біль – 12 (15,0%), на функціональні обмеження і біль в ротовій порожнині, яка посилюється під час прийому їжі та при розмові – 9 (11,25%) пацієнтів. Серед неспецифічних симптомів пацієнти з ХРАС, відзначали сухість у ротовій порожнині, переважно вранці, наявність нальоту

на язиці, гіркий та/або кислий присмак у роті, кровоточивість ясен під час чищення зубів або при вживанні твердої їжі та підвищене слиновиділення (рис. 3.3).



Рис.3.3. Клінічна картина ХРАС.

З анамнезу було виявлено, що середня тривалість клінічної маніфестації ХРАС у пацієнтів дорівнювала  $7,2 \pm 1,8$  дня. Кількість рецидивів в анамнезі становила: 1-2 рази на рік появу афт відзначали 46,25% пацієнтів, 3-4 рази на рік – 38,75%, частіше 4 разів на рік – 15,0%.

Кількість афтозних елементів, виявлених під час первинного огляду пацієнтів з ХРАС, було 1-2 елемента – у 24 (30,0%) пацієнтів, 3—4 елемента – у 47 (58,75%), більше 5 – у 9 (11,25%).

Локалізація патологічних елементів у пацієнтів з ХРАС відрізнялась значною різноманітністю. Нами були виявлені афти на слизовій оболонці перехідних складок нижньої і верхньої щелеп, дна ротової порожнини, щік, верхньої і нижньої губ, кінчика і бічної поверхні язика, вуздечках верхньої і нижньої губ, вуздечці язика та афти змішаної локалізація. Найчастіше афтозні елементи у пацієнтів розташовувалися на слизовій оболонці язика (26,25%),

перехідній складці нижньої і верхньої щелеп - по 22,5% і 18,75%, відповідно. Значно рідше вони були на вуздечках верхньої та нижньої губ і слизовій оболонці щоки - по 15,0% і 10,0%, та змішаної локалізації - по 7,5% (рис. 3.4).

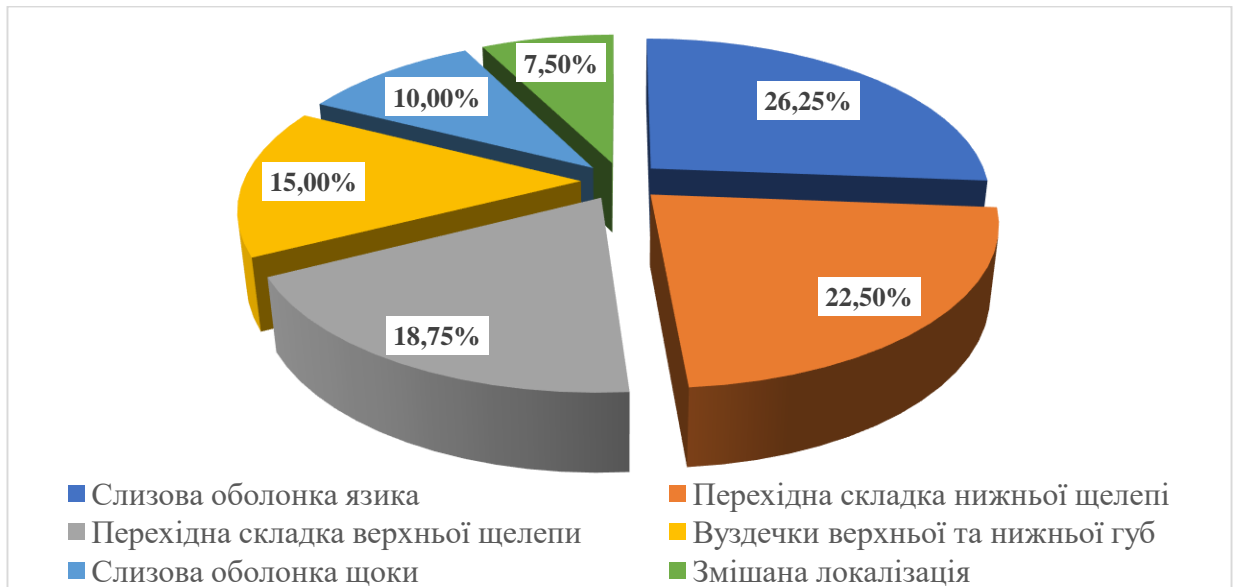


Рис. 3.4. Локалізація патологічних елементів у пацієнтів з ХРАС.

На рис. 3.5 представлено розподіл середньої площі елементів ураження, з якої наочно видно, що більшість пацієнтів (60,0%) мала середню довжина великої пів осі елементів ураження 4—6 мм.

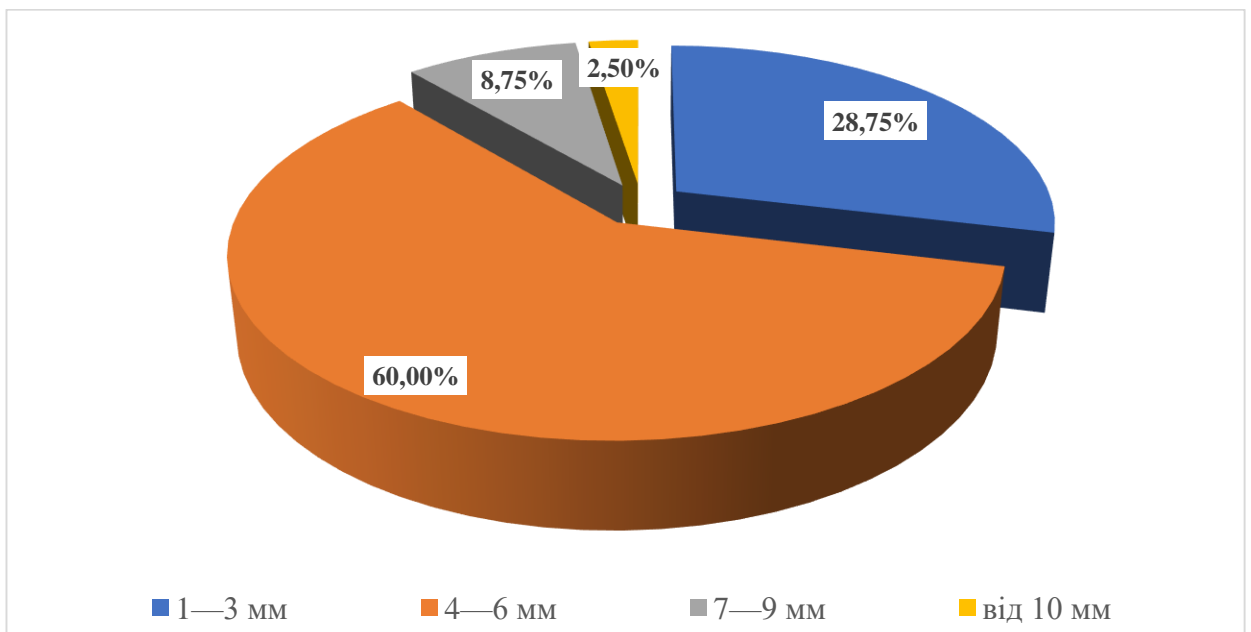


Рис. 3.5. Середня площа елементів ураження пацієнтів з ХРАС.

При аналізі анамнезу захворювання було виявлено, що у пацієнтів з наявністю захворювань ШКТ (хронічного гастриту і дуоденіту, хронічного панкреатиту) найчастіше превалюють рецидиви афт у кількості 2 рази на рік, а у пацієнтів без наявної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) рецидиви афт бувають раз на рік (рис. 3.6).

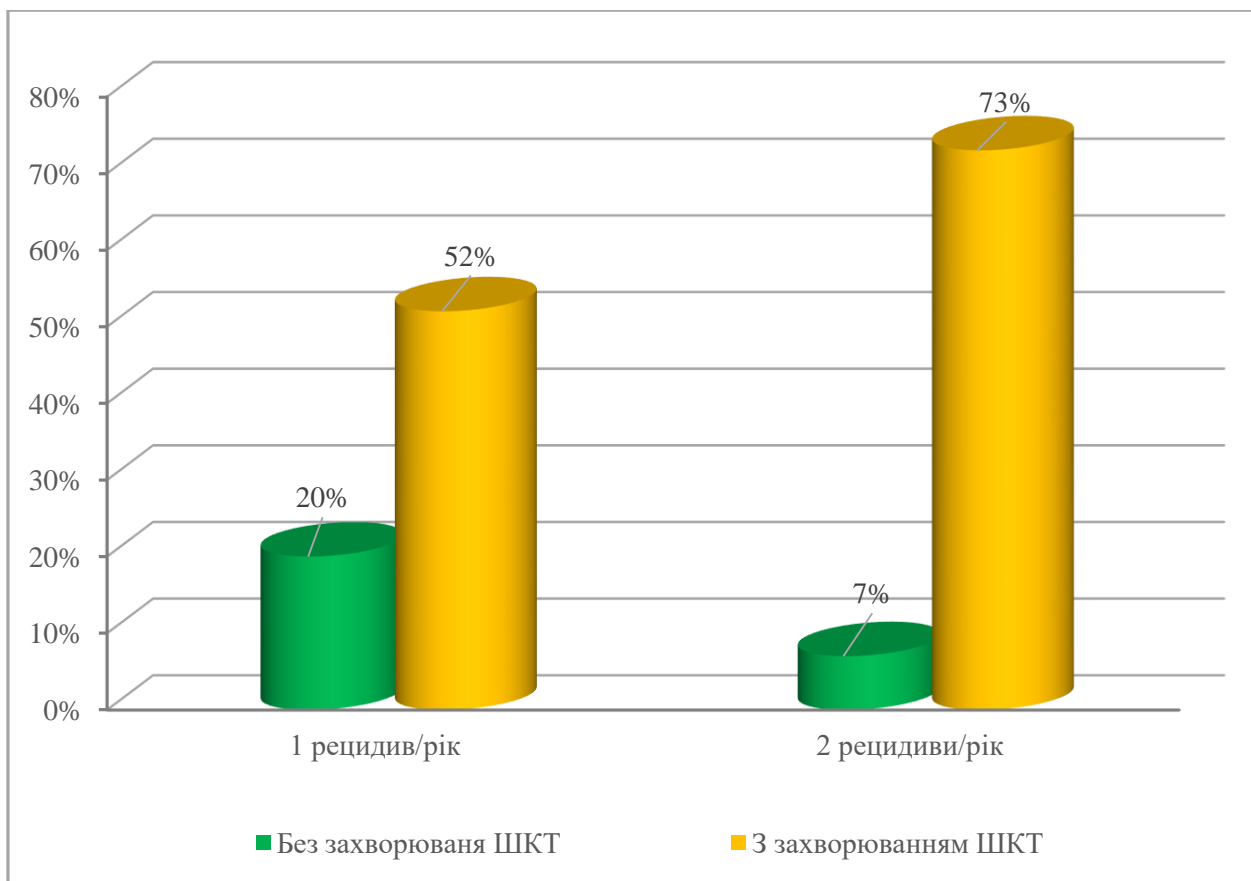


Рис. 3.6. Частота рецидивів афт залежно від наявності захворювань ШКТ.

Вивчення частоти рецидивів афт ротової порожнини залежно від статі показало, що в жінок порівняно з чоловіками рецидиви частіші. Співвідношення жінок до чоловіків становило 2,43:1 (рис. 3.7).

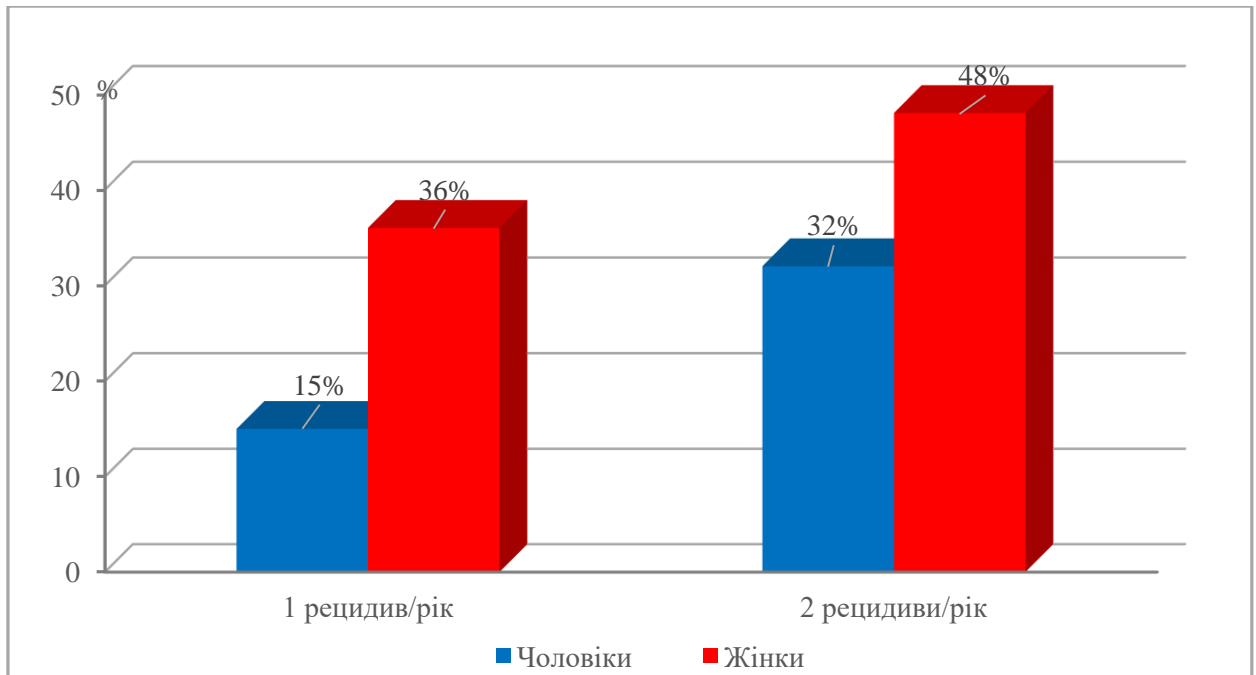


Рис. 3.7. Частота рецидивів ХРАС залежно від статі.

Характеристики афт у пацієнтів з ХРАС були переведені в цифри для отримання числової оцінки, що полегшує об'єктивне порівняння тяжкості стану (табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

#### Індивідуальні характеристики афт у пацієнтів з ХРАС

Характеристика афт	Показник
Кількість	4,1±3,2
Розмір, мм	6,2±2,9
Тривалість, тиж.	4,4±1,8
Період без уражень, тиж	7,1±2,2
Біль (за шкалою 0—10)	6,0±1,4
Локалізація	3,8±1,5

Примітка:  $P > 0,05$ .

Середній бал USS становив  $35,8 \pm 7,78$  у пацієнтів з ХРАС.

Характеристика Periodontal oral health status у 80 пацієнтів з ХРАС.

Розповсюдженість захворювань пародонту серед пацієнтів з ХРАС

розподілилась наступним чином: 28 особи (35,0%) – пародонтальне здоров'я та здоров'я ясен; 34 особи (42,5%) – гінгівіт, індукований зубною біоплівкою; 16 осіб (20,0%) – пародонтит I ступеня; 2 особи (2,5%) – пародонтит II ступеня (рис. 3.8).

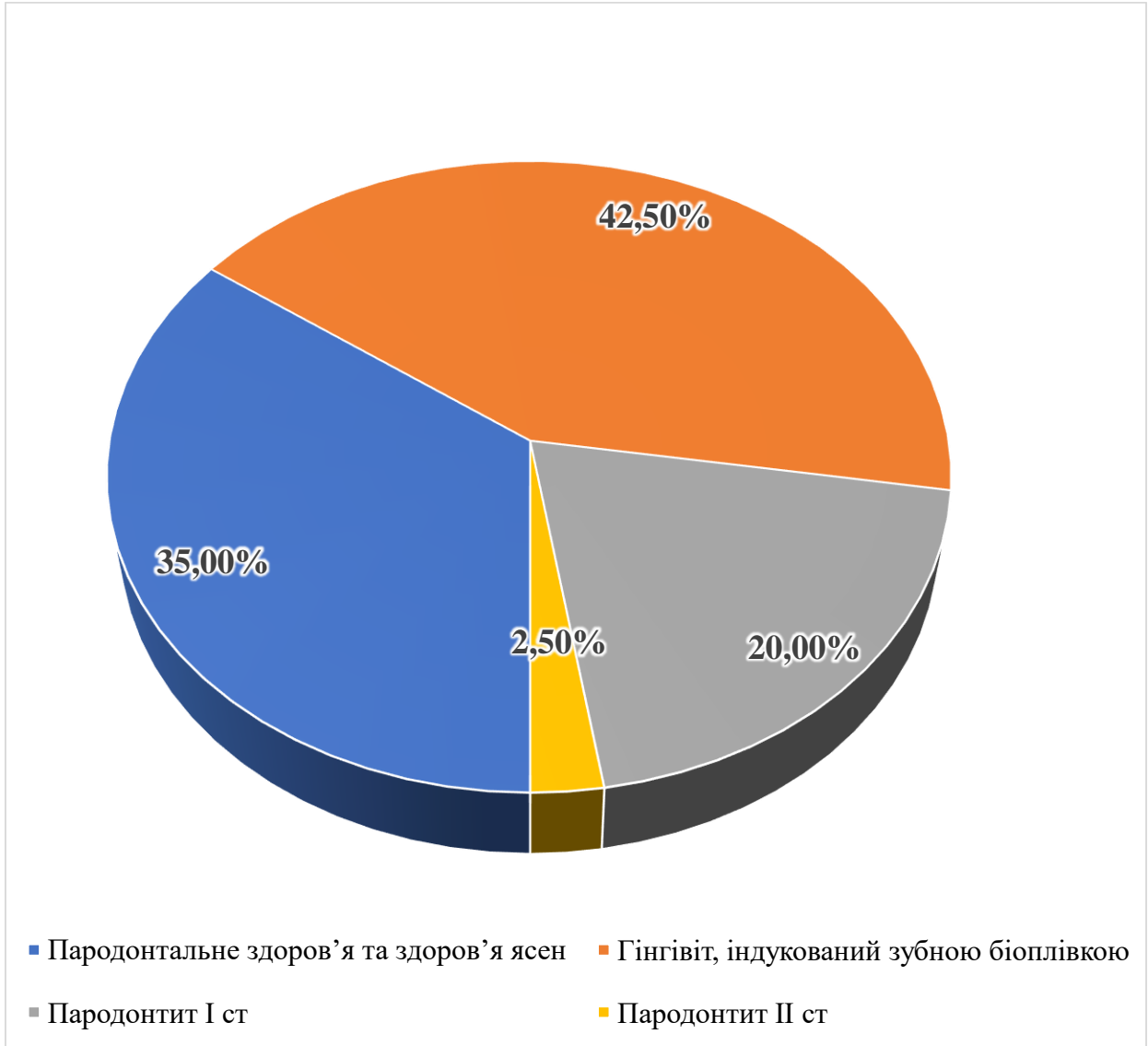


Рис. 3.8. Розповсюдженість захворювань пародонту серед пацієнтів з ХРАС.

У пацієнтів з пародонтальним здоров'ям та здоров'ям ясен показник індексу Silness-Loe становив  $0,99 \pm 0,05$  бала ( $P < 0,05$ ). У пацієнтів з гінгівітом, індукованим зубною біоплівкою, Silness-Loe дорівнював  $1,04 \pm 0,05$  бала ( $P < 0,05$ ). У пацієнтів з пародонтитом I ступеня цей показник був  $1,8 \pm 0,09$  бала ( $P < 0,05$ ). Такі показники відповідають високому рівню та поганій гігієні ротової порожнини (рис. 3.9).



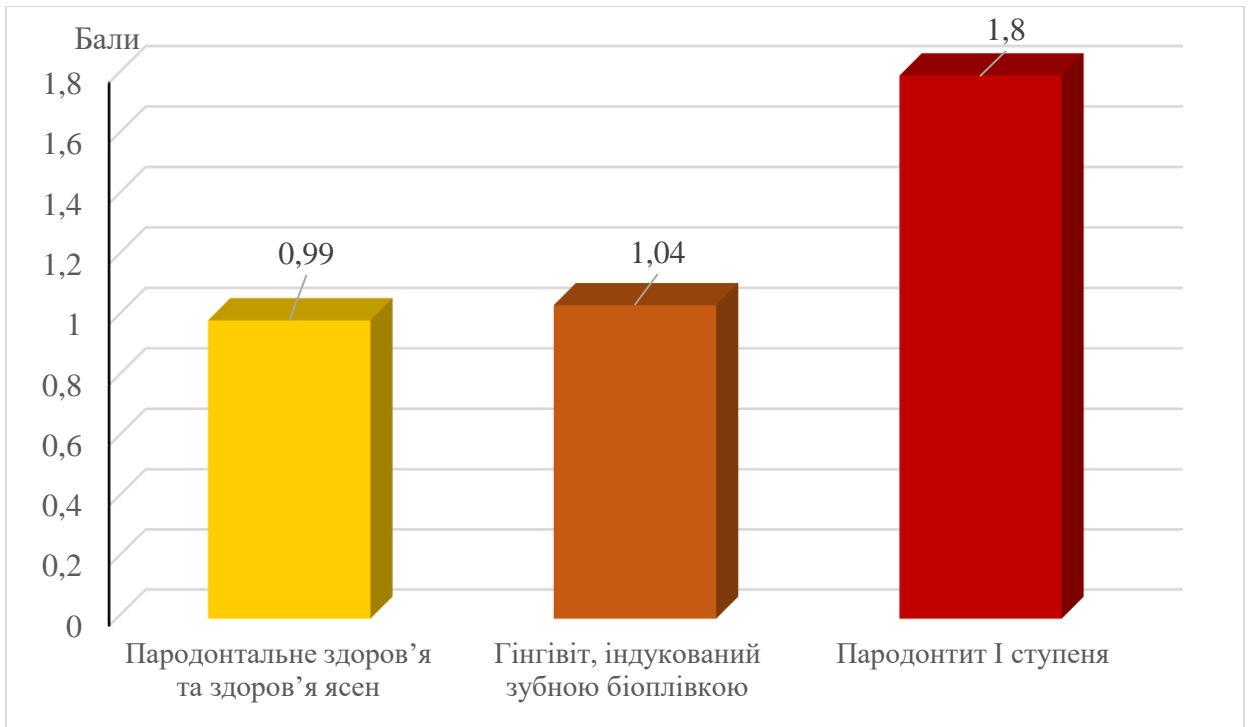


Рис. 3.9. Показники індексу Silness-Loe у пацієнтів з ХРАС.

Середнє значення індексу API у пацієнтів з гінгівітом, індукованим зубною біоплівкою, становило 91,1% ( $P < 0,05$ ). У пацієнтів з пародонтитом I ступеня індекс API коливався в межах від 91,4% до 100% (98,9%), що відповідає незадовільній інтердентальній гігієні ( $P < 0,05$ ). (рис. 3.10).

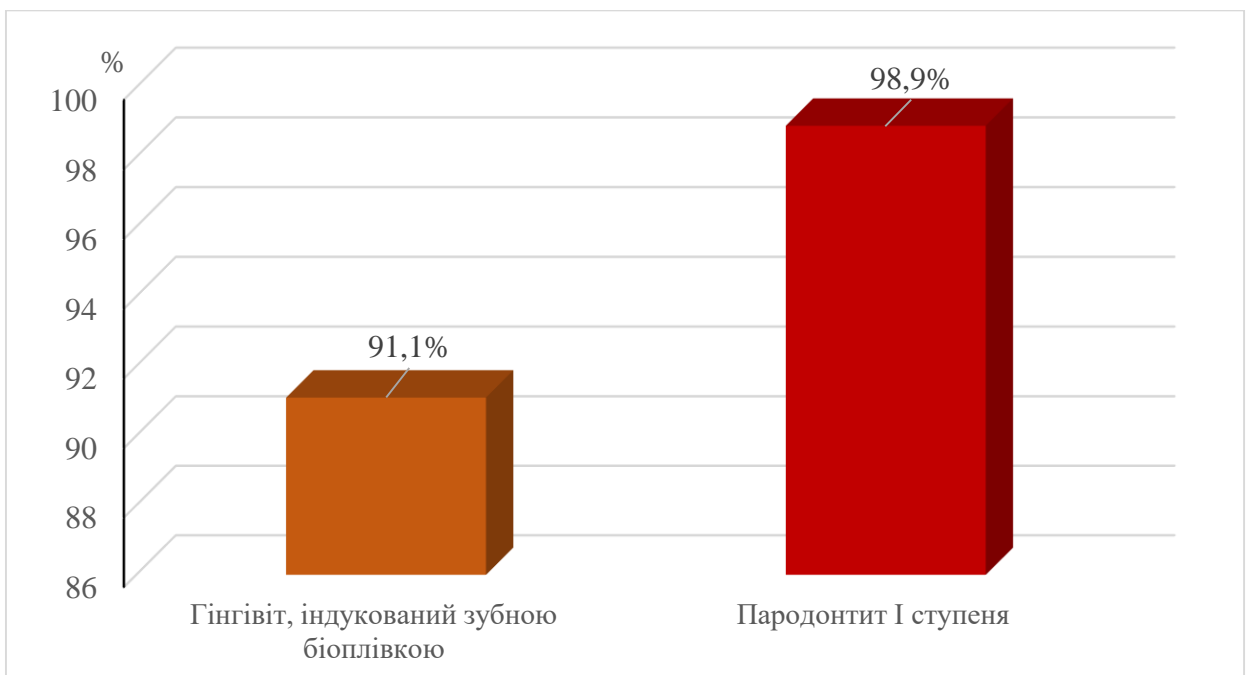


Рис. 3.10 Показники індексу API у пацієнтів з ХРАС.

Індекс РМА у пацієнтів з гінгівітом, індукованим зубною біоплівкою, складав 26,6%, що відповідає нижнім показникам середнього ступеня запалення тканин пародонту ( $P<0,05$ ). А у пацієнтів з пародонтитом I ступеня він дорівнював 38,6%, що відповідає показникам середнього ступеня запалення тканин пародонту, ( $P<0,05$ ) (рис. 3.11).

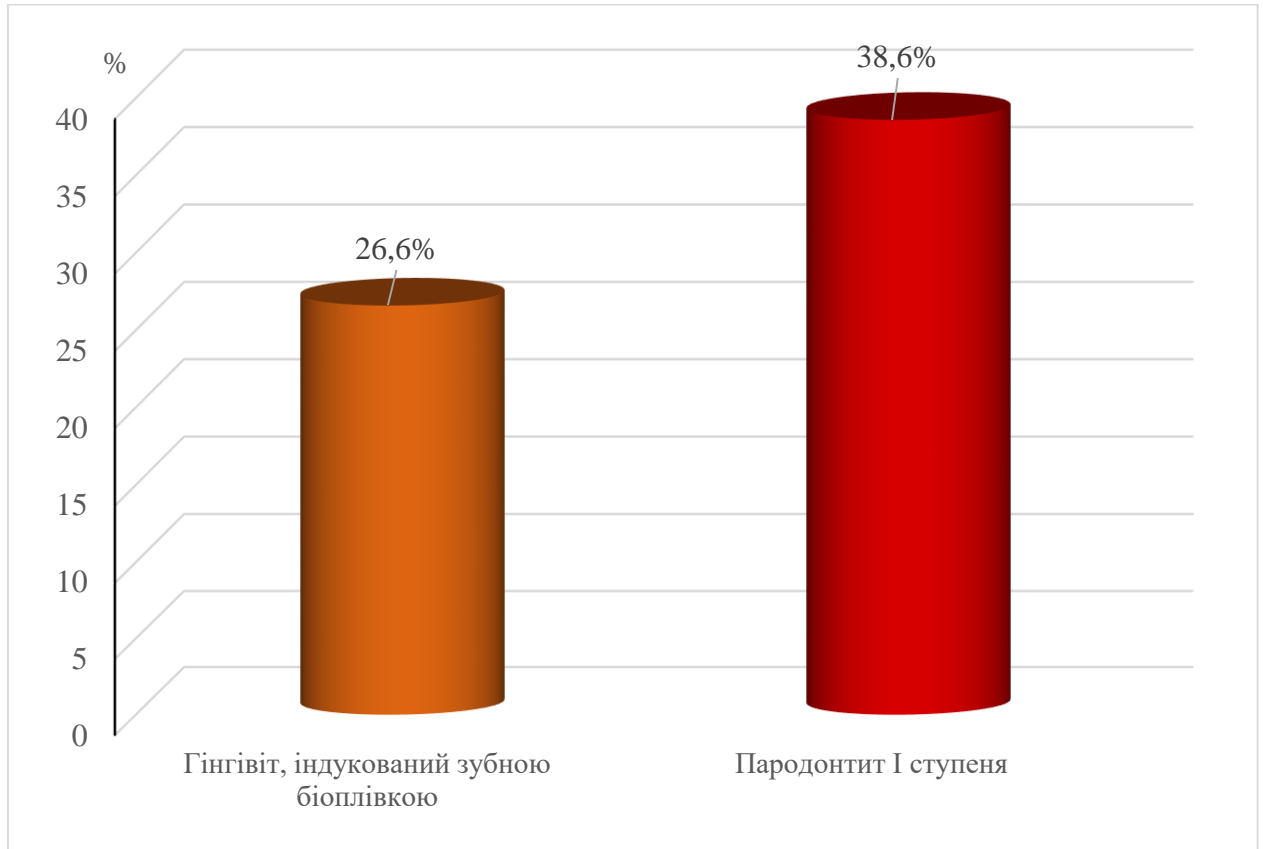


Рис. 3.11 Показники індексу РМА у пацієнтів з ХРАС.

При проведенні пародонтального скринінгу глибина пародонтального зондування PPD у пацієнтів з гінгівітом, індукованим зубною біоплівкою, становила 1,78 ( $P<0,05$ ). Код за індексом PSR складав 1,51 ( $P<0,05$ ). Глибина пародонтального зондування PPD з пародонтитом I ступеня дорівнювала 3,02 мм ( $P<0,05$ ). Код за індексом PSR 1,96 ( $P<0,05$ ).

Отже, результати дослідження підтверджують, що при наявності у пацієнтів ХРАС відмічається прогресування захворювань тканин пародонта: погіршення індексів гігієни, запалення РМА, а також пародонтальних показників PPD і PSR.

### 3.3.2. Визначення вірогідних бактеріальних предикторів розвитку хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту

Результати проведеного ПЛР дослідження засвідчили, що практично в усіх обстежених клінічних груп пацієнтів у пробах, узятих із поверхні афт, у 91,8% випадків виявлено мікроорганізми роду стрептококів і стафілококів, у 51,4% випадків виділено *Lactobacillus spp.*

У групі пацієнтів з ХРАС без наявної патології ШКТ мікроорганізми роду стрептококів і стафілококів знайдено у 90,2% осіб, водночас співвідношення *Staphylococcus spp.*: *Streptococcus spp.* складало 1:1,48; *Lactobacillus spp.* визначено у 47,5% випадків у кількості 6,2 Lg КУО/одиниця; у 28,3% випадків вміст *Candida spp.* становив 3,3 Lg КУО/одиниця (рис. 3.12).

У пацієнтів з ХРАС і з наявністю патології ШКТ мікроорганізми роду стрептококів і стафілококів виявлено в 87,6% випадків, співвідношення *Staphylococcus spp.*: *Streptococcus spp.* становило 1:1,1. Мікроорганізми, що належать до *Lactobacillus spp.*, визначено у 49,4% пацієнтів у кількості 5,1 Lg КУО/од., у 27,3% хворих вміст дріжджоподібних грибів роду *Candida spp.*, дорівнював 4,1 Lg КУО/од. (рис. 3.12).

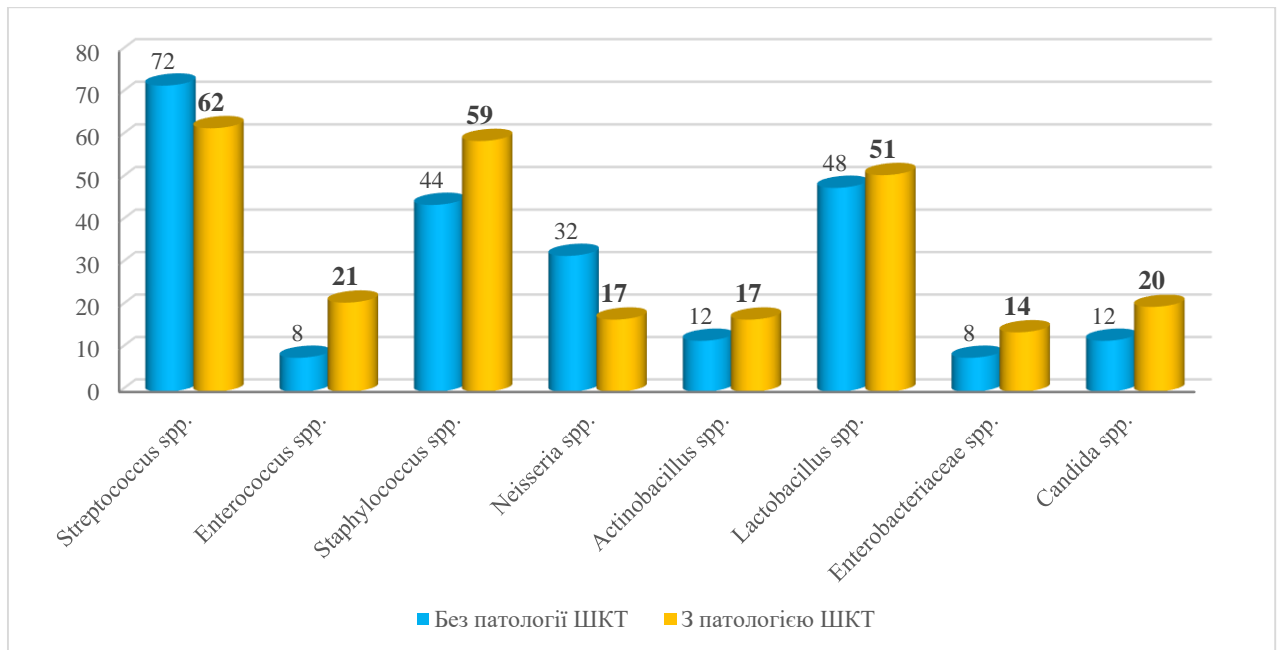


Рис. 3.12. Порівняльні показники кількісного стану мікробіоти з поверхні афт клінічних груп.

Виявлені зміни у видовому складі мікроорганізмів можуть свідчити про існування дисбіозу в ротовій порожнині у пацієнтів з ХРАС і з наявністю патології ШКТ. При аналізі даних змін складу мікрофлори, що формують досліджуваний нормобіом ротової порожнини, спостерігається виражена зміна асоціативних міжмікробних зв'язків у цій групі. Так, зниження кількості представників *Streptococcus* spp. супроводжується підвищенням цього показника представників роду *Lactobacillus* (згідно з критерієм  $\chi^2 P < 0,05$ ).

Ознакою порушення досліджуваної нормобіоти ротової порожнини в усіх групах стало виділення представників *Enterobacteriaceae* sp. і *Candida* spp. Відповідно у групі пацієнтів з ХРАС і з наявністю патології ШКТ кількість представників *Enterobacteriaceae* sp. і *Candida* spp. вища в 1,8 раза порівняно з пацієнтами з ХРАС без наявної патології ШКТ (згідно з критерієм  $\chi^2 P > 0,1$ ). У групі пацієнтів з ХРАС і з наявністю патології ШКТ в досліджуваній мікробіоті ротової порожнини відзначено збільшення кількості *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Candida* spp. в середньому в 1,3 раза на тлі достовірного зниження *Lactobacillus* spp. у 0,6 раза порівняно з пацієнтами з ХРАС без наявної патології ШКТ  $\chi^2 = 0,07$ ,  $P = 0,785$ . Загальний вміст *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Candida* spp. і *Lactobacillus* spp. коливався в межах 3,2 - 5,1 lg КУО/мл (рис. 3.12).

### **3.3.3. Оцінка гематологічних показників та індексів системного імунного запалення у хворих з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом**

При вивченні показників крові були виявлені статистично значущі розбіжності наступних показників. Середні значення концентрації у пацієнтів з ХРАС і у контрольній групі становили: лейкоцитів  $7,42 \pm 1,43 \cdot 10^9/\text{л}$  і  $6,69 \pm 0,85 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитів –  $278,5 \pm 50,3 \cdot 10^9/\text{л}$  і  $253 \pm 45,1 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобіну –  $125,2 \pm 15,3 \text{ г/л}$  і  $153,7 \pm 11,7 \text{ г/л}$ , нейтрофілів –  $4,57 \pm 1,54 \cdot 10^9/\text{л}$  і  $3,07 \pm 1,45 \cdot 10^9/\text{л}$ , лімфоцитів –  $2,21 \pm 0,58 \cdot 10^9/\text{л}$  і  $2,17 \pm 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , відповідно (табл. 3.6).

## Середні концентрації показників крові

Показники	Пацієнти з ХРАС	Контрольна група	<i>P</i>
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	7,42±1,43	6,69±0,85	0,40
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	278,5±50,3	253±45,1	0,54
Нейтрофіли, $10^9/\text{л}$	4,57±1,54	3,07±1,45	0,14
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	2,21±0,58	2,17±0,8	0,19
ШОЕ, мм/год	12,85±1,14	8,56±0,89	0,14
СРБ, мг/л	4,87±0,76	4,09±0,55	0,08
Феритин, нг/мл	66,01±43,2	31,4±18,6	0,015

Відомо, що індекс системного імунного запалення (SII) об'єднує незалежні показники крові: лейкоцити і тромбоцити, що свідчить про взаємодію тромбоцитозу, запалення та імунітету. При поєднанні неспецифічного запалення та пошкодженні адаптивної імунної відповіді спостерігається з боку SII нейтрофіліоз, тромбоцитоз, моноцитоз і лімфоцитопенія. NLR є індикатором, який надає корисну інформацію для діагностики ХРАС або для його прогнозу виникнення. PLR це маркер системної запальної відповіді, який використовується для відображення гострого запалення та передтромботичних змін стану.

Нами були досліджені індекси системного імунного запалення та отримані наступні показники. Значення NLR були суттєво вищими у пацієнтів з ХРАС, ніж в контрольній групі ( $2,59 \pm 1,9$  проти  $1,56 \pm 1,1$ ,  $P < 0,001$ ), значення SII та PLR — статистично вищими у пацієнтів з ХРАС порівняно з контрольною групою (SII,  $566,0 \pm 2,9$  проти  $409,8 \pm 2,1$  кл/л,  $P < 0,001$ ; PLR,  $192,3 \pm 1,9$  проти  $105,9 \pm 0,96$ ,  $P = 0,01$ ) (рис. 3.13).

Результати кореляційного аналізу USS з СРБ, СІІ, ШОЕ, феритином, NLR та PLR наведені в табл. 3.7. Позитивні, сильні, значущі кореляції були між USS, СІІ та NLR ( $r = 0,81$  для СІІ,  $r = 0,75$  для NLR ( $P < 0,001$ )). Позитивні, помірні, значущі кореляції спостерігалися між USS, PLR, ШОЕ та СРБ ( $r = 0,55$  для PLR,  $r = 0,38$  для ШОЕ,  $r = 0,38$  для СРБ ( $P < 0,001$ )). Позитивні, слабкі, значущі кореляційні зв'язки спостерігалися між USS та феритином ( $r=0,12$  та  $P=0,05$ ).

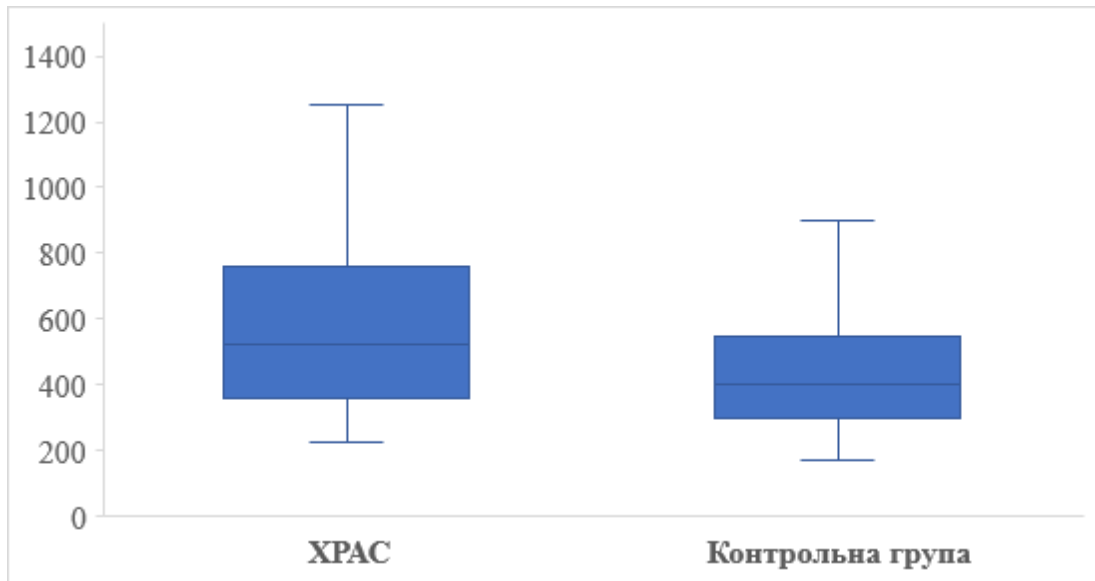


Рис. 3.13. Значення індексу системного імунного запалення у пацієнтів з ХРАС та в контрольній групі,  $P < 0,001$ .

Таблиця 3.7.

**Кореляційний аналіз USS з СРБ, СІІ, ШОЕ, феритином, NLR та PLR**

Індивідуальні характеристики афт	Показники крові	Кореляційний зв'язок	$P$
USS	СРБ	0,38	$< 0,001$
	СІІ	0,81	$< 0,001$
	ШОЕ	0,38	$< 0,001$
	Феритин	0,12	$=0,05$
	NLR	0,75	$< 0,001$
	PLR	0,55	$< 0,001$

Нами було виявлено, що рівень NLR та PLR у пацієнтів з ХРАС статистично значно вищий, ніж в контрольній групі. Підвищення рівня NLR та PLR у хворих на ХРАС свідчить про участь судинних, тромботичних та запальних процесів у його активації. Також відомо, що збільшення NLR корелює з посиленням активності захворювання.

### 3.3.4. Оцінка забезпеченості залізом, вітаміном В<sub>12</sub>, фолієвою кислотою хворих з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом

Середні концентрації гемоглобіну, заліза, вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти в крові у 80 пацієнтів з ХРАС та у 20 здорових пацієнтів контрольної групи відповідного віку та статі наведено в табл. 3.8.

Таблиця 3.8.

#### Середні концентрації гемоглобіну, заліза, вітаміну В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти в крові у пацієнтів з ХРАС та у контрольній групі

Показники крові	Стать	Пацієнти з ХРАС	Контрольна група
Гемоглобін, г/л	ч	129,1±11,5	151,1±27,6
	ж	112,4±12,8	136,7±15,4
Залізо, мкмоль/л	ч	15,4±1,1	19,8±1,5
	ж	12,7±2,2	17,1±2,2
Вітамін В <sub>12</sub> , пг/мл	ч та ж	467,7±115,6	655,4±226,3
Фолієва кислота, мг/мл	ч та ж	9,82±6,7	13,6±5,7

Примітка:  $P > 0,05$ .

Оскільки зазвичай рівні гемоглобіну та заліза в крові у чоловіків були вищі, ніж у жінок, ці два середні рівні були розраховані окремо для чоловіків і жінок. Виявлено, що пацієнти з ХРАС мали значно нижчий середній гемоглобін ( $P > 0,05$ ) і рівні заліза ( $P > 0,05$ ), ніж пацієнти контрольної групи

(табл. 3.8). Однак, пацієнти чоловічої статі з ХРАС також мали нижчий середній рівень заліза, ніж чоловіки контрольної групи. Крім того, було встановлено різниця в середньому рівні вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти між пацієнтами з ХРАС і контрольною групою (табл. 3.8).

Це дослідження показало, що пацієнти з ХРАС мали значно більшу частоту дефіциту гемоглобіну, заліза, вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти, ніж пацієнти контрольної групи. Крім того, пацієнти з ХРАС мали суттєво нижчий середній рівень гемоглобіну (як у чоловіків, так і у жінок) і рівні заліза (лише у жінок), ніж здорові суб'єкти контрольної групи. Дефіцит заліза викликає мікроцитарну анемію, а дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти призводить до макроцитарної анемії. Пацієнти з ХРАС з анемією та низьким рівнем гемоглобіну мають знижену здатність крові переносити кисень до слизової оболонки ротової порожнини, що призводить до її атрофії. Крім того, залізо має важливе значення для нормального функціонування епітеліальних клітин ротової порожнини, а вітамін В<sub>12</sub> і фолієва кислота відіграють важливу роль у синтезі ДНК і поділі клітин. Тому дефіцит заліза, вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти може призвести до атрофії епітелію ротової порожнини.

**Резюме до розділу.** Наведені дані дозволяють визнати, що ерозивно-виразкові захворювання СОПР є одним з факторів, які погіршують стоматологічний статус дорослого населення. Встановлено, що найпоширенішим ерозивно-виразковим захворюванням СОПР являється ХРАС (49,35%). В цілому, слід підкреслити, що отримані результати, зрозуміло, не носять остаточний характер. Навпаки, вони свідчать про необхідність значно ширшого впровадження в практику нових, сучасних скринінгових методів діагностики ерозивно-виразкових захворювань СОПР.

Анкета COMDQ є коротким та інформативним інструментом для визначення якості життя пацієнтів із захворюваннями СОПР. Оцінка якості життя пацієнтів з ерозивно-виразковими захворюваннями СОПР може бути використана в комплексі з іншими показниками для виявлення впливу на



розвиток захворювання і прогнозування його перебігу. Тому якість життя вважається невід'ємною складовою комплексного аналізу нових методів діагностики, лікування, профілактики, якості медичного обслуговування та надання медичної допомоги.

Поширеність, спектр і вираженість клінічних проявів ХРАС прямо корелює з наявністю патології ШКТ. У ротовій порожнині виявлено ознаки дисбіозу, вираженість яких проявлялася більшою мірою в осіб із хронічним захворюваннями ШКТ. У разі рецидивуючих афт ротової порожнини доцільно проводити обстеження лікарем-стоматологом і гастроентерологом з метою встановлення у пацієнтів захворювань ШКТ.

Існує значний зв'язок дефіциту гемоглобіну, заліза, вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти з ХРАС. ХРАС у пацієнтів з наявною патологією ШКТ супроводжується дисбалансом показників крові: зниженням кількості гемоглобіну, заліза, вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти

Відомо, що зміни мікросудинної проникності, спричинені запальною відповіддю, є важливими процесами в патогенезі ХРАС. Падіння кількості лімфоцитів свідчить про надмірну загибель лімфоцитів в організмі, що призводить до зниження здібностей імунної системи та імунологічної дисфункції. Як новий неінвазивний біомаркер запалення, SII дозволяє більш комплексно оцінити імунні та запальні реакції. SII може ефективно та ретельно відображати запальний стан та стан імунної системи організму як складний запальний індекс. Кумулятивний ефект трьох різних клітинних ліній, які впливають одна на одну, підвищує прогностичну цінність ХРАСу. Взаємодії між нейтрофілами, тромбоцитами та лімфоцитами, а також лімфоцитами, моноцитами та нейтрофілами, таким чином, можуть являти собою нові мішені для хронічного запалення, що лежить в основі ХРАСу. Ці висновки вказують на те, що SII можна використовувати як реагент гострої фази. SII, отриманий за результатами повного аналізу крові пацієнтів з ХРАС може передбачити прогресування захворювання (збільшення рецидивів) та тяжкість захворювання.

Дослідження підтверджують при активації ХРАС значну участь приймають судинні, тромботичні та запальні процеси. Розвитку афт сприяють хронічний запальний процес, дисфункція ендотелію та утворення тромбів. У неявному запальному процесі відіграють роль нейтрофіли та лімфоцити, тоді як порушення функціонування тромбоцитів призводить до утворення тромбів.

Це дослідження також підтверджує що показники SII слугуватимуть важливою основою для діагностики ХРАС. А оцінки SII, включаючи три прості та ефективні гематологічні показники, можуть бути простим і ефективним діагностичним критерієм для лікарів-стоматологів та сімейних лікарів.

## РОЗДІЛ 4

### ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ ТА ОЦІНКА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ

#### **4.1. Аналіз ефективності попереднього лікування хворих з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом**

Був проведений аналіз ефективності попереднього лікування, призначеного хворим з ХРАС, за такими даними: вкопіювання з історій хвороби стоматологічних хворих стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця, консультативні направлення і дані анамнезу захворювання пацієнтів, направлених на лікувально-консультативний прийом на кафедру терапевтичної стоматології. Під час аналізу звертали увагу на наявність/відсутність комплексного підходу до проведеної раніше терапії; наявність/відсутність раціонального призначення лікарських засобів і методів фізіотерапевтичного лікування; наявність/відсутність регулярного спостереження за пацієнтами.

Аналіз якості лікування, проведеного раніше пацієнтам з ХРАС, представлений на рис. 4.1.

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що прослідковується відсутність комплексного підходу до лікування хворих з ХРАС. Так, місцеве лікування хворих переважно зводилося до призначення антисептичних полоскань (88,11%), причому використовувалися препарати рослинного походження або найчастіше лікарським засобом «Стоматидин». Більшій частині пацієнтів (61,88%) призначали протівірусні препарати. Третина пацієнтів (33,18%) отримували курс загальної протизапальної терапії.

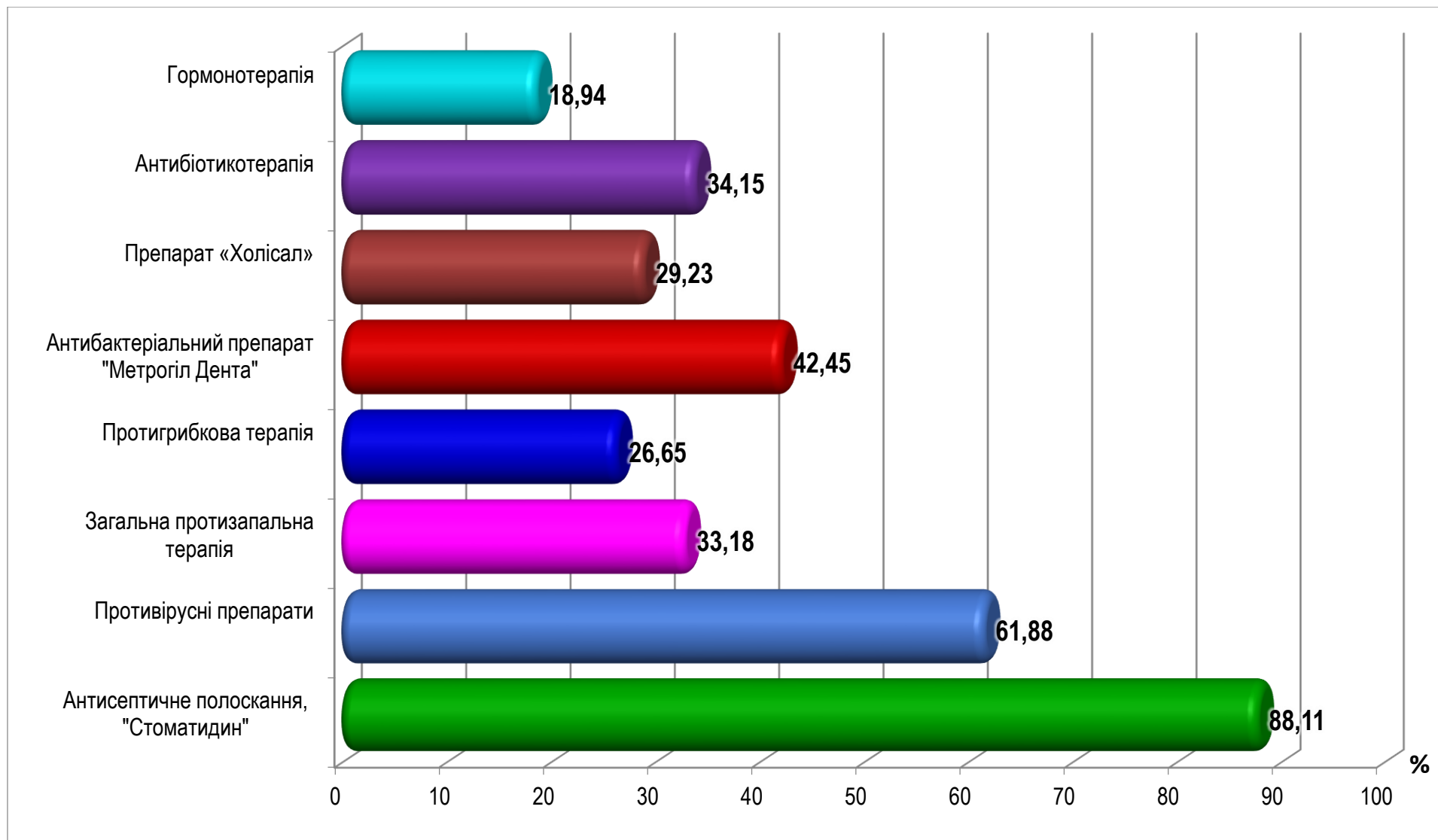


Рис. 4.1. Лікувально-профілактичні заходи, рекомендовані пацієнтам з ХРАС.

Противігрибкова терапія призначалася 26,65% пацієнтам, причому найчастіше для нормалізації мікрофлори ротової порожнини. Також як місцевий антибактеріальний препарат більшості пацієнтів (42,45%) призначали «Метрогіл Дента». Частині пацієнтів (29,23%) з ХРАС рекомендували у якості місцевої терапії препарат «Холісал». Антибіотикотерапія призначалася 34,15% пацієнтів, причому для нормалізації мікрофлори ротової порожнини використовувалися препарати групи лінкозамідів. Застосування гормонотерапії (18,94%) зводилося до місцевого використання мазей з преднізолоном або дексаметазоном у разі уражень слизової оболонки ротової порожнини, які довго не загоювалися.

Загалом, аналіз більшості історій хвороби свідчив про безсистемне призначення лікувальних курсів. У рекомендаціях лікарів практично не було даних про лікування супутніх системних захворювань, призначень фізіотерапевтичного лікування.

Таким чином, аналіз лікувально-профілактичної допомоги, що надавався пацієнтам з ХРАС, в 86,45% випадків свідчив про її низьку ефективність у зв'язку з відсутністю системного і комплексного підходу до лікування; використанням застарілих схем призначення лікарських засобів, проведенням нерегламентуємих за тривалістю і етапністю лікувальних курсів, необґрунтовано нечастим (близько 8,38%) використанням фізіотерапевтичних методів в комплексному лікуванні, а також відсутністю даних про лікування супутніх системних захворювань.

#### **4.2. Обґрунтування і алгоритм лікування пацієнтів з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом**

З огляду на результати проведеного аналізу стану стоматологічної допомоги пацієнтам з ХРАС, з урахуванням патогенезу ХРАС та виявлені в ході роботи клінічні, біохімічні та імунологічні особливості перебігу цього захворювання дозволили нам інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів терапевтичних схем комплексного лікування.

Всі пацієнти з ХРАС перед початком лікування були проінформовані про методи лікування, які мали застосовуватися, і всі вони дали письмову згоду на добровільну участь у клінічному дослідженні.

З урахуванням патогенезу ХРАС та виявлені в ході роботи клінічні, лабораторні та імунологічні особливості його перебігу дозволили нам інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів терапевтичних схем комплексного впливу з використанням препаратів вітчизняного виробництва та максимальною доступністю для пацієнтів та фізіотерапевтичних методів лікування. Серед лікарських засобів нами було обрано низку препаратів для комплексного, диференційованого лікування хворих з ХРАС, а саме – Омега-3 Епадол Нео, Мальтофер-фол, Неуробекс-тева та Трилумін.

*Омега-3 Епадол Нео* -- Омега-3-поліненасичені жирні кислоти - ейкозапентаєнова кислота і докозагексаєнова кислота -- належать до незамінних жирних кислот. Лікарський засіб активно впливає на ліпіди плазми крові, знижуючи рівень тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності. Препарат впливає на гемостаз і зменшує ризик тромбоутворення за рахунок впливу на агрегаційну здатність тромбоцитів.

*Мальтофер-фол* -- антианемічний засіб, комплексний препарат, що містить залізо і фолієву кислоту.

*Неуробекс-тева* включає в себе тіаміну нітрат (вітамін В1), піридоксину гідрохлорид (вітамін В6), ціанокобаламін (вітамін В12).

*Трилумін* являє собою біологічно активні сполуки, отримані із *Bacillus subtilis*, це амінокислоти, олігопептиди, нуклеотиди, вітаміни, які забезпечують активацію імунологічних та фізіологічних змін в організмі людини, завдяки чому Трилумін виявляє імуномодулюючу, протівірусну, антибактеріальну, протизапальну дію, знижує інтоксикаційне навантаження. Трилумін підвищує резистентність організму до вірусних та бактеріальних інфекцій, сприяє швидкій локалізації вогнища інфекції, скорочує тривалість захворювання, попереджує розвиток ускладнень, знижує ризик виникнення рецидивів та подовжує періоди ремісії. Активні компоненти Трилуміну

стимулюють синтез ендogenous інтерферону, сприяють нормалізації лейкопоезу, підвищують проліферативну активність лімфоцитів: стимулюють поділ та активацію макрофагів і Т-лімфоцитів, регулюють функціональну активність CD4-рецептора, нормалізують імунорегуляторний індекс CD4/CD8, а також субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20); підвищують цитотоксичну активність натуральних кілерних клітин; містять ферменти, здатні розчиняти чужорідні та денатуровані білки; посилюють фагоцитарну активність нейтрофілів і моноцитів, підвищуючи природні захисні сили організму проти вірусів та бактерій.

З метою вивчення ефективності розробленої нами схеми комплексного лікування ХРАС всі пацієнти були поділені на три групи:

I група – 30 пацієнтів з ХРАС, які лікувались згідно лікувальної схеми №1.

II група -- 30 пацієнтів з ХРАС, які лікувались згідно лікувальної схеми №2.

III група – 20 пацієнтів з ХРАС, які лікувались згідно загальноприйнятою методикою.

Всім пацієнтам з ХРАС було рекомендовано і проведено:

- професійну гігієну (видалення всіх зубних відкладень, очищення і полірування всіх поверхонь і коренів зубів) з обов'язковим навчанням і контролем гігієни протягом всього лікування, інтердентальну гігієну;
- санацію ротової порожнини (заміна старих і амальгамових пломб; видалення зубів, що не підлягають подальшому лікуванню і відновленню; зішліфування гострих країв зубів, а також раціональне протезування з використанням однорідних металів);
- усунення шкідливих звичок;
- функціональне виборче пришліфування;
- дієтотерапію (обмеження в прийомі гострої, гарячої, солоної, кислої їжі);

- консультацію лікарів інших спеціальностей, з подальшим лікуванням при необхідності.

Лікувальна схема №1 для першої групи:

1. Загальне лікування: Омега-3 Епадол Нео 1000 мг по 1 капсуле на добу 2 місяця, Мальтофер-фол по 1 жувальній таблетці 2 рази на добу, Неуробекс-тева по 2 таблетки 2 рази на добу та Трилумін по 1 капсулі двічі на добу.

2. Місцеве лікування:

- Антисептична обробка ротової порожнини з використанням «Тантум Верде».

- Використання низькотемпературної плазми місцево на ділянку ураження: за допомогою радіочастотного генератора, підключеного до точкового реактора. Рівень інтенсивності потоку енергії на афту становить  $0,50 \text{ Вт/см}^2$ , тобто менше  $4 \text{ Вт/см}^2$ , що є максимальним значенням, яке не викликає біологічних ризиків. Кожен пацієнт отримав дві процедури тривалістю три хвилини кожна з інтервалом 24 години (рис. 4.2).

Лікувальна схема №2 для другої групи:

1. Загальне лікування: Омега-3 Епадол Нео 1000 мг по 1 капсуле на добу 2 місяця, Мальтофер-фол по 1 жувальній таблетці 2 рази на добу, Неуробекс-тева по 2 таблетки 2 рази на добу та Трилумін по 1 капсулі двічі на добу.

2. Місцеве лікування:

- Антисептична обробка ротової порожнини з використанням «Тантум Верде».

- Використання лазерного лікування місцево на ділянку ураження: діодний лазер InGaAlP (AZOR-2K, 660 нм) випромінювався в імпульсному режимі, частота 80 Гц, вихідна потужність 25 мВт, щільність потужності  $3 \text{ Дж/см}^2$ , розмір фокусної плями 9,04 мм протягом 4 хвилин. Лазерна ручка контактувала з поверхнею ураження.





Рис. 4.2. Застосування низькотемпературної плазми на ділянці ураження.

#### **4.3. Оцінка ефективності комплексного лікування пацієнтів з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом в групах спостереження**

Оцінка ефективності комплексного лікування хворих пацієнтів з гінгівітом, індукованим зубною біоплівкою та з пародонтитом I ступеня у найближчі терміни спостереження проводилася на підґрунті аналізу динаміки змін суб'єктивного та об'єктивного характеру, клінічних критеріїв досліджень безпосередньо після лікування та через 1 місяць. Результати досліджень встановили дуже позитивний характер змін показників стану ротової порожнини у всіх хворих в динаміці комплексного лікування.

Всім пацієнтам з ХРАС проводили оцінку ефективності терапії на підставі вивчення змін клінічної картини, тривалості ремісії і частоти рецидивів і даних лабораторних досліджень.

Клінічна ефективність проведеного лікування оцінювалася на момент закінчення курсу терапії. Динаміка клінічних проявів захворювання в процесі лікування аналізувалася в кожній групі хворих за термінами повного або часткового зникнення об'єктивних і суб'єктивних ознак хвороби. А саме, враховувалося: 1) швидкість зменшення та повного усунення больового синдрому; 2) площа ділянки ураження; 3) площа гіперемії; 4) лабораторні показники.

Для порівняльної оцінки результатів комплексного лікування у хворих в групах спостереження використовували такі клінічні критерії оцінки ефективності: 1) значне поліпшення – відсутність скарг, зникнення клінічних симптомів, збільшення тривалості ремісії до 1,5-2 років; 2) поліпшення – відсутність скарг, зникнення клінічних симптомів, тривалість ремісії – 1 рік; 3) стан без суттєвих змін – зменшення скарг, об'єктивне поліпшення клінічної картини (скорочення кількості і площі елементів ураження), скорочення термінів ремісії до декілька місяців; 4) погіршення – поява нових клінічних симптомів, збільшення кількості і площі елементів ураження, практично без ремісій. Стан поліпшення і (або) значне поліпшення оцінювали як позитивний терапевтичний ефект. Оцінювали тривалість ремісії, кількість рецидивів, зміни клінічної картини протягом 1,5 років. Рецидив визначався як ситуація, коли після поліпшення наступало погіршення стану у вигляді появи свіжих елементів ураження на слизових оболонках.

На додаток до професійної оцінки сумарної ефективності лікування ХРАС в кінці дослідження всім пацієнтам пропонувалося самостійно оцінити успішність терапії за наступними критеріями: погіршення, відсутність ефекту, слабке поліпшення, поліпшення і значне поліпшення.

Не було суттєвої різниці в ефективності терапії між статтями. 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 в момент первинного

звернення пацієнта за стоматологічною допомогою, на 3 і 5 добу спостереження. На момент первинного обстеження пацієнтів з ХРАС больовий синдром у всіх групах перебував на однаковому рівні і становив у середньому  $5,35 \pm 2,91$  бала (рис. 4.3).

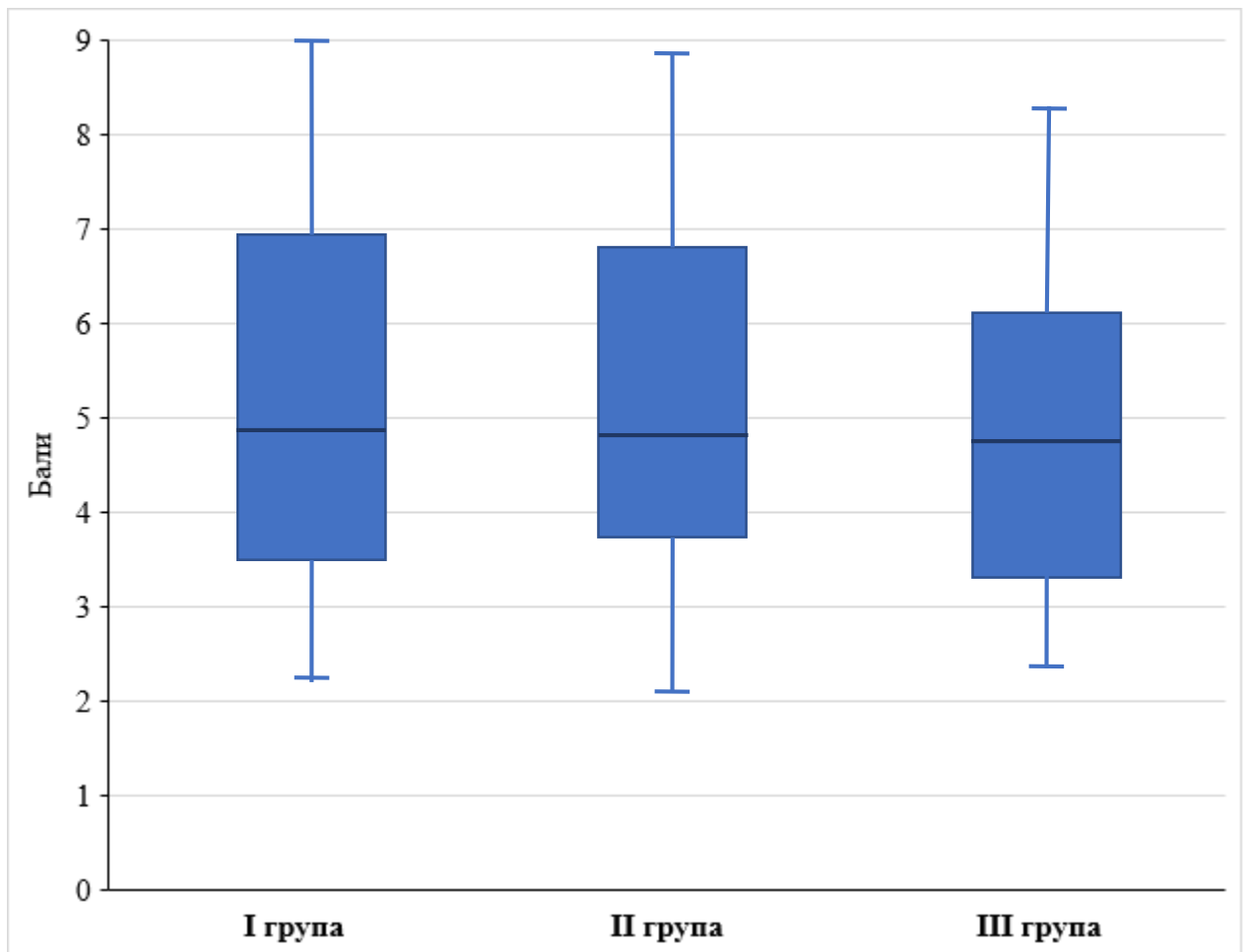


Рис. 4.3. Рівень больової чутливості пацієнтів з ХРАС на момент первинного обстеження.

З проведенням лікувальних заходів рівень інтенсивності больового синдрому знижувався. Найбільш виражене зниження його інтенсивності було виявлено в перші три доби від початку лікування (рис. 4.4).

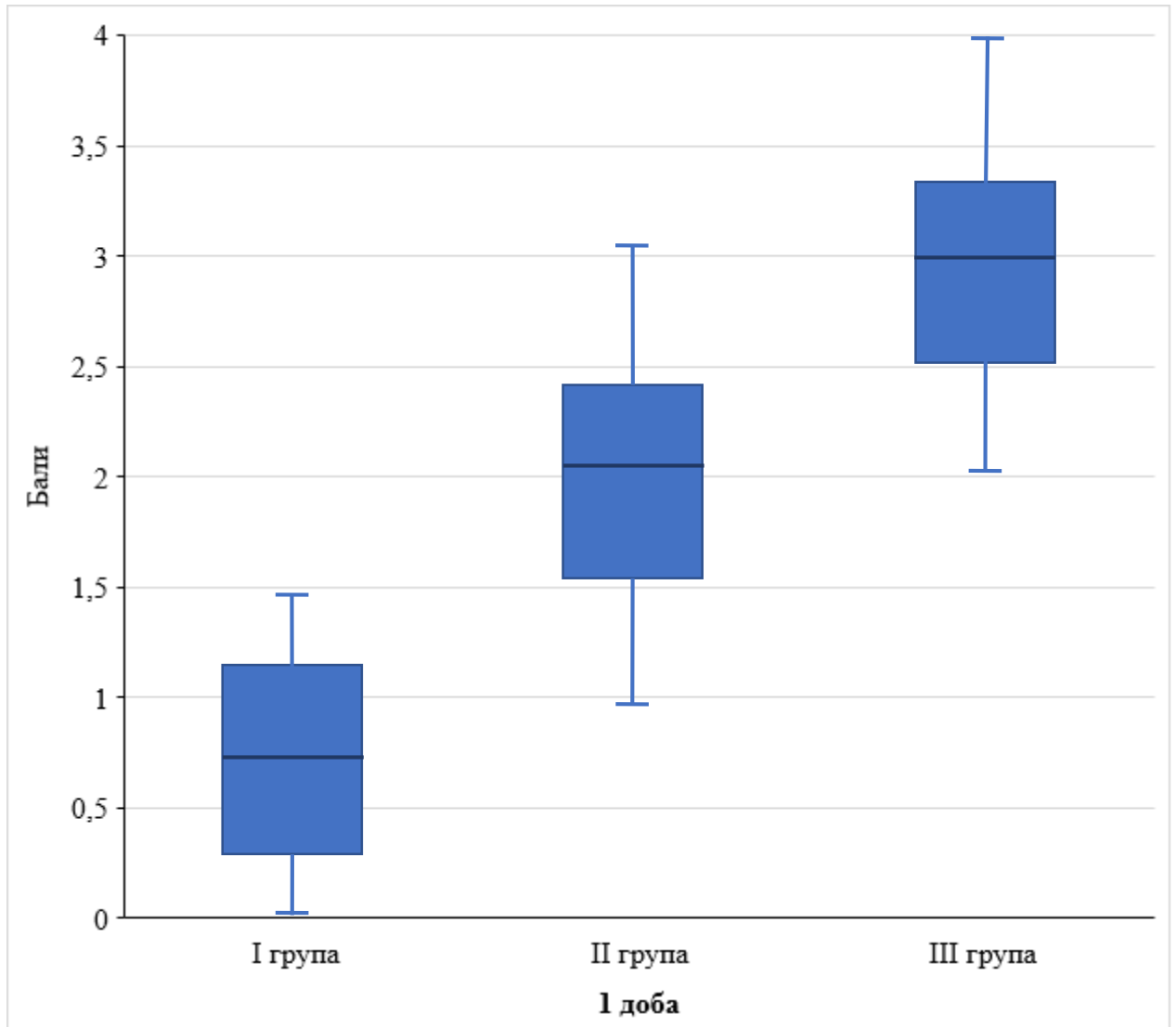


Рис. 4.4. Рівень больової чутливості пацієнтів з ХРАС на 1 добу від початку лікування.

Найвища швидкість зменшення болю була відмічена в пацієнтів першої групи - у 5 разів на 3-тю добу порівняно з початковим рівнем; досить висока швидкість зменшення болю зафіксована в пацієнтів другої групи - на 3-тю добу показники знизилися в 2,5 раза порівняно з первинними даними; у пацієнтів третьої групи інтенсивність болю на 3-ю добу стала в 1,5 раза нижчою за рівень, відмічений при первинному огляді. (рис. 4.5).

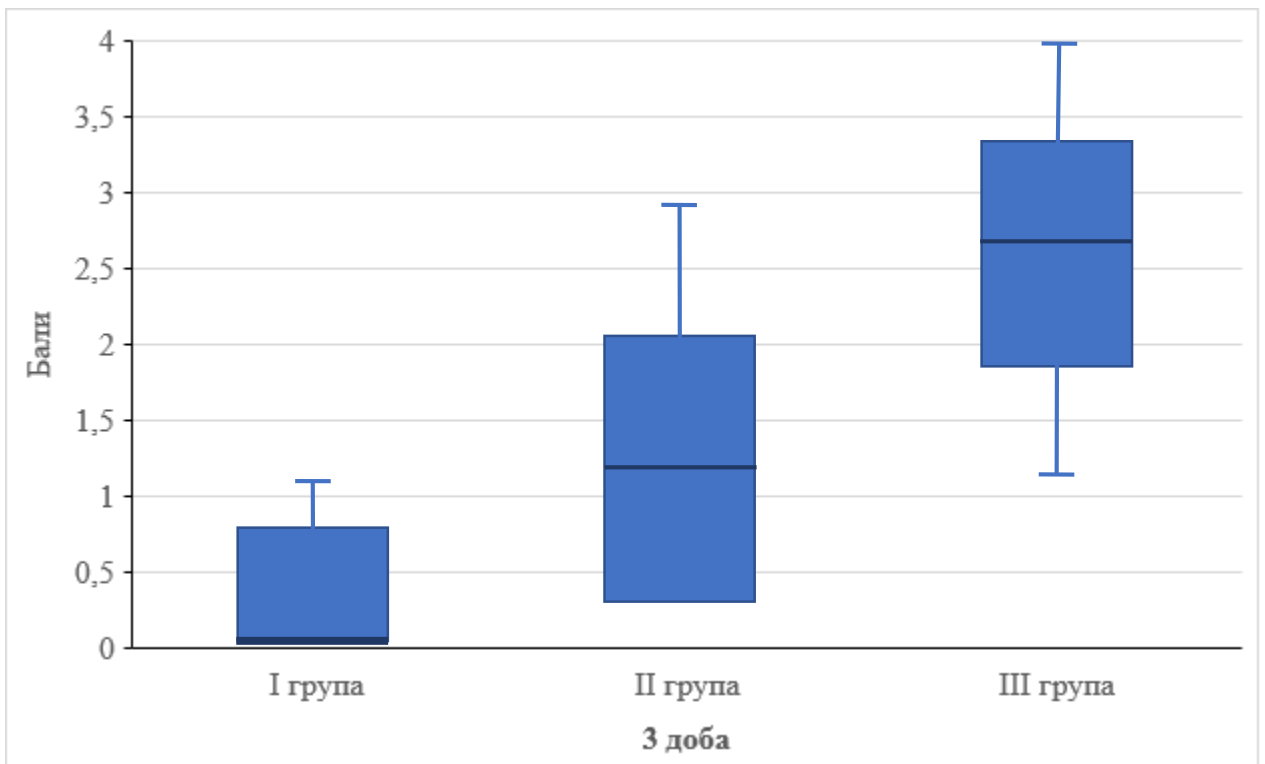


Рис. 4.5. Рівень больової чутливості пацієнтів з ХРАС на 3 добу від початку лікування.

На 5-ту добу спостереження рівень больової чутливості залишився найбільш вираженим у пацієнтів третьої групи спостереження (рис. 4.6).

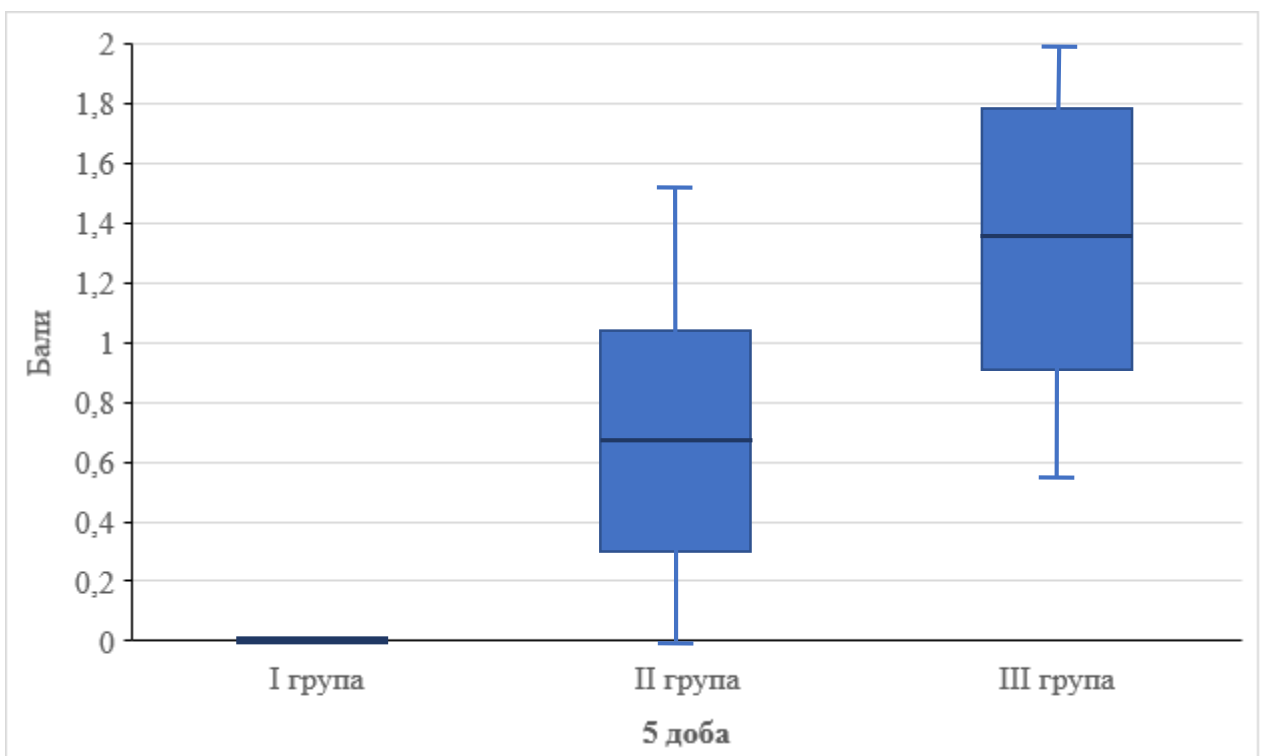


Рис. 4.6. Рівень больової чутливості пацієнтів з ХРАС на 5 добу від початку лікування.

Отже, 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  $7.01 \pm 2,34$ , в другій --  $2,24 \pm 2,81$ , а в третій --  $1,65 \pm 1,77$  ( $p = 0.000$ ). Ці результати значно відрізнялися між групами 1 і 2 ( $p = 0.000$ ), а також групами 1 і 3 ( $p = 0.000$ ). Різниця у зменшенні контактного болю після лікування; однак, не була значною між групами 2 та 3 ( $p > 0,05$ ).

Під час проведення клінічного огляду у першу добу після проведеного лікування спостерігалось зменшення розміру афти від 1 до 6 мм із середнім значенням  $3,51 \pm 1,62$  мм у пацієнтів першої групи, а в другій групі --  $6,58 \pm 1,01$  мм, а в третій --  $7,47 \pm 0,59$  ( $p = 0,0001$ ). Повна регенерація афт в першій групі спостерігалась на 5-у добу, тоді як в другій -- на 8-у добу, а в третій -- на 10-у добу (рис. 4.7).

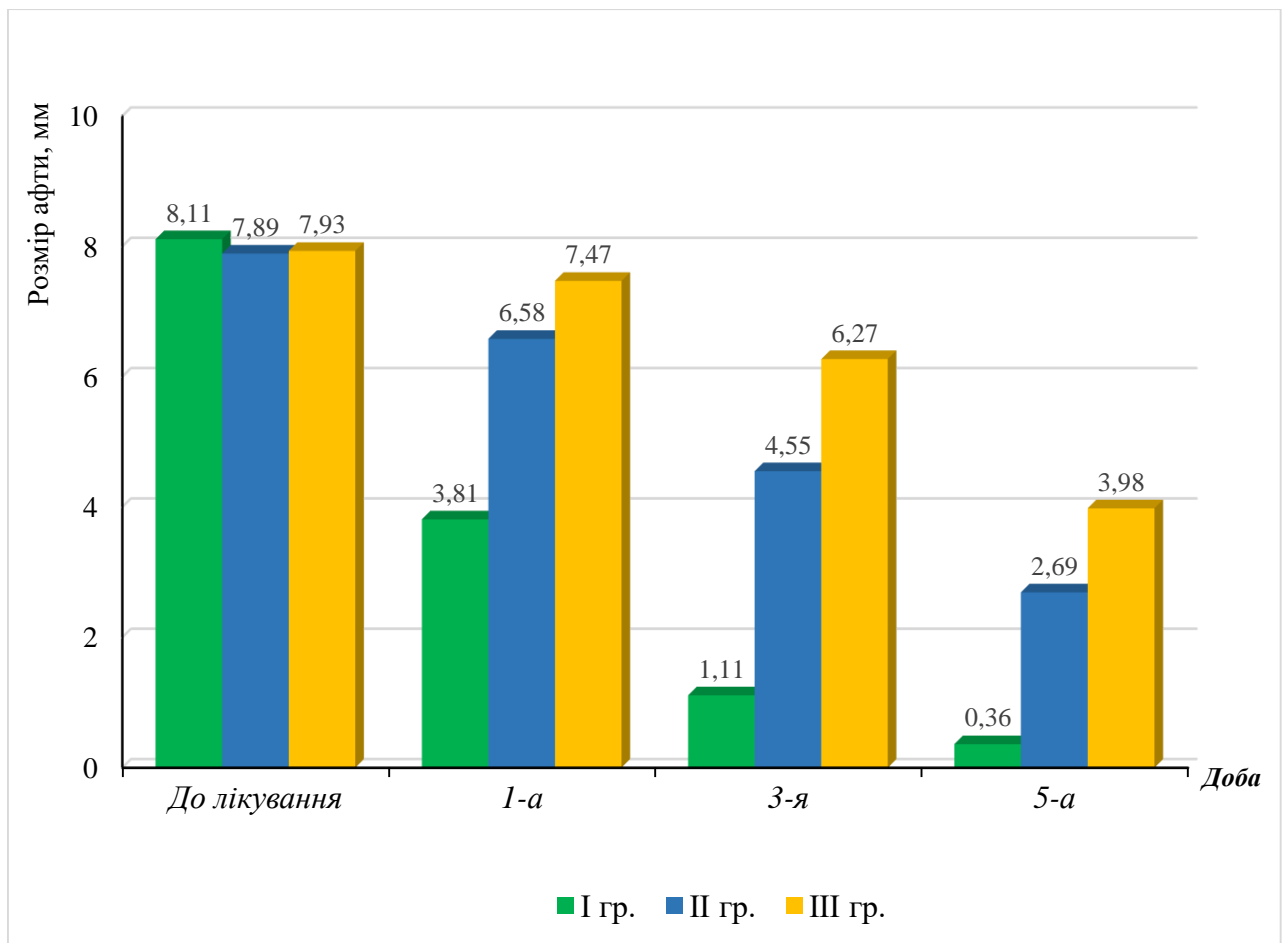


Рис. 4.7. Терміни зменшення розмірів афт.

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, в третій --  $2,64 \pm 0,34$  мм ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.8).

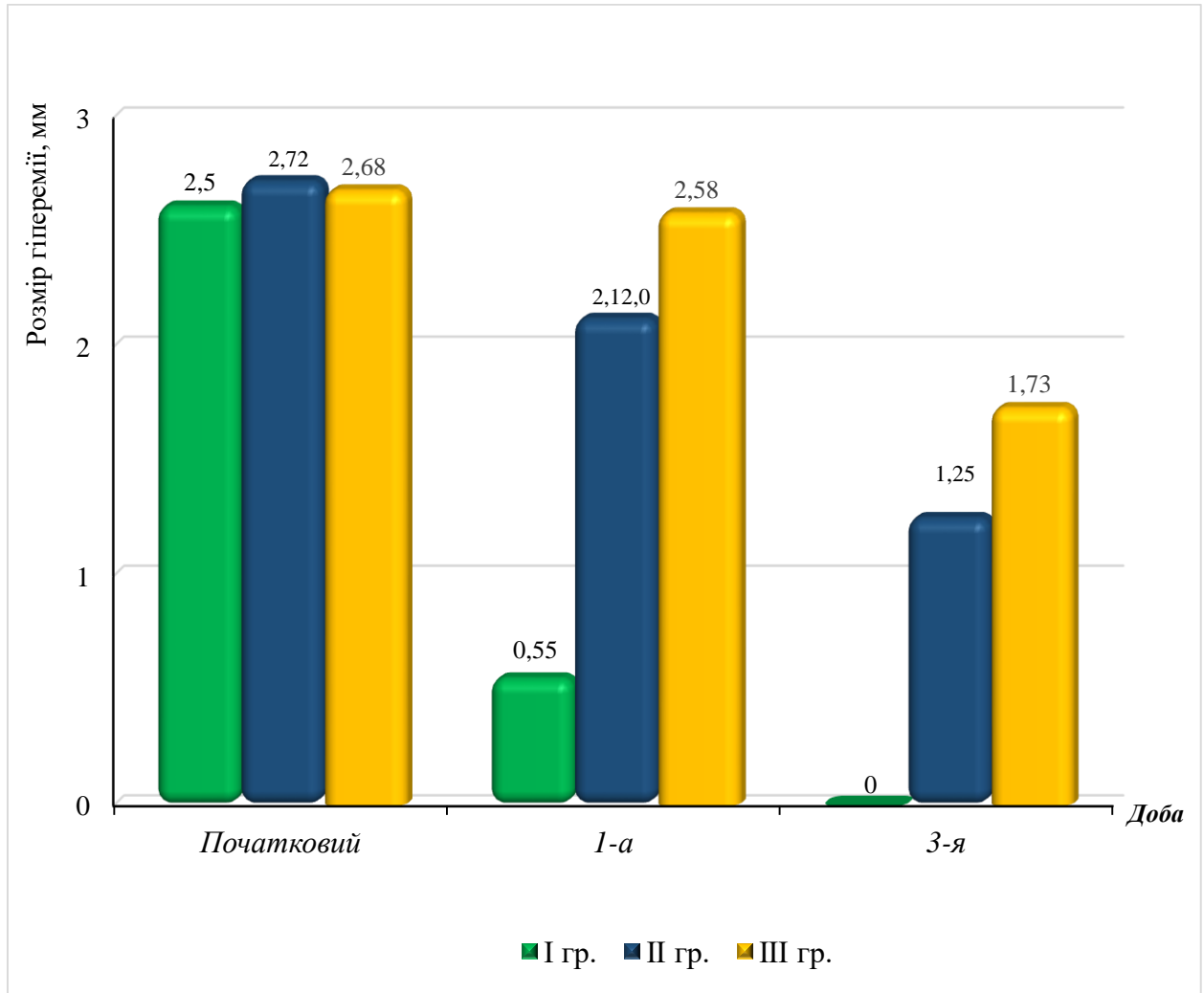


Рис. 4.8. Терміни зменшення розмірів гіперемії.

Регресія запального інфільтрату слизової оболонки порожнини рота скорочувалась в середньому на 4 дні в першій групі порівнянні з другою ( $p < 0,001$ ). Встановлено достовірну динаміку кореляції зменшення кількості пацієнтів зі збереженим на день огляду запальним інфільтратом у всіх трьох групах залежно від терміну спостереження: перша група --  $r = -0,956$ , друга група --  $r = -0,977$ , третя --  $r = -0,982$  ( $p < 0,0001$ ). При порівнянні кількості хворих з запальним інфільтратом показники були достовірними між групами

першою та другою ( $p = 0,0006$ ), другою та третьою ( $p = 0,0005$ ), а між групами першою та третьою були недостовірними ( $p = 0,178$ ). Розсмоктування запального інфільтрату відбувалося в першій групі досліджуваних пацієнтів на 2 дні швидше, ніж за умови використання лазерного лікування (II група) і на 4 дні швидше, ніж у пацієнтів третьої групи. Це можна пояснити більш вираженою протизапальною дією і відновленням мікроциркуляції у вогнищі запалення за умови використання низькотемпературної плазми.

Ще один важливий показник контролю перебігу запального процесу -- оцінка швидкості епітелізації. Репаративний процес візуально швидшими темпами протікав у першій групі на тлі лікування низькотемпературною плазмою –  $4,21 \pm 0,22$  доба ( $p < 0,05$ ). В другій групі –  $7,34 \pm 0,64$  доба ( $p < 0,05$ ), а в третій –  $12,11 \pm 0,62$  доба ( $p < 0,05$ ). Висока ефективність лікування ХРАС низькотемпературною плазмою обумовлена найвністю протимікробної та репаративною діями.

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  $d$ ).

Одночасно при застосуванні загального лікування у пацієнтів з ХРАС реєструвалася позитивна динаміка показників крові та індексів системного імунного запалення (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

**Показники індексів системного імунного запалення у пацієнтів з ХРАС до і після лікування ( $x_{cp} \pm SE$ )**

Показники	До лікування	Після лікування	P
NLR	$2,59 \pm 1,9$	$1,48 \pm 1,2$	$p < 0,001$
SII	$566,0 \pm 2,9$	$322,9 \pm 1,7$	$p < 0,01$
PLR	$192,3 \pm 1,9$	$85,4 \pm 1,1$	$p < 0,01$



Так, показник NLR після лікування знизився у 1,75 рази, а індекс SII – у 1,76 рази, відмінності статистично достовірні. Також спостерігається позитивна динаміка зниження показника PLR після проведеного лікування у 2,3 рази.

Аналіз показників концентрації гемоглобіну, заліза, вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти в крові виявив виражену тенденцію до нормалізації у пацієнтів з ХРАС (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

**Середні концентрації гемоглобіну, заліза, вітаміну В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти в крові у пацієнтів з ХРАС до та після лікування**

Показники	Стать	До лікування	Після лікування	P
Гемоглобін, г/л	ч	129,1±11,5	148,5±20,9	<i>P</i> > 0,05
	ж	112,4±12,8	135,7±11,7	<i>P</i> > 0,05
Залізо, мкмоль/л	ч	15,4±1,1	20,6±2,1	<i>P</i> < 0,01
	ж	12,7±2,2	16,9±1,8	<i>P</i> < 0,01
Вітамін В <sub>12</sub> , пг/мл	ч, ж	467,7±115,6	662,2±201,3	<i>P</i> > 0,05
Фолієва кислота, мг/мл	ч, ж	9,82±6,7	14,1±6,47	<i>P</i> > 0,05

Так, на тлі загальної терапії показники концентрації гемоглобіну, заліза, вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти в крові значно покращилися та мали тенденцію до нормалізації.

Частота рецидивів ХРАС у пацієнтів наведена на рис. 4.9. У пацієнтів першої групи через 1 – 3 місці після лікування рецидивів ХРАС не спостерігалось. Через 6 місяців після лікування рецидивів не спостерігалось, в період через 7 – 8 місяців у 1 (3,33%) пацієнта, а через 9 місяців – у 2 (6,67%). У пацієнтів другої групи через 1 – 3 місці після лікування рецидивів ХРАС не спостерігалось. Через 6 місяців після лікування спостерігались рецидиви у 2

(6,67%) пацієнтів, в період через 7 – 8 місяців у 3 (10,0%) пацієнтів, а через 9 місяців – у 4 (13,33%). В третій групі розподіл часових періодів розвитку рецидивів був зміщений до коротших термінів: через 1 місяць після лікування рецидив виник у 2 (10,0%) пацієнтів, через 3 місяці у 5 (25,0%) пацієнтів, в період 4 – 6 місяців – у 6 (30,0%), 7 – 8 місяців – у 11 (55,0) пацієнтів та 9 – 10 місяців – у 17 (85%). Середня тривалість ремісії в першій групі пацієнтів складала  $13,75 \pm 0,15$  місяців, в другій --  $10,15 \pm 0,55$  місяців, в третій групі –  $4,65 \pm 0,85$  місяців ( $p < 0,001$ ).

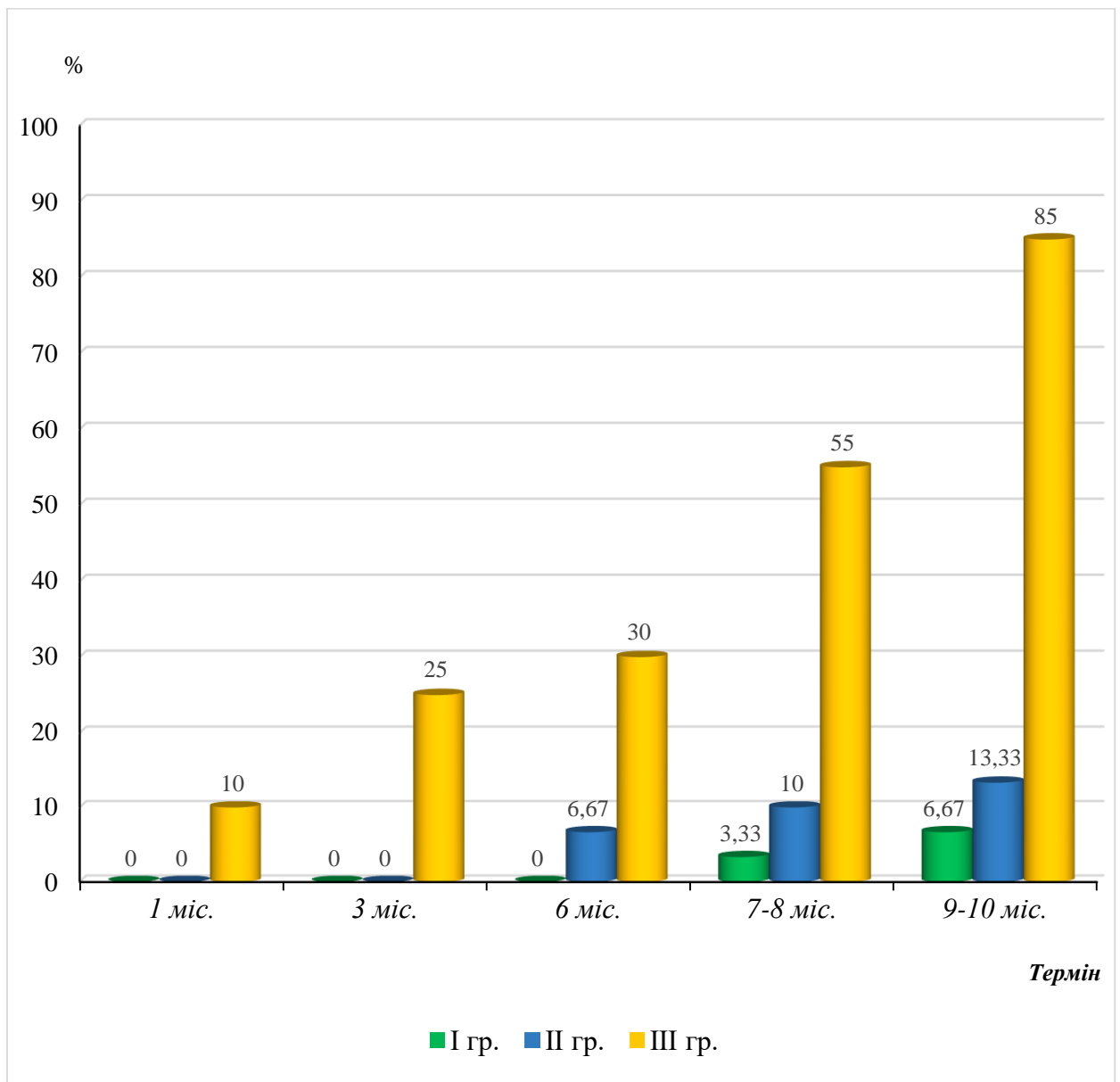


Рис. 4.9. Частота рецидивів ХРАС у пацієнтів першої, другої та третьої груп спостереження.

Після комплексної терапії у пацієнтів першої групи був досягнутий позитивний ефект у всіх випадках: значне поліпшення – у 28 (93,33%) пацієнтів; поліпшення – у 2 (6,67%) пацієнтів, які не побажали пройти курс терапії у гастроентеролога при наявності захворювань ШКТ в анамнезі. (рис. 4.10, 4.11, 4,12).



Рис. 4.10. Пацієнт Г., 23 роки (історія хвороби № 75375). Діагноз: хронічний рецидивуючий афтозний стоматит. Локалізація афтозного ураження на нижній губі.



Рис. 4.11. Пацієнт Г., 23 роки (історія хвороби № 75375). Діагноз: хронічний рецидивуючий афтозний стоматит. Лікування низькотемпературною плазмою. Повне одужання на третьою добу.

Після комплексної терапії у пацієнтів другої групи був досягнутий позитивний ефект у таких випадках: значне поліпшення – у 22 (73,33%) пацієнтів; поліпшення – у 7 (23,33%) пацієнтів, та у 1 (3,34%) пацієнта стан залишився без суттєвих змін. (рис.4.12).

В третій групі після застосування базової традиційної терапії відбулися наступні зміни: значне поліпшення – у двох (10,0%) пацієнтів, поліпшення – у чотирьох (20,0%) і стан без суттєвих змін -- у 13 пацієнтів (65,0%) (рис. 4.12). У одного пацієнта (5,0%) спостерігалось погіршення, яке ми пов'язуємо з тим, що пацієнт перехворів на COVID (середнього ступеня тяжкості).

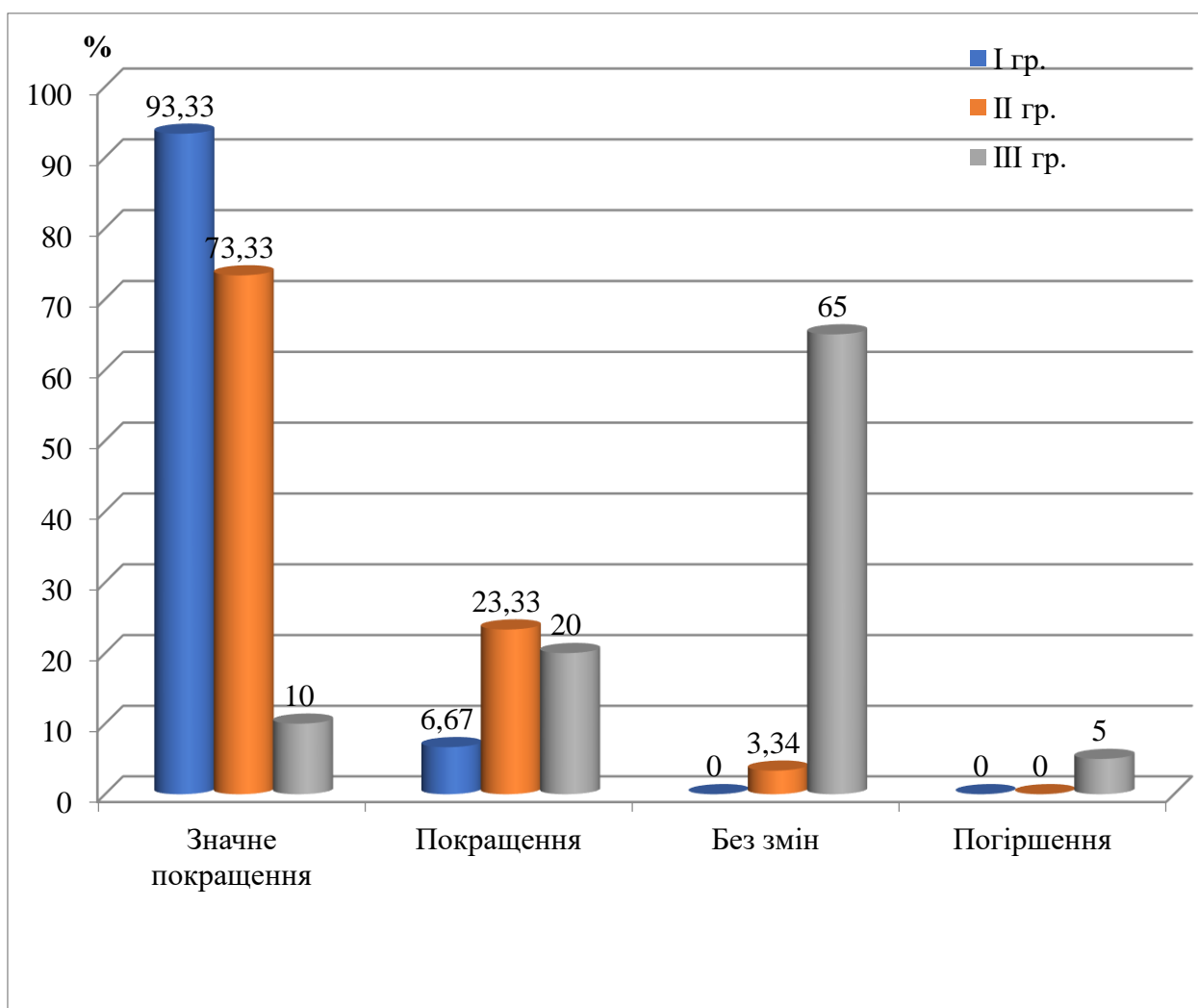


Рис. 4.12. Результати оцінки ефективності комплексного лікування пацієнтів першої, другої та третьої груп спостереження.

Після лікування пацієнтів попросили самим оцінити успішність терапії, і були отримані такі результати: 28 (93,33%) пацієнтів першої групи і 12 (40,0%) пацієнтів другої відзначили значні поліпшення після застосування лікувальних схем №1 та №2. 2 (6,67%) пацієнтів першої групи, 15 (50,0%) пацієнтів другої групи і тільки один (5,0%) пацієнт третьої відмітили поліпшення. При цьому чотири (20,0%) пацієнти третьої групи відзначили відсутність ефекту від проведеного лікування (рис. 4.13).

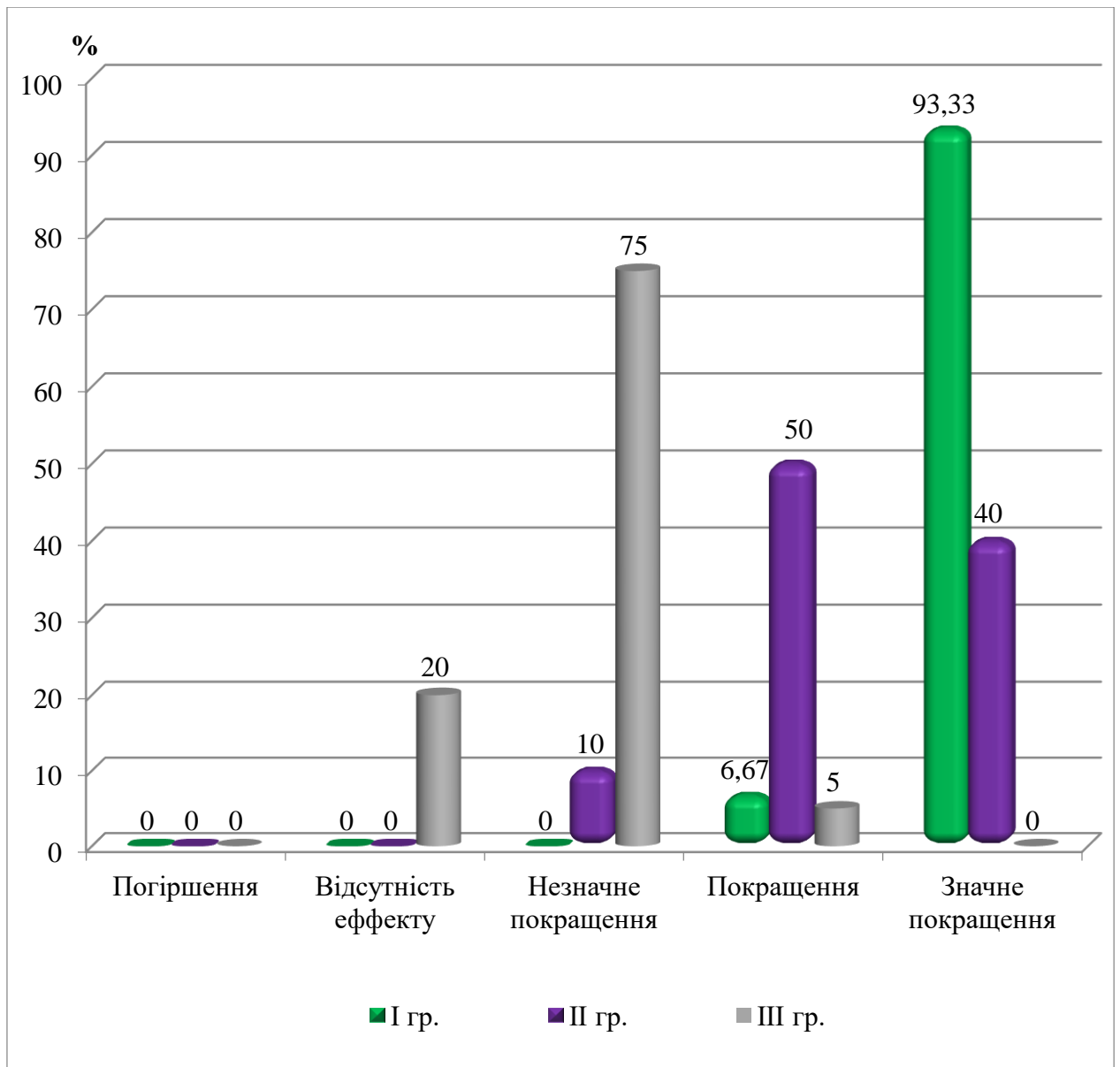


Рис. 4.13. Результати успішності комплексного лікування ХРАС за оцінкою пацієнтів усіх груп спостереження.

Отримані результати свідчать, що лікувальна схема №1, а саме поєднання запропонованого загального лікування та місцеве застосування низькотемпературної плазми має високу ефективність при лікуванні ХРАС, що дозволяє вважати перспективним подальше впровадження даного лікувально-профілактичного комплексу в стоматологічну практику.

**Резюме до розділу.** 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. Низькотемпературна плазма прискорює загоєння ран, знижуючи рівень запальних факторів та бактеріального навантаження, і має протипухлинну дію. 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.

На основі клініко-лабораторних даних, можна зробити висновок, що використання лікувального комплексу, а саме застосування низькотемпературної плазми в комплексному лікуванні хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту разом із загально-терапевтичними заходами і санацією ротової порожнини значно скорочує терміни лікування, покращує морфологічний стан слизової оболонки ротової порожнини, попереджає появу нових рецидивів хвороби, подовжує терміни ремісії, знижує інтенсивність рецидивів захворювання. Ускладнень від використання запропонованої лікувальної схеми не спостерігалось. При вивченні віддалених результатів терапії виявилось, що проведене лікування значно змінило характер, кількість та площу елементів ураження слизової оболонки в бік поліпшення, подовжило терміни ремісії.

## АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Широке розповсюдження уражень слизової оболонки порожнини рота, схильність до рецидивів та прогресування дозволяє віднести це захворювання до групи найбільш актуальних проблем сучасної стоматології (Коленко Ю., 2017). Численні дослідження свідчать про велику поширеність ерозивно-виразкових уражень в різних регіонах світу (MohammedAbuEl-Hamd, 2018; ZuzannaŚlebioda, 2021). Погіршення імунологічного та загальносоматичного статусу, поява нових хвороб, екологічне неблагополуччя, шкідливі звички все це суттєво впливає на зубощелепну систему та організм в цілому.

Аутоімунні та запальні захворювання слизової оболонки порожнини рота можуть призвести до фізичних, соціальних та психологічних розладів у пацієнтів. Клінічні прояви хронічних захворювань слизової оболонки порожнини рота шкідливо впливають на повсякденне існування пацієнтів: можуть змінити аспекти життя, такі як харчування, жування, зовнішній вигляд і соціальні взаємодії. Крім того, спричинити погіршення міжособистісних і сімейних стосунків.

Ерозивно-виразкові ураження є розладом з багатьма факторами, тому дослідження вказують на кілька потенційних причин, пов'язаних з їх виникненням. Незважаючи на те, що кілька факторів, таких як генетичні, харчові, гормональні, алергічні, психологічні, травматичні або інфекційні, а також запальні реакції, розглядаються як потенційні причини цих захворювань, жоден з них не був однозначно визначений як сприяючий чинник. Наразі вважається, що захворювання можуть бути ідіопатичними або виникати в результаті впливу кількох тригерних факторів. Проте, імунологічні механізми та оксидативний стрес відіграють важливу роль у їх патогенезі. Під час запальної реакції спостерігається підвищення рівня нейтрофілів і моноцитів у периферичній крові, тоді як рівень лімфоцитів знижується. Дія різних тригерних факторів спричиняє активацію прозапальних цитокінів, які направлені проти певних ділянок слизової оболонки порожнини рота при її



ерозивно-виразкових ураженнях. Гістологічне дослідження показує значну інфільтрацію лейкоцитами, рівень якої змінюється залежно від ступеня та тяжкості захворювання.

Етіопатогенез даних уражень – мультифакторний та не чітко визначений, тому лікування є симптоматичним і не дуже ефективним. Метою лікування ерозивно-виразкових уражень є зменшення симптомів, кількості і розміру виразки, подовження ремісій. Підхід до лікування повинен визначатися тяжкістю захворювання, загальним анамнезом, частотою рецидивів. У деяких пацієнтів епізоди уражень тривають всього декілька днів і трапляються лише кілька разів на рік. Їм потрібна симптоматична, паліативна терапія від болю та дотримання гігієни порожнини рота. Більш інтенсивної терапії потребують пацієнти з тяжким перебігом захворювання.

Натомість усі сучасні стратегії лікування спрямовані, в першу чергу, на полегшення симптомів, таких як біль, а по друге – на сприяння загоєнню та зменшення тривалості і частоти виникнення уражень. І хоча для лікування застосовуються різні місцеві та системні методи, єдиної думки щодо відповідних схем лікування не існує. На сьогодні впроваджують альтернативні методи лікування, такі як лазерна терапія, озонотерапія, нанотерапія, біологічні методи, зокрема Anti-TNF-alpha та пробіотики, які забезпечують хороші результати, але все таки не можуть бути ідеальною альтернативою. Існує нагальний попит на розробку конкурентоспроможної терапії.

Таким чином, дослідження ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота є важливим питанням, що має соціальне значення, адже існування даних патологій потребує детального вивчення особливостей їх етіо-патогенетичних факторів розвитку та удосконалення методів діагностики і лікування, що робить тему дисертаційної роботи актуальною.

Мета роботи -- підвищення ефективності лікування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота (хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту) шляхом удосконалення діагностики і розробки сучасних алгоритмів лікування.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз захворюваності на ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки порожнини рота.
2. Вивчити вплив ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота на якість життя пацієнтів.
3. Визначити клініко-патогенетичні особливості хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту.
4. Запропонувати комплексну схему лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту з урахуванням виявлених клініко-патогенетичних змін.
5. На підставі клініко-лабораторних досліджень оцінити ефективність запропонованого комплексу лікування в найближчі та віддалені терміни.

Враховуючи мету та обсяг запланованих завдань, було використано наступні методи дослідження: ретроспективний аналіз, анкетування, загальноклінічні, лабораторні, статистичні.

Критерії включення у дослідження:

- добровільна згода на обстеження, лікування та участь у дослідженні;
- вік від 19 до 55 років;
- пацієнти з клінічно верифікованим діагнозом ХРАС без наявності фонової патології або з наявністю захворювань шлунково-кишкового тракту, але без ознак загострення.

Критерії виключення:

- особи молодше 19 років та старші за 55 років;
- вагітність та період лактації;
- проведення імунокорегуючої 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;
- алкогольна або наркотична залежність;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

У відповідності до мети та поставлених завдань було створено програму дисертаційного дослідження, яка передбачала виконання послідовних етапів.

На *першому етапі* були вивчені спеціальна література й офіційні дані, розроблені програма та план роботи, сформульовані цілі та завдання дослідження, намічені об'єкти і напрямки, визначені одиниці спостереження і первинна медична документація для ретроспективного аналізу архівних матеріалів Стоматологічного медичного центру НМУ за 2015–2020 рр. на предмет дослідження захворюваності на ерозивно-виразкові захворювання слизової оболонки порожнини рота та поширеності хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту і ефективності їх діагностики, лікування та профілактики. Соціально-гігієнічне дослідження на цьому етапі проводилося методом анкетування і інтерв'ювання пацієнтів з ерозивно-виразковими захворюваннями слизової оболонки порожнини рота за спеціально складеною анкетною COMDQ.

*Другий етап* був присвячений дослідженню особливостей перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту в залежності відвіку, статі пацієнта та тривалості перебігу захворювання, вивченню патогенетичних механізмів розвитку хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту шляхом проведення серії клініко-лабораторних, імунологічних та мікробіологічних досліджень (визначення концентрації гемоглобіну крові, заліза, вітаміну B<sub>12</sub>, фолієвої кислоти в крові, маркерів системного імунного запалення (NLR, PLR, SII).

*Третій етап* полягав у розробці методу патогенетично спрямованого комплексного лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту та

оцінці ефективності його застосування на основі клініко-лабораторного моніторингу у найближчі та у віддалені строки спостереження.

Рівень поширеності ерозивно-виразкових захворювань СОПР проаналізовано методом ретроспективного аналізу медичної документації (викопіювання з історій хвороби 462 пацієнтів Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця з ерозивно-виразковими захворюваннями СОПР). Вивчення поширення та структури ерозивно-виразкових захворювань СОПР серед статистично значущої вибірки населення м.Києва було проведено шляхом реєстрації відповідних діагнозів пацієнтів, які звернулися в Стоматологічний центр на кафедрі терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця в період 2020–2024 рр. У дослідження було залучено 387 пацієнтів віком від 19 до 67 років.

Для оцінки якості життя використовували анкету COMDQ, що складається з 26 запитань. З метою клініко-лабораторного вивчення ХРАС серед статистично значущої вибірки населення м. Києва шляхом реєстрації відповідних діагнозів пацієнтів, які звернулися до Стоматологічного медичного центру на кафедрі терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця, було відібрано 80 пацієнтів віком від 19 до 55 років. Діагноз ставили на підставі класифікації НМУ імені О.О. Богомольця. Обстеження та лікування пацієнтів проводили на базі кафедри терапевтичної стоматології та у Стоматологічному медичному центрі НМУ імені О.О. Богомольця в період із 2020 по 2024 роки. Групу порівняння (контрольна група) склали 20 пацієнтів з ерозивно-виразковими захворюваннями СОПР, віком 19-55 років, із рівномірним розподілом за статтю.

Структура і поширеність ерозивно-виразкових захворювань СОПР, виявлених за підсумками ретроспективного аналізу історій хвороби 462 пацієнтів, була така: ХРАС – у 205 (44,37%) пацієнтів, ерозивно-виразкова форма лейкоплакії – у 34 (7,36%), ерозивно-виразкова форма червоного плескатоного лишая – у 43 (9,31%), Herpes Simplex – у 107 (23,16%), Herpes Zoster – у 22 (4,76%), хронічні виразки СОПР – у 33 (7,14%), післярентгенівський

хейліт і стоматит – у 18 (3,90%) пацієнтів. А серед 387 випадків ерозивно-виразкових захворювань СОПР найпоширенішим був ХРАС (49,35%). При проведенні анкетування отримані середні показники для COMDQ:  $1,3 \pm 0,6$  – «біль та функціональні обмеження»,  $1,5 \pm 0,8$  – «ліки і лікування»,  $2,4 \pm 0,9$  – «соціум та емоційний стан» і  $2,3 \pm 0,6$  – «підтримка пацієнтів». Встановлено, що пацієнти з хронічними захворюваннями СОПР, у яких були високі показники болю, приймали недостатню участь у суспільній діяльності, а також відчували недостатнє емоційне вираження через біль у роті. Ці аспекти якості життя відповідають психологічному здоров'ю. Тому, усунення болю в ротовій порожнині є обов'язковим для покращення якості життя у цих пацієнтів. COMDQ виявився цінним засобом для оцінки якості життя у пацієнтів з хронічними захворюваннями СОПР.

З метою визначення особливостей перебігу ХРАС було обстежено 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. З анамнезу було виявлено, що середня тривалість клінічної маніфестації ХРАС у пацієнтів дорівнювала  $7,2 \pm 1,8$  дня. Кількість рецидивів в анамнезі становила: 1-2 рази на рік появу афт відзначали 46,25% пацієнтів, 3-4 рази на рік – 38,75%, частіше 4 разів на рік – 15,0%. Кількість афтозних елементів, виявлених під час первинного огляду пацієнтів з ХРАС, було 1-2 елемента – у 24 (30,0%) пацієнтів, 3—4 елемента – у 47 (58,75%), більше 5 – у 9 (11,25%). Розповсюдженість захворювань пародонту серед пацієнтів з ХРАС розподілилась наступним чином: 28 особи (35,0%) – пародонтальне здоров'я та здоров'я ясен; 34 особи (42,5%) – гінгівіт, індукований зубною біоплівкою; 16 осіб (20,0%) – пародонтит I ступеня; 2 особи (2,5%) – пародонтит II ступеня. результати дослідження підтверджують, що при наявності у пацієнтів ХРАС відмічається прогресування захворювань тканин пародонта: погіршення індексів гігієни, запалення РМА, а також пародонтальних показників PPD і PSR.

Результати проведеного ПЛР дослідження засвідчили, що практично в усіх обстежених клінічних груп пацієнтів у пробах, узятих із поверхні афт, у 91,8% випадків виявлено мікроорганізми роду стрептококів і стафілококів, у 51,4% випадків виділено *Lactobacillus spp.*

При вивченні показників крові були виявлені статистично значущі розбіжності наступних показників. Середні значення концентрації у пацієнтів з ХРАС і у контрольній групі становили: лейкоцитів  $7,42 \pm 1,43 \cdot 10^9/\text{л}$  і  $6,69 \pm 0,85 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитів –  $278,5 \pm 50,3 \cdot 10^9/\text{л}$  і  $253 \pm 45,1 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобіну –  $125,2 \pm 15,3 \text{ г/л}$  і  $153,7 \pm 11,7 \text{ г/л}$ , нейтрофілів –  $4,57 \pm 1,54 \cdot 10^9/\text{л}$  і  $3,07 \pm 1,45 \cdot 10^9/\text{л}$ , лімфоцитів –  $2,21 \pm 0,58 \cdot 10^9/\text{л}$  і  $2,17 \pm 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , відповідно. Нами були досліджені індекси системного імунного запалення та отримані наступні показники: позитивні, сильні, значущі кореляції були між USS, SII та NLR ( $r = 0,81$  для SII,  $r = 0,75$  для NLR ( $P < 0,001$ )). Позитивні, помірні, значущі кореляції спостерігалися між USS, PLR, ШОЕ та СРБ ( $r = 0,55$  для PLR,  $r = 0,38$  для ШОЕ,  $r = 0,38$  для СРБ ( $P < 0,001$ )). Позитивні, слабкі, значущі кореляційні зв'язки спостерігалися між USS та феритином ( $r = 0,12$  та  $P = 0,05$ ). Підвищення рівня NLR та PLR у хворих на ХРАС свідчить про участь судинних, тромботичних та запальних процесів у його активації. Також відомо, що збільшення NLR корелює з посиленням активності захворювання.

Це дослідження показало, що пацієнти з ХРАС мали значно більшу частоту дефіциту гемоглобіну, заліза, вітаміну  $B_{12}$  і фолієвої кислоти, ніж пацієнти контрольної групи. Крім того, пацієнти з ХРАС мали суттєво нижчий середній рівень гемоглобіну (як у чоловіків, так і у жінок) і рівні заліза (лише у жінок), ніж здорові суб'єкти контрольної групи. Дефіцит заліза викликає мікроцитарну анемію, а дефіцит вітаміну  $B_{12}$  і фолієвої кислоти призводить до макроцитарної анемії. Пацієнти з ХРАС з анемією та низьким рівнем гемоглобіну мають знижену здатність крові переносити кисень до слизової оболонки ротової порожнини, що призводить до її атрофії.

Поширеність, спектр і вираженість клінічних проявів ХРАС прямо корелює з наявністю патології ШКТ. У ротовій порожнині виявлено ознаки

дисбіозу, вираженість яких проявлялася більшою мірою в осіб із хронічним захворюваннями ШКТ. У разі рецидивуючих афт ротової порожнини доцільно проводити обстеження лікарем-стоматологом і гастроентерологом з метою встановлення у пацієнтів захворювань ШКТ.

Існує значний зв'язок дефіциту гемоглобіну, заліза, вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти у пацієнтів з ХРАС. ХРАС у пацієнтів з наявною патологією ШКТ супроводжується дисбалансом показників крові: зниженням кількості гемоглобіну, заліза, вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти

Відомо, що зміни мікросудинної проникності, спричинені запальною відповіддю, є важливими процесами в патогенезі ХРАС. Падіння кількості лімфоцитів свідчить про надмірну загибель лімфоцитів в організмі, що призводить до зниження здібностей імунної системи та імунологічної дисфункції. Як новий неінвазивний біомаркер запалення, SII дозволяє більш комплексно оцінити імунні та запальні реакції. SII може ефективно та ретельно відображати запальний стан та стан імунної системи організму як складний запальний індекс. Кумулятивний ефект трьох різних клітинних ліній, які впливають одна на одну, підвищує прогностичну цінність ХРАСу. Взаємодії між нейтрофілами, тромбоцитами та лімфоцитами, а також лімфоцитами, моноцитами та нейтрофілами, таким чином, можуть являти собою нові мішені для хронічного запалення, що лежить в основі ХРАСу. Ці висновки вказують на те, що SII можна використовувати як реагент гострої фази. SII, отриманий за результатами повного аналізу крові пацієнтів з ХРАС може передбачити прогресування захворювання (збільшення кількості) та тяжкість захворювання.

Дослідження підтверджують при активації ХРАС значну участь приймають судинні, тромботичні та запальні процеси. Розвитку афт сприяють хронічний запальний процес, дисфункція ендотелію та утворення тромбів. У неявному запальному процесі відіграють роль нейтрофіли та лімфоцити, тоді як порушення функціонування тромбоцитів призводить до утворення тромбів.

Це дослідження також підтверджує що показники SII слугуватимуть важливою основою для діагностики ХРАС. А оцінки SII, включаючи три прості та ефективні гематологічні показники, можуть бути простим і ефективним діагностичним критерієм для лікарів-стоматологів та сімейних лікарів.

Був проведений аналіз ефективності попереднього лікування, призначеного хворим з ХРАС, за такими даними: вкопювання з історій хвороби стоматологічних хворих стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця, консультативні направлення і дані анамнезу захворювання пацієнтів, направлених на лікувально-консультативний прийом на кафедру терапевтичної стоматології. Аналіз лікувально-профілактичної допомоги, що надавався пацієнтам з ХРАС, в 86,45% випадків свідчив про її низьку ефективність у зв'язку з відсутністю системного і комплексного підходу до лікування; використанням застарілих схем призначення лікарських засобів, проведенням нерегламентуємих за тривалістю і етапністю лікувальних курсів, необґрунтовано нечастим (близько 8,38%) використанням фізіотерапевтичних методів в комплексному лікуванні, а також відсутністю даних про лікування супутніх системних захворювань.

З урахуванням патогенезу ХРАС та виявлені в ході роботи клінічні, лабораторні та імунологічні особливості його перебігу дозволили нам інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів терапевтичних схем комплексного впливу з використанням препаратів вітчизняного виробництва та максимальною доступністю для пацієнтів та фізіотерапевтичних методів лікування. Серед лікарських засобів нами було обрано низку препаратів для комплексного, диференційованого лікування хворих з ХРАС, а саме – Омега-3 Епадол Нео, Мальтофер-фол, Неуробекс-тева та Трилумін.

*Омега-3 Епадол Нео* -- Омега-3-поліненасичені жирні кислоти - ейкозапентаєнова кислота і докозагексаєнова кислота -- належать до незамінних жирних кислот. Лікарський засіб активно впливає на ліпіди плазми крові, знижуючи рівень тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та дуже низької



щільності. Препарат впливає на гемостаз і зменшує ризик тромбоутворення за рахунок впливу на агрегаційну здатність тромбоцитів.

*Мальтофер-фол* -- антианемічний засіб, комплексний препарат, що містить залізо і фолієву кислоту.

*Неуробекс-тева* включає в себе тіаміну нітрат (вітамін В1), піридоксину гідрохлорид (вітамін В6), ціанокобаламін (вітамін В12).

*Трилумін* являє собою біологічно активні сполуки, отримані із *Bacillus subtilis*, це амінокислоти, олігопептиди, нуклеотиди, вітаміни, які забезпечують активацію імунологічних та фізіологічних змін в організмі людини, завдяки чому Трилумін виявляє імуномодулюючу, протівірусну, антибактеріальну, протизапальну дію, знижує інтоксикаційне навантаження. Трилумін підвищує резистентність організму до вірусних та бактеріальних інфекцій, сприяє швидкій локалізації вогнища інфекції, скорочує тривалість захворювання, попереджує розвиток ускладнень, знижує ризик виникнення рецидивів та подовжує періоди ремісії. Активні компоненти Трилуміну стимулюють синтез ендogenous інтерферону, сприяють нормалізації лейкопоезу, підвищують проліферативну активність лімфоцитів: стимулюють поділ та активацію макрофагів і Т-лімфоцитів, регулюють функціональну активність CD4-рецептора, нормалізують імунорегуляторний індекс CD4/CD8, а також субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20); підвищують цитотоксичну активність натуральних кілерних клітин; містять ферменти, здатні розчиняти чужорідні та денатуровані білки; посилюють фагоцитарну активність нейтрофілів і моноцитів, підвищуючи природні захисні сили організму проти вірусів та бактерій.

З метою вивчення ефективності розробленої нами схеми комплексного лікування ХРАС всі пацієнти були поділені на три групи:

I група – 30 пацієнтів з ХРАС, які лікувались згідно лікувальної схеми №1.

II група -- 30 пацієнтів з ХРАС, які лікувались згідно лікувальної схеми №2.

III група – 20 пацієнтів з ХРАС, які лікувались згідно загальноприйнятою методикою.

Всім пацієнтам з ХРАС було рекомендовано і проведено:

- професійну гігієну (видалення всіх зубних відкладень, очищення і полірування всіх поверхонь і коренів зубів) з обов'язковим навчанням і контролем гігієни протягом всього лікування, інтердентальну гігієну;

- санацію ротової порожнини (заміна старих і амальгамових пломб; видалення зубів, що не підлягають подальшому лікуванню і відновленню; зішліфування гострих країв зубів, а також раціональне протезування з використанням однорідних металів);

- усунення шкідливих звичок;

- функціональне виборче пришліфування;

- дієтотерапію (обмеження в прийомі гострої, гарячої, солоної, кислої їжі);

- консультацію лікарів інших спеціальностей, з подальшим лікуванням при необхідності.

Лікувальна схема №1 для першої групи:

3. Загальне лікування: Омега-3 Епадол Нео 1000 мг по 1 капсуле на добу 2 місяця, Мальтофер-фол по 1 жувальній таблетці 2 рази на добу, Неуробекстева по 2 таблетки 2 рази на добу та Трилумін по 1 капсулі двічі на добу.

4. Місцеве лікування:

- Антисептична обробка ротової порожнини з використанням «Тантум Верде».

Використання низькотемпературної плазми місцево на ділянку ураження: за допомогою радіочастотного генератора, підключеного до точкового реактора. Рівень інтенсивності потоку енергії на афту становить  $0,50 \text{ Вт/см}^2$ , тобто менше  $4 \text{ Вт/см}^2$ , що є максимальним значенням, яке не

викликає біологічних ризиків. Кожен пацієнт отримав дві процедури тривалістю три хвилини кожна з інтервалом 24 години.

Лікувальна схема №2 для другої групи:

3. Загальне лікування: Омега-3 Епадол Нео 1000 мг по 1 капсуле на добу 2 місяця, Мальтофер-фол по 1 жувальній таблетці 2 рази на добу, Неуробекс-тева по 2 таблетки 2 рази на добу та Трилумін по 1 капсулі двічі на добу.

4. Місцеве лікування:

- Антисептична обробка ротової порожнини з використанням «Тантум Верде».

- Використання лазерного лікування місцево на ділянку ураження: діодний лазер InGaAlP (AZOR-2K, 660 нм) випромінювався в імпульсному режимі, частота 80 Гц, вихідна потужність 25 мВт, щільність потужності 3 Дж/см<sup>2</sup>, розмір фокусної плями 9,04 мм протягом 4 хвилин. Лазерна ручка контактувала з поверхнею ураження.

Всім пацієнтам з ХРАС проводили оцінку ефективності терапії на підставі вивчення змін клінічної картини, тривалості ремісії і частоти рецидивів і даних лабораторних досліджень.

Клінічна ефективність проведеного лікування оцінювалася на момент закінчення курсу терапії. Динаміка клінічних проявів захворювання в процесі лікування аналізувалася в кожній групі хворих за термінами повного або часткового зникнення об'єктивних і суб'єктивних ознак хвороби. А саме, враховувалося: 1) швидкість зменшення та повного усунення больового синдрому; 2) площа ділянки ураження; 3) площа гіперемії; 4) лабораторні показники.

Для порівняльної оцінки результатів комплексного лікування у хворих в групах спостереження використовували такі клінічні критерії оцінки ефективності: 1) значне поліпшення – відсутність скарг, зникнення клінічних симптомів, збільшення тривалості ремісії до 1,5-2 років; 2) поліпшення – відсутність скарг, зникнення клінічних симптомів, тривалість ремісії – 1 рік;

3) стан без суттєвих змін – зменшення скарг, об'єктивне поліпшення клінічної картини (скорочення кількості і площі елементів ураження), скорочення термінів ремісії до декілька місяців; 4) погіршення – поява нових клінічних симптомів, збільшення кількості і площі елементів ураження, практично без ремісій. Стан поліпшення і (або) значне поліпшення оцінювали як позитивний терапевтичний ефект. Оцінювали тривалість ремісії, кількість рецидивів, зміни клінічної картини протягом 1,5 років. Рецидив визначався як ситуація, коли після поліпшення наступало погіршення стану у вигляді появи свіжих елементів ураження на слизових оболонках.

На додаток до професійної оцінки сумарної ефективності лікування ХРАС в кінці дослідження всім пацієнтам пропонувалося самостійно оцінити успішність терапії за наступними критеріями: погіршення, відсутність ефекту, слабке поліпшення, поліпшення і значне поліпшення.

Вплив запропонованого лікування на інтенсивність болю оцінювався за допомогою VAS, а результати порівнювали для оцінки ефективності досліджуваних методів лікування в момент первинного звернення пацієнта за стоматологічною допомогою, на 3 і 5 добу спостереження. Отже, 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  $7.01 \pm 2,34$ , в другій --  $2,24 \pm 2,81$ , а в третій –  $1,65 \pm 1,77$  ( $p = 0.000$ ). Ці результати значно відрізнялися між групами 1 і 2 ( $p = 0.000$ ), а також групами 1 і 3 ( $p = 0.000$ ). Різниця у зменшенні контактного болю після лікування; однак, не була значною між групами 2 та 3 ( $p > 0,05$ ). Повна регенерація афт в першій групі спостерігалась на 5-у добу, тоді як в другій – на 8-у добу, а в третій – на 10-у добу. Розсмоктування запального інфільтрату відбувалося в першій групі досліджуваних пацієнтів на 2 дні швидше, ніж за умови використання лазерного лікування і на 4 дні швидше, ніж у пацієнтів третьої групи. Це можна пояснити більш вираженою протизапальною дією і відновленням мікроциркуляції у вогнищі запалення за умови використання низькотемпературної плазми. Репаративний процес візуально швидшими

темпами протікав у першій групі на тлі лікування низькотемпературною плазмою –  $4,21 \pm 0,22$  доба ( $p < 0,05$ ). В другій групі –  $7,34 \pm 0,64$  доба ( $p < 0,05$ ), а в третій –  $12,11 \pm 0,62$  доба ( $p < 0,05$ ). Ефективність лікування ХРАС низькотемпературною плазмою таких її властивостей, як протимікробна дія, репаративна дія. 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).

Показник NLR після лікування знизився у 1,75 рази, а індекс SII – у 1,76 рази, відмінності статистично достовірні. Також спостерігається позитивна динаміка зниження показника PLR після проведеного лікування у 2,3 рази. Аналіз показників концентрації гемоглобіну, заліза, вітаміну B<sub>12</sub> та фолієвої кислоти в крові виявив виражену тенденцію до нормалізації у пацієнтів з ХРАС.

Середня тривалість ремісії в першій групі пацієнтів складала  $13,75 \pm 0,15$  місяців, в другій –  $10,15 \pm 0,55$  місяців, в третій групі –  $4,65 \pm 0,85$  місяців ( $p < 0,001$ ).

Після лікування пацієнтів попросили самим оцінити успішність терапії, і були отримані такі результати: 28 (93,33%) пацієнтів першої групи і 12 (40,0%) пацієнтів другої відзначили значні поліпшення після застосування лікувальних схем №1 та №2. 2 (6,67%) пацієнтів першої групи, 15 (50,0%) пацієнтів другої групи і тільки один (5,0%) пацієнт третьої відмітили поліпшення. При цьому чотири (20,0%) пацієнти третьої групи відзначили відсутність ефекту від проведеного лікування.

Отримані результати свідчать, що лікувальна схема №1, а саме поєднання запропонованого загального лікування та місцевого застосування низькотемпературної плазми має високу ефективність при лікуванні ХРАС, що дозволяє вважати перспективним подальше впровадження даного лікувально-профілактичного комплексу в стоматологічну практику.

## ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне узагальнення і обґрунтовано практичне вирішення актуальної наукової проблеми – підвищення ефективності лікування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота (хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту) шляхом визначення закономірностей впливу медико-соціальних і загальноклінічних факторів на їх формування, наукового обґрунтування на основі визначення біохімічних та імунологічних показників, розробки і впровадження комплексів лікувальних заходів у хворих з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом.

1. Встановлено, що поширеність ерозивно-виразкових захворювань СОПР становить: ХРАС – 44,37%, ерозивно-виразкова форма лейкоплакії – у 7,36%, ерозивно-виразкова форма червоного плескатою лишая – 9,31%, Herpes Simplex – 23,16%, Herpes Zoster – 4,76%, хронічні виразки СОПР – 7,14%, післярентгенівський хейліт і стоматит – 3,90%. Встановлено, що в структурі ерозивно-виразкових захворювань СОПР найпоширенішим був ХРАС – 49,35%.

2. Встановлено, що пацієнти з хронічними захворюваннями СОПР, у яких були високі показники болю, приймали недостатню участь у суспільній діяльності, а також відчували недостатнє емоційне вираження через біль у роті ( $r=0,361$  при  $P < 0,05$ ).

3. Поширеність, спектр і вираженість клінічних проявів ХРАС прямо корелює з наявністю патології ШКТ (у 91,8% випадків виявлено мікроорганізми роду стрептококів і стафілококів, у 51,4% випадків виділено *Lactobacillus spp*). Встановлено значний зв'язок дефіциту гемоглобіну, заліза, вітаміну B<sub>12</sub> і фолієвої кислоти у пацієнтів з ХРАС.

4. Доведено, що при активації ХРАС значну участь приймають судинні, тромботичні та запальні процеси. Виявлено позитивні, сильні, значущі кореляції між USS, SII та NLR ( $r = 0,81$  для SII,  $r = 0,75$  для NLR ( $P < 0,001$ ),

позитивні, помірні, значущі кореляції між USS, PLR, ШОЕ та СРБ ( $r = 0,55$  для PLR,  $r = 0,38$  для ШОЕ,  $r = 0,38$  для СРБ ( $P < 0,001$ ), позитивні, слабкі, значущі кореляційні зв'язки між USS та феритином ( $r=0,12$  та  $P=0,05$ ).

5. Розроблено патогенетично обґрунтований комплекс лікувальних заходів, спрямований на зменшення інтенсивності клінічних та біохімічних, імунологічних проявів ХРАС. Він передбачав систему профілактичних заходів: раціональної гігієни порожнини рота та додаткове застосування лікувального комплексу препаратів Омега-3 Епадол Нео, Мальтофер-фол, Неуробекс-тева та Трилумін та використання місцево низькотемпературної плазми.

6. Розроблений лікувальний комплекс для лікування ХРАС дозволив досягти позитивного терапевтичного ефекту (повна регенерація афт  $4,84 \pm 0,55$  добу, середня тривалість ремісії складала  $13,75 \pm 0,15$  місяців). Вони забезпечують більш швидку позитивну динаміку захворювань, стійку клінічну ремісію, нормалізацію клініко-лабораторних показників захворювання порівняно з традиційними методами терапії.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. До схеми комплексного лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту, рекомендовано призначати медикаментозній комплекс, Омега-3 Епадол Нео 1000 мг по 1 капсуле на добу 2 місяця, Мальтофер-фол по 1 жувальній таблетці 2 рази на добу, Неуробекс-тева по 2 таблетки 2 рази на добу та Трилумін по 1 капсулі двічі на добу. Місцево проводити лікування з використанням низькотемпературної плазми.

2. Лікаря-стоматологу – терапевту, пародонтологу: при аналізі даних хворих з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом слід призначати додаткові методи обстеження: загальний аналіз крові та на вміст гемоглобіну, заліза, вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти. Обов'язково спрямовувати пацієнта до гастроентеролога.

3. Лікаря загальної практики (сімейної медицини), лікаря-терапевту, гастроентерологу: з метою профілактики ускладнень стану соматичного здоров'я пацієнтів з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом рекомендувати обстеження у лікаря-стоматолога з метою своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.



**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Feng J, Zhou Z, Shen X, Wang Y, Shi L, Wang Y, et al. Prevalence and distribution of oral mucosal lesions: a cross-sectional study in Shanghai, China. *J Oral Pathol Med*. 2015 Aug;44(7):490-4. doi: 10.1111/jop.12264.
2. Robledo-Sierra J, Mattsson U, Svedensten T, Jontell M. The morbidity of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 Sep 1;18(5):e766-72. doi: 10.4317/medoral.19286.
3. Kansky AA, Didanovic V, Dovsak T, Brzak BL, Pelivan I, Terlevic D. Epidemiology of oral mucosal lesions in Slovenia. *Radiol Oncol*. 2018 Sep 11;52(3):263-6. doi: 10.2478/raon-2018-0031.
4. Do LG, Spencer AJ, Dost F, Farah CS. Oral mucosal lesions: findings from the Australian National Survey of Adult Oral Health. *Aust Dent J*. 2014 Mar;59(1):114-20. doi: 10.1111/adj.12143.
5. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med*. 2012 Sep;41(8):577-83. doi: 10.1111/j.1600-0714.2012.01134.x.
6. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2006 Jan;12(1):1-21. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01143.x.
7. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Apr;33(3):221-34. doi: 10.1006/ijom.2002.0446.
8. Vaillant L, Samimi M. Aphthous ulcers and oral ulcerations. *Presse Med*. 2016 Feb;45(2):215-26. doi: 10.1016/j.lpm.2016.01.005.
9. Paleri V, Staines K, Sloan P, Douglas A, Wilson J. Evaluation of oral ulceration in primary care. *BMJ*. 2010 Jun 2;340:c2639. doi: 10.1136/bmj.c2639.

10. Lehner T. Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behcet's syndrome: light, electron and fluorescence microscopy. *J Pathol.* 1969 Mar;97(3):481-94. doi: 10.1002/path.1710970307.
11. Brozović S, Vucićević-Boras V, Buković D. Serum IgA, IgG, IgM and salivary IgA in recurrent aphthous ulceration. *Coll Antropol.* 2001 Dec;25(2):633-7.
12. Boras VV, Lukac J, Brailo V, Picek P, Kordić D, Zilić IA. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2006 Apr;35(4):241-3. doi: 10.1111/j.1600-0714.2006.00404.x.
13. Brailo V, Vucićević-Boras V, Cekić-Arambasin A, Alajbeg IZ, Milenović A, Lukac J. The significance of salivary interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2006 Apr;42(4):370-3. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.09.001.
14. Zhu ZD, Ren XM, Zhou MM, Chen QM, Hua H, Li CL. Salivary cytokine profile in patients with oral lichen planus. *J Dent Sci.* 2022 Jan;17(1):100-5. doi: 10.1016/j.jds.2021.06.013.
15. Mohammad R, Halboub E, Mashlah A, Abou-Hamed H. Levels of salivary IgA in patients with minor recurrent aphthous stomatitis: a matched case-control study. *Clin Oral Investig.* 2013 Apr;17(3):975-80. doi: 10.1007/s00784-012-0785-2.
16. Gurańska N, Urbaniak B, Lewkowicz P, Tchórzewski H. Afty nawrotowe--etiologia ze szczególnym uwzględnieniem teorii immunologicznych [Recurrent aphthous ulcers: the etiology with special reference to immunological theories]. *Pol Merkur Lekarski.* 2000 Feb;8(44):113-7. Polish.
17. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, De Toledo IP, Melo G, De Luca Canto G, Santos-Silva AR, et al. Laser therapy for recurrent aphthous stomatitis: an overview. *Clin Oral Investig.* 2020 Jan;24(1):37-45. doi: 10.1007/s00784-019-03144-z. Epub 2019 Nov 12.

18. Suter VGA, Sjölund S, Bornstein MM. Effect of laser on pain relief and wound healing of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2017 May;32(4):953-63. doi: 10.1007/s10103-017-2184-z.
19. Rocca JP, Zhao M, Fornaini C, Tan L, Zhao Z, Merigo E. Effect of laser irradiation on aphthae pain management: A four different wavelengths comparison. *J Photochem Photobiol B.* 2018 Dec;189:1-4. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.09.016.
20. Altenburg A, El-Haj N, Micheli C, Puttkammer M, Abdel-Naser MB, Zouboulis CC. The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Oct 3;111(40):665-73. doi: 10.3238/arztebl.2014.0665.
21. Queiroz SIML, Silva MVAD, Medeiros AMC, Oliveira PT, Gurgel BCV, Silveira ÉJDD. Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. *An Bras Dermatol.* 2018 Jun;93(3):341-6. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186228.
22. Bankvall M, Sjöberg F, Gale G, Wold A, Jontell M, Östman S. The oral microbiota of patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Microbiol.* 2014 Oct 29;6:25739. doi: 10.3402/jom.v6.25739.
23. Tezel A, Kara C, Balkaya V, Orbak R. An evaluation of different treatments for recurrent aphthous stomatitis and patient perceptions: Nd:YAG laser versus medication. *Photomed Laser Surg.* 2009 Feb;27(1):101-6. doi: 10.1089/pho.2008.2274.
24. Pavlić V, Vujić-Aleksić V, Aoki A, Nežić L. Treatment of recurrent aphthous stomatitis by laser therapy: A systematic review of the literature. *Vojnosanit Pregl.* 2015 Aug;72(8):722-8. doi: 10.2298/vsp140410028p.
25. Kürklü-Gürleyen E, Öğüt-Erişen M, Çakır O, Uysal Ö, Ak G. Quality of life in patients with recurrent aphthous stomatitis treated with a mucoadhesive patch containing citrus essential oil. *Patient Prefer Adherence.* 2016 May 27;10:967-73. doi: 10.2147/PPA.S106530.

26. Belenguer-Guallar I, Jiménez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent*. 2014 Apr 1;6(2):e168-74. doi: 10.4317/jced.51401.
27. Akerzoul N, Chbicheb S. Low laser therapy as an effective treatment of recurrent aphtous ulcers: a clinical case reporting two locations. *Pan Afr Med J*. 2018 Jul 10;30:205. doi: 10.11604/pamj.2018.30.205.15779.
28. Vale FA, Moreira MS, De Almeida FC, Ramalho KM. Low-level laser therapy in the treatment of recurrent aphthous ulcers: a systematic review. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:150412. doi: 10.1155/2015/150412.
29. Aggarwal H, Singh MP, Nahar P, Mathur H, Gv S. Efficacy of low-level laser therapy in treatment of recurrent aphthous ulcers - a sham controlled, split mouth follow up study. *J Clin Diagn Res*. 2014 Feb;8(2):218-21. doi: 10.7860/JCDR/2014/7639.4064.
30. Nasry SA, El Shenawy HM, Mostafa D, Ammar NM. Different modalities for treatment of recurrent aphthous stomatitis. A Randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent*. 2016 Dec 1;8(5):e517-22. doi: 10.4317/jced.52877.
31. Bell J. Amlexanox for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Clin Drug Investig*. 2005;25(9):555-66. doi: 10.2165/00044011-200525090-00001.
32. Bhat S, Sujatha D. A clinical evaluation of 5% amlexanox oral paste in the treatment of minor recurrent aphthous ulcers and comparison with the placebo paste: a randomized, vehicle controlled, parallel, single center clinical trial. *Indian J Dent Res*. 2013 Sep-Oct;24(5):593-8. doi: 10.4103/0970-9290.123382.
33. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol*. 2000 Nov-Dec;21(6):389-93. doi: 10.1053/ajot.2000.18872.
34. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp*. 2014 Jun;62(3):205-15. doi: 10.1007/s00005-013-0261-y.
35. McCullough MJ, Abdel-Hafeth S, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant

feeding practices? *J Oral Pathol Med.* 2007 Nov;36(10):615-20. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00589.x.

36. Ślebioda Z, Dorocka-Bobkowska B. Systemic and environmental risk factors for recurrent aphthous stomatitis in a Polish cohort of patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019 Apr;36(2):196-201. doi: 10.5114/ada.2018.74638.

37. Poulter LW, Lehner T. Immunohistology of oral lesions from patients with recurrent oral ulcers and Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1989 Nov;78(2):189-95.

38. Ship II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res.* 1965 Sep-Oct;44(5):837-44. doi: 10.1177/00220345650440051501.

39. Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977 Jun;43(6):886-91. doi: 10.1016/0030-4220(77)90081-0.

40. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr;46(3):198-206. doi: 10.1016/j.bjoms.2007.07.201.

41. Yilmaz S, Cimen KA. Familial Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2010 Jun;30(8):1107-9. doi: 10.1007/s00296-009-1036-y.

42. Guimarães AL, Correia-Silva Jde F, Sá AR, Victória JM, Diniz MG, Costa Fde O, et al. Investigation of functional gene polymorphisms IL-1beta, IL-6, IL-10 and TNF-alpha in individuals with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Oral Biol.* 2007 Mar;52(3):268-72. doi: 10.1016/j.archoralbio.2006.08.008.

43. Pekiner FN, Aytugar E, Demirel GY, Borahan MO. Interleukin-2, interleukin-6 and T regulatory cells in peripheral blood of patients with Behçet's disease and recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.* 2012 Jan;41(1):73-9. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01061.x.

44. Gomes CC, Gomez RS, Zina LG, Amaral FR. Recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 Mar 1;21(2):e187-91. doi: 10.4317/medoral.20872.

45. Donatsky O. Comparison of cellular and humoral immunity against streptococcal and adult human oral mucosa antigens in relation to exacerbation or recurrent aphthous stomatitis. *Acta Pathol Microbiol Scand C*. 1976 Aug;84(4):270-82. doi: 10.1111/j.1699-0463.1976.tb00030.x.
46. Taş DA, Yakar T, Sakalli H, Serin E. Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2013 Jan;42(1):89-94. doi: 10.1111/j.1600-0714.2012.01197.x.
47. Khan NF, Saeed M, Chaudhary S, Khan NF. Haematological parameters and recurrent aphthous stomatitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013 Feb;23(2):124-7.
48. Bao ZX, Shi J, Yang XW, Liu LX. Hematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis: variations by gender and age. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 Mar 1;23(2):e161-7. doi: 10.4317/medoral.21885.
49. Bao ZX, Yang XW, Shi J, Wang YF. The profile of hematinic deficiencies in patients with oral lichen planus: a case-control study. *BMC Oral Health*. 2020 Sep 10;20(1):252. doi: 10.1186/s12903-020-01229-w.
50. Liu HL, Chiu SC. The effectiveness of vitamin B12 for relieving pain in aphthous ulcers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Manag Nurs*. 2015 Jun;16(3):182-7. doi: 10.1016/j.pmn.2014.06.008.
51. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med*. 2009 Jan-Feb;22(1):9-16. doi: 10.3122/jabfm.2009.01.080113.
52. Al-Maweri SA, Halboub E, Al-Sharani HM, Shamala A, Al-Kamel A, Al-Wesabi M, et al. Association between serum zinc levels and recurrent aphthous stomatitis: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Clin Oral Investig*. 2021 Feb;25(2):407-15. doi: 10.1007/s00784-020-03704-8.
53. Halboub E, Al-Maweri SA, Parveen S, Al-Wesabi M, Al-Sharani HM, Al-Sharani A, et al. Zinc supplementation for prevention and management of

recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *J Trace Elem Med Biol.* 2021 Dec;68:126811. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126811.

54. Ozler GS. Zinc deficiency in patients with recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *J Laryngol Otol.* 2014 Jun;128(6):531-3. doi: 10.1017/S0022215114001078.

55. Tarakji B, Baroudi K, Kharma Y. The effect of dietary habits on the development of the recurrent aphthous stomatitis. *Niger Med J.* 2012 Jan;53(1):9-11. doi: 10.4103/0300-1652.99822.

56. Wardhana, Datau EA. Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy. *Acta Med Indones.* 2010 Oct;42(4):236-40.

57. Wozniak-Stolarska B, Sajewicz Z, Blachut K. Serum concentration of interleukin-10 in inflammatory bowel disease. *Advances in clinical and experimental medicine.* 2003;12(6):717-22.

58. Berberi A, Aoun G. Oral lesions associated with human immunodeficiency virus in 75 adult patients: a clinical study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2017 Dec;43(6):388-94. doi: 10.5125/jkaoms.2017.43.6.388.

59. Lavaee F, Ranjbar Z, Jalalian M, Amiri MA. Comparison of the sex hormones' serum level in women with recurrent aphthous stomatitis and healthy population: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2021 Oct 27;21(1):551. doi: 10.1186/s12903-021-01812-9.

60. Subramanyam RV. Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking--a possible hypothesis. *Med Hypotheses.* 2011 Aug;77(2):185-7. doi: 10.1016/j.mehy.2011.04.006.

61. Polańska B, Niemczuk M, Augustyniak D, Jankowski A. Clinical immunology Plasma neutrophil elastase in children with recurrent aphthous stomatitis. *Central European Journal of Immunology.* 2006;31(1):1-2.

62. Kunikullaya U. K, Kumar M. A, Ananthakrishnan V, Jaisri G. Stress as a cause of recurrent aphthous stomatitis and its correlation with salivary stress

markers. *Chin J Physiol.* 2017 Aug 31;60(4):226-30. doi: 10.4077/CJP.2017.BAF462.

63. Gallo Cde B, Mimura MA, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(7):645-8. doi: 10.1590/S1807-59322009000700007.

64. Ruan HH, Li GY, Duan N, Jiang HL, Fu YF, Song YF, et al. Frequencies of abnormal humoral and cellular immune component levels in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulceration. *J Dent Sci.* 2018 Jun;13(2):124-30. doi: 10.1016/j.jds.2017.09.003.

65. Borra RC, Andrade PM, Silva ID, Morgun A, Weckx LL, Smirnova AS, et al. The Th1/Th2 immune-type response of the recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray. *J Oral Pathol Med.* 2004 Mar;33(3):140-6. doi: 10.1111/j.0904-2512.2004.00089.x.

66. Hietanen J, Häyrynen-Immonen R, Al-Samadi A, Trokovic N, Koskenpato K, Kontinen YT. Recurrent aphthous ulcers--a Toll-like receptor-mediated disease? *J Oral Pathol Med.* 2012 Feb;41(2):158-64. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01064.x.

67. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnatowska A, Banasik M, Glowacka E, Cedzyński M, et al. Innate immune system is implicated in recurrent aphthous ulcer pathogenesis. *J Oral Pathol Med.* 2003 Sep;32(8):475-81. doi: 10.1034/j.1600-0714.2003.00181.x.

68. Lewkowicz N, Kur B, Kurnatowska A, Tchorzewski H, Lewkowicz P. Expression of Th1/Th2/Th3/Th17-related genes in recurrent aphthous ulcers. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2011 Oct;59(5):399-406. doi: 10.1007/s00005-011-0134-1.

69. Soto Araya M, Rojas Alcaayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral.* 2004 Jan-Feb;9(1):1-7.



70. Miyamoto NT Jr, Borra RC, Abreu M, Weckx LL, Franco M. Immune-expression of HSP27 and IL-10 in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2008 Sep;37(8):462-7. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00665.x.
71. Nicol MJ, Brubaker TR, Honish BJ 2nd, Simmons AN, Kazemi A, Geissel MA, et al. Antibacterial effects of low-temperature plasma generated by atmospheric-pressure plasma jet are mediated by reactive oxygen species. *Sci Rep.* 2020 Feb 20;10(1):3066. doi: 10.1038/s41598-020-59652-6.
72. Semmler ML, Bekeschus S, Schäfer M, Bernhardt T, Fischer T, Witzke K, et al. Molecular mechanisms of the efficacy of cold atmospheric pressure plasma (CAP) in cancer treatment. *Cancers (Basel).* 2020 Jan 22;12(2):269. doi: 10.3390/cancers12020269.
73. Choi JH, Song YS, Lee HJ, Hong JW, Kim GC. Inhibition of inflammatory reactions in 2,4-Dinitrochlorobenzene induced Nc/Nga atopic dermatitis mice by non-thermal plasma. *Sci Rep.* 2016 Jun 8;6:27376. doi: 10.1038/srep27376.
74. Wen X, Xin Y, Hamblin MR, Jiang X. Applications of cold atmospheric plasma for transdermal drug delivery: a review. *Drug Deliv Transl Res.* 2021 Jun;11(3):741-7. doi: 10.1007/s13346-020-00808-2.
75. Lee ST, Jang YS, Kim UK, Kim HJ, Ryu MH, Kim GC, et al. Non-thermal plasma application enhances the recovery of transected sciatic nerves in rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021 Jun;246(11):1287-96. doi: 10.1177/1535370221996655.
76. Gherardi M, Tonini R, Colombo V. Plasma in dentistry: brief history and current status. *Trends Biotechnol.* 2018 Jun;36(6):583-5. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.06.009.
77. Pan J, Sun K, Liang Y, Sun P, Yang X, Wang J et al. Cold plasma therapy of a tooth root canal infected with enterococcus faecalis biofilms in vitro. *J Endod.* 2013 Jan;39(1):105-10. doi: 10.1016/j.joen.2012.08.017.

78. Nam SH, Lee HJ, Hong JW, Kim GC. Efficacy of nonthermal atmospheric pressure plasma for tooth bleaching. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:581731. doi: 10.1155/2015/581731.

79. Kim YM, Lee HY, Lee HJ, Kim JB, Kim S, Joo JY, et al. Retention improvement in fluoride application with cold atmospheric plasma. *J Dent Res*. 2018 Feb;97(2):179-83. doi: 10.1177/0022034517733958.

80. Stancampiano A, Forgione D, Simoncelli E, Laurita R, Tonini R, Gherardi M, et al. The effect of cold atmospheric plasma (CAP) treatment at the adhesive-root dentin interface. *J Adhes Dent*. 2019;21(3):229-37. doi: 10.3290/j.jad.a42521.

81. Shi Q, Song K, Zhou X, Xiong Z, Du T, Lu X, et al. Effects of non-equilibrium plasma in the treatment of ligature-induced peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2015 May;42(5):478-87. doi: 10.1111/jcpe.12403.

82. Park SR, Lee HW, Hong JW, Lee HJ, Kim JY, Choi BB, et al. Enhancement of the killing effect of low-temperature plasma on *Streptococcus mutans* by combined treatment with gold nanoparticles. *J Nanobiotechnology*. 2014 Aug 8;12:29. doi: 10.1186/s12951-014-0029-5.

83. Chang YT, Chen G. Oral bacterial inactivation using a novel low-temperature atmospheric-pressure plasma device. *J Dent Sci*. 2016 Mar;11(1):65-71. doi: 10.1016/j.jds.2014.03.007.

84. Lee JY, Kim KH, Park SY, Yoon SY, Kim GH, Lee YM, et al. The bactericidal effect of an atmospheric-pressure plasma jet on *Porphyromonas gingivalis* biofilms on sandblasted and acid-etched titanium discs. *J Periodontal Implant Sci*. 2019 Oct 4;49(5):319-29. doi: 10.5051/jpis.2019.49.5.319.

85. Rahimi-Verki N, Shapoorzadeh A, Razzaghi-Abyaneh M, Atyabi SM, Shams-Ghahfarokhi M, Jahanshiri Z, et al. Cold atmospheric plasma inhibits the growth of *Candida albicans* by affecting ergosterol biosynthesis and suppresses the fungal virulence factors in vitro. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016 Mar;13:66-72. doi: 10.1016/j.pdpdt.2015.12.007.

86. Park NS, Yun SE, Lee HY, Lee HJ, Choi JH, Kim GC. No-ozone cold plasma can kill oral pathogenic microbes in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-dependent and independent manner. *Sci Rep.* 2022 May 9;12(1):7597. doi: 10.1038/s41598-022-11665-z.
87. Guo J, Huang K, Wang J. Bactericidal effect of various non-thermal plasma agents and the influence of experimental conditions in microbial inactivation: A review. *Food Control.* 2015;50:482-90.
88. Von Woedtke T, Reuter S, Masur K, Weltmann KD. Plasmas for medicine. *Physics Reports.* 2013;530(4):291-320.
89. Crookes W. ART. XXXV.- On radiant matter; A Lecture delivered to the British Association for the Advancement of Science, at Sheffield, Friday, August 22, 1879. *Am J Sci Arts.* 1879;18(106):241.
90. Langmuir I. Oscillations in Ionized Gases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1928 Aug;14(8):627-37. doi: 10.1073/pnas.14.8.627.
91. Cha S, Park YS. Plasma in dentistry. *Clin Plasma Med.* 2014 Jul;2(1):4-10. doi: 10.1016/j.cpme.2014.04.002.
92. Ranjan R, Krishnamraju PV, Shankar T, Gowd S. Nonthermal plasma in dentistry: An update. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2017 May-Jun;7(3):71-5. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD\_29\_17.
93. Arora V, Nikhil V, Suri NK, Arora P. Cold atmospheric plasma (CAP) in dentistry. *Dentistry.* 2014;4(1):189.
94. Mohd Nasir N, Lee BK, Yap SS, Thong KL, Yap SL. Cold plasma inactivation of chronic wound bacteria. *Arch Biochem Biophys.* 2016 Sep 1;605:76-85. doi: 10.1016/j.abb.2016.03.033.
95. Sladek RE, Stoffels E, Walraven R, Tielbeek PJ, Koolhoven RA. Plasma treatment of dental cavities: a feasibility study. *IEEE Transactions on plasma science.* 2004;32(4):1540-3.
96. Yang B, Chen J, Yu Q, Li H, Lin M, Mustapha A, et al. Oral bacterial deactivation using a low-temperature atmospheric argon plasma brush. *J Dent.* 2011 Jan;39(1):48-56. doi: 10.1016/j.jdent.2010.10.002.

97. Altenburg A, Krahl D, Zouboulis CC. Non-infectious ulcerating oral mucous membrane diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 Mar;7(3):242-57. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06962.x.
98. Rogers RS Complex aphthosis. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:311-6. doi: 10.1007/0-306-48382-3\_61.
99. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol.* 2006 Jul-Aug;27(4):229-32. doi: 10.1016/j.amjoto.2005.09.022.
100. Farhad-Mollashahi L, Honarmand M, Nakhaee A, Kamalzadeh S, Amini S. Salivary levels of IgE and ECP in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Clin Exp Dent.* 2020 Jan 1;12(1):e9-12. doi: 10.4317/medoral.56254.
101. Gasmi Benahmed A, Noor S, Menzel A, Gasmi A. Oral aphthous: pathophysiology, clinical aspects and medical treatment. *Arch Razi Inst.* 2021 Nov 30;76(5):1155-63. doi: 10.22092/ari.2021.356055.1767.
102. Kazanowska-Dygdała M, Duś I, Radwan-Oczko M. The presence of *Helicobacter pylori* in oral cavities of patients with leukoplakia and oral lichen planus. *J Appl Oral Sci.* 2016 Jan-Feb;24(1):18-23. doi: 10.1590/1678-775720150203.
103. Peng X, Cheng L, You Y, Tang C, Ren B, Li Y, et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci.* 2022 Mar 2;14(1):14. doi: 10.1038/s41368-022-00163-7.
104. Saikaly SK, Saikaly TS, Saikaly LE. Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments. *J Dermatolog Treat.* 2018 Sep;29(6):542-52. doi: 10.1080/09546634.2017.1422079.
105. Ahluwalia A. Topical glucocorticoids and the skin--mechanisms of action: an update. *Mediators Inflamm.* 1998;7(3):183-93. doi: 10.1080/09629359891126.

106. Baccaglini L, Lalla RV, Bruce AJ, Sartori-Valinotti JC, Latortue MC, Carrozzo M, et al. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2011 Nov;17(8):755-70. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01840.x.

107. Vernillo AT, Ramamurthy NS, Golub LM, Rifkin BR. The nonantimicrobial properties of tetracycline for the treatment of periodontal disease. *Curr Opin Periodontol*. 1994:111-8.

108. Yuan H, Qiu J, Zhang T, Wu X, Zhou J, Park S. Quantitative changes of Veillonella, Streptococcus, and Neisseria in the oral cavity of patients with recurrent aphthous stomatitis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Oral Biol*. 2021 Sep;129:105198. doi: 10.1016/j.archoralbio.2021.105198.

109. Arikan OK, Birol A, Tuncez F, Erkek E, Koc C. A prospective randomized controlled trial to determine if cryotherapy can reduce the pain of patients with minor form of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Jan;101(1):e1-5. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.035.

110. Soylu Özler G. Silver nitrate cauterization: a treatment option for aphthous stomatitis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014 Jul;42(5):e281-3. doi: 10.1016/j.jcms.2013.10.006.

111. Manifar S, Obwaller A, Gharehgozloo A, Boorboor Shirazi Kordi H R, Akhondzadeh S. Curcumin gel in the treatment of minor aphthous ulcer: A randomized, placebo-controlled trial. *J Med Plants*. 2012;11(41):40-5.

112. Martin MD, Sherman J, Van der Ven P, Burgess J. A controlled trial of a dissolving oral patch concerning glycyrrhiza (licorice) herbal extract for the treatment of aphthous ulcers. *Gen Dent*. 2008 Mar-Apr;56(2):206-10.

113. El-Haddad SA, Asiri FY, Al-Qahtani HH, Al-Ghmlas AS. Efficacy of honey in comparison to topical corticosteroid for treatment of recurrent minor aphthous ulceration: a randomized, blind, controlled, parallel, double-center clinical trial. *Quintessence Int*. 2014 Sep;45(8):691-701. doi: 10.3290/j.qi.a32241.

114. Pandya M, Kalappanavar AN, Annigeri RG, Rao DS. Relative Efficacy of quercetin compared with benzydamine hydrochloride in minor aphthae: A prospective, parallel, double blind, active control, preliminary study. *Int J Dent*. 2017;2017:7034390. doi: 10.1155/2017/7034390.
115. Rahmani F, Moghadamnia AA, Kazemi S, Shirzad A, Motallebnejad M. Effect of 0.5% Chitosan mouthwash on recurrent aphthous stomatitis: a randomized double-blind crossover clinical trial. *Electron Physician*. 2018 Jun 25;10(6):6912-9. doi: 10.19082/6912.
116. Babae N, Zabihi E, Mohseni S, Moghadamnia AA. Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012 Jul;9(4):381-5.
117. Jiang XW, Zhang Y, Zhu YL, Zhang H, Lu K, Li FF, et al. Effects of berberine gelatin on recurrent aphthous stomatitis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in a Chinese cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Feb;115(2):212-7. doi: 10.1016/j.oooo.2012.09.009.
118. Cheng B, Zeng X, Liu S, Zou J, Wang Y. The efficacy of probiotics in management of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Dec 3;10(1):21181. doi: 10.1038/s41598-020-78281-7.
119. Al-Maweri SA, Halboub E, Ashraf S, Alqutaibi AY, Qaid NM, Yahya K, et al. Single application of topical doxycycline in management of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review and meta-analysis of the available evidence. *BMC Oral Health*. 2020 Aug 24;20(1):231. doi: 10.1186/s12903-020-01220-5.
120. Liu H, Tan L, Fu G, Chen L, Tan H. Efficacy of topical intervention for recurrent aphthous stomatitis: A network meta-analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jun 7;58(6):771. doi: 10.3390/medicina58060771.
121. Al-Omiri MK, Karasneh J, Alhijawi MM, Zwiri AM, Scully C, Lynch E. Recurrent aphthous stomatitis (RAS): a preliminary within-subject study of

quality of life, oral health impacts and personality profiles. *J Oral Pathol Med*. 2015 Apr;44(4):278-83. doi: 10.1111/jop.12232.

122. Manfredini M, Guida S, Giovani M, Lippolis N, Spinasi E, Farnetani F, et al. Recurrent aphthous stomatitis: treatment and management. *Dermatol Pract Concept*. 2021 Sep 1;11(4):e2021099. doi: 10.5826/dpc.1104a99.

123. Daugėlaitė G, Užkuraiytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jan 22;55(2):25. doi: 10.3390/medicina55020025.

124. Gondivkar DSM, Gadbail DAR, Sarode DSC, Gondivkar DRS, Patil S, Gaikwad DRN, et al. Treatment outcomes of laser therapy in oral submucous fibrosis-a systematic review. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2020 Jul-Sep;10(3):253-8. doi: 10.1016/j.jobcr.2020.05.004.

125. García-Pola MJ, González-Álvarez L, Garcia-Martin JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide. *Med Clin (Barc)*. 2017 Oct 23;149(8):351-62. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.024.

126. Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, et al. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 29;7(7):CD001829. doi: 10.1002/14651858.CD001829.pub4.

127. Matos AL, Silva PU, Paranhos LR, Santana IT, Matos FR. Efficacy of the laser at low intensity on primary burning oral syndrome: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021 Mar 1;26(2):e216-25. doi: 10.4317/medoral.24144.

128. 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.

129. Staines K, Greenwood M. Aphthous ulcers (recurrent). *BMJ Clin Evid*. 2015 Feb 26;2015:1303.

130. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad*

Dermatol Venereol. 2007 Sep;21(8):1019-26. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02393.x.

131. Eguia-del Valle A, Martinez-Conde-Llamosas R, López-Vicente J, Uribarri-Etxebarria A, Aguirre-Urizar JM. Salivary levels of Tumour Necrosis Factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Jan 1;16(1):e33-6.

132. Kalpana R, Thubashini M, Sundharam BS. Detection of salivary interleukin-2 in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014 Sep-Dec;18(3):361-4. doi: 10.4103/0973-029X.151313.

133. Qing Hong, Xiaoqing Dong, Meng Chen, Hongmin Sun, Liang Hong, Qingsong Yu. Plasma Treatment Effects on Oral *Candida albicans* Biofilms. *J Dental Oral Biology and Craniofacial Research*. 14, May 2021. DOI: 10.31487/j.DOBCR.2021.02.05.

134. Vucicevic Boras V, Savage NW. Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management. *Aust Dent J*. 2007 Mar;52(1):10-5; quiz 73. doi: 10.1111/j.1834-7819.2007.tb00459.x.

135. Al Kawas S, Rahim ZH, Ferguson DB. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease. *Arch Oral Biol*. 2012 Jan;57(1):1-9. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.06.013.

136. Zhang A, Sun H, Wang P, Wang X. Salivary proteomics in biomedical research. *Clin Chim Acta*. 2013 Jan 16;415:261-5. doi: 10.1016/j.cca.2012.11.001.

137. Hernández-Olivos R, Muñoz M, Núñez E, Camargo-Ayala PA, Garcia-Huidobro J, Pereira A, et al. Salivary proteome of aphthous stomatitis reveals the participation of vitamin metabolism, nutrients, and bacteria. *Sci Rep*. 2021 Aug 2;11(1):15646. doi: 10.1038/s41598-021-95228-8.

138. Nalbantoğlu B, Nalbantoğlu A. Vitamin D levels in children with recurrent aphthous stomatitis. *Ear Nose Throat J*. 2020 Aug;99(7):460-3. doi: 10.1177/0145561319882783.



139. Sun A, Chen HM, Cheng SJ, Wang YP, Chang JY, Wu YC, Chiang CP. Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2015 Apr;44(4):300-5. doi: 10.1111/jop.12241.

140. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis - Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc.* 2019 Sep;118(9):1279-89. doi: 10.1016/j.jfma.2018.10.023.

141. Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res.* 2008 Nov;52(11):1273-80. doi: 10.1002/mnfr.200700330.

142. Natah SS, Häyrinen-Immonen R, Hietanen J, Malmström M, Konttinen YT. Quantitative assessment of mast cells in recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Oral Pathol Med.* 1998 Mar;27(3):124-9. doi: 10.1111/j.1600-0714.1998.tb01927.x.

143. Retchless AC, Kretz CB, Rodriguez-Rivera LD, Chen A, Soeters HM, Whaley MJ, et al. Oropharyngeal microbiome of a college population following a meningococcal disease outbreak. *Sci Rep.* 2020 Jan 20;10(1):632. doi: 10.1038/s41598-020-57450-8.

144. MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. current epidemiology and trends in meningococcal disease-united states, 1996-2015. *Clin Infect Dis.* 2018 Apr 3;66(8):1276-81. doi: 10.1093/cid/cix993.

145. Stehlikova Z, Tlaskal V, Galanova N, Roubalova R, Kreisinger J, Dvorak J, et al. Oral microbiota composition and antimicrobial antibody response in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Microorganisms.* 2019 Dec 1;7(12):636. doi: 10.3390/microorganisms7120636.

146. Kim YJ, Choi YS, Baek KJ, Yoon SH, Park HK, Choi Y. Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Microbiol.* 2016 Apr 1;16 Suppl 1:57. doi: 10.1186/s12866-016-0673-z.

147. Boldo A. Major recurrent aphthous ulceration: case report and review of the literature. *Conn Med*. 2008 May;72(5):271-3.
148. Chiang YT, Hwang MJ, Lee YP, Chiang CP. Differential diagnosis between herpetic gingivostomatitis and herpetiform aphthous ulcerations. *J Dent Sci*. 2020 Sep;15(3):386-7. doi: 10.1016/j.jds.2020.06.001.
149. Scully C, Felix DH. Oral medicine--update for the dental practitioner. Aphthous and other common ulcers. *Br Dent J*. 2005 Sep 10;199(5):259-64. doi: 10.1038/sj.bdj.4812649.
150. Feleshtynska OY, Dyadyk OO. Substantiation of diagnosis and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in Crohn's disease. *Wiad Lek*. 2020;73(3):512-6.
151. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol*. 1996 Aug;23(8):778-81. doi: 10.1111/j.1600-051x.1996.tb00609.x.
152. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, Fahey JL, Jackson JB, et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997 May 22;336(21):1487-93. doi: 10.1056/NEJM199705223362103.
153. Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin S, Revuz J, Chosidow O. Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2010 May;89(3):176-82. doi: 10.1097/MD.0b013e3181dfca14.
154. Thornhill MH, Baccaglini L, Theaker E, Pemberton MN. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol*. 2007 Apr;143(4):463-70. doi: 10.1001/archderm.143.4.463.
155. De Perosanz-Lobo D, Latour I, Ortega-Quijano D, Fernández-Guarino M, Torrelo A. Severe recurrent aphthous stomatitis treated with adalimumab: A case

report in a teenage patient. *Pediatr Dermatol*. 2019 Nov;36(6):986-7. doi: 10.1111/pde.14003.

156. El Khouli AM, El-Gendy EA. Efficacy of omega-3 in treatment of recurrent aphthous stomatitis and improvement of quality of life: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Feb;117(2):191-6. doi: 10.1016/j.oooo.2013.09.003.

157. Nosratzahi T, Akar A. efficacy of omega-3 in treatment of recurrent aphthous stomatitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Chin J Dent Res*. 2016;19(3):159-64. doi: 10.3290/j.cjdr.a36681.

158. Hadian Z, Moghadamnia AA, Kazemi S, Shirzad A. Effect of omega-3 on recurrent aphthous stomatitis and improvement quality of life. *Int J Dent*. 2021 Feb 10;2021:6617575. doi: 10.1155/2021/6617575.

159. Beguerie JR, Sabas M. Recurrent aphthous stomatitis: An update on etiopathogenia and treatment. *Journal of the Dermatology Nurses' Association: January/February*. 2015;7(1):8-12. doi: 10.1097/JDN.0000000000000099.

160. Albanidou-Farmaki E, Markopoulos AK, Kalogerakou F, Antoniadis DZ. Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med*. 2007 Jun;212(2):101-5. doi: 10.1620/tjem.212.101.

161. Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, Delavarian Z, Momen-Beitollahi J, Khalilzadeh O, et al. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Invest Med*. 2010 Jun 1;33(3):E189-95. doi: 10.25011/cim.v33i3.13725.

162. Femiano F, Buonaiuto C, Gombos F, Lanza A, Cirillo N. Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomized placebo-controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Mar;109(3):402-7. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.10.024.

163. Sharquie KE, Najim RA, Al-Hayani RK, Al-Nuaimy AA, Maroof DM. The therapeutic and prophylactic role of oral zinc sulfate in management of recurrent aphthous stomatitis (ras) in comparison with dapsone. *Saudi Med J*. 2008 May;29(5):734-8.
164. Brocklehurst P, Tickle M, Glenny AM, Lewis MA, Pemberton MN, Taylor J, et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD005411. doi: 10.1002/14651858.CD005411.pub2.
165. Georgakopoulou EA, Andreadis D, Arvanitidis E, Loumou P. Biologic agents and oral diseases -- an update on clinical applications. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2013;21(1):24-34.
166. Ranganath SP, Pai A. Is optimal management of recurrent aphthous stomatitis possible? A reality check. *J Clin Diagn Res*. 2016 Oct;10(10):ZE08-13. doi: 10.7860/JCDR/2016/19519.8643.
167. Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, Schaller S, Rahat R, Naqvi AR. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? *Rev Med Virol*. 2021 Nov;31(6):e2226. doi: 10.1002/rmv.2226.
168. Paradowska-Stolarz AM. Oral manifestations of COVID-19: Brief review. *Dent Med Probl*. 2021 Jan-Mar;58(1):123-6. doi: 10.17219/dmp/131989.
169. Zakeri M, Parsian H, Bijani A, Shirzad A, Neamati N. Serum levels of vitamin D in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Dent Med Probl*. 2021 Jan-Mar;58(1):27-30. doi: 10.17219/dmp/126360.
170. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomed Rep*. 2019 Aug;11(2):47-50. doi: 10.3892/br.2019.1221.
171. Rivera C, Muñoz-Pastén M, Núñez-Muñoz E, Hernández-Olivos R. Recurrent aphthous stomatitis affects quality of life. A case-control study. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2022 Jul 26;14:217-23. doi: 10.2147/CCIDE.S369481.

172. Bettie NF, Ramachandiran H, Anand V, Sathiamurthy A, Sekaran P. Tools for evaluating oral health and quality of life. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015 Aug;7(Suppl 2):S414-9. doi: 10.4103/0975-7406.163473.

173. Qin L, Kao YW, Lin YL, Peng BY, Deng WP, Chen TM, et al. Recurrent aphthous stomatitis may be a precursor or risk factor for specific cancers: A case-control frequency-matched study. *Cancer Med.* 2018 Aug;7(8):4104-14. doi: 10.1002/cam4.1685.

174. Lo Muzio L, Della Valle A, Mignogna MD, Pannone G, Bucci P, Bucci E, et al. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med.* 2001 Nov;30(10):611-7. doi: 10.1034/j.1600-0714.2001.301006.x.

175. Jesija JS, Gopal S, Skiel HP. Recurrent aphthous stomatitis: An assessment of antioxidant levels in plasma and saliva. *J Clin Diagn Res.* 2017 Sep;11(9):ZC64-7. doi: 10.7860/JCDR/2017/29065.10624.

176. Ziaudeen S, Ravindran R. Assessment of oxidant-antioxidant status and stress factor in recurrent aphthous stomatitis patients: Case Control Study. *J Clin Diagn Res.* 2017 Mar;11(3):ZC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2017/22894.9348.

177. Rodríguez-Archilla A, Raissouni T. Clinical study of 200 patients with recurrent aphthous stomatitis. *Gac Med Mex.* 2018;154(2):165-71. Spanish. doi: 10.24875/GMM.18002503 .

178. Ajmal M, Ibrahim L, Mohammed N, Al-Qarni H. Prevalence and psychological stress in recurrent aphthous stomatitis among female dental students in Saudi Arabia. *Clujul Med.* 2018;91(2):216-21. doi: 10.15386/cjmed-840.

179. Wiriyakijja P, Porter S, Fedele S, Hodgson T, McMillan R, Shephard M, et al. Validation of the HADS and PSS-10 and a cross-sectional study of psychological status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2020 Mar;49(3):260-70. doi: 10.1111/jop.12991.

180. Chaudhuri K, Nair KK, Ashok L. Salivary levels of TNF- $\alpha$  in patients with recurrent aphthous stomatitis: A cross-sectional study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2018 Winter;12(1):45-8. doi: 10.15171/joddd.2018.007.
181. Rajan B, Ahmed J, Shenoy N, Denny C, Ongole R, Binnal A. Assessment of quality of life in patients with chronic oral mucosal diseases: a questionnaire-based study. *Perm J*. 2014 Winter;18(1):e123-7. doi: 10.7812/TPP/13-095.
182. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997 Aug;25(4):284-90. doi: 10.1111/j.1600-0528.1997.tb00941.x.
183. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)*. 1995 May 27;104(20):771-6.
184. Ni Riordain R, McCreary C. Validity and reliability of a newly developed quality of life questionnaire for patients with chronic oral mucosal diseases. *J Oral Pathol Med*. 2011 Sep;40(8):604-9. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01021.x.
185. Suharyani I, Fouad Abdelwahab Mohammed A, Muchtaridi M, Wathoni N, Abdassah M. Evolution of drug delivery systems for recurrent aphthous stomatitis. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Sep 27;15:4071-89. doi: 10.2147/DDDT.S328371.
186. Shavakhi M, Sahebkar A, Shirban F, Bagherniya M. The efficacy of herbal medicine in the treatment of recurrent aphthous stomatitis: A systematic review of randomized clinical trials. *Phytother Res*. 2022 Feb;36(2):672-85. doi: 10.1002/ptr.7332.
187. Al-Maweri SA, Halboub E, Al-Sufyani G, Alqutaibi AY, Shamala A, Alsalhani A. Is vitamin D deficiency a risk factor for recurrent aphthous stomatitis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019 Sep 6. doi: 10.1111/odi.13189.

188. Hertel M, Birinci S, Heiland M, Preissner R, Nahles S, Schmidt-Westhausen AM, et al. Analysis of the Risk of oral squamous cell carcinoma in patients with and without recurrent aphthous stomatitis: A retrospective evaluation of real-world data of about 150,000 patients. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 6;14(23):6011. doi: 10.3390/cancers14236011.

189. Al-Samadi A, Drozd A, Salem A, Hietanen J, Häyrynen-Immonen R, Konttinen YT. Epithelial cell apoptosis in recurrent aphthous ulcers. *J Dent Res*. 2015 Jul;94(7):928-35. doi: 10.1177/0022034515581012.

190. Cofré-Leiva C, Camargo-Ayala PA, Vergara-Pérez A, Hernández-Olivos R, Sanhueza S, Nova-Lamperti E, et al. Salivary proteins offer insights into keratinocyte death during aphthous stomatitis. A case-crossover study. *BMC Oral Health*. 2023 May 11;23(1):279. doi: 10.1186/s12903-023-02955-7.

191. Terzi S, Dursun E, Özgür A, Yiğit E, Özergin-Coşkun Z, Çelebi-Erdivanl Ö, et al. Status of neutrophils, lymphocytes and platelets in patients with recurrent aphthous stomatitis: A retrospective study. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2016 Nov;28(89):421-4.

192. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 26;23(7):3636. doi: 10.3390/ijms23073636.

## ДОДАТКИ

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

#### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Сінько А.О. Результати застосування протизапального і місцевоанестезуючого препарату для лікування мукозиту в онкологічних пацієнтів, які отримували комбіноване лікування/ Ю.Г. Коленко, О.В. Ліновицька, Т.О. Тимохіна, А.О. Сінько// Сучасна Стоматологія 1/2020:60-63 <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-1-60> (Автором зібрано матеріал, проаналізовані літературні джерела, виконано статистичний аналіз даних, висновки сформульовані висновки спільно із співавторами).

2. Сінько А.О. Вплив хронічних захворювань слизової оболонки порожнини рота на якість життя пацієнтів/Ю.Г. Коленко, А.О. Сінько// Сучасна Стоматологія 4/2023:4-9 DOI: 10.33295/1992-576X-2023-4-4 (Автором зібрано матеріал, проаналізовані літературні джерела, виконано статистичний аналіз даних, висновки сформульовані висновки спільно із співавторами).

3. Сінько А.О. Рецидивуючий афтозний стоматит: дослідження можливих етіопатогенетичних факторів./Коленко Ю.Г., Григ Н.І., Сінько А.О// Сучасна Стоматологія 6/2023:4-9 DOI: 10.33295/1992-576X-2023-6-4 (Автором зібрано матеріал, проаналізовані літературні джерела, виконано статистичний аналіз даних, висновки сформульовані висновки спільно із співавторами).

4. Сінько А.О. Клінічна ефективність місцевого застосування низькотемпературної плазми при лікуванні хронічного рецидивуючого стоматиту/Ю.Г. Коленко, А.О. Сінько// Сучасна Стоматологія 2/2024:4-9 DOI: (Автором зібрано матеріал, проаналізовані літературні джерела, виконано статистичний аналіз даних, висновки сформульовані висновки спільно із співавторами).



### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

1. *Синько А.О.* Сучасний погляд на стан мікробіому порожнини рота при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті/ А.О. Синько, Ю.Г. Коленко // V міжнародна науково-практична конференція «integration of education , science and business in modern environment: summer debates. 3-4.08.2023, Дніпро. - с.445.
2. *Синько А.О.* Ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки порожнини рота та імунологічний стан: сучасний погляд/А.О. Синько, Ю.Г. Коленко // V міжнародна науково-практична конференція «integration of education, science and business in modern environment: summer debates. 3-4.08. 2023, с. 444.
3. *Синько А.О.* Роль оксидативного стресу в патогенезі хронічного рецидивного афтозного стоматиту/ А.О. Синько, Ю.Г. Коленко // Матеріали науково-практичної конференції за міжнародної участі «Актуальні питання сучасної стоматології», присвяченої 100-річчю стоматологічного факультету Національного медичного університету імені ОО Богомольця, 18-19.03.2021 с. 275-276.
4. *Синько А.О.* Покращення якості життя пацієнтів з хронічним афтозним стоматитом/ А.О. Синько, Ю.Г. Коленко // 6-ий Національний український стоматологічний конгрес «Інноваційні технології в стоматології» 22–23.10.2021 № 3, 2021 с. 77.
5. *Синько А.О.* Клініко-патогенетичні особливості хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування стоматологічних захворювань» 24.11.2023р. стендова доповідь сертифікат №2023-1026-5507351-100288.
6. *Синько А.О.* «Роль хелікобактер пілорі в етіопатогенезі хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту» стендова доповідь на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Мультидисциплінарний

підхід в комплексній реабілітації пацієнтів з вродженими захворюваннями Щелепно -лицевої ділянки” 17.11.2023р.

7. *Синько А.О.* «Ефективність застосування Омега 3 при лікуванні хронічного афтозного стоматиту».Тези за матеріалами XV All-Ukrainian Scientific And Practical Conference Of Young Scientists With International Participation «Actual Issues Of Clinical Medicine» 19.11.2021с.281.

8. *Синько А.О.* Role of omega 3 in the treatment recurrent aphtous stomatitis/  
А.О. Синько, Ю.Г. Коленко//  
Annual Young Scientific Conference (AYMS) з нагоди 140 – річчя Студентського Наукового Товариства імені О.А. Киселя 25 –26.11. 2021No 3 (126) 2021.

№ КАРТИ МЕДИЧНОГО ХВОРОГО \_\_\_\_\_

Прізвище, ім'я. по батькові \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

Діагноз \_\_\_\_\_

Біль і функціональні обмеження						
		Зовсім не турбує	Трохи	Помірно	Значно	Дуже сильно
1.	Чи викликає у вас дискомфорт гостра та кисла їжа ?					
2.	На скільки ви змушені обмежувати вживання гострої та кислої їжі?					
3.	Чи викликає у вас дискомфорт тверда їжа?					
4.	На скільки ви змушені обмежувати вживання твердої їжі?					
5.	Чи викликає у вас дискомфорт їжа різної температури ?					
6.	На скільки ви змушені обмежувати вживання їжі різної температури ?					
7.	Чи буває у вас дискомфорт під час чищення зубів?					
8.	Чи змушені ви обмежувати щоденне чищення зубів?					
9.	За наявності ортопедичної конструкції, чи відчуваєте ви дискомфорт ?					
Ліки та лікування (включаючи полоскання рота, гелі, креми, мазі, ін'єкції, таблетки, інфузії)						
		Зовсім не турбує	Трохи	Помірно	Значно	Дуже сильно
1.	На вашу думку чи потрібно вам лікування щоб відновити свої повсякденні справи( розмову, вживання їжі)					
2.	Чи задоволені ви попереднім лікуванням вашого захворювання слизової оболонки порожнини рота?					
3.	Чи турбують вас побічні ефекти від призначеного лікування?					
4.	Наскільки ви стурбовані відсутністю затверджених МОЗом протоколів (схем) лікування ?					
5.	Чи обмежує Вас прийом ліків та лікування Вашого захворювання у повсякденному житті ?					
6.	Чи турбує Вас відсутність або недоступність ліків ?					

Соціум та емоційний стан						
		Зовсім не турбує	Трохи	Помірно	Значно	Дуже сильно
1.	Чи викликає у Вас пригнічений настрій, апатію ваше захворювання слизової оболонки порожнини рота?					
2.	Чи викликає у вас тривогу ваше захворювання слизової оболонки порожнини рота?					
3.	Чи викликає у вас стрес ваше захворювання слизової оболонки порожнини рота ?					
4.	Чи турбує Вас недостатня ефективність лікування, прогресування вашого захворювання слизової оболонки порожнини рота?					
5.	Чи хвилює Вас можливість переродження вашого захворювання слизової оболонки порожнини рота в майбутньому у рак?					
6.	Чи викликає у Вас страх перед майбутнім Ваше захворювання слизової оболонки порожнини рота?					
7.	Чи впливає ваше захворюванням слизової оболонки порожнини рота на вашу суспільну діяльність (зустрічі, прогулянки)					
Підтримка пацієнтів						
		Зовсім не турбує	Трохи	Помірно	Значно	Дуже сильно
1.	Чи задовільняє Вас якість наданої інформації щодо вашого захворювання слизової оболонки порожнини рота?					
2.	Чи (в достатньому обсязі) відчуваєте ви підтримку та розуміння зі сторони вашої родини в зв'язку з вашим захворюванням слизової оболонки порожнини рота?					
3.	Чи (в достатньому обсязі) відчуваєте ви підтримку та розуміння зі сторони друзів/колег по роботі в зв'язку з вашим захворюванням слизової оболонки порожнини рота?					
4.	Чи відчуваєте ви себе самотньо внаслідок вашого захворювання слизової оболонки порожнини рота?					