

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

*ხელნაწერის უფლებით*

ხ ა თ უ ნ ა ქ ო რ ი ძ ე

ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის რისკის  
ფაქტორების შეფასება და მკურნალობის ოპტიმიზაცია

14.00.21. – სტომატოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო  
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი  
2006

ნაშრომი შესრულებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიასა და თბილისის ომის ვეტერანთა რესპუბლიკურ ჰოსპიტალში.

- სამეცნიერო ხელმძღვანელები: – **გიორგი გურგენიძე**  
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი
- **მზია ბაქრაძე**  
მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი,  
დოცენტი

- ოფიციალური ოპონენტები: – **თამარ შიშნიაშვილი**  
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი (14.00.21).
- **ბორის კორსანტია**  
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი (14.00.36).

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის \_\_\_\_\_  
— საათზე თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის  
სადისერტაციო საბჭოს m 14.21.№2 სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას  
გამზ., 33).

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო  
უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზ., 29).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის \_\_\_\_\_

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,  
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი

მ. ივერიელი

Тбилисский государственный медицинский университет

На правах рукописи

**Х А Т У Н А   К О Р И Д З Е**

Оценка факторов риска хронического рецидивирующего афтозного  
стоматита и оптимизация лечения болезни

14.00.21. - Стоматология

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации представленный на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Тбилиси

2006 г.

Работа выполнена в Тбилисском государственном медицинском Академии и в  
Тбилисском Республиканском госпитале ветеранов войны.

Научные руководители: - **Гургенидзе Гиоргий Гурамович**

Доктор медицинских наук,  
профессор

- **Бакрадзе Мзия Спартаковна**

Кандидат Медицинских наук,  
доцент

Официальные оппоненты: - **Шишнияшвили Тамара**

Доктор медицинских наук,  
профессор (14.00.21).

- **Корсантия Борис**

Доктор медицинских наук,  
профессор (14.00.36).

Защита диссертации состоится 2006 года в - - - - - часов на заседании диссертационного  
совета m14.21. №2 Тбилисского государственного медицинского Университета (0177,  
Тбилиси, пр. Важа – Пшавела, 33).

Ознакомление с диссертацией возможно в библиотеке Тбилисского  
государственного медицинского университета (0160, Тбилиси, пр. Важа – Пшавела,  
29).

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2006 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Доктор медицинских наук,

Профессор

М. Ивериели

## ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

**თემის აქტუალობა.** ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტი წარმოადგენს პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ დაავადებას. მისი გავრცელების სიხშირე მსოფლიოში მერყეობს და შეადგენს 3-66%-ს (Rivera-Hidalgo F. 2004). დაავადება მიმდინარეობს ტალღისებურად და ხასიათდება ეროზიულ-წყლულოვანი პროცესების რეციდივებით, ძლიერი მტკივნეულობის გამო ღეჭვის აქტისა და მეტყველების მოშლით. მძიმე ფორმის დროს დაავადება მეტად აგრესიული ხდება და ხშირად ღებულობს პერმანენტულ ხასიათს. ამდენად, მისი მკურნალობა დღეისათვის სტომატოლოგიის აქტუალურ პრობლემად რჩება.

მიუხედავად არაერთი გამოკვლევისა, რომლებიც ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის შესწავლას მიეძღვნა, პრობლემა ჯერ კიდევ გადაუჭრელია, ვინაიდან დაავადების წარმოშობასა და მიმდინარეობას მრავალი ეგზოგენური და ენდოგენური ფაქტორი განაპირობებს. შესწავლილია ალერგიული ფაქტორის როლი (Campisi G.D., Liberto C. 2001), კუჭ-ნაწლავის პათოლოგიების მნიშვნელობა (Akintoye SO., Greenberg M.S. 2005), იმუნოლოგიური (Barzafshani MR., Hajeer AH. 2002), პირის ღრუს ჰიგიენური მდგომარეობა (Куцевляк В.Ф., Лахтин Ю. В. 2003), ტრავმული, გენეტიკური (Crispian Scully 2005), კონსტიტუციური ფაქტორები და მრავალი სხვა.

იმ ფაქტორებს შორის, რომლებიც განაპირობებენ სტომატიტისადმი მიდრეკილებას, გამოირჩევიან რკინის, B<sub>12</sub>-ისა და ფოლიუმის მჟავის დეფიციტი, დაავადება შეიძლება პროვოცირებული იყოს სტრესით ან ადგილობრივი ტრავმით. ხშირად ადგილი აქვს პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის სხვა დაავადებების თანდართვას.

ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის განვითარებაში გარკვეულ როლს თამაშობს პირის ღრუს მიკრობული კონტამინაცია, რის გამოც პირის ღრუს ჰიგიენური მდგომარეობა წარმოადგენს ამ პათოლოგიის ეტიოპათოგენეზის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან რგოლს.

ამდენად, მკურნალობის ეფექტური მეთოდის შერჩევისათვის აუცილებელია დაავადების გენეზის გარკვევა და პრედიქტორების განსაზღვრა.

დღეისათვის მოწოდებულია ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის პროფილაქტიკისა და მკურნალობის მრავალი მეთოდი და საშუალება. ადგილობრივად გამოიყენება ტკვილგამაყუჩებელი, ანტისეპტიკური, ანთებისსაწინააღმდეგო, კერატოპლასტიკური საშუალებები, ფერმენტები (Phodus NL., Bereuter J. 1998; Garnick JJ., Singh B., Winkley G. 1998). აღნიშნული თერაპიული საშუალებები არ არის საკმარისად ეფექტური, რაც ბუნებრივია განაპირობებს ახალი პრეპარატებისა და მათი რაციონალური კომბინაციების მუდმივი ძიების აუცილებლობას.

ხანგრძლივი დროის განმავლობაში პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის დაავადებები განიხილებოდა, როგორც ადგილობრივი პათოლოგიური პროცესი. პირის ღრუს ანატომიურ-ფიზიოლოგიური ურთიერთკავშირი ორგანიზმის სხვადასხვა სისტემასთან განაპირობებს ადგილობრივი დაავადებების გამოვლინებას ზოგად პათოლოგიაში და პირიქით, ორგანიზმის სენსიბილიზაცია ხელს უწყობს პირის ღრუში პათოლოგიური ცვლილებების წარმოქმნას. ლორწოვანი გარსი შეიძლება გამოვლინდეს ჰუმორული და უჯრედული კონფლიქტური სიტუაციების არენად – «შოკურ» ორგანოდ, ე.ი. ანტიგენ-ანტისხეულის რეაქციის ადგილად, რაც იწვევს მის პირველად დაზიანებას (Eisen D., Lynch DP., 2001; Scully C., Gorsky M., Lozada-Nur F. 2003).

ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის განვითარებაში გარკვეულ როლს მიაკუთვნებენ იმუნურ დარღვევებს. გამწვავების პერიოდში აღნიშნავენ უჯრედული იმუნიტეტისა და ნატურალური ქილერების მოქმედების დაქვეითებას (Sistig S. 2001), ჰუმორული რგოლიდნ IgM, IgG, IgE-ს მატებას (Campisi G., Di Liberto C. 2003), პროანთებითი ციტოკინის IL-6-ის საშუალო სეროლოგიური მაჩვენებლის მატებას, რაც დამოკიდებულია დაავადების სიმძიმეზე (Sun A., Chang YF. 2004).

რამდენადაც ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტი მიმდინარეობს ბაქტერიული ალერგენებით ორგანიზმის სენსიბილიზაციის ფონზე, არსებობს

საფუძველი, რომ კომპლექსურ თერაპიაში ჩართული იყოს ანთებისსაწინააღმდეგო და ანტიალერგიული პრეპარატები. უკანასკნელ ხანებში სხვადასხვა ტიპის იმუნოდეფიციტით მიმდინარე დაავადებების მკურნალობისას მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს ბიოფლავონოიდების გამოყენება (Rotelli AE., Jurez AO., Pelzer LE. 2003; Manach c. Morand C. et. al. 2003), რომლებსაც ახასიათებთ ანტიალერგიული, ანთებისსაწინააღმდეგო, ანტიმიკრობული, ანტივირუსული, სპაზმოლიტური, იმუნომოდულატორული მოქმედება. ფლავონოიდები ეფექტური ანტიოქსიდანტებია და შეუძლიათ ორგანიზმი დაიცვან ქრონიკული დაავადებისაგან.

ჩვენს მიერ შემუშავდა ბიოფლავონოიდი–ჰესპერიდინის 5%-იანი მალამო. ჰესპერიდინი წარმოადგენს მანდარინის ქერქისაგან მიღებულ ბუნებრივ ფლავონოიდს, რომლის გამოყენება ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის მკურნალობის ოპტიმიზაციის მიზნით საიმედო პერსპექტივას იძლევა.

### **კვლევის მიზანია**

ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის განვითარების რისკ-ფაქტორებს შორის კორელაციური კავშირის დადგენა და ბიოფლავონოიდების გამოყენებით დაავადების მკურნალობის მეთოდის ოპტიმიზაცია.

### **კვლევის ამოცანები:**

1. ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის რისკის ფაქტორების დადგენა და ფარდობითი შანსის გამოთვლა ყოველი ფაქტორისათვის;
2. ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის მაპროვოცირებელ ფაქტორთა შორის კორელაციური კავშირების შესწავლა;
3. იმუნოლოგიური მაჩვენებლების შესწავლა (უჯრედული, ჰუმორული იმუნიტეტი, ფაგოციტური აქტივობა, ნატურალური ქილერები, ინტერლეიკინ-6) ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის მკურნალობაში ჰესპერიდინის 5%-იანი მალამოსა და ზოგადი მოქმედების ჰესპერიდინის პრეპარატის ჩართვის შემდეგ;

4. ბიოფლავონოიდი – ჰესპერიდინის ადგილობრივი და ზოგადი მოქმედების ეფექტურობის შესწავლა ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის კომპლექსურ მკურნალობაში.

**ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე.** ჩატარებული გამოკვლევების საფუძველზე:

- განისაზღვრა კორელაციები ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის რისკ-ფაქტორებს შორის;
- ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის მკურნალობაში ბიოფლავონოიდების გამოყენებით შესწავლილ იქნა მისი კლინიკური მიმდინარეობის ცვლილება;
- შემუშავდა და დამზადდა ჰესპერიდინის 5%-იანი მალამო;
- დადგინდა იმუნოლოგიური სტატუსის ცვლილება ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის მკურნალობაში ადგილობრივი და ზოგადი მოქმედების ჰესპერიდინის გამოყენებით.

**ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება:**

- ჩვენს მიერ დადგენილი კორელაციური კავშირები ხელს შეუწყობს ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის რისკის ჯგუფების გამოვლენას და შემდგომ მიზანმიმართული რაციონალური მკურნალობის ჩატარებას;
- შემუშავდა ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის სამკურნალო მალამო ჰესპერიდინის საფუძველზე, რომელიც ამცირებს მკურნალობის ვადებს, ზრდის რემისიის პერიოდს და იძლევა ეკონომიურ ეფექტს. რეკომენდებულია სამამულო პრეპარატ-ჰესპერიდინის მალამოს გამოყენება პრაქტიკულ სტომატოლოგიაში.

**საჯარო დაცვაზე გასატანი ძირითადი დებულებები:**

1. ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის სავარაუდო რისკ-ფაქტორთა განსაზღვრა იძლევა დაავადების ადრეულ ეტაპზე გამოვლენისა და პროგნოზირების საშუალებას, აგრეთვე, პროფილაქტიკური ღონისძიების ჩატარების პერსპექტივას.



2. რეციდიული აფთური სტომატიტის გამწვავების პერიოდში ადგილი აქვს იმუნური სისტემის დისფუნქციას, რომელიც ჰესპერიდინით მკურნალობის შედეგად უახლოვდება ნორმის მაჩვენებლებს.

3. ჰესპერიდინის ჩართვა მკურნალობის კომპლექსში ამცირებს ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის მკურნალობის ვადებს, რეციდივების სიხშირეს, პროცესის პროგრესირებას, მწვავე პერიოდის ხანგრძლივობას და ზრდის რემისიის ვადებს;

**ნაშრომის აპრობაცია:** ნაშრომის აპრობაცია ჩატარდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის ქირურგიული სტომატოლოგიისა და ყბა-სახის ქირურგიის კათედრის სხდომაზე (თბილისი, 26.12.2005), თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სტომატოლოგიური პროფილის კათედრებისა და საქართველოს სტომატოლოგთა ასოციაციის პრეზიდიუმის გაერთიანებულ სხდომაზე (თბილისი, 17.10.2006).

**ნაშრომის რეალიზაცია:** ჩატარებული გამოკვლევის შედეგები დანერგილია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის თერაპიული სტომატოლოგიის კათედრაზე, თბილისის ომის ვეტერანთა რესპუბლიკური ჰოსპიტლის სტომატოლოგიურ განყოფილებაში.

**პუბლიკაციები:** დისერტაციის საკითხებზე გამოქვეყნებულია 4 სამეცნიერო ნაშრომი.

#### **დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა:**

დისერტაცია შედგება შესავლის, ლიტერატურის მიმოხილვის, კვლევის მასალისა და მეთოდების, საკუთარი მასალის აღწერის, მიღებული შედეგების განხილვის, დასკვნების, პრაქტიკული რეკომენდაციებისა და ბიბლიოგრაფიისაგან. ნაშრომი შეიცავს 119 ნაბეჭდ გვერდს, 6 სურათს, 15 ცხრილს, 15 დიაგრამას, ლიტერატურაში დასახელებულია 223 წყარო (11 ქართული, 210 უცხოურ ენებზე).

## კვლევის მასალა და მეთოდები

ნაშრომის პირველი ნაწილი მიემდგვნა ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის რისკ-ფაქტორების ფარდობითი შანსის დადგენასა და მათ შორის კორელაციური კავშირების განსაზღვრას, რისთვისაც ჩვენ მიერ შესწავლილ იქნა 15-დან 60 წლის ასაკამდე 142 ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტით დაავადებული და 61 იმავე ასაკის საკონტროლო (სტომატიტის გარეშე) პაციენტის კლინიკური მასალა ქ. თბილისის ომის ვეტერანთა ჰოსპიტლის კონტინგენტიდან. კვლევა ჩატარდა რეტროსპექტულად. კვლევის ტიპი – შემთხვევა-კონტროლი. ჩართვის კრიტერიუმები: კლინიკაში 1998-2005 წლებში შემოსული ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტით დაავადებული ყველა პაციენტი. გამორიცხვის კრიტერიუმები: ასაკი >60წ, სისტემური დაავადებები. საკონტროლო ჯგუფი შეირჩა რანდომიზაციით.

ავადმყოფთა მონაცემების საფუძველზე ჩვენ მიერ შერჩეულ იქნა ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის გამომწვევი სავარაუდო რისკ - ფაქტორები: პაციენტის სოციალურ-ბიოლოგიური ფაქტორი, მანიფესტაციის ასაკი, მავნე ჩვევები, საწარმო-პროფესიული ფაქტორები, ფონური და თანდართული დაავადებები, კვების ტიპი, კბილების პათოლოგია, თანკბილვის სახეობა, ჰიგიენური ინდექსი, გენეტიკური მიდრეკილება, დაავადების სეზონურობა, პირის ღრუს მდგომარეობა. ჩვენ მიერ შესწავლილი იყო ფიოდოროვ-ვოლოდკინისა და სტელარდის ჰიგიენური ინდექსები (*Куцевляк В.Ф. Лахтин Ю.В.2002*). ჰიგიენის დონე ფიოდოროვ-ვოლოდკინის მიხედვით ისაზღვრებოდა შემდეგნაირად: 1,1-1,5 - ჰიგიენის კარგი დონე; 1,6 - 2,0 –დამაკმაყოფილებელი; 2,1 - 2,5 არადამაკმაყოფილებელი; 2,6 - 3,4 ცუდი; 3,5 - 5,0 ძალიან ცუდი. სტელარდის მეთოდის მიხედვით, პირის ღრუს ჰიგიენურ მდგომარეობას ვსაზღვრავდით შემდეგნაირად: 0 – 0,6 ქულა– ჰიგიენის კარგი დონე; 0,7 – 1,6 ქულა – დამაკმაყოფილებელი; 1,7 – 2,5 ქულა – არადამაკმაყოფილებელი; 2,6-ზე მეტი ქულა – ცუდი.

ფაქტორების შერჩევის შემდეგ მოვახდინეთ მათი კოდირება. ყოველმა ფაქტორმა მიიღო განსაზღვრული მნიშვნელობა (1 ან 0). გამოთვლილ იქნა მათი სიხშირეები ავადმყოფთა და საკონტროლო ჯგუფებში, შემდეგ განვსაზღვრეთ განსხვავების სტატისტიკური შეფასება ცალკეულ ნიშნებს შორის. შეფასებულ იქნა შანსების ფარდობა და სარწმუნოების ინტერვალი თითოეული ფაქტორისათვის ჯგუფების მიხედვით.

იმუნური სისტემის მდგომარეობის შესაფასებლად შევისწავლეთ უჯრედული, ჰუმორული იმუნიტეტი, ფაგოციტური აქტივობა, ნატურალური ქილერები, ინტერლეიკინ-6.

უჯრედული იმუნიტეტის შეფასებას ვახდენდით T ლიმფოციტების მონოკლონური ანტისხეულების მიხედვით T საერთოს მიმართ - CD3, T ჰელპერების მიმართ CD4 და T სუპრესორების მიმართ CD8, ლიმფოციტების ფენოტიპირებას ვახდენდით იმუნოფლოუროესცენციური ანალიზის მულტიპარამეტრული ორფეროვანი მეთოდით მონოკლონური ანტისხეულებით შეღებვისას FITS – კონუგირებული ანტი-თაგვის F(ab)<sub>2</sub> (ООО сорбент) ფრაგმენტით, გამდინარე ციტოფლოურომეტრზე კონუგირებული ფლოუროესცენინზოთიოციანიტით ფიკოერიტრინით. ჰუმორული იმუნიტეტის შეფასებას ვახდენდით B ლიმფოციტების მონოკლონური ანტისხეულების მიხედვით CD72<sup>+</sup> - ის მიმართ და იმუნოგლობულინების ძირითადი კლასის: IgM, IgG, IgA, IgE კონცენტრაციების მიხედვით; IgM, IgG, IgA იმუნოგლობულინების კონცენტრაციას ვსაზღვრავდით მანჩინის რადიალური დიფუზიის მეთოდით ("Renam"1964), IgE-ს- იმუნოფერმენტული მეთოდით. არასპეციფიკური რეზისტენტობის შეფასებას ვახდენდით ფაგოციტოზის რეაქციით ლატექსით - ფაგოციტური მაჩვენებლის (ფმ) და ფაგოციტური ინდექსის (ფი) განსაზღვრით. IL-6 ELISA-ს მეთოდით (Diacclone).

ნატურალური ქილერების (NK) შეფასებას ვახდენდით ლიმფოციტების მონოკლონური ანტისხეულების მიხედვით CD 45-ის მიმართ.

ანტისტაფილოკოკური ანტისხეულები და ანტისტაფილოკოკური ტოქსინების ანტისხეულებს ვსაზღვრავდით ბოიდენის პასიური ჰემაგლუტინაციის მოდიფიცირებული მეთოდით(1952).

ნაშრომის მეორე ნაწილი მიემდგვნა ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის მკურნალობას ადგილობრივი და ზოგადი მოქმედების ჰესპერიდინის გამოყენებით. მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად ჩვენ მიერ შესწავლილ იქნა 15-დან 60 წლის ასაკამდე 80 ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტით დაავადებული პაციენტი. აქედან 32-ს (დაკვირვების 1 ჯგუფი), გარდა ტრადიციული მკურნალობისა, ჩაუტარდა მკურნალობა ჩვენს მიერ შემუშავებული ჰესპერიდინის 5% - იანი მალამოს გამოყენებით, რომელიც დამზადებულ იქნა მეცნიერებათა აკადემიის ი. ქუთათელაძის სახელობის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტში (საქპატენტის გადაწყვეტილება 30666). დაკვირვების 2 ჯგუფის 20 პაციენტს, გარდა ტრადიციული მკურნალობისა, ჩაუტარდა მკურნალობა ჰესპერიდინის მალამოსა და ზოგადი მოქმედების პრეპარატის-დეტრალექსის გამოყენებით. მალამოს ვიყენებდით აპლიკაციის სახით დღეში 2 –ჯერ 15–20 წუთით 3-5 დღის განმავლობაში მსუბუქი ფორმის დროს, 5-7 დღის განმავლობაში საშუალო და 10-15 დღის განმავლობაში მძიმე ფორმების დროს. დეტრალექსის ახები პაციენტებს ენიშნებოდათ დღეში ერთხელ თითო აბი დაავადების საშუალო ფორმის დროს და დღეში ორჯერ თითო აბი ჭამის დროს დაავადების მძიმე მიმდინარეობისას. საკონტროლო ჯგუფის 28 პაციენტი იღებდა მხოლოდ ტრადიციულ მკურნალობას (ადგილობრივად ვიყენებდით ანტისეპტიკურ, ტკივილგამაყუჩებელ, ანთებისსაწინააღმდეგო და კერატოპლასტიურ საშუალებებს). ჩატარდა რანდომიზებული ღია კონტროლირებადი კვლევა 2 წლის განმავლობაში. განსაზღვრულ იქნა ფარდობითი რისკის შემცირება, აბსოლუტური რისკის შემცირება და იმ ავადმყოფთა რაოდენობა, რომელთა მკურნალობა აუცილებელია ერთი დადებითი შედეგის მისაღებად ჰესპერიდინის მალამოს მკურნალობის სქემაში ჩართვის შემდეგ (Флетчер Р., Флетчер С. 1998; Гайятт Г., Ренни Д.2003). ჯგუფებს შორის განსხვავების შეფასებას ვახდენდით რაოდენობრივი მაჩვენებლებისათვის

სტიუდენტის კოეფიციენტით ( $t > 1,96$ ;  $p < 0,05$ ); ხოლო ხარისხობრივი მაჩვენებლებისათვის  $\chi^2$  კრიტერიუმით (Pearson) ( $\chi^2 > 3,84$ ,  $p < 0,05$ ); კორელაციური ანალიზი ჩატარდა სპირმენის მიხედვით ( $R > 0,25$ ;  $p < 0,05$ ). (Petrova O.I.O. 2003). მათემატიკური უზრუნველყოფა მოხდა პროგრამების პაკეტის SPSS 11-5 –ის გამოყენებით.

### საკუთარი შედეგები და მათი ანალიზი:

ჩვენ შევიმუშავეთ გამოკვლევის სქემა, რომლის მიხედვითაც შევისწავლეთ ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის მაპროვოცირებელი რისკის ფაქტორები და დაავადების განვითარების ფარდობითი შანსი თითოეული ფაქტორის მოქმედების პირობებში დაკვირვებისა და საკონტროლო ჯგუფებში.

საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფის შედარებისას აღმოჩნდა, რომ საკვლევი ჯგუფში სარწმუნოდ მომატებული იყო შემდეგ ფაქტორთა სიხშირე: სოციალური ფაქტორი–სოფლის მეურნეობის მუშაკი, რაც შეიძლება გამოწვეული ყოფილიყო შხამქიმიკატებისა და პესტიციდების მოქმედებით, ამ ვარაუდს ადასტურებს ისიც, რომ მაღალი ფარდობითი შანსით გამოირჩევა საწარმოო მტვრის მოქმედება და საცხოვრებელი ადგილის მავნე ეკოლოგიური ფაქტორები;

ფონური და თანდართული დაავადებებიდან ნიშნადი აღმოჩნდა - კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პათოლოგიები, ენდოკრინული დაავადებები, ემოციური სტრესი, ფოკალური ინფექციის კერები, რესპირატორული ინფექციები, გინგივიტი, ლორწოვანი გარსის ტრავმები.

აღმოჩნდა, რომ მაღალი იყო იმ პირთა რეციდიული აფთური სტომატიტით დაავადების ფარდობითი შანსი, რომელთაც I-II ხარისხის ნათესავებში აღენიშნებოდათ ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტი, რაც მიუთითებს სტომატიტის ეთიოპათოგენეზში დაავადებისადმი გენეტიკური მიდრეკილების როლზე.

როგორც კვლევამ აჩვენა, ეს ფაქტორები განსაზღვრავენ დაავადების განვითარების სარწმუნოდ მაღალ ფარდობით შანსს ყველა შემთხვევაში ( $OR > 1$ ).

ავადმყოფთა ჯგუფში სარწმუნოდ იყო შემცირებული სოციალური ფაქტორიდან-მოსამსახურეთა სიხშირე და ორთოგნათიული თანკბილვის სახეობა.

ამრიგად, ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის განვითარებას განსაზღვრავს ფაქტორთა ჯგუფი, რომელთა ინტეგრალური მოქმედება იწვევს დაავადების გამოვლენას.

რისკ-ფაქტორების სტატისტიკურმა დამუშავებამ საშუალება მოგვცა სისტემაში მოგვეყვანა ყველა ეს ფაქტორი და დაგველაგებინა ისინი აგრესიულობის ხარისხის მიხედვით დაავადების განვითარების ფარდობითი შანსის გათვალისწინებით, რაც შემდგომში დაგვეხმარებოდა დაავადების მკურნალობისა და პროფილაქტიკის ჩატარებაში (ცხრ. 1).

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის მაპროვოცირებელ ფაქტორთა ჩამონათვალში პირველ ადგილზე დგას საცხოვრებელი ადგილის მავნე ეკოლოგიური ფაქტორები, შემდეგ საწარმოო მტვრის მოქმედება, ენდოკრინული დაავადებები, სოციალური ფაქტორი - სოფლის მეურნეობის მუშაკი, რესპირატორული ინფექციები, გენეტიკური მიდრეკილება, ფოკალური ინფექციის კერები, გინგივიტი, ემოციური სტრესი. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პათოლოგიები და ლორწოვანი გარსის ტრავმები თანაბარ პოზიციას იკავებენ. დაავადების გამომწვევ რისკ-ფაქტორთა ჩამოყალიბებულ სისტემაში ბოლო ადგილზე დგას ანემია.

ფაქტორების ასეთი შერჩევა საშუალებას გვაძლევს: ა) განსაკუთრებული ყურადღება მივაქციოთ მაღალი ფარდობითი შანსის მქონე რისკის ფაქტორებს მკურნალობის პროცესში; ბ) თავიდან ავიცილოთ მართვადი რისკის ფაქტორები.

ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის მაპროვოცირებელი რისკის ფაქტორების დადგენის შემდეგ გამოვლენილ რისკის კონტინგენტში დაავადების განვითარების თავიდან აცილების მიზნით ჩვენ მიერ შემუშავებულ იქნა კორელაციური კავშირების მოკლე სქემა (ცხრილი 2).

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ჩვენ მიერ დადგენილ რისკ-ფაქტორებიდან სარწმუნოდ დადებით კორელაციაში ყველაზე მეტ ფაქტორთან კორელირებს:

საწარმოო მტვრის მოქმედება, სოფლის მეურნეობის მუშაკი, გენეტიკური მიდრეკილება.

რისკის კონტინგენტში დაავადების თავიდან აცილების შესაძლებლობის პირობას ქმნის, აგრეთვე, კორელაციური კავშირების განსაზღვრის მოკლე სქემა ჰიგიენის დონეებსა და ჩვენ მიერ დადგენილ რისკ-ფაქტორებს შორის.

კორელაციური კავშირების განსაზღვრა საშუალებას იძლევა: ა)ერთ-ერთი რისკის ფაქტორის არსებობისას ვივარაუდოთ მასთან დაკავშირებული სხვა რისკის ფაქტორების არსებობა; ბ)გამოვიკვლიოთ რისკის კონტინგენტი ამ მიმართულებით პრევენციული ღონისძიებების ჩატარების მიზნით.

ცხრილი 1

ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის  
ნიშნად ფაქტორთა შეფასება

მაჩვენებლები	სისშირე დაკვირვების ჯგუფში	სისშირე საკონტროლო ჯგუფში	$\chi^2$	OR	CI-OR	CI+OR
საცხოვრებელი ადგილის მანე ეკოლოგიური ფაქტორები	0,197	0,016	10,61	14,94	1,88	118,91
საწარმოო მტვრის მოქმედება	0,131	0,016	6,00	9,21	1,11	76,04
ენდოკრინული დაავადებები	0,098	0,016	3,87	6,65	0,78	57,02
სოფლის მეურნეობის მუშაკი	0,148	0,032	5,02	5,19	1,07	25,12
რესპირატორული ინფექციები	0,344	0,113	9,36	4,13	1,60	10,64
გენეტიკური მიდრეკილება	0,197	0,065	4,75	3,55	1,08	11,72
ფოკალური ინფექციის კერები	0,213	0,081	4,32	3,09	1,03	9,28
გინგივიტი	0,443	0,226	6,50	2,72	1,25	5,94
ემოციური სტრესი	0,689	0,452	7,04	2,68	1,28	5,61
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პათოლოგიები	0,672	0,484	4,47	2,19	1,05	4,54
ლორწოვანი გარსის ტრავმები	0,492	0,306	4,41	2,19	1,05	4,58
ანემია	0,131	0,000	8,70			

--	--	--	--	--	--	--

ინტერესს იწვევს აფთური სტომატიტის სიმძიმის დამოკიდებულება პირის ღრუს ჰიგიენურ სტატუსზე. ჰიგიენის დამაკმაყოფილებელი დონე ამჟღავნებს სარწმუნო დადებით კორელაციას აფთური სტომატიტის მსუბუქ ფორმასთან და უარყოფით კორელაციას საშუალო და მძიმე ფორმასთან; არადამაკმაყოფილებელი - უარყოფით კორელაციას დაავადების მძიმე ფორმასთან; ცუდი და ძალიან ცუდი - უარყოფით კორელაციას მის მსუბუქ და დადებითს - მძიმე ფორმასთან (ცხრილი 3).



ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის ნიშნად ფაქტორთა  
კორელაციური მატრიცა

		საცხოვრებელი ადგილის მანეკოლოგიური ფაქტორები	საწარმოო მტვრის მოქმედება	ენდოკრინული დაავადებები	სოფლის მეურნეობის მუშაკი	რესპირატორული ინფექციები	გენეტიკური მიდრეკილება	ფოკალური ინფექციის კერები	გინგივიტი	ემოციური სტრესი	კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პათოლოგიები	ლორწოვანი გარსის ტრავმები	ანემია
მანეკოლოგიური ფაქტორები	r	1,000	0,625	0,184	0,154	-0,143	0,241	0,480	-0,102	-0,35635	-0,033	0,193	0,480
	p<		0,000	0,156	0,237	0,273	-0,445	0,000	0,433	0,004821	0,800	0,136	0,000
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პათოლოგიები	r	-0,033	0,271	-0,036	0,291	0,065	0,000	0,363	-0,058	-0,2151	1,000	0,198	0,022
	p<	0,800	0,034	0,785	0,023	0,618	0,304	0,004	0,656	0,095959		0,126	0,864
ენდოკრინული დაავადებები	r	0,184	-0,182	1,000	0,166	-0,071	0,017	-0,244	-0,315	0,255992	-0,036	0,050	0,277
	p<	0,156	0,160		0,202	0,589	0,447	0,058	0,013	0,046446	0,785	0,700	0,031
ანემია	r	0,480	0,272	0,277	0,461	0,128	0,000	0,218	-0,177	-0,28715	0,022	-0,032	1,000
	p<	0,000	0,034	0,031	0,000	0,324	0,246	0,092	0,172	0,024844	0,864	0,810	
ემოციური სტრესი	r	-0,356	-0,712	0,256	-0,213	0,067	0,035	-0,668	0,030	1	-0,215	-0,009	-0,287
	p<	0,005	0,000	0,046	0,100	0,607	-0,157	0,000	0,816		0,096	0,945	0,025
ფოკალური ინფექციის კერები	r	0,480	0,747	-0,244	0,348	0,044	0,227	1,000	0,082	-0,66794	0,363	0,049	0,218
	p<	0,000	0,000	0,058	0,006	0,735	-0,011		0,529	0,000001	0,004	0,710	0,092
რესპირატორული ინფექციები	r	-0,143	0,127	-0,071	0,574	1,000	0,931	0,044	-0,338	0,067254	0,065	-0,161	0,128
	p<	0,273	0,328	0,589	0,000		-0,074	0,735	0,008	0,606562	0,618	0,216	0,324
ლორწოვანი გარსის ტრავმები	r	0,193	0,104	0,050	0,238	-0,161	0,569	0,049	0,188	-0,00895	0,198	1,000	-0,032
	p<	0,136	0,427	0,700	0,065	0,216	-0,091	0,710	0,147	0,945432	0,126		0,810
საწარმოო მტვრის მოქმედება	r	0,625	1,000	-0,182	0,386	0,127	-0,192	0,747	-0,261	-0,712	0,271	0,104	0,272
	p<												
სოფლის მეურნეობის მუშაკი	r	0,154	0,386	0,166	1,000	0,574	0,027	0,348	-0,080	-0,213	0,291	0,238	0,461
	p<												
გენეტიკური მიდრეკილება	r	0,152	-0,192	0,304	0,027	-0,011	1,000	-0,157	0,112	0,270	-0,445	-0,074	0,447
	p<	0,241	0,138	0,017	0,838	0,931		0,227	0,388	0,035	0,000	0,569	0,000
გინგივიტი	r	-0,102	-0,261	-0,315	-0,080	-0,338	0,388	0,082	1,000	0,188	-0,058	-0,177	-0,177
	p<	0,433	0,042	0,013	0,539	0,00	0,604	0,529		0,147	0,656	0,172	-0,479

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

კორელაციები რეციდიული აფთური სტომატიტის სიმძიმესა და პირის ღრუს  
ჰიგიენურ ინდექსებს შორის

№	ჰიგიენის დონე	აფთური სტომატიტის სიმძიმე			
			მსუბუქი	საშუალო	მძიმე
1.	კარგი	r	0,175	-0,119	-0,086
		P<	0,176668	0,360515	0,508126
2.	დამაკმაყოფილებელი	r	0,525	-0,299	-0,328
		P<	0,000001	0,019352	0,009961
3.	არადამაკმაყოფილებელი	r	0,1055	0,161	-0,328
		P<	0,418559	0,216102	0,009961
4.	ცუდი	r	-0,437	0,237	0,286
		P<	0,000429	0,065211	0,025562
5.	ძალიან ცუდი	r	-0,465	0,005	0,598
		P<	0,000159	0,970866	0,000001

კვლევის შემდეგ ეტაპზე განვსაზღვრეთ პირის ღრუს ჰიგიენური ინდექსები სტომატიტით დაავადებულ და საკონტროლო პირებში. ჰიგიენური ინდექსების შესწავლამ გვიჩვენა, რომ აფთური სტომატიტის დროს კონტროლთან შედარებით სარწმუნოდ არის მომატებული ჰიგიენური ინდექსების საშუალო მაჩვენებლები, რაც ხაზს უსვამს ჰიგიენური სტატუსის მნიშვნელობას დაავადების პათოგენეზისათვის.

ჰიგიენური ინდექსების მიხედვით განისაზღვრა თითოეული ავადმყოფის პირის ღრუს ჰიგიენის დონე. ჯგუფებს შორის ჰიგიენური სტატუსის სიხშირის შედარებამ (ცხრილი №4) გვიჩვენა, რომ ავადმყოფთა შორის კონტროლთან შედარებით სარწმუნოდ არის მომატებული ცუდი და ძალიან ცუდი ჰიგიენური ინდექსები და შემცირებულია კარგი და დამაკმაყოფილებელი სტატუსის სიხშირეები. არადამაკმაყოფილებელი სტატუსის სიხშირე მომატებულია არასარწმუნოდ.

ინფექციის მნიშვნელობას დაავადების პათოგენეზში ხაზს უსვამს ისიც, რომ დაავადების განვითარების ფარდობით შანსს ზრდის პირის ღრუს ჰიგიენის დაბალი დონე, სახელდობრ ჰიგიენური ინდექსები – ცუდი და ძალიან ცუდი; კარგი და დამაკმაყოფილებელი ინდექსები ხელს უწყობს დაავადების ფარდობითი შანსის შემცირებას.

ჰიგიენური ინდექსების განაწილება დაკვირვებისა და საკონტროლო ჯგუფებს შორის და ავთური სტომატიტის ფარდობითი შანსი

ჰიგიენის დონე	სიხშირე დაკვირვების ჯგუფში	სიხშირე საკონტროლო ჯგუფში	$\chi^2$	OR	სარწმუნოების ინტერვალი 95%CI	
კარგი	0,033	0,177	6,80	0,16	0,03	0,74
დამაკმაყოფილებელი	0,328	0,532	5,24	0,46	0,22	0,95
არადამაკმაყოფილებელი	0,328	0,258	0,72	1,40	0,64	3,06
ცუდი	0,148	0,032	5,02	10,56	1,29	86,12
ძალიან ცუდი	0,164	0,032	6,06	5,88	1,23	28,09

პირის ღრუს ლორწოვანი გარსი წარმოადგენს ორგანიზმის ერთ-ერთ ყველაზე რეაქტიულ ალერგიულ ზონას, იმუნიტეტის ჰუმორული და უჯრედული რეაქციების არენას, რომლებიც იწვევენ მის პირველად და მეორად დაზიანებებს. ამდენად, პირის ღრუს პათოლოგიების განვითარებაში გადამწყვეტი როლი ენიჭება იმუნურ მაჩვენებლებს.

იმუნოლოგიური დარღვევების როლის დასადგენად შევისწავლეთ ავადმყოფთა უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტის მაჩვენებლები დაავადების გამწვავებისა და რემისიის პერიოდებში ჰესპერიდინით მკურნალობის ფონზე დაკვირვების 2 ჯგუფში. ადგილობრივი და ზოგადი მოქმედების ჰესპერიდინით მკურნალობისას მიღებული იმუნოლოგიური მაჩვენებლები მოცემულია 5 ცხრილში.

1 დიაგრამაზე ნაჩვენებია იმუნური სტატუსის ის მაჩვენებლები, რომლებიც ავთური სტომატიტის დროს სარწმუნოდ განსხვავდებიან ნორმისაგან.

იმუნოლოგიური მაჩვენებლების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ სტომატიტის დროს გამწვავების პერიოდში ნორმასთან შედარებით შემცირებულია ლიმფოციტების CD3, CD4-ის რაოდენობა, ფაგოციტური აქტივობა (ფაგოციტური მაჩვენებელი და

ფაგოციტური რიცხვი), ნატურალური ქილერები. ნორმის ფარგლებშია ციტოტოქსიური უჯრედები – CD-8.

ცხრილი 5

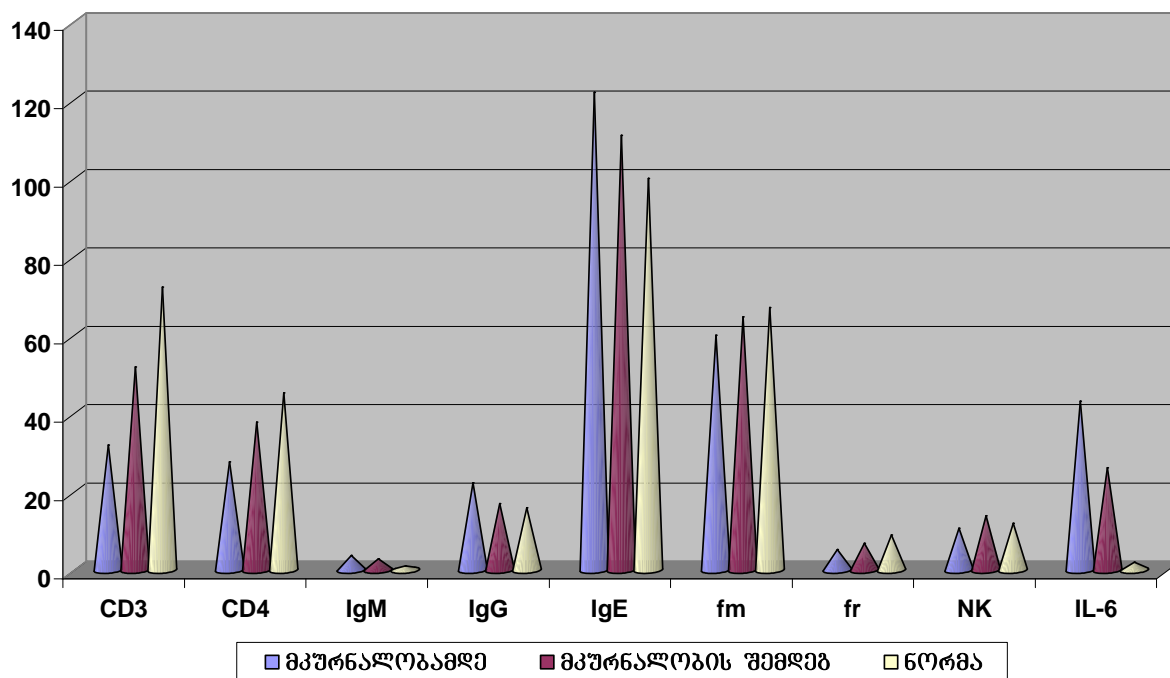
იმუნოლოგიური მაჩვენებლების სტატისტიკური შეფასება მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ (დაკვირვების II ჯგუფი)

იმუნოლოგიური მაჩვენებლები	მკურნალობამდე				ნორმა	მკურნალობის შემდეგ				სარწმუნოობის შეფასება	
	მინიმუმი	მაქსიმუმი	საშუალო	SD		მინიმუმი	მაქსიმუმი	საშუალო	SD	t	p<
CD3	25	42	30,95	4,594	50-60	39	59	52,45	4,807	15,23	0,0000
CD4	20	40	27,4	4,893	35-60	25	45	37,95	5,186	9,50	0,0000
CD8	15	36	25,4	5,679	20-40	28	42	35,8	4,420	6,03	0,0000
CD72	9	15	11,5	1,469	10-15	13	16	14,5	0,946	6,62	0,0000
NK	8	13	10,55	1,432	14	13	15	13,85	0,671	10,15	0,0000
IL-6	37	76	42,85	8,229	<2	18	38	25,05	4,628	12,30	0,0000
IgA(გ/ლ)	0,9	2,1	1,345	0,239	0,9-4,5	3,15	4,3	3,8925	0,296	24,90	0,0000
IgM(გ/ლ)	2,6	5	3,746	0,613	0,6-2,5	2,1	3,2	2,765	0,338	6,70	0,0000
IgG(გ/ლ)	15	28	22,55	3,154	8-20	10	21	17,005	3,164	5,74	0,0000
IgE(სე/მლ)	100	135	120,65	7,250	<100	100	115	106,5	5,155	6,60	0,0000
ფმ (%)	55	64	59,75	1,997	62-72	58	72	66,05	3,561	8,39	0,0000
ფრ	4,1	5,9	5,21	0,585	6-12	5,3	9,2	7,095	1,204	7,86	0,0000
ანტიმიკრ. ანტისხ. ტიტრი	40	320	170	73,270	<80	40	160	92	36,935	4,28	0,0003
ანტიტოქ. ანტისხ. ტიტრი	10	160	64,5	47,736	<20	10	40	14	7,539	4,98	0,0002

ჰუმორული იმუნიტეტის რგოლის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ნორმის ფარგლებშია B ლიმფოციტები - CD-72, და IgA, მომატებულია მწვავე პროცესის მარკერი IgM, ხანგრძლივი პროცესის მაჩვენებელი IgG და ალერგიული პროცესის მაჩვენებელი. IgE, მომატებულია პროანთების ციტოკინის IL-6-ის მაჩვენებელი. ავადმყოფთა დიდ ნაწილს აღენიშნებოდა სტაფილოკოკური ინფექცია,

რაზედაც მეტყველებს ანტისტაფილოკოკური ანტიმიკრობული და ანტისტაფილოკოკური ანტიტოქსიკური ტიტრების მატება. მკურნალობის შემდეგ მატულობს და ნორმას უტოლდება NK, CD3, CD4-ისა და ფაგოციტოზის მაჩვენებლები; ნორმამდე მცირდება IgG, კლებულობს და უახლოვდება ნორმის ფარგლებს IgM და ანტიტოქსიკური ტიტრი.

იმუნური მაჩვენებლები ავთვისარი სტომატიტის დროს



ნახ. 1

მიუხედავად იმისა, რომ მწვავე პერიოდთან შედარებით სარწმუნოდ მცირდება, ნორმასთან შედარებით მომატებული რჩება IL-6, IgE და ანტისტაფილოკოკური ანტიმიკრობული ტიტრი. როგორც ცხრილიდან ჩანს, დაკვირვების 2 ჯგუფში იმუნოლოგიური მაჩვენებლების ცვლილებები მკვეთრად არის გამოხატული, თუმცა ამ შემთხვევაში ყველა მაჩვენებლის ნორმალიზება არ ხდება.

ამრიგად, დაავადების მწვავე პერიოდში ადგილი აქვს ორგანიზმის ზოგადი იმუნური სტატუსის დაქვეითებას, რომელიც მკურნალობის შედეგად უახლოვდება ნორმას.

იმუნოლოგიური რეზისტენტობის დაქვეითება წარმოადგენს ორგანიზმის კანონზომიერ რეაქციას ანთებით პროცესზე. იმუნოდეფიციტი და იმუნური პასუხის კომპონენტების დისბალანსი ამცირებენ სპეციფიკური და არასპეციფიკური

დაცვის მექანიზმებს, რაც ხელს უწყობს მიკრობული აგენტების პერსისტენციას და პათოლოგიური პროცესის განვითარებას. ამ დროს მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ციტოკინები, რომლებსაც როგორც იმუნიტეტის მედიატორებს, შეუძლიათ ანთებითი პროცესის ხასიათის ცვლილება. რამდენადაც რეციდიული აფთური სტომატიტის განვითარების ერთ-ერთ ფაქტორს წარმოადგენს დამცავი მექანიზმების არასრულყოფილება და იმუნური სისტემის დისფუნქცია, იმუნოლოგიური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია ბიოფლავონოიდების მოქმედება მკურნალობის გამოსავალზე. ჩვენ მიერ კომპლექსურ მკურნალობაში ადგილობრივი და ზოგადი მოქმედების ჰესპერიდინის ჩართვამ აჩვენა, რომ ჰესპერიდინით მკურნალობისას ადგილი აქვს ანთებითი პროცესის ხანგრძლივობის, მტკივნეულობისა და რეპარაციული პროცესების ვადის შემცირებას, არც ერთ შემთხვევაში არ ჰქონია ადგილი გართულებას. ჰესპერიდინის 5%-იანი მალამო ახდენს დადებით ზეგავლენას როგორც ძირითადი დაავადების, ისე თანმხლები დაავადებების მიმდინარეობასა და პროგნოზზე.

პრეპარატის ეფექტურობის შეფასებასა და კლინიკური სურათის დინამიკაზე დაკვირვებას ვახდენდით პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის დაზიანებული უბნების ეპითელიზაციისა და რემისიის ვადების, ასევე იმუნური სისტემის მაჩვენებლების მიხედვით. დაავადების საკონტროლო ჯგუფის მსუბუქი ფორმის მკურნალობისას ეპითელიზაციის ვადების მაჩვენებელი იყო 5-6 დღე, ხოლო დაკვირვების ჯგუფის ვადები მცირდებოდა 1 ჯგუფში 3-5 დღემდე, 2 ჯგუფში 3-4 დღემდე, საკონტროლო ჯგუფის საშუალო ფორმის დროს ეპითელიზაციის ხანგრძლივობა იყო 7-10 დღე, დაკვირვების ჯგუფის იმავე ფორმის ვადები კი მცირდებოდა 1 ჯგუფში 5-7 დღემდე, 2 ჯგუფში 4-6 დღემდე, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის მძიმე ფორმის ეპითელიზაციის 2-3 კვირიანი ვადის ხანგრძლივობა მცირდებოდა დაკვირვების ჯგუფის იმავე ფორმის 1 ჯგუფში 10-15 დღემდე, 2 ჯგუფში 8-12 დღემდე. რემისიის ვადა ტრადიციული სამკურნალწამლო საშუალებების გამოყენების შემდეგ დაავადების მსუბუქი ფორმის დროს იყო 8-10 თვე, მკურნალობაში ჰესპერიდინის მალამოს ჩართვის შემდეგ იგი გაიზარდა 10-12 თვემდე, ხოლო დეტრალექსის მიღების ჯგუფში 12-14 თვემდე. საკონტროლო ჯგუფის საშუალო ფორმის რემისიის ხანგრძლივობა, რომელიც შეადგენდა 4-6 თვეს, გაიზარდა და მიაღწია 6-8 თვეს იმავე ფორმის დაკვირვების 1 ჯგუფში და

8-10 თვეს-დაკვირვების 2 ჯგუფში. საკონტროლო ჯგუფის მძიმე ფორმის რემისიის 1-2 თვიანი პერიოდი გაიზარდა დაკვირვების 1 ჯგუფში იმავე ფორმის 2-4 თვიან პერიოდამდე და დაკვირვების 2 ჯგუფში იმავე ფორმის 3-5 თვიან პერიოდამდე. შესაბამისად, დაავადების ფორმების მიხედვით კლებულობდა რეციდივების სიხშირეც.

მაშასადამე, მიღებული კლინიკური მონაცემები მიუთითებენ ქრონიკული რეციდიული ავთური სტომატიტის კომპლექსურ მკურნალობაში ჰესპერიდინის გამოყენებით მიღწეულ ეფექტურ და მყარ შედეგებზე და ავადმყოფის მდგომარეობის ხარისხობრივ და რაოდენობრივ გაუმჯობესებაზე.

ჩვენ შევაფასეთ ჰესპერიდინით ადგილობრივი მკურნალობის ეფექტურობა მტკიცებითი მედიცინის პრინციპებიდან გამომდინარე. მკურნალობის არადაამაკმაყოფილებლ შედეგად მიჩნეული იყო მწვავე პერიოდი: მსუბუქი ფორმის დროს – 8-დან 10 თვემდე რემისიის ხანგრძლივობით; საშუალო ფორმის დროს – 4-დან 6 თვემდე რემისიის ხანგრძლივობით და მძიმე ფორმის დროს – 2 თვეზე ნაკლები რემისიის ხანგრძლივობით (ცხრილი 6). ასეთი ავადმყოფი ჰესპერიდინის მიღების ჯგუფში (დაკვირვების 1 ჯგუფი) დაავადების სამივე ფორმის დროს იყო 6, ხოლო ტრადიციული მკურნალობის ჯგუფში (საკონტროლო ჯგუფი) - 19.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, დაკვირვების 1 ჯგუფში სარწმუნოდ შემცირდა არადაამაკმაყოფილებელი შედეგის სიხშირე.

7 ცხრილში მოცემულია არადაამაკმაყოფილებელი შედეგის ფარდობითი რისკი დაკვირვების 1-სა და საკონტროლო ჯგუფებში.

ცხრილი 6

ჰესპერიდინით მოქმედების შედეგების სტატისტიკური შეფასება

		დაკვირვების ჯგუფი (%)	საკონტროლო ჯგუფი (%)	$\chi^2$ კრიტერიუმი	
არადაამაკმაყოფილებელი შედეგი		15	47,5	9,8	p<0,05
სანდოობის ინტერვალი	CI-	3,9	32		
	CI+	26	63		



დაკვირვების 1 ჯგუფში რეციდივებისა და დაავადების მიმდინარეობის ხანგრძლივობის ფარდობითი და აბსოლუტური რისკი მცირდება. იმ ავადმყოფთა რაოდენობა, რომელთა მკურნალობა აუცილებელია აღნიშნულ პერიოდში ერთი დადებითი შედეგის მისაღებად, 3-ის ტოლია, რაც საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ამ პრეპარატის გამოყენება შეიძლება აფთური სტომატიტის რეციდივებისა და პროცესის პროგრესირების შესამცირებლად.

ცხრილი 7

უარყოფითი შედეგის ფარდობითი რისკი დაკვირვებისა და საკონტროლო ჯგუფებში

	ფარდობითი რისკი RR	ფარდობითი რისკის შემცირება RRR	აბსოლუტური რისკის შემცირება ARR	ავადმყოფთა რაოდენობა, რომელთა მკურნალობა აუცილებელია ერთი დადებითი შედეგის მისაღებად NNT
მნიშვნელობა	0,32	0,8	0,325	3
სანდოობის ინტერვალი 95%CI	0,14	0,29	0,134	1,9
	0,70	0,86	0,515	7,4

## დასკვნები:

1. რისკ-ფაქტორების შეფასებისა და მათ შორის კორელაციური კავშირების დადგენის საფუძველზე სტატისტიკური კვლევით გამოვლინდა დაავადების გამომწვევ ფაქტორთა აგრესიული ჯგუფები მათი ფარდობითი შანსის განსაზღვრის საფუძველზე შემდეგი თანმიმდევრობით: საცხოვრებელი ადგილის მავნე ეკოლოგიური ფაქტორები, საწარმოო მტვრის მოქმედება, ენდოკრინული დაავადებები, სოფლის მეურნეობის მუშაკი, რესპირატორული ინფექციები, გენეტიკური მიდრეკილება, ფოკალური ინფექციის კერები.
2. ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის მაპროვოცირებელი რისკის ფაქტორებს შორის კავშირებით განისაზღვრა კორელაციური მატრიცა. მრავლობითი კორელაციური კავშირები გააჩნია შემდეგ ფაქტორებს: საწარმოო მტვრის მოქმედება, სოფლის მეურნეობის მუშაკი, გენეტიკური მიდრეკილება, არადაამაკმაყოფილებელი და ძალიან ცუდი ჰიგიენური ინდექსები.
3. ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის მკურნალობის კომპლექსურ თერაპიაში ჰესპერიდინის მალამოს გამოყენებით გამოვლინდა:
  - ა) ეპითელიზაციის ვადების მაჩვენებლების შემცირება: (მსუბუქი – 3-5 დღემდე, საშუალო – 5-7 დღემდე, მძიმე – 10-15 დღემდე).
  - ბ) რემისიის ვადების მაჩვენებლების გაზრდა: (მსუბუქი – 10-12 თვემდე, საშუალო – 6-8 თვემდე, მძიმე – 2-4 თვემდე).
  - გ) რეციდივების შემცირება: (მსუბუქი – 1,3-ჯერ, საშუალო – 2-ჯერ, მძიმე – 1,6-ჯერ).
4. ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის მკურნალობაში ჰესპერიდინის გამოყენებით მატულობს და ნორმის ფარგლებშია NK, CD3, CD4-ის და ფაგოციტოზის მაჩვენებლები; ნორმამდე კლებულობს IgG, უახლოვდება ნორმის ფარგლებს IgM და ანტიტოქსიკური ტიტრი. სარწმუნოდ მცირდება, მაგრამ ნორმასთან შედარებით მომატებული რჩება IL-6, IgE და ანტიმიკრობული ტიტრი;
5. კომპლექსურ თერაპიაში ჰესპერიდინის მალამოს გამოყენება ამცირებს ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის რეციდივების სიხშირესა და პროცესის პროგრესირებას. მკურნალობის ჯგუფში აღინიშნება არაკეთილსაიმედო

გამოსავლის ფარდობითი და აბსოლუტური რისკის შემცირება  $RRR=80\%$  ( $95\%CI:29-86,0\%$ ),  $ARR=32,5\%$  ( $95\%CI:13,4-51,5\%$ ), იმ პაციენტთა რაოდენობა, რომელთა მკურნალობა აუცილებელია აღნიშნულ პერიოდში ერთი დადებითი შედეგის მისაღებად  $NNT=3$ .

### **პ რ ა ქ ტ ი კ უ ლ ი რ ე კ ო მ ე ნ დ ა ც ი ე ბ ი:**

1. ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის ეტიოლოგიურ ფაქტორთა კორელაციური სქემა დაეხმარება პრაქტიკოს სტომატოლოგს მიზანმიმართული მკურნალობისა და პროფილაქტიკის ჩატარებაში.
2. რეკომენდებულია მკურნალობის სტანდარტულ სქემაში ჰესპერიდინის 5%-იანი მალამოს გამოყენება, რაც იწვევს მტკივნეულობის, მკურნალობის ვადების, რეციდივებისა და ანთებითი პროცესის ხანგრძლივობის შემცირებას.

## დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ შრომათა სია:

1. სტომატოლოგიაში ბიოფლავონოიდების გამოყენების პერსპექტივები (თანავტორები – გ. გურგენიძე, მ. ბაქრაძე, ა. შალაშვილი) საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია, 2004, ტ.30, №6, გვ.879-883.
2. Определение риска афтозного стоматита с применением гигиенических индексов – Georgian medical news. – 2005, №4 (121), с.25-28.
3. რეციდიული აფთური სტომატიტის რისკის ფაქტორთა შეფასება. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია, 2005, №2, გვ.89-94.
4. Эффективность отечественного препарата „Ungentum Gesperidin” в комплексном лечении ХРАС. (соавт. М. Бакрадзе, К. Шалашвили, И. Таборидзе, Л. Аладашвили). Georgian medical news. 2006, №4 (133), с.31-32.

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы:** Хронический рецидивирующий афтозный стоматит представляет собой одну из самых распространённых болезней слизистой оболочки полости рта. Частота распространения в мире колеблется и составляет 3-66%. (Rivera – Hidalgo F. 2004). Заболевание длится волнообразно и характеризуется рецидивами эрозно-язвенных процессов, в связи с сильной болью расстройство актов жевания и разговора. При тяжёлой форме заболевание становится более агрессивным и часто принимает перманентный характер. Поэтому лечение данного заболевания остаётся актуальной проблемой стоматологии на сегодняшний день.

Несмотря на неоднократные исследования, которые посвящались изучению хронического рецидивного стоматита, проблема всё ещё не решена, так как существует множество экзогенных и эндогенных факторов появления и развития данного заболевания. Изучены аллергические факторы (Campisi G.D., Di Liberto C. 2001), значение патологий желудочно-кишечного тракта (Akintoye SO., Greenberg M.S. 2005), иммунологические факторы (Barzafshani MR., Hajeer AH. 2002), гигиенное состояние ротовой полости (Куцевляк В.Ф., Лахтин Ю. В. 2003), травматические, генетические (Crispian Scully 2005), конституционные факторы и многое другое.

Среди факторов, которые определяют склонность к стоматиту, отличаются заболевания кишечника, дефицит железа в организме, В<sub>12</sub> и Фолевой кислоты. Болезнь также может провоцироваться стрессом и местной травмой. Ко всему прочему часто имеет место добавление и других некоторых заболеваний слизистой оболочки рта.

Для развития и умножения стоматита играет значительную роль микробная контаминация, из-за чего гигиеническое положение полости рта представляет самое важное звено этиопатогенеза этой патологии.

Для определения эффективного метода лечения необходимо уточнение генезиса болезни и определение предикторов.

На сегодняшний день получены данные о методах и способах профилактики и лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Местно применяются болеутоляющие, антисептические, противовоспалительные, кератопластические средства, ферменты (Phodus NL., Vereuter J. 1998; Garnick JJ., Singh B., Winkley G. 1998). Данные терапевтические средства недостаточно эффективны. Этот факт порождает необходимость постоянного поиска новых терапевтических препаратов и их рациональных комбинаций.

В течении долгого времени заболевания слизистой оболочки ротовой полости рассматривались как местный патологический процесс. Анатомо-физиологическое взаимодействие между полостью рта и различными системами организма порождает и выявление местных заболеваний в общей патологии и наоборот, сенсбилизация организма часто вызывает появление патологических изменений в ротовой полости. Слизистая оболочка ротовой полости может играть роль арены для гуморальных и клеточных конфликтов – «шоковый орган», а значит место реакции антиген-антител, что вызывает его первичное поражение (Eisen D., Lynch DP., 2001, Scully C., Gorsky M., Lozada-Nur F. 2003)..

К развитию заболевания присуждают определенную роль иммунным нарушениям. В периоде обострения отмечают снижения клеточного иммунитета и действия натуральных килеров (Sistig S. 2001). От гуморального звена повышение IgM, IgG, IgE (Campisi G., Dilberto C. 2003), повышение среднего серологического показателя провосполителя цитокина IL-6, что зависит от тяжести заболевания (Sun A., Chang YE. 2004).

Поскольку хронический рецидивирующий афтозный стоматит развивается бактериальными аллергенами на фоне сенсбилизации организма, есть основание, что в комплексной терапии были включены противовосполительные и антиаллергические препараты. В последнее время при лечении разнотипных иммунодефицитных заболеваний определённую решающую роль играет использование биофлавоноидов (Rotelli AE., Jurez AO., Pelzer LE. 2003, Manach C., Morand C. et al 2003). Эти препараты характеризуются как антиаллергические, противовосполительные, антимикробные, противовирусные, спазмолитные, иммуномодуляторные средства. Флавоноиды являются эффективными антиоксидантами и они могут защитить организм от хронических заболеваний.

Нами было обработанно 5%-ая мазь биофлавоноид-гесперидина. Гесперидин представляет собой натуральным флавоноидом, полученный из кожуры мандарина, который даёт надёжной оптимизации лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

#### **Цель исследования:**

Установление корреляционной связи между риск-факторами развития хронического рецидивирующего афтозного стоматита и оптимизация методов лечения заболеваний с применением биофлавоноидов.

### **Задачи исследования:**

1. Определение риск-факторов хронического рецидивирующего афтозного стоматита и вычисление относительного шанса для каждого фактора;
2. Изучение корреляционной связи между значимыми факторами хронического рецидивирующего афтозного стоматита;
3. Изучение иммунологических показателей (клеточный, гуморальный иммунитет, фагоцитарная активность, натуральные килеры, интерлейкин – 6) при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита после включения 5 % -ой мази гесперидина и препарата гесперидина общего действия;
4. Изучение эффективности биофлавоноида - гесперидина местного и общего действия при комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

### **Научная новизна труда:**

Впервые:

- Определены корреляции между риск-факторами хронического рецидивирующего афтозного стоматита;
- С использованием биофлавоноидов для лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита были изучены изменения его клинического течения;
- Была разработана и изготовлена 5%-ая мазь гесперидина;
- Установленно изменения иммунологического статуса при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита с использованием 5%-ой мази гесперидина местного и общего действия.

### **Практическая ценность труда:**

- Установленные нами корреляционные связи будут способствовать выявлению групп риска хронического рецидивирующего афтозного стоматита и проведению впоследствии целенаправленного рационального лечения;
- На основе гесперидина разработана лечебная мазь для хронического рецидивирующего афтозного стоматита, которая снижает сроки лечения, увеличивает период ремиссии и дает экономический эффект. Применение мази отечественного препарата гесперидина рекомендовано в практической стоматологии.

### **Основные положения представленные на защите:**

1. Определение риск-факторов хронического рецидивирующего афтозного стоматита даёт возможность выявления и прогнозирования заболевания на начальном этапе, а также перспективу проведения преждевременных профилактических мероприятий;
2. В период обострения рецидивирующего афтозного стоматита имеет место дисфункция иммунной системы, которая приближается к показателям нормы в результате включения гесперицина в лечение;
3. Включение в комплекс лечения гесперицина уменьшает частоту рецидивов хронического рецидивирующего афтозного стоматита, сроки лечения, прогрессирования процесса, продолжительность острого периода и увеличивает сроки ремиссии.

**Апробация работы:** Апробация работы прошла на объединенном заседании кафедр хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (Тбилиси, 26. 12. 2005), на объединенном заседании президиума ассоциации стоматологов Грузии и кафедр стоматологическим профилем Тбилисского государственного университета (Тбилиси, 17. 10.2006).

**Реализация труда:** Результаты проведённых исследований внедрены на кафедре терапевтической стоматологии Тбилисской Государственной Медицинской Академии, а также в отделении стоматологии Тбилисского Республиканского госпиталя ветеранов войны.

**Публикации:** По вопросам диссертации опубликовано 4 научных труда.

**Структура и объём диссертации:** Диссертация состоит из предисловия, литературного обзора, материалов и методов исследования, описания собственного материала, рассмотрения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и литературных перечней. Труд изложен на 119-х напечатанных страницах, иллюстрирован 6 рисунками, 15 таблицами, 15 диаграммами; литературный перечень состоит из 223 источников, из них 13 грузинских, 210 зарубежных.



## Материал и методы исследования

Первая часть труда была посвящена установлению относительного шанса риск-факторов хронического рецидивирующего афтозного стоматита и определению корреляционных связей между ними. Для этого нами были изучены пациенты в возрасте от 15-ти до 60-ти лет (всего 142 пациента), страдающие хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, а также клинический материал 61 пациента того же возраста без заболевания стоматитом, из контингента Тбилисского госпиталя ветеранов войны. Исследования прошли ретроспективно. Тип исследования – случай – контроль. Критерии включения: все пациенты, болеющие хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, поступившие в клинику в 1998-2005 годах. Критерии исключения: системные заболевания. Контрольная группа была отобрана путём рандомизации.

На основании данных больных нами были подобраны предполагаемые риск-факторы, вызывающие хронический рецидивирующий афтозный стоматит: социально-биологический фактор пациента, возраст манифестации, вредные привычки, производственно-профессиональные факторы, фоновые и Сопутствующие болезни, тип питания, патология зубов, тип прикуса, гигиенический индекс, генетическая склонность, сезонность заболевания, состояние полости рта. Нами были изучены гигиенические индексы Фёдорова-Володкина и Стелларда (Куцевляк В.Ф. Лахтин Ю.В. 2002). Гигиенический уровень согласно Фёдорову-Володкину определялся следующим образом: 1,1-1,5- хороший уровень гигиены; 1,6-2,0- удовлетворительный; 2,1-2,5- неудовлетворительный; 2,6-3,4- плохой, 3,5-5,0- очень плохой. По методу Стелларда гигиеническое состояние полости рта мы определяли следующим образом: 0-0,6 очков - хороший уровень гигиены; 0,7-1,6 – удовлетварительный; 1,7-2,5 неудовлетворительный; более 2,6– плохой.

После выбора факторов было произведено их кодирование. Каждый фактор принял определенное значение (1 или 0). Были вычислены их частоты среди больных и среди контрольных групп. Потом мы определили статистическую оценку разницы между отдельными отметками. Была оценена относительность шансов и интервал достоверности для каждого фактора по группам.

Для оценки состояния иммунной системы мы изучили клеточный, гуморальный иммунитет, фагоцитарную активность, натуральные килеры, интерлейкин-6.

Оценку клеточного иммунитета производили согласно моноклоновым антителам лимфоцитов Т по отношению к общему Т – CD3, к хелперам Т - CD4 и к супресорам Т-CD8. Фенотипичность лимфоцитов производили мультипараметричным двухцветным методом иммунофлуоресценционного анализа при окрашивании моноклоновыми

антителами FITS – фрагментом конугиричной анти-мышь F(ab)<sub>2</sub> (ООО сорбеит), проходящим на цитофлуорометре конугиричным флуоресцеинизотиоцианитом фикоеритрином. Оценку гуморального иммунитета производили согласно моноклоновым антителам лимфоцитов В по отношению к CD72<sup>+</sup> и согласно основному классу иммуноглобулинов: концентрациям IgM, IgG, IgA, IgE; концентрацию IgM, IgG, IgA иммуноглобулинов определяли методом радиальной диффузии Манчини, (“Renam” 1964) концентрацию IgE – определяли иммуоферментным методом. Оценку неспецифической резистентности производили фагоцитозной реакцией латекса - с помощью фагоцитного показателя (фм) и с помощью фагоцитного индекса (фи). Методом IL-6 ELIZA (Diacclone). Оценку натуральных килеров (NK) производили согласно моноклоновым антителам лимфоцитов по отношению к CD45.

Антистафилококковые антитела и антитела антистафилококковых токсинов определяли модифицированным методом пассивной гемагглютинации Бойдена (1952).

Вторая часть труда была посвящена лечению хронического рецидивирующего афтозного стоматита с использованием мази гесперидина. Для оценки эффективности лечения нами были изучены 80 пациентов в возрасте от 15-ти до 60 лет, страдающих хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом. Из них для 32-х (Группа наблюдения №1) кроме стандартного лечения, было проведено лечение разработанной нами 5%-ой мазью гесперидина, которая была изготовлена на основе облепихового масла в Институте Фармакологии имени И. Кутателадзе Научной Академии (решение Грузпатента №30666). Для 20-ти пациентов Группы наблюдения №2 кроме стандартного лечения, было проведено лечение с использованием мази гесперидина и препарата общего действия – детралекса.

Мазь использовали в виде аппликации в день 2 раза по 15-20 минут в течение 3-5 дней при легкой форме заболевания, в течение 5-7 дней при средней форме и 10-15 дней при тяжелых формах. Таблетки детралекса назначались пациентам 1 раз в день по одной таблетке при средней тяжести заболевания и 2 раза в день по одной таблетке во время еды при тяжёлом течении заболевания.

28 пациентов контрольной группы получали только традиционное лечение. (Местно использовались антисептические, болеутоляющие, противовоспалительные и кератопластические средства). В течении 2-х лет проводилось рандомизированное открытое контролируемое исследование. Было определено сокращение относительного и абсолютного риска и количество тех больных, лечение которых обязательно для получения одного положительного результата после включения мази гесперидина в схему лечения. (Флетчер Р., Флетчер С. 1998;. Гайятт Г. Ренни Д. 2003).

Оценку разницы между группами производили коэффициентом Стюдента ( $t > 1,96$ ;  $P < 0,05$ ) для количественного показателя; а что касается качественного показателя - по критерию  $\chi^2$  (Pearson) ( $\chi^2 > 3,84$ ,  $p < 0,05$ ); Корреляционный анализ был проведён по методу Спирмена ( $R > 0,25$ ;  $P < 0,05$ ) (Реброва О.Ю. 2003).

Математическое обеспечение осуществлялось при использовании программного пакета SPSS 11-5.

## **Собственные результаты и их анализ**

Нами была разработана схема исследования, по которой были изучены провоцирующие факторы риска хронического рецидивирующего афтозного стоматита и относительный шанс развития заболевания в условиях действия каждого фактора в группах наблюдения и контрольных группах.

При сравнении групп наблюдения и контрольных групп было обнаружено, что в группе наблюдения достоверно было увеличена частота следующих факторов: социальный фактор – работник сельского хозяйства, что может быть вызвано действием ядовитых химикатов и пестицидов. Это предположение подтверждается и тем, что отличается высоким относительным шансом из производственно-профессиональных факторов-воздействие производственной пыли и вредные экологические факторы места проживания;

Из фоновых и прилагаемых болезней значимыми оказались - патологии желудочно-кишечного тракта, эндокринные заболевания, эмоциональный стресс, очаги фокальной инфекции, респираторные инфекции, патология зубов - пародонтит, гингивит, травмы слизистой оболочки.

Оказалось, что более высок относительный шанс заболевания рецидивирующим афтозным стоматитом был тех лиц, у которых родственники I- II степени болеют хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, что указывает на роль генетической склонности к заболеванию в этиопатогенезе стоматита.

Как показало исследование, эти факторы определяют достоверно высокий относительный шанс развития заболевания во всех случаях ( $OR > 1$ ).

В группе больных достоверно низка частота служащих из социального фактора, вид ортогнатического прикуса.

Таким образом, развитие хронического рецидивирующего афтозного стоматита определяет группа факторов, интегральное действие которых вызывает выявление заболевания.

Статистическая обработка риск-факторов дала нам возможность привести все эти факторы в систему и разложить их по степени агрессивности, что впоследствии помогло бы нам в проведении лечения и профилактики заболевания (таблица №1).

Таблица №1

Оценка значимых факторов хронического рецидивирующего афтозного стоматита

Показатели	Частота в группе наблюдения	Частота в контрольной группе	$\chi^2$	OR	CI-OR	CI+OR
Вредные экологические факторы места проживания	0,197	0,016	10,61	14,94	1,88	118,91
Воздействие производственной пыли	0,131	0,016	6,00	9,21	1,11	76,04
Эндокринные заболевания	0,098	0,016	3,87	6,65	0,78	57,02
Работник сельского хозяйства	0,148	0,032	5,02	5,19	1,07	25,12
Респираторные инфекции	0,344	0,113	9,36	4,13	1,60	10,64
Генетическая склонность	0,197	0,065	4,75	3,55	1,08	11,72
Очаги фокальной инфекции	0,213	0,081	4,32	3,09	1,03	9,28
Гингивит	0,443	0,226	6,50	2,72	1,25	5,94
Эмоциональный стресс	0,689	0,452	7,04	2,68	1,28	5,61
Патологии желудочно-кишечного тракта	0,672	0,484	4,47	2,19	1,05	4,54
Травмы слизистой оболочки	0,492	0,306	4,41	2,19	1,05	4,58
Анемия	0,131	0,000	8,70			

Как видно из таблицы, в списке провоцирующих факторов хронического рецидивирующего афтозного стоматита на первом месте стоят вредные экологические факторы места проживания, затем идёт действие производственной пыли, эндокринные заболевания, социальный фактор - работник сельского хозяйства, респираторные инфекции, генетическая склонность, очаги фокальной инфекции, гингивит, эмоциональный стресс. Патологии желудочно-кишечного тракта и травмы слизистой оболочки занимают равные позиции. На последнем месте в сформированной системе риск-факторов, вызывающих заболевание, стоит анемия.

Такой подбор факторов даёт нам возможность: а) обратить особое внимание в процессе лечения на факторы риска с высоким относительным шансом; б) с самого начала избежать управляющих факторов риска.

Интерес вызывает определение причинно-следственной связи между характерными факторами стоматита, что было проведено на основании корреляционного анализа, который даёт возможность с самого начала избавиться от развития заболевания в контингенте риска

(таблица №2).

Как видно из таблицы, из риск-факторов, установленных нами, с наибольшим числом факторов в достоверно положительной корреляции коррелируют: Действие производственной пыли, Работник сельского хозяйства, Генетическая склонность.

Возможность с самого начала избавиться от заболевания в контингенте риска даёт, также, и краткая схема определения корреляционных связей между уровнями гигиены и установленными нами риск-факторами.

Определение корреляционных связей даёт возможность: а) предположить существование других факторов риска при существовании одного из факторов риска, связанного с ним (находящегося в корреляции); б) исследовать контингент риска в этом направлении с целью проведения превентивных мероприятий.

Интерес вызывает зависимость тяжести афтозного стоматита от гигиенического статуса полости рта (таблица №3).

Удовлетворительный уровень гигиены выявляет достоверно положительную корреляцию с легкими формами афтозного стоматита и отрицательную корреляцию со средними и тяжёлыми формами заболевания.

Неудовлетворительный – отрицательная корреляция с тяжёлой формой, плохой и очень плохой - отрицательная корреляция с легкой формой афтозного стоматита, положительная корреляция - с тяжёлой формой.

Таблица №2

## Корреляционная матрица значимых факторов хронического рецидивирующего афтозного стоматита

		Вредные экологические факторы места проживания	Действие производственной пыли	Эндокринные заболевания	Работник сельского хозяйства	Респираторные инфекции	Генетическая склонность	Очаги фокальной инфекции	Гингивит	Эмоциональный стресс	Патологии желудочно-кишечного тракта	Травмы слизистой оболочки	Анемия
Вредные экологические факторы	r	1,000	0,625	0,184	0,154	-0,143	0,241	0,480	-0,102	-0,35635	-0,033	0,193	0,480
	p<		0,000	0,156	0,237	0,273	-0,445	0,000	0,433	0,004821	0,800	0,136	0,000
Патологии желудочно-кишечного тракта	r	-0,033	0,271	-0,036	0,291	0,065	0,000	0,363	-0,058	-0,2151	1,000	0,198	0,022
	p<	0,800	0,034	0,785	0,023	0,618	0,304	0,004	0,656	0,095959		0,126	0,864
Эндокринные заболевания	r	0,184	-0,182	1,000	0,166	-0,071	0,017	-0,244	-0,315	0,255992	-0,036	0,050	0,277
	p<	0,156	0,160		0,202	0,589	0,447	0,058	0,013	0,046446	0,785	0,700	0,031
Анемия	r	0,480	0,272	0,277	0,461	0,128	0,000	0,218	-0,177	-0,28715	0,022	-0,032	1,000
	p<	0,000	0,034	0,031	0,000	0,324	0,246	0,092	0,172	0,024844	0,864	0,810	
Эмоциональный стресс	r	-0,356	-0,712	0,256	-0,213	0,067	0,035	-0,668	0,030	1	-0,215	-0,009	-0,287
	p<	0,005	0,000	0,046	0,100	0,607	-0,157	0,000	0,816		0,096	0,945	0,025
Очаги фокальной инфекции	r	0,480	0,747	-0,244	0,348	0,044	0,227	1,000	0,082	-0,66794	0,363	0,049	0,218
	p<	0,000	0,000	0,058	0,006	0,735	-0,011		0,529	0,000001	0,004	0,710	0,092
Респираторные инфекции	r	-0,143	0,127	-0,071	0,574	1,000	0,931	0,044	-0,338	0,067254	0,065	-0,161	0,128
	p<	0,273	0,328	0,589	0,000		-0,074	0,735	0,008	0,606562	0,618	0,216	0,324
Травмы слизистой оболочки	r	0,193	0,104	0,050	0,238	-0,161	0,569	0,049	0,188	-0,00895	0,198	1,000	-0,032
	p<	0,136	0,427	0,700	0,065	0,216	-0,091	0,710	0,147	0,945432	0,126		0,810
Воздействие производственной пыли	r	0,625	1,000	-0,182	0,386	0,127	-0,192	0,747	-0,261	-0,712	0,271	0,104	0,272
	p<	0,000		0,160	0,002	0,328	0,138	0,000	0,042	0,000	0,034	0,427	0,034
Работник сельского хозяйства	r	0,154	0,386	0,166	1,000	0,574	0,027	0,348	-0,080	-0,213	0,291	0,238	
	p<	0,237	0,002	0,202		0,000	0,838	0,006	0,539	0,100	0,023	0,065	
Генетическая склонность	r	0,152	-0,192	0,304	0,027	-0,011	1,000	-0,157	0,112	0,270	-0,445	-0,074	0,447
	p<	0,241	0,138	0,017	0,838	0,931		0,227	0,388	0,035	0,000	0,569	0,000
Гингивит	r	-0,102	-0,261	-0,315	-0,080	-0,338	0,388	0,082	1,000	0,188	-0,058	-0,177	-0,177
	p<	0,433	0,042	0,013	0,539	0,00	0,604	0,529		0,147	0,656	0,172	-0,479

Таблица №3

Корреляции между тяжестью рецидивирующего афтозного стоматита и гигиеническими индексами полости рта

№	Уровень гигиены	Тяжесть афтозного стоматита			
			легкий	средний	тяжелый
6.	Хороший	r	0,175	-0,119	-0,086
		P<	0,176668	0,360515	0,508126
7.	Удовлетворительный	r	0,525	-0,299	-0,328
		P<	0,000001	0,019352	0,009961
8.	Неудовлетворительный	r	0,1055	0,161	-0,328
		P<	0,418559	0,216102	0,009961
9.	Плохой	r	-0,437	0,237	0,286
		P<	0,000429	0,065211	0,025562
10.	Очень плохой	r	-0,465	0,005	0,598
		P<	0,000159	0,970866	0,000001

На следующем этапе исследования были определены гигиенические индексы полости рта у контрольных лиц и лиц больных стоматитом. Изучение гигиенических индексов показало, что во время афтозного стоматита по сравнению с контролем средние показатели гигиенических индексов значительно возрастают, что подчёркивает значимость гигиенического статуса для патогенеза заболевания.

По гигиеническим индексам был определён уровень гигиены полости рта каждого больного. Сравнение частоты гигиенического статуса между группами (таблица № 4) показало, что среди больных по сравнению с контролем значительно возрастают плохой и очень плохой гигиенические индексы, и уменьшаются частоты хорошего и удовлетворительного статуса. Частота неудовлетворительного статуса возрастает незначительно.

Значимость инфекции в патогенезе заболевания подчёркивает и то, что низкий уровень гигиены полости рта увеличивает относительный шанс развития заболевания, а именно, гигиенические индексы – плохой и очень плохой; хороший и удовлетворительный индексы способствуют уменьшению относительного шанса заболевания.

Таблица № 4

Распределение гигиенических индексов между группами наблюдения и контроля и относительный шанс афтозного стоматита

Уровень гигиены	Частота в группе наблюдения	Частота в контрольной группе	$\chi^2$	OR	Интервал достоверности 95%CI	
Хороший	0,033	0,177	6,80	0,16	0,03	0,74
Удовлетворительный	0,328	0,532	5,24	0,46	0,22	0,95
Неудовлетворительный	0,328	0,258	0,72	1,40	0,64	3,06
Плохой	0,148	0,032	5,02	10,56	1,29	86,12
Очень плохой	0,164	0,032	6,06	5,88	1,23	28,09

Слизистая оболочка полости рта представляет собой одну из самых реактивных аллергических зон организма, арену клеточных и гуморальных реакций иммунитета, которые вызывают её первичное и вторичное повреждение. Поэтому при развитии патологий полости рта решающая роль принадлежит иммунным показателям.

Для определения роли иммунологических нарушений нами были изучены показатели клеточных и гуморальных иммунитетов больных в периоды обострения и ремиссии болезни на фоне лечения Гесперидином №2 в группе наблюдения.

Изменения иммунологических показателей, полученных при лечении гесперидином местного и общего действия, по сравнению с нормой, приведены в таблице № 5.

Таблица № 5

Статистическая оценка иммунологических показателей после лечения (I и II группы наблюдения)

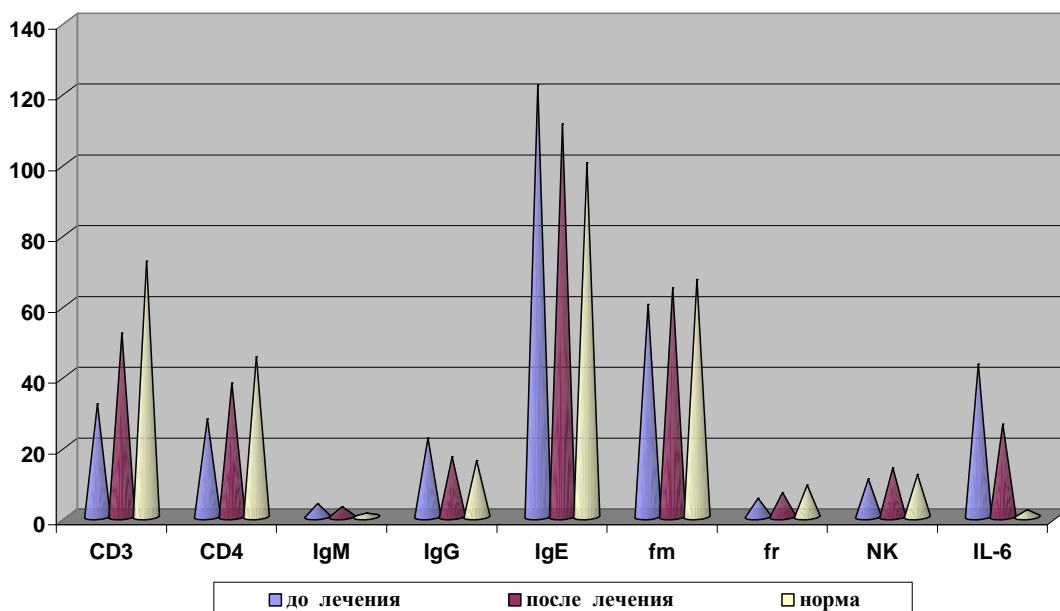
Иммунологические показатели	Норма	I группа наблюдения				норма	II группа наблюдения			
		Минимум	Максимум	Средний	SD		Минимум	Максимум	Средний	SD
CD3	72,2	40,00	59,00	51,85	4,03	50-60	39	59	52.45	4.807
CD4	45,2	25,00	45,00	37,80	5,01	35-60	25	45	37.95	5.186
CD8	28,5	28,00	41,00	35,40	4,17	20-40	28	42	35.8	4.420
CD72	13	13,00	16,00	14,50	0,95	10-15	13	16	14.5	0.946
NK	12	12,00	15,00	13,85	0,75	14	13	15	13.85	0.671
IL-6	2	18,00	50,00	26,10	6,87	<2	18	38	25.05	4.628
IgA(г/л)	2,32	3,15	4,30	3,81	0,33	0,9-4,5	3.15	4.3	3.8925	0.296
IgM(г/л)	1,12	2,10	3,30	2,89	0,36	0,6-2,5	2.1	3.2	2.765	0.338
IgG(г/л)	15,9	8,20	24,00	17,01	3,98	8-20	10	21	17.005	3.164



IgE(с/мл)	100	106,00	115,00	111,10	2,59	<100	100	115	106.5	5.155
Фм (%)	67	58,00	70,00	64,65	3,30	62-72	58	72	66.05	3.561
Фр	9	5,30	9,20	6,87	1,08	6-12	5.3	9.2	7.095	1.204
Антимикр.	80	80,00	160,00	100,00	35,54	<80	40	160	92	36.935
Антиток.	20	10,00	80,00	18,00	16,42	<20	10	40	14	7.539

На диаграмме №1 показаны те показатели статуса иммунной системы, которые значительно отличаются от нормы при афтозном стоматите.

Иммунные показатели при афтозном стоматите



Анализ иммунологических показателей показал, что в период обострения стоматита по сравнению с нормой уменьшено количество как лимфоцитов CD3, CD4, так и фагоцитарная активность (фагоцитарный показатель и фагоцитарное число), также натуральные килеры. В пределах нормы находятся цитотоксичные клетки - CD8. Изучение звена гуморального иммунитета показало, что несмотря на то, что В лимфоциты - CD72 и IgA находятся в пределах нормы, повышен маркер острого процесса IgM, показатель длительного процесса IgG, также IgE, который возрастает при аллергических процессах; повышен показатель IL-6 цитокина провоспаления. У многих больных отмечалась инфекция стафилокока, о чём говорит повышение антистафилококковых, антимикробных и антистафилококково-антитоксичных титров.

После лечения возрастают и приближается к норме NK, CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub> и показатели фагоцитоза; уменьшается до нормы IgG, уменьшается и приближается к пределам нормы IgM и антитоксичный титр.

Несмотря на то, что по сравнению с периодом обострения значительно уменьшается, по сравнению с нормой IL-6, IgE и антистафилококковый-антимикробный титр остаётся увеличенным. В группе наблюдения №2 изменения иммунологические показатели были выражено резко, но нормализация всех показателей не было выражено у всех случаях.

Таким образом, в период обострения болезни имеет место понижение общего иммунного статуса организма, который в результате лечения приближается к норме.

Понижение иммунологической резистентности является закономерной реакцией организма на воспалительный процесс. Иммунодефицит и дисбаланс компонентов иммунного ответа уменьшают механизмы специфической и неспецифической защиты, что способствует персистенции микробных агентов и развитию патологического процесса. В это время значительную роль играют цитокины, которые, как медиаторы иммунитета, могут изменять характер воспалительного процесса. Поскольку, одним из факторов развития рецидивирующего афтозного стоматита является несовершенство защитных механизмов и дисфункция иммунной системы, с точки зрения иммунологии для исхода лечения большое значение имеет действие биофлавоноидов. Включение нами в комплексное лечение местного и общего действия показало, что при лечении гесперидином имеет место уменьшение срока воспалительного процесса, болезненности и срока репаративных процессов, ни в одном случае не встречалось осложнение. 5%-ая мазь гесперидина оказывает положительное воздействие как на течение и прогноз основной болезни, так и сопутствующих заболеваний.

Оценка эффективности препарата и наблюдение за динамикой клинической картины осуществлялись по показателям иммунной системы, а также по срокам эпителизации и ремиссии поражённых участков слизистой оболочки ротовой полости. Во время лечения легкой формы контрольной группы заболевания показатель сроков эпителизации был 5-6 дней, а сроки группы наблюдения уменьшались до 3-5 дней - в группе № 1, до 3-4 дней - в группе № 2. При лечении средней формы контрольной группы продолжительность эпителизации была 7-10 дней, а сроки той же формы в группе наблюдения уменьшались до 5-7 дней - в группе № 1, до 4-6 дней - в группе № 2, а в случае тяжёлой формы заболевания контрольной группы продолжительность эпителизации в 2-3 недели уменьшалась до 10-15 дней в группе наблюдения № 1, до 8-12 дней - в группе № 2 при

той же форме заболевания. Срок ремиссии после применения традиционных лекарственных средств при легкой форме заболевания был 8-10 месяцев, после применения мази гесперидина он возрос до 10-12 месяцев, а в группе, принимающей детралекс – до 12-14 месяцев. Продолжительность ремиссии средней формы контрольной группы, которая составляла 4-6 месяцев, возросла и достигла 6-8 месяцев в группе наблюдения № 1 и 8-10 месяцев в группе наблюдения № 2 при той же форме. При тяжелой форме заболевания контрольной группы срок ремиссии от 1-2 месяцев возрос до 2-4 месяцев в группе наблюдения № 1 и до 3-5 месяцев в группе наблюдения № 2 при той же форме. Соответственно, по формам заболевания сокращалась и частота рецидивов.

Следовательно, полученные клинические данные указывают на эффективность применения гесперидина при комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита и на качественное и количественное улучшение состояния больного.

Мы оценили эффективность местного лечения гесперидином исходя из принципов доказательной медицины. Неудовлетворительным результатом лечения был признан период обострения: при легкой форме - с продолжительностью ремиссии от 8 до 10 месяцев; во время средней формы - с продолжительностью ремиссии от 4 до 6 месяцев и во время тяжелой формы - с продолжительностью ремиссии меньше 2 месяцев (таблица № 6).

Таких больных в группе, принимающей гесперидин, было 6 человек, а в группе традиционного лечения - 19.

Таблица №6

Статистическая оценка результатов действия гесперидина

		Группа наблюдения (%)	Контрольная группа (%)	$\chi^2$ Критерий	
Неудовлетворительный результат		15	47,5	9,8	p<0,05
Интервал доверенности	CI-	3,9	32		
	CI+	26	63		

Как видно из таблицы, в группе наблюдения № 1 значительно уменьшилась частота неудовлетворительного результата.

В таблице № 7 показан относительный риск неудовлетворительного результата в группах наблюдения и контроля.

Относительный риск отрицательного результата в группе наблюдения и контрольной группе.

	Относительный риск RR	Уменьшение относительного риска RRR	Уменьшение абсолютного риска ARR	Количество больных, лечение которых необходимо для получения одного положительного результата NNT
Значение	0,32	0,8	0,325	3
Интервал доверенности 95%CI	0,14	0,29	0,134	1,9
	0,70	0,86	0,515	7,4

В группе наблюдения № 1 уменьшается относительный и абсолютный риск рецидивов и продолжительности течения заболевания. Количество больных, лечение которых обязательно для получения одного положительного результата составляет 3, что дает нам возможность предположить, что применение этого препарата возможно для уменьшения рецидивов и прогрессирования процесса афтозного стоматита.

## В ы в о д ы:

1. При оценке риск-факторов и на основании установления корреляционных связей между ними путём статистического исследования были выявлены агрессивные группы факторов, вызывающих заболевание на основании определения их относительным шансом следующим последовательности: Вредные экологические факторы места проживания, Действие производственной пыли, Эндокринные заболевания, Работник сельского хозяйства, Респираторные инфекции, Генетическая склонность, Очаги фокальной инфекции.
2. По связям между провоцирующими факторов риска хронического рецидивирующего афтозного стоматита была определена корреляционная матрица. Множественными корреляционными связями обладают следующие факторы: Действие производственной пыли, Работник сельского хозяйства, Генетическая склонность, неудовлетворительные и очень плохие гигиенические индексы.
3. Использование мази гесперидина в комплексной терапии лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита выявило:
  - а) Уменьшение показатели сроков эпителизации: (лёгкий – до 3-5 дней, средний – до 5-7 дней, тяжёлый – до 10-15 дней).
  - б) Увеличение показатели сроков ремиссии: (лёгкий – до 10-12 месяцев, средний – до 6-8 месяцев, тяжёлый – до 2-4 месяцев).
  - в) Уменьшение рецидивов: (лёгкий – в 1,3 раза, средний – в 2 раза, тяжёлый – в 1,6 раз).
4. При лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита с применением гесперидина возрастает и в пределах нормы NK, CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, и показатели фагоцитозов; До нормы снижается IgG, приближается к норме IgM и анитоксичный титр. Значительно уменьшается, но по сравнению с нормой остается повышенным IL-6, IgE, также антимикробный титр.
5. Применение в комплексной терапии мази гесперидина даёт возможность уменьшения частоты процессов прогресирования болезни и рецидивов при болезни хронического рецидивирующего афтозного стоматита. В группе лечения отмечается снижение абсолютного и относительного риска COR=80% (95%CI:29-86%) CAR=32,5% (95%CI:13,4-51,5%). Количество пациентов,

### **Практические рекомендации**

1. корреляционная схема этиологических факторов хронического рецидивирующего афтозного стоматита поможет практических стоматологов проведение целенаправленного лечения и профилактики.
2. Рекомендуется включить 5%-ую мазь гесперидина в стандартную схему лечения, что вызывает уменьшение боли, продолжительность воспалительного периода, рецидивов и сроков лечения.

### **Список трудов опубликованных по теме диссертации:**

1. Перспективы использования биофлавоноидов в стоматологии (Соавторы – Г. Гургенидзе, М. Бакрадзе, А. Шалашвили) Справочник Академии Медицинских наук Грузии, серия биология 2004, том 30, №6. с. 897-883, (на груз. яз.).
2. Определение риска афтозного стоматита с применением гигиенических индексов - Georgian medical news - 2005/ №4 (121), с. 25-28.
3. Оценка риск-факторов рецидивирующего афтозного стоматита. Справочник Академии медицинских наук Грузии, серия биология 2005, №2 с. 89-94, (на груз. яз.).
4. Эффективность отечественного препарата „UNGENTUM ГЕСПЕРИДИН в комплексном лечении ХРАС. (соавт. М. Бакрадзе, К. Шалашвили, И. Таборидзе, Л. Аладашвили). Georgian medical news. 2006, апр. №4 (133) с. 31-33.