

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

УДК616.31+617.52-089

**Усмонов Бахтиёржон Аробидин угли**

**Эффективность кверцетина в комплексном лечении  
рецидивирующего афтозного стоматита**

**Научный руководитель:**

**доктор медицинских наук,  
профессор Бекжанова О.Е**

**Ташкент - 2015**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>4</b>
<b>Глава I.    ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1. Современные аспекты этиопатогенеза рецидивирующего афтозного стоматита .....	7
1.2. Современные методы лечения афтозного стоматита.....	11
<b>Глава II.    МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Материал исследования и методы лечения.....	19
2.2. Методы клинических исследований.....	21
2.3. Оценка состояния микроциркуляции.....	22
2.4. Методы изучения неспецифической резистентности полости рта.....	24
2.5. Методы микробиологических исследований .....	25
2.6. Методы биохимических исследований.....	26
2.7. Статистические методы.....	26
<b>ГЛАВА III.    СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
3.1. Оценка антибактериальной эффективности кверцетина....	27
3.2. Клиническая оценка эффективности лечения.....	28
3.3. Оценка эффективности лечения по динамике микроциркуляции.....	38
3.4. Оценка эффективности лечения по динамике факторов неспецифической резистентности.....	49
3.5. Микробиологическая оценка эффективности лечения.....	53
3.6. Оценка эффективности лечения по динамике процессов ПОЛ- АОС.....	60
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	<b>67</b>
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	<b>80</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	<b>81</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>82</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

A LF/3σ•100%	- Гемодинамические колебания, обусловленные миоцитами
ALF/3σ•100%	- Гемодинамические колебания, обусловленные миоцитами
АНF/3σ•100%	- Гемодинамические колебания, обусловленные дыхательными экскурсиями
АСF/3σ•100%	- Гемодинамические колебания, обусловленные кардиоритмом
ALF/ПМ•100%	- Концентрация эндотелиоцитов
ALF/ПМ•100%	- Концентрация миоцитов
АНF/ПМ•100%	- Дыхательный ритм
АСF/ПМ•100%	- Кардиоритм
Σ	- Среднеквадратичное отклонение -сигма
ИТЗ	- Индекс тяжести заболевания
ИФМ	- Индекс флакмоций
Kv	- Коэффициент вариации
ЛДФ	- Лазерная доплеровская флоуметрия
МДА	- Малоновый диальдегид
ПМ	- Показатель микроциркуляции
РАС	- Рецидивирующего афтозного стоматита
ХЛ	- Хемилюминесценция
sIgA	- Секреторный иммуноглобулин А
Liz	- Лизоцим

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Среди актуальных проблем современной стоматологии заболевания слизистой занимают одно из ведущих мест. Частота рецидивирующего афтозного стоматита (РАС) составляет 5% всех заболеваний слизистой оболочки полости рта. [4]

До настоящего времени нет ясности в понимании патогенеза РАС. Считается, что определенное значение может иметь, так называемая, перекрестная иммунная реакция, последнее место отводится микробному фактору и дисбиотическим изменениям СОПР, нейрогуморальным иммунным изменениям, фоновой патологии, нарушениям микроциркуляции, нейротрофическим нарушениям, эмоциональному стрессу. Приводятся убедительные данные о снижении активности показателей неспецифической резистентности организма, угнетении клеточного и подавлении относительно автономной системы местного иммунитета у больных РАС [4,7,16,78].

Результаты исследований механизмов этиопатогенеза РАС обосновывают необходимость включения в комплексную терапию средств и методов, устраняющих негативное действие микрофлоры, нормализующих состояние защитных механизмов, ликвидирующих последствия нарушений микроциркуляции, усиливающих регенеративные потенциалы слизистой и нормализующих нарушения метаболизма в полости рта [21,24,83,106].

Несмотря на большое количество лекарственных препаратов и методов в настоящее время нет оптимальных средств воздействия на механизмы патогенеза эрозивно-язвенных заболеваний СОПР, а проблема лечения РАС продолжает оставаться актуальной [28,29,106,107,108].

Значительную проблему представляют отрицательные показатели применения антибактериальных препаратов, обладающих сенсibiliзи-

рующим действием и способствующих развитию вторичного дисбактериоза слизистых [22,56,76].

Однако в доступной литературе отсутствуют сведения о комплексном изучении действия кверцетина на микробиоценоз, неспецифическую реактивность, микроциркуляцию эрозивно-язвенных элементов, процессы ПОЛ-АОС ротовой жидкости и динамику клинического течения РАС.

Из вышесказанного становится ясной актуальность изучения эффективности кверцетина при лечении РАС.

**Цель исследования:** повышение эффективности комплексного лечения рецидивирующего афтозного стоматита с использованием кверцетина.

Для решения поставленной цели было необходимо решить следующие **задачи:**

1. Дать сравнительную оценку влияния кверцетина на микроциркуляцию эрозивно-язвенных элементов.
2. Оценить эффективность воздействия кверцетина на показатели неспецифической резистентности полости рта.
3. Обосновать оптимальный способ применения кверцетина в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита.

#### **Научная новизна**

- Впервые проведена сравнительная клиническая оценка результатов лечения РАС при помощи кверцетина, доказана высокая эффективность комплексного использования кверцетина.
- Впервые установлено, что под влиянием кверцетина в зонах эрозивно-язвенного поражения повышаются активные и снижаются пассивные механизмы модуляции кровотока, что приводит к нормализации микроциркуляции и ускорению репаративных процессов.

- Установлено стимулирование факторов неспецифической резистентности полости рта при применении кверцетина, что проявляется увеличением фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов, повышением активности лизоцима и концентрации sIgA.
  - Разработан алгоритм применения кверцетина при лечении РАС.

## **Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Современные аспекты этиопатогенеза рецидивирующего афтозного стоматита**

Рецидивирующий афтозный стоматит – воспалительное заболевание слизистой оболочки полости рта, характеризующееся рецидивирующими высыпаниями афт и длительным течением с периодическими высыпаниями. Рецидивирующий афтозный стоматит – одно из самых частых заболеваний слизистой оболочки полости рта, его частота оставляет 5% от всех заболеваний слизистой оболочки полости рта [4,29].

Исследования зарубежных авторов показали рост частоты РАС, при этом его распространенность среди различных контингентов населения может достигать 2-5%; а в Америке – до 20-50% [80,83,104].

Этиология и патогенез афтозного стоматита окончательно не выяснена. Как правило, РАС возникает на фоне системных заболеваний, патологии желудочно - кишечного тракта, инфекционно - аллергических, нейродистрофических факторов, беременности [14,107,108,114].

Установлена взаимосвязь возникновения РАС с наследственным и конституциональным факторами [111].

По данным ряда авторов причиной появления афтозных высыпаний может быть дефицит витаминов группы В [85], глютеинчувствительная энтеропатия [85,121]; дефицит железа и цинка [85,120].

Определенную роль в возникновении РАС играют нарушения центральной и вегетативной нервной системы, назначение антидепрессантов приводит к купированию воспаления [123].

В настоящее время большинство авторов сходится во мнении, что РАС может быть следствием патогенного воздействия L-формы гемолитического стрептококка с участием аутоиммунных механизмов – собственные

эпителиальные клетки становятся мишенью для лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов [123,124].

Доказано влияние нарушенного микробиоценоза на клиническое течение РАС [5,12,14,22]. Установлена патогенетическая взаимосвязь выраженности дисбиотических нарушений кишечника и ротовой полости у беременных, коррелирующие с тяжестью клинического проявления РАС на слизистых [33,73].

Хронические заболевания органов пищеварения, приводя к развитию вторичных иммунодефицитов, способствуют вегетированию грибов рода *Candida* и других условно-патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке полости рта, отмечают их инвазию в ткани. На фоне «вторичного иммунодефицита» возникают условия для реализации патогенного действия микрофлоры и усугубление иммунологической несостоятельности. У больных афтозным стоматитом в 33% обнаружен дисбиотический сдвиг, в 22% - дисбактериоз I-II степени, в 33% и 12% соответственно дисбактериозы III и IV степени [22].

Среди различных гипотез патогенеза наибольшего внимания заслуживает иммунологическая.

Комплексное клинико-иммунологическое обследование больных РАС выявило у них иммунодефицитное состояние, обусловленное как дефектом иммунной системы (истинный иммунодефицит – ИД), так и нарушениями в системе интерлейкинов (интерлейкин зависимый иммунодефицит – ИЗИД) [22,56,119,121].

При исследовании иммунитета у больных РАС выявлен иммунный дисбаланс, характеризующийся снижением количества Т-клеток и нарушением субпопуляций CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, Т-лимфоцитов. Содержание естественных – киллеров может возрасть или оставаться в пределах нормы, уровень CD8 Т-лимфоцитов повышаться, а уровень CD4 Т-лимфоцитов

снижаться. В сыворотке крови больных РАС повышен уровень интерлейкина 6 и 2 (ИЛ-6 и ИЛ-2) и внутриклеточных молекул адгезии [26,41,70,71].

Характерная черта поражения – инфильтрация СОПР Т-лимфоцитами и макрофагами. В очаге поражения обнаруживаются  $\gamma$  –интерферон – синтезированные клетки и ФНО – положительные мононуклеары (ФНО-фактор некроза опухоли). ФНО- $\alpha$  и  $\gamma$  –интерферон являются провоспалительными цитокинами, с которыми связывают воспалительную реакцию гиперчувствительности замедленного типа, опосредованную Th-1 клетками [46].

Помимо мононуклеаров источниками цитокинов в очаге поражения при РАС могут быть клетки Лангенгарса, кератоциты и другие тучные клетки. При воспалении в полости рта провоспалительные цитокины могут быть ответственными за разрушение тканей [2,41,71].

Обнаружение на афтах слизистой *Helicobacter pilori* при отсутствии возрастания антител IgG к *H.pilori* также свидетельствует о нарушении местных факторов защиты [102,112].

Усугублять течение РАС могут вторичные иммунодефицитные состояния, эндокринные нарушения, сахарный диабет [70,71].

Установлена патогенетическая связь между стоматитом и патологией желудочно-кишечного тракта.

Считается, что нарушения системного микроциркуляторного кровотока у больных стоматитом, выражающиеся в ангиоматозе и гиперемии с явлениями хронического воспаления и инфильтрации тканей, обусловлены повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, приводящей к перестройке обмена тканевого кровотока и мембранной проницаемости [27,78].

Взаимосвязь функциональной, морфологической и нейрогуморальной регуляции системы пищеварения и системы кровообращения обуславливает однотипный характер нарушения микроциркуляции с последующим

развитием язвенного поражения слизистой оболочки полости рта [58,70,83,84].

Установлено, что нарушения в системе гемостаза у больных ХРАС проявляются уже на начальных стадиях воспалительных заболеваний и выражаются в первичном повреждении сосудисто-тромбоцитарного звена. У больных ХРАС гиперкоагуляция развивается на фоне снижения естественной антикоагуляции и фибринолитической свертываемости крови [60,62,111].

При изучении роли нарушений микроциркуляции в патогенезе РАС установлено, что у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом расстройства микроциркуляции носят локальный характер и ограничиваются зоной поражения. В патогенезе микроциркуляторных расстройств, наряду со структурно-функциональными нарушениями микрососудов, отмечаются изменения реологии крови и барьерной функции микрососудов, которые сопровождались снижением интенсивности кровотока [в 1,5-2 раза], что обусловлено подавлением вазомоторного механизма и компенсаторным возрастанием высокочастотных и, особенно, пульсовых флуктуаций (до 16-25%). Выраженность микроциркуляторных нарушений в очаге поражения коррелировала со степенью деструктивных изменений на слизистой оболочке рта [114].

Таким образом, развитие эрозивно-язвенного поражения на слизистых происходит на фоне сложных нарушений гемостатического равновесия в организме и сопровождается интоксикацией, снижением противомикробной защиты, развитием дисбиотических нарушений, дисрегуляцией системы специфической и неспецифической иммунологической защиты, нарушением системы гемостаза с повышением активности свертывающей системы крови, нарушениями микроциркуляции.

Выбор тактики лечения обусловлен характером течения процесса, состоянием местного и общего иммунитета, состояния микробиоценоза, проводимой ранее терапией.

## 1.2. Современные методы лечения афтозного стоматита

В силу недостаточно изученных этиологии и патогенеза лечение РАС представляет трудную задачу.

Особое место в терапии отводится средствам общего воздействия. При выявлении у больных повышенной чувствительности к бактериальным аллергенам проводят специфическую десинсибилизирующую терапию [29]; а также средства, повышающие активность неспецифических факторов резистентности, гистоглобулин, продигиозан, лизоцим [75,101,104].

В связи с частым выявлением у больных РАС иммунного дисбаланса обосновано включение в комплексное лечение иммуномодуляторов [78,79,103]. Отмечен высокий терапевтический эффект левамизола (декарис).

Клинико-лабораторные исследования показали высокую эффективность Т-активина в лечении больных с перманентно текущим РАС.

Поскольку некоторые авторы связывают возникновение РАС с дефицитом витаминов группы В, железа, фолиевой кислоты и витамина С, их применение в комплексном лечении РАС способствует нормализации нарушений метаболизма [85,96,121].

Важное место в лечении РАС отводится диете – исключению острой, пряной, грубой пищи, крепких спиртных напитков и курения [74]. Эффективна диета с исключением протеинов (пищевых аллергенов: шоколад, кофе, злаки, миндаль, клубника, сыр, помидоры) [74].

Важнейшее звено комплексной терапии – местное лечение [4].

Для местного лечения используются препараты, обладающие анальгетическим, противовоспалительным, бактерицидным и эпителизирующим механизмами действия.

Поскольку афты вызывают сильные болевые ощущения, важным компонентом местного лечения является обезболивание. В настоящее время для местного лечения эрозивно-язвенных поражений широко используются

препараты, обладающие комбинированным антибактериальным и местноанестезирующим действиями. К числу таковых относится стрепсилс плюс, выпускаемый в виде спрея, обладающего антибактериальной и фунгицидной эффективностью в отношении микроорганизмов и грибов [67]. Примером комбинированного препарата местного действия является камистад-гель, обладающий антимикробным, противовоспалительным и анестезирующим действиями [23]. Высокий клинический эффект позволил рекомендовать эти препараты для лечения РАС [23,67].

Примером комбинированного препарата местного действия является широко используемая солкосерил дентальная адгезивная паста и мундизал-гель. Механизм действия препаратов различен. Солкосерил представляет собой низкомолекулярный безбелковый диализат, полученный из крови молодых телят, ускоряют заживление ран и полидокапол-алифатический поверхностный анестетик. В состав мундизал-геля входит холинсалицилат и цеталконий хлорид, обладающие анальгетическими и противовоспалительными свойствами. Установлено, что солкосерил дентальная адгезивная паста является более эффективным средством при лечении афтозного стоматита, ускоряет процессы регенерации и эпителизации, уменьшается выраженный отек и воспаления окружающих тканей [4,35,54].

Примером препарата, оказывающего комплексное антимикробное и репаративное действие, является куриозин. Ассоциат цинк-гиалуронат в составе препарата позволяет целенаправленно воздействовать на включения фагоцитоза и другие факторы заживления. За счет антисептического действия уменьшается частота бактериальной суперинфекции. Доказана высокая эффективность лекарственного сочетания куриозина и клиона при лечении заболеваний СОПР. Наблюдается сокращение сроков эпителизации, восстановление кислотно-щелочного равновесия раневой поверхности, нормализация факторов неспецифической резистентности и микрофлоры полости рта [10].

В отдельных исследованиях показано, что при лечении поражений СОПР лучший клинический эффект наблюдается при комбинированном применении куриозина и бутадионовой мази [10].

Наряду с традиционно применяемыми лекарственными препаратами используются препараты из отечественного природного сырья – рептин, разработанный в Институте химии растительных веществ АН РУз. Рептин содержит липидно-протеиновый комплекс из биомассы змей – Ечух, подсолнечное масло и эфирное масло полыни. Обладает противовоспалительным, регенерирующим и очищающим действиями. Установлено, что отечественный препарат рептин более эффективен, по сравнению с традиционно используемыми кератопластическими средствами, купировал болевой синдром, ускорял сроки эпителизации, увеличивал продолжительность ремиссии, ликвидировал воспаление и улучшал общее самочувствие [28].

В свете снижения факторов неспецифической и специфической иммунологической реактивности и увеличения дисбиотических нарушений в полости рта при РАС обоснованным является иммунологический подход к лечению при помощи местного применения препарата Имудон. Установлена высокая эффективность применения иммудона в комплексной терапии заболеваний СОПР, дисбиоза полости рта [18,27,43].

Очевидно, что используя только средства местного воздействия на эрозивно-язвенные поражения, нельзя достичь положительного результата в виде полной эпителизации слизистой и предотвращения рецидивов.

Предлагаемые в настоящее время методы лечения РАС предполагают одновременное воздействие на патогенетические механизмы развития заболевания и купирование местных клинических проявлений.

Одним из высокоэффективных концептуальных методов патогенетического лечения являются средства и методы, нормализующие биоценоз, как полости рта, так и желудочно-кишечного тракта.

Так, применение в ходе комплексного лечения РАС средств, способствующих нормализации микробиоценоза кишечника (бифидумбактерин, хилак форте), способствовало восстановлению соотношения нормальных представителей микрофлоры кишечника, восстановлению иммунологической резистентности полости рта, значительно повышало эффективность комплексного лечения [7].

Установлено, что РАС у беременных развивается на фоне выраженных дисбиотических нарушений кишечника и ротовой полости, степень тяжести которых напрямую коррелирует с тяжестью клинического течения РАС, более высокая корреляционная зависимость определялась с дисбактериозом кишечника. Для местного лечения эрозивно-язвенных элементов показана высокая эффективность препарата местного действия ФармГАЛС, представляющего собой лизат микробных культур. Доказано, что комплексная бактериокоррекция сочетанных нарушений микробиоценоза полости рта и кишечника, заключающаяся в приеме пробиотиков лакто- и бифидобактерина, изготовленных из местных штаммов, с местным использованием ФармГАЛС оказывает высокой клинический эффект, приводит к существенному снижению сроков лечения и частоты рецидивов [34].

Анализ данных литературы свидетельствует, что неудачи в лечении дисбиотических изменений связаны с односторонним подходом к терапии, которая заключается в назначении какого-либо противогрибкового или противомикробного средства без учета чувствительности, наличия микробных ассоциаций состояния иммунологической реактивности.

Доказано, что у 97,1% обследованных дисбиотические изменения СОПР возникали на фоне соматического заболевания, что позволило обосновать необходимость начинать терапию с лечения основного (фонового) заболевания специалистами соответствующего профиля. В лечение включались биологические препараты, состоящие из живых

бактерий нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта: колибактерин, лактобактерин, бификол, холак-форте. Местно в виде ротовых ванночек применяли биопрепарат (ацелакт). Применение эубиотиков способствовало восстановлению нормальной микрофлоры биотопа, как за счет селективной деконтеминации, так и за счет активации собственной симбиотической микрофлоры [48,105].

Данные комплексного обследования больных с патологией СОПР позволили обосновать методы лечения с учетом выявленной органной патологии и реактивности организма, а также микробной обсемененности полости рта. Установлено, что процесс развивается и протекает на фоне выраженной сенсibilизации к микробному фактору (преимущественно к стрептококку и стафилококку). Разработаны этапы лечебных мероприятий, включающие специфическую десенсibilизирующую терапию.

Для успешного лечения пациентов с эрозивно-язвенными поражениями использовали схему, которая включала лечение фоновой патологии, обязательную санацию полости рта, а и устранений всех раздражающих факторов.

На этапе местного лечения для исключения формирования штаммов бактерий, резистентных к антибиотикам, предложено использование антисептических препаратов, обладающих широким антибактериальным спектром и не индуцирующим резистентность микроорганизмов путем создания депо в зоне аппликаций. Установлено, что применение препаратов, содержащих хлоргексидин, Элюдрил, Пародиум и Эльпидиум способствовало улучшению состояния здоровья пациентов. Субъективно отмечалось оздоравливающее действие препаратов, стихание симптомов заболевания, эпителизация, снижение воспалительных явлений [88].

В настоящее время широкое применение получили энзимные препараты, обладающие широким спектром неспецифического воздействия на организм. Энзимы совместимы с другими лекарственными препаратами,

высокоэффективны и безопасны. Одним из энзимных препаратов является вобэнзим.[46,47]

Одновременное воздействие энзимов на макрофагальную систему и систему гемостаза обеспечивает высокий противовоспалительный эффект, ускоряет регресс воспалительного процесса, лизис белков в очаге воспаления за счет восстановления микрокровотока. На фоне применения вобэнзима у больных ХРАС повышается уровень циркулирующих иммунных комплексов, активизируются ферменты нейтрофилов в ротовой жидкости, что запускает комплементарную и гемостатическую системы. Схема комплексной терапии ХРАС с включением вобэнзима позволила повысить эффективность лечения более чем в 2 раза, сократить число рецидивов, удлинить сроки ремиссии [47,59,109,110].

Значительным преимуществом восточной медицины и, в частности, иглотерапии является ее воздействие на целостный организм, способность стимулировать иммунную систему, выработку защитных антител и устойчивость к стрессу. Показана высокая эффективность иглотерапии в лечении ХРАС, проявляющейся ускорением эпителизации слизистой и предотвращением рецидивов [34,44,53,77].

Разработаны клинико-иммунологические алгоритмы лечения больных РАС слизистой оболочки полости рта в соответствии с типами иммуноцитоклиновых взаимодействий (ИЦВ). Больные с I типом ИЦВ не нуждаются в иммунокоррекции. При II типе ИЦВ достаточная фармакологическая коррекция одним или двумя препаратами разных групп тимических препаратов или полиоксидония, показана гирудотерапия. III тип ИЦВ требует обязательного сочетания нескольких фармакологических иммунокорректирующих препаратов, введения интерферонов и более широкого назначения гипербарической оксигенации. При IV типе ИЦВ, характеризующихся наличием истинного интерлейкинзависимого иммунодефицита, необходимо сочетание гипербарической оксигенации с

тимическими препаратами и интерфероном. Таким образом, иммунологический алгоритм коррекции иммуноцитокинического статуса с разным типом ИЦВ состоит в комбинации тимических препаратов, интерферонов, полиоксидония с обязательным сочетанием гипербарической оксигенации в комплексных иммунокорректирующих воздействиях при РАС определяется ее способностью снижать Т-супрессию и бактериальную сенсibilизацию, снижать высокое содержание В-лимфоцитов в крови. Стимулировать местный иммунитет, снижать секрецию ИЛ-1-ИЛ1 $\rho$  и стимулировать иммунорегуляторную систему ИЛ2-ИЛ2 $\rho$  [121].

Структура исследований механизмов этиопатогенеза рецидивирующих эрозивно-язвенных поражений слизистой и частой сопряженности этой патологии с заболеваниями внутренних органов обосновывают необходимость одновременного назначения в комплексную терапию нескольких препаратов разнонаправленного действия: устраняющих или подавляющих патогенную микрофлору полости рта, нормализующих состояние микробиоценоза и стимулирующих защитные механизмы, ликвидирующих последствия нарушенного метаболизма, нормализующих микроциркуляцию, снижающих активность тромбоцитов и повышающих лизис фибрина, стимулирующих регенеративные и репаративные процессы.[74,79,111]

Несмотря на большое количество существующих лекарственных средств, в настоящее время нет оптимальных методов воздействия на механизмы патогенеза эрозивно-язвенных поражений слизистой при РАС. Применение многих антимикробных препаратов приводит к развитию и усугублению сенсibilизации; появлению штаммов микроорганизмов устойчивых к антимикробным препаратам и антибиотикам; иммунной дестабилизации организма [38,48,105,107,108,112].

Таким образом, проблема лечения рецидивирующих поражений слизистой полости рта продолжает оставаться актуальной. [48]

В то же время в доступной литературе отсутствуют сведения об эффективности и схемах применения кверцетина при лечении РАС. Все вышеизложенное определило необходимость настоящих исследований.

## **Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **2.1. Материал, методы исследований и методы лечения**

Исследования проводились на базе кафедры терапевтической стоматологии ГМА, зав.кафедрой, профессор Камилов Х.П.

Диагноз РАС ставился на основании клинического обследования в соответствии с принятыми классификациями (А.И.Рыбаков, Г.В.Банченко, 1978).

Материалом для анализа и выводов послужили данные обследования 41 больного с рецидивирующим афтозным стоматитом.

В качестве показателей нормы использовались результаты обследования 10 человек сопоставимого пола и возраста без признаков патологии полости рта.

Клиническое обследование включало сбор анализов, жалоб, выяснения возможных причин возникновения заболевания, характера его течения и частоты обострений, эффективности проводимого ранее лечения.

При осмотре особое внимание уделяли гигиеническому состоянию полости рта, наличию кариозных зубов, протезов и разнородных металлов.

Обследования пациентов включали пол, возраст, характеристики основного заболевания, частоту и длительность рецидивов, оценивали лечебно-профилактические мероприятия предлагаемые больным для лечения болезни.

Распределение пациентов опытных групп и их характеристики представлены в таблице 2.1.1.

Как видно из таблицы 2.1.1 пациенты представляли собой группу людей трудоспособного и наиболее активного социально-физиологического возраста. Помимо временных затрат, необходимых для контроля над

заболеванием СОПР, подавляющее большинство больных отмечали значительный социально-психологический дискомфорт.

Таблица 2.1.1

Характеристика групп больных, включенных в исследование

№	Показатели		Группы		
			1 контрольная	2 основная	3 основная
1.	Количество больных		14	14	13
2.	Средний возраст		39,6±1,62	40,51±2,03	41,00±2,00
3.	Пол, в %	Мужской	50,0	53,57	48,15
		Женский	50,0	46,42	51,85
4.	Длительность настоящего заболевания		1,2±0,05	0,95±0,04	1,01±0,09
5.	Длительность ремиссии		4,45±0,21	4,33±0,19	4,38±0,20
6.	Применявшиеся лечебные мероприятия:				
	- антисептические средства, %		92,31	82,29	88,89
	- антибактериальные препараты, %		88,46	5,71	88,89
	- постоянная терапия, %		84,62	82,14	85,19
7.	Частота обращения к стоматологу, раз/год		2,45±0,13	3,10±0,14	3,00±0,11
8.	Социально-психологический дискомфорт:				
	- отсутствует, %		3,85	3,57	3,70
	- незначительный, %		15,38	17,86	14,81
	- значительный, %		80,77	78,57	81,48
9.	Частота фоновой соматической патологии:				
	1 заболевание, %		19,23	21,43	18,52
	2 заболевания, %		46,15	46,43	48,15
	3 заболевания, %		11,53	10,71	11,11

Тактика лечения РАС определялась степенью тяжести заболевания и периодом его развития. В связи с особенностями клинического течения РАС в комплексе лечебных мероприятий важное место занимало обезболивание эрозивно-язвенных поражений спреем лидокаина или 2-5% раствором анестезина, всем больным назначалась полноценная щадящая диета, запрещающая прием острой пищи, спиртных напитков. В качестве общего лечения всем больным назначалась десенсибилизирующая и витаминотерапия, по показаниям курсовой прием иммуномодуляторов и пробиотиков. Местно, с целью удаления некротического налета – аппликации протеолитических ферментов (трипсина и химотрипсина). В период ремиссии осуществлялась санация полости рта, устранение очагов хронической инфекции, лечение органной патологии.

Для сравнения результатов лечения были выделены 3 группы больных:

1 контрольная группа (14 человек) получала общепринятое лечение, антисептическая обработка полости рта осуществлялась 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата, а местно – аппликации метрогил дентальной пастой.

2 основная группа больных (14 человек), которым помимо общепринятого лечения рассасывали в полости рта иммудон.

3 основная группа (13 человек) дополнительно к лечению, проводимому во 2 основной группе, получала рассасывание в полости рта кверцитин.

## **2.2. Методы клинических исследований**

Учитывая многообразие клинической картины, характеризующей эрозивно-язвенные поражения слизистой полости рта, тяжесть клинического состояния больных, мы оценивали по балльной системе, разработанной

Х.П.Камиловым и У.А.Шукуровой (2008) [48]. В перечень включены основные симптомы, отражающие тяжесть патологического процесса.

Степень выраженности того или иного критерия оценивали в баллах: 0 – отсутствие; 1 – низкая выраженность; 2 – умеренная выраженность; 3 – значительная выраженность.

Учитывалось общее состояние больных, температуру тела, состояние региональных лимфатических узлов, размер и количество афт, болезненность, состояние краев и дна афт.

Оценка тяжести клинического течения РАС осуществлялась по индекс тяжести заболевания – ИТЗ, вычисленному как средний балл выбранных показателей:

$ИТЗ = \sum n/n$ , где

$\sum n$  – сумма баллов,

$n$  – число показателей.

Общая оценка тяжести РАС и ИТЗ соответствовала:

0,5 – 1, 0 - легкое течение;

1,1 – 2,0 - течение средней тяжести;

2,1 – 3,0 - тяжелое течение.

Используя предложенный способ комплексной оценки состояния больных, были подобраны однородные клинические группы.

### **2.3. Оценка состояния микроциркуляции**

Исследования тканевого кровотока проводили с помощью лазерного флуометра ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Россия). Измерения проводили в непосредственной близости от очага поражения и на симметричной стороне клинически неизменной слизистой.

За показатели нормы взяты результаты изучения микроциркуляции лиц, не имеющих заболеваний слизистой и без соматических патологий.

Учитывали стандартные статистические параметры ЛДФ:

ПИ – показатель микроциркуляции, характеризующий среднюю величину перфузии тканей кровью, в перф.ед.

$\sigma$  – (сигма), среднеквадратичное отклонение, характеризующее статистически значимые колебания потока эритроцитов в тканях, перф.ед.

$K_v$  – коэффициент вариации, характеризующий вазомоторную активность микрососудов, или соотношение между перфузией тканей и величиной ее изменчивости, в %.

На основании спектрального разложения ЛДФ-грамм на гармонические составляющие анализировали различные ритмические составляющие флуксуций. Выделяли следующие колебания, значимые в диагностическом плане:

очень низкочастотные колебания ( $\alpha$ LF), характеризующие состояние гуморально-метаболических факторов и связанные с периодическими сокращениями эндотелиоцитов (менее 0,3Гц):

низкочастотные колебания (LF), характеризующие активность миоцитов в микрососудах (0,05-0,2 Гц);

высокочастотные или быстрые волны (HF), обусловленные перепадами давления в венозной части кровеносного русла, связанные с дыхательными экскурсиями грудной клетки (0,2-0,4 Гц);

пульсовые волны (CF), обусловленные перепадами внутрисосудистого давления, синхронизированные кардиоритмом (0,8-1,5Гц).

При диагностике гемодинамических механизмов модуляции кровотока учитывали максимальное отклонение амплитуды соответствующего ритма к  $3\sigma$ . При диагностике общих процессов микроциркуляции – отношение амплитуды соответствующего ритма к величине П.

$\alpha$ LF и LF расценивались как активные механизмы модуляции кровотока, а CF и HF – как пассивные.

В диагностике расстройств микроциркуляции анализ соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевого кровотока имеет большое значение [26,113,114].

Учитывали интегральную характеристику соотношения механизмов активной и пассивной модуляции кровотока – индекс флуксоций (ИФМ).

#### **2.4. Методы изучения неспецифической резистентности полости рта**

Состояние неспецифической резистентности полости рта оценивали с помощью изучения показателя секреторного иммуноглобулина А (sIgA), фагоцитоза нейтрофильных лейкоцитов и активности лизоцима (Liz).

Количественное определение sIgA в ротовой жидкости проводили методом радиальной иммунодиффузии (РИД), результат выражали в г/л, [О.Манчини, 1965].

Определение активности лизоцима ротовой жидкости осуществляли фотонепелометрическим методом. В основе метода лежит способность лизоцима лизировать мукополисахариды клеточных стенок эталонного штамма *Micrococcus lysodeificus*. Взвесь тест-культуры стандартизировали на ФЭК-56м при использовании зеленого светофильтра, доводили исходное светопропускание до 20%. В приготовленную микробную взвесь добавляли ротовую жидкость, термостировали при 37<sup>0</sup> С в течение 60 минут и проводили нефелометрию при тех же условиях, что и при стандартизации исходной взвеси.

Активность лизоцима в % определяли по разнице процента светопропускания до и после инкубации [33].

Определение фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов ротовой жидкости осуществляли по методу М.А.Темирбаева (1989). Результат выражали в % [123].

## 2.5. Методы микробиологических исследований

В ротовой жидкости определяли не только качественный микробный пейзаж, но и количественное содержание представителей нормоценоза, условно и патогенной микрофлоры, что позволило определить дисбиотические изменения полости рта.

Для этого пробирки с ротовой жидкостью в течение 1 часа доставлялись в лабораторию, где готовился ряд серийных разведений с посевом на соответствующие дифференциально-диагностические среды, инкубирование посевов в течение 29-72 часов и изучение культурально-морфологических и биохимических характеристик выделенных микроорганизмов. Результаты выражали в Ig КОЕ/мл.

Состояние микробиоценоза полости рта оценивали по А.О.Ефимович, И.М.Рабинович (2000) [48]. При этом за дисбиоз принимали изменения колонизации полости рта. Изменения состава микрофлоры при патологических состояниях условно делят на 4 категории: дисбиотический сдвиг; дисбиоз I-II, III и IV степеней.

При дисбиотическом сдвиге отмечается незначительное количественное превышение 1 вида условно патогенных микроорганизмов, при сохранении нормального видового состава микрофлоры полости рта.

При дисбиозе I-II степени (субкомпенсированная форма) выявляются 2-3 патогенных вида, на фоне которого снижается титр лактобактерий.

Дисбиоз III степени характеризуется выявлением патогенной монокультуры при резком снижении количества или полном отсутствии представителей нормальной (физиологической) микрофлоры (гемолитический стрептококк, лактобактерии).

Дисбактериоз IV степени характеризуется наличием ассоциаций патогенных бактерий и дрожжеподобными грибами [48].

## 2.6. Методы биохимических исследований

Для ранней диагностики и оценки эффективности лечения определялись наиболее демонстративные биохимические показатели ротовой жидкости.

Оценка состояния перекисного окисления и антиоксидантной системы ротовой жидкости осуществлялась по уровню малонового диальдегида (МДА) и активности супероксидсмутазы (СОД), определяемых спектрофотометрическими методами [12,29,40].

Для оценки состояния свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты использовали коэффициент МДА/СОД•1000 [65].

Антиперекисную активность (АПА) ротовой жидкости определяли ХЛ-методом (без добавления люминола) по устойчивости ее (объем ротовой жидкости 2,0 мл) к иницированию перекисного водорода (5 кап.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) свободнорадикального перекисного окисления. При этом определяли максимум ХЛ и рассчитывали отношение индуцированной и спонтанной ХЛ, по которому судили об АПА [66].

## 2.7. Статистические методы

Результаты исследований обработаны при помощи стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel.

Средние величины рассчитывали методом вариационной статистики. Достоверность межгрупповых различий оценивали с помощью непарного t-критерия Стьюдента. Различия показателей считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Для оценки связи между зависимыми выборками с попарно связанными вариантами рассчитывали коэффициенты корреляции.

## **Глава III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **3.1. Оценка антибактериальной эффективности кверцетина**

В качестве дополнительных средств в комплексном лечении РАС назначаются жидкие средства гигиены. Дифференцированный подход к применению антибактериальных средств с учетом характера их воздействия на микрофлору является непременным условием рационально лечения патологии полости рта эрозивно-язвенного характера [27,29,34].

В настоящее время имеется широкий выбор ополаскивателей с различными антибактериальными ингредиентами. Наибольшее распространение получил раствор хлоргексидина биглюконата. Этот антисептик бактерицидного действия известен более 50 лет и активен против широкого круга вегетативных форм грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, а также грибов. Хлоргексидин входит в состав многих противовоспалительных ополаскивателей и лекарственных форм.

Однако длительное использование хлоргексидина способствует нарушению барьерной функции слизистой, хронизации процесса [22,107,108].

В связи с чем, внимание исследователей привлекают альтернативные методы терапии и санации полости рта [79,83,105,110,112].

До начала лечения больные предъявляли жалобы на болевые ощущения в полости рта, что объясняется наличием афт на СОПР. Постоянные боли, затруднения при приеме пищи и артикуляции. У больных отмечалась раздражительность, снижение работоспособности, неустойчивость настроения. Кроме того отмечались жалобы, обусловленные общей интоксикацией и наличием фоновых заболеваний (субфебрильная температура, головные боли, усталость и др.).

### 3.2. Клиническая оценка эффективности лечения

Исследования состояния слизистой полости рта позволили уточнить характер ее поражения. Клинически на слизистой диагностировались эрозивно-язвенные элементы (афты) в количестве 2-3 штук, покрытые фибринозным налетом с гиперемированным ободком по периферии. Оценка тяжести заболевания и отдельных симптомов с использованием ИТЗ позволила дать количественную оценку клинического течения РАС, и разделить больных на сопоставимые по тяжести клинических проявлений группы (таблица 3.2.1). Как видно из таблицы 3.2.1 до начала лечения изучаемые группы больных были сопоставимы как по тяжести проявления отдельных клинических симптомов, так и по общей тяжести РАС.

Местная терапия РАС преследовала следующие задачи:

- снять или ослабить болезненные симптомы в полости рта;
- ускорить эпителизацию элементов поражения;
- предупредить рецидивы.

Результаты лечения свидетельствуют о высоком клиническом эффекте, о котором можно судить по уменьшению острых воспалительных явлений и болезненности в местах поражения СОПР, в ослаблении чувства жжения и дискомфорта.

Больные отмечали улучшение субъективных ощущений со стороны полости рта: облегчался прием пищи, уменьшались или исчезали болевые ощущения. Значительно улучшалось общее самочувствие, снижалась температура, повышалась работоспособность.

При осмотре: ограничение или уменьшение зоны эрозивно-язвенных поражений, очищение элементов, появление свежих грануляций.

Данные объективных клинических исследований свидетельствуют о преимуществе комплексной терапии РАС с применением кверцетина, ее высокой эффективности, выражающейся в достоверном сокращении сроков купирования изучаемых симптомов по сравнению с общепринятыми

методами. При этом в 3 основной группе больных, где применялся кверцетин динамика купирования клинических симптомов была максимальной.

Так, на 2-ые сутки после начала лечения средний балл общего состояния в 1 контрольной группе больных понизился на 13,58% ( $P < 0,05$ ); температуры тела – на 20,0% ( $P < 0,01$ ); регионарного лимфаденита – на 7,7% ( $P > 0,05$ ); количество афт уменьшилось на 14,29% ( $P < 0,05$ ); а размер, болезненность, состояние краев и дна афт соответственно на 22,35% ( $P < 0,01$ ); 18,03% ( $P < 0,05$ ); 14,29% ( $P > 0,05$ ) и 11,11% ( $P > 0,05$ ). Соответствующие снижения составили во 2 и 3 основных группах по общему самочувствию больных на 24,08% ( $P < 0,01$ ) и 64,42% ( $P < 0,01$ ); по среднему баллу температуры тела – 38,46% ( $P < 0,01$ ) и 45,85% ( $P < 0,01$ ); по состоянию регионарных лимфоузлов - на 44,44% ( $P < 0,01$ ) и 68,75% ( $P < 0,01$ ); по количеству афт – на 91,61% ( $P < 0,01$ ) и 45,0% ( $P < 0,01$ ); а по размерам афт, их болезненности, состоянию краев и дна – на 33,34% ( $P < 0,01$ ) и 43,04% ( $P < 0,01$ ); 30,0% ( $P < 0,01$ ) и 49,65% ( $P < 0,01$ ); 20,0% ( $P < 0,01$ ) и 45,0% ( $P < 0,01$ ); и на 38,88% и 50,5% ( $P < 0,01$ ) (таблица 3.2.1 и рис.3.2.1).

На 4-е сутки исследований отмечалось еще более выраженное редуцирование клинических показателей, в этот период исследований все клинические показатели РАС были минимальны в 3 основной и максимальны в 1 группе контроля (таблица 3.2.1, рис.3.2.2). Необходимо отметить, что во все периоды исследований большая часть показателей тяжести клинических проявлений РАС во 2 основной группе была ниже ( $P < 0,01$ ) соответствующих значений 1 контрольной группы; а соответственно балльные оценки 3 группы ниже, как показателей 1 контрольной группы ( $P < 0,05$ ), так и 2 основной группы ( $P < 0,05$ ) (таблица 3.2.1).

Как видно из приведенных данных включение кверцетина в комплексную терапию РАС существенно повышает эффективность традиционного лечения, при этом максимальный клинический эффект

регистрируется при включении в комплексную терапию кверцетина (3 основная группа).

Результаты клинической эффективности применения кверцетина представлены в таблице 3.2.2.

Таблица 3.2.1

Балльная оценка тяжести клинических проявлений РАС в ранние сроки лечения

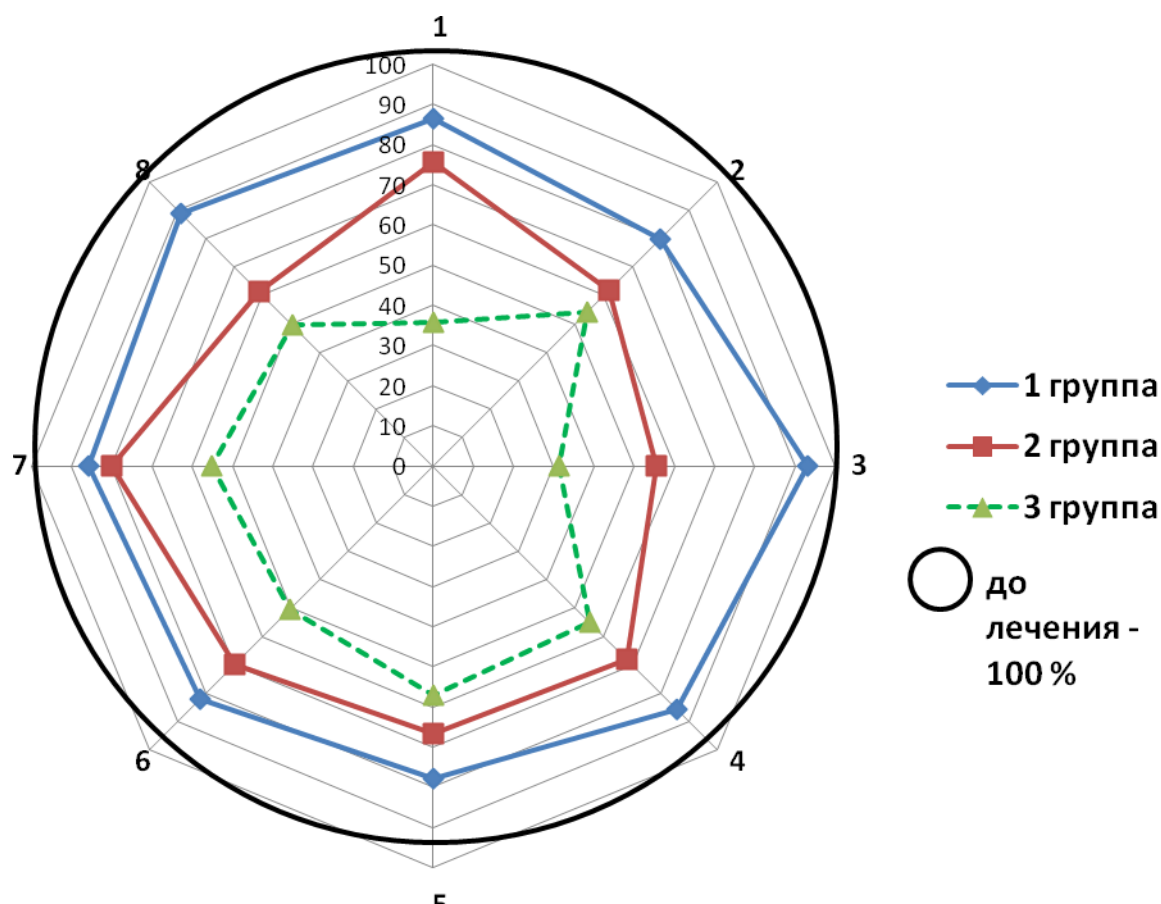
№	Симптомы	Г р у п п ы								
		1 группа –контрольная, n = 14			2 группа –основная, n = 14			3 группа –основная, n = 13		
		До лечения	На 2-е сутки лечения	4-ые сутки лечения	До лечения	На 2-е сутки лечения	4-ые сутки лечения	До лечения	На 2-е сутки лечения	4-ые сутки лечения
1	Общее состояние	1,12±0,1	1,40±0,05 <sup>•</sup>	1,1±0,10 <sup>•</sup>	1,50±0,1	1,20±0,1 <sup>•°</sup>	0,72±0,05 <sup>•°</sup>	1,64±0,2	0,60±0,05 <sup>•°*</sup>	0,30±0,05 <sup>•°*</sup>
2	Температура тела	1,25±0,1	1,0±0,10 <sup>•</sup>	0,80±0,05 <sup>•</sup>	1,30±0,1	0,80±0,1 <sup>•°</sup>	0,62±0,05 <sup>•°</sup>	1,20±0,1	0,65±0,05 <sup>•°*</sup>	0,32±0,05 <sup>•°*</sup>
3	Регионарный лимфаденит	0,65±0,1	0,60±0,05 <sup>•</sup>	0,45±0,05 <sup>•</sup>	0,72±0,1	0,40±0,05 <sup>•°</sup>	0,20±0,05 <sup>•°</sup>	0,64±0,1	0,20±0,05 <sup>•°*</sup>	0,10±0,05 <sup>•°*</sup>
4	Количество афт	2,10±0,1	1,80±0,10 <sup>•</sup>	1,23±0,05 <sup>•</sup>	2,05±0,1	1,40±0,1 <sup>•°</sup>	0,80±0,05 <sup>•°</sup>	2,00±0,1	1,10±0,10 <sup>•°*</sup>	0,50±0,05 <sup>•°*</sup>
5	Размер афт	1,70±0,1	1,32±0,10 <sup>•</sup>	1,0±0,10 <sup>•</sup>	1,65±0,1	1,10±0,1 <sup>•°</sup>	0,74±0,05 <sup>•°</sup>	1,58±0,05	0,90±0,05 <sup>•°*</sup>	0,35±0,05 <sup>•°*</sup>
6	Болезненность афт	2,44±0,1	2,0±0,10 <sup>•</sup>	1,20±0,1 <sup>•</sup>	2,50±0,1	1,75±0,1 <sup>•°</sup>	0,90±0,05 <sup>•°</sup>	2,48±0,1	1,25±0,10 <sup>•°*</sup>	0,40±0,05 <sup>•°*</sup>
7	Края афт	2,10±0,1	1,80±0,05 <sup>•</sup>	1,30±0,10 <sup>•</sup>	2,00±0,1	1,60±0,1 <sup>•°</sup>	0,82±0,05 <sup>•°</sup>	2,00±0,1	1,10±0,10 <sup>•°*</sup>	0,32±0,05 <sup>•°*</sup>
8	Дно афт	1,80±0,1	1,60±0,1 <sup>•</sup>	1,10±0,05 <sup>•</sup>	1,80±0,1	1,10±0,1 <sup>•°</sup>	0,66±0,05 <sup>•°</sup>	1,82±0,1	0,90±0,05 <sup>•°*</sup>	0,40±0,05 <sup>•°*</sup>
9	ИТЗ	1,72±0,1	1,52±0,1 <sup>•</sup>	1,17±0,10 <sup>•</sup>	1,74±0,1	1,20±0,1 <sup>•°</sup>	0,68±0,05 <sup>•°</sup>	1,70±0,1	0,83±0,10 <sup>•°*</sup>	0,34±0,05 <sup>•°*</sup>

Примечание: • - P&lt;0,05 по отношению к величине до лечения;

° - P&lt;0,05 по отношению к 1 группе;

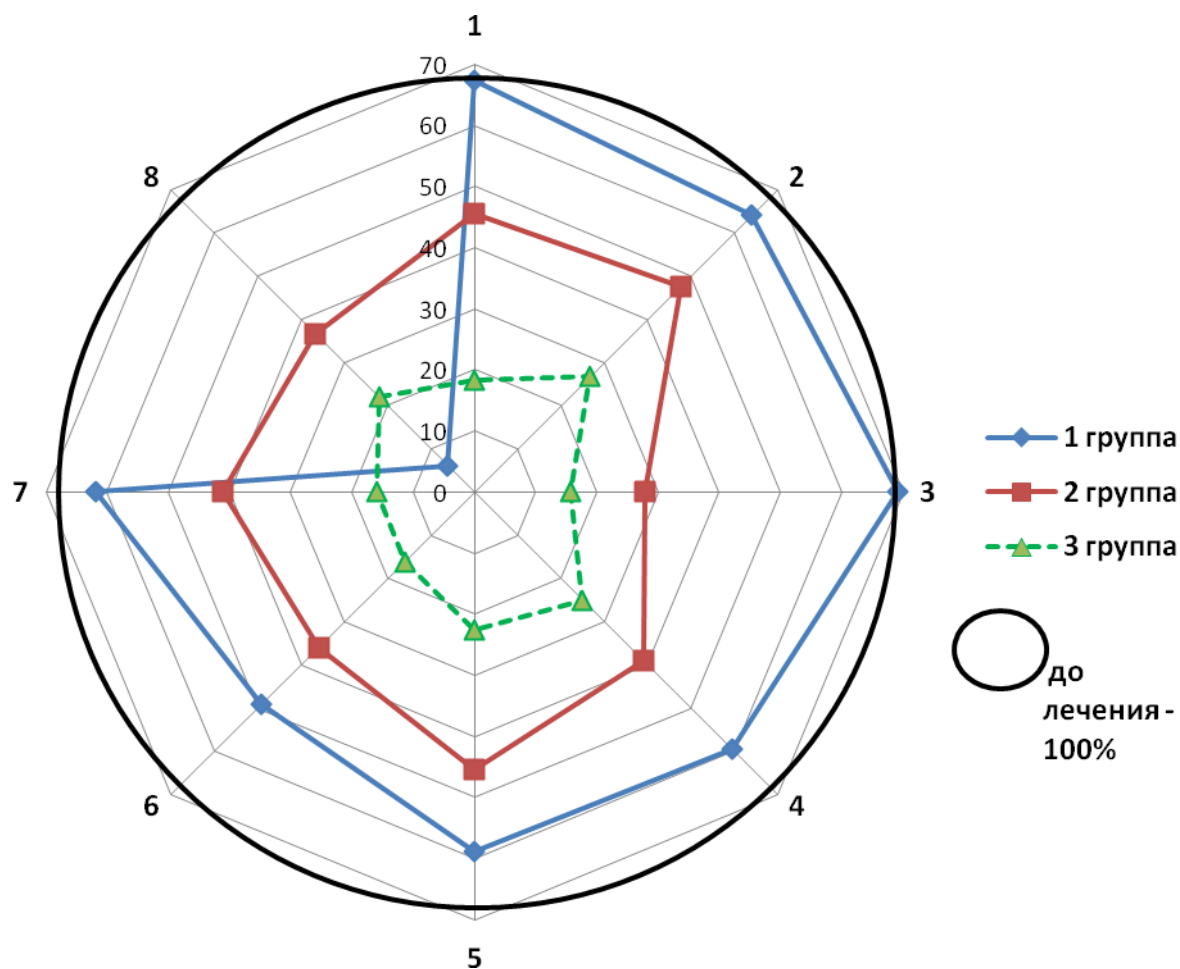
\* - P&lt;0,05 по отношению ко 2 группе.





- 1 группа – контрольная;  
 2 группа - основная;  
 3 группа - основная.
1. общее состояние
  2. температура тела
  3. регионарный лимфоаденит
  4. количество афт
  5. размер афт
  6. болезненность афт
  7. края афт
  8. состояние дна

Рис.3.2.1. Динамика показателей тяжести клинического течения РАС в опытных группах в % по отношению к величине до лечения (2-ые сутки лечения).



- 1 группа – контрольная;  
 2 группа - основная;  
 3 группа - основная.
1. общее состояние
  2. температура тела
  3. регионарный лимфоаденит
  4. количество афт
  5. размер афт
  6. болезненность афт
  7. края афт
  8. состояние дна

Рис.3.2.2. Динамика показателей тяжести клинического течения РАС в опытных группах в % по отношению к величине до лечения (4-е сутки лечения).

Таблица 3.2.2

Клиническая эффективность применения квертецин на 4 сутки лечения

Группы	Число боль- ных	Результаты лечения			
		Клиническое выздоровление ИТЗ - 0	Значительное улучшение ИТЗ-0,5-1,0	Улучшение ИТЗ- 1,1-2,0	Без эффекта ИТЗ – 2,1-3,0
1 группа контроля n = 14	$\frac{27}{100,0}$	$\frac{9}{33,33\pm 9,07}$	$\frac{15}{55,56\pm 9,74}$	$\frac{2}{7,41\pm 5,14}$	$\frac{1}{3,70\pm 3,70}$
2 группа основная иммудон n = 14	$\frac{26}{100,0}$	$\frac{13}{50,0\pm 9,81}$	$\frac{12}{46,15\pm 9,42}$	$\frac{1}{3,85\pm 3,77}$	$\frac{-}{-}$
2 группа основная кверцетин n = 13	$\frac{28}{100,0}$	$\frac{17}{64,36\pm 9,05}$	$\frac{10}{37,29\pm 9,14}$	$\frac{-}{-}$	$\frac{-}{-}$

Примечание: в числителе – число больных;  
в знаменателе – в % от числа больных в группе.

Как видно из таблицы 3.2.2, на 4 сутки лечения удельный вес больных с клиническим выздоровлением в 3 основной группе -  $64,36\pm 9,05\%$  практически в 2 раза превосходит аналогичный показатель группы контроля –  $33,33\pm 9,07\%$  ( $P < 0,01$ ); удельный вес пациентов с клиническим выздоровлением во 2 опытной группе  $50,0\pm 9,8\%$  превосходил показатель группы контроля, но оставался ниже соответствующего показателя 3 основной группы, хотя и не имел с ними статистически достоверных различий ( $P_1 > 0,05$  и  $P_2 > 0,05$ ).

Сравнение среднегрупповых величин ИТЗ также выявило высокий эффект кверцетина, более выраженный в 3 основной группе (рис.3.2.3).

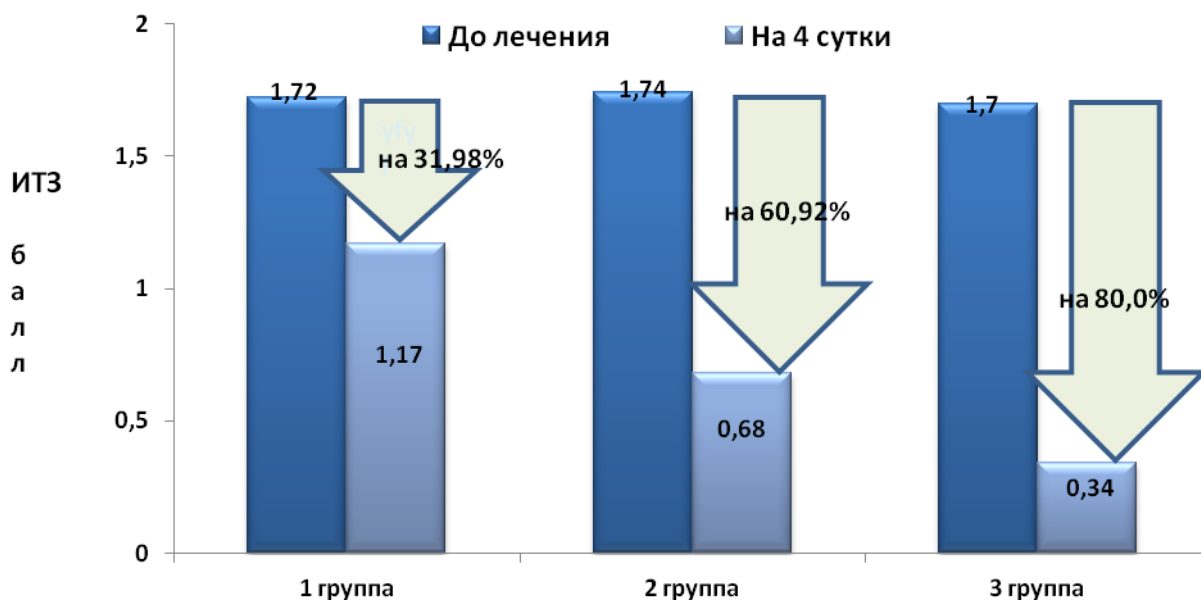


Рис. 3.2.3. Сравнительная оценка тяжести РАС на 4-ые сутки лечения в баллах (в % по отношению к величине до лечения).

Представленные на рис.3.2.3 данные демонстрируют клинически значимые изменения общей тяжести течения РАС на 4-е сутки лечения; процент снижения общей тяжести заболевания составил в 1 контрольной группе - 31,98% ( $P < 0,01$ ); во 2 и 3 опытных группах соответственно 60,92% ( $P < 0,01$ ) и 80,0% ( $P < 0,01$ ).

Распределение больных РАС по длительности лечения представлено на рис. 3.2.4.

Как видно из рис. 3.2.4, максимальная длительность лечения зарегистрирована в 1 контрольной группе – 10 дней; во 2 и 3 опытных группах этот срок составил 8 дней.

Оценка отраженных клинических результатов применения кверцетина представлены в таблице 3.2.4.

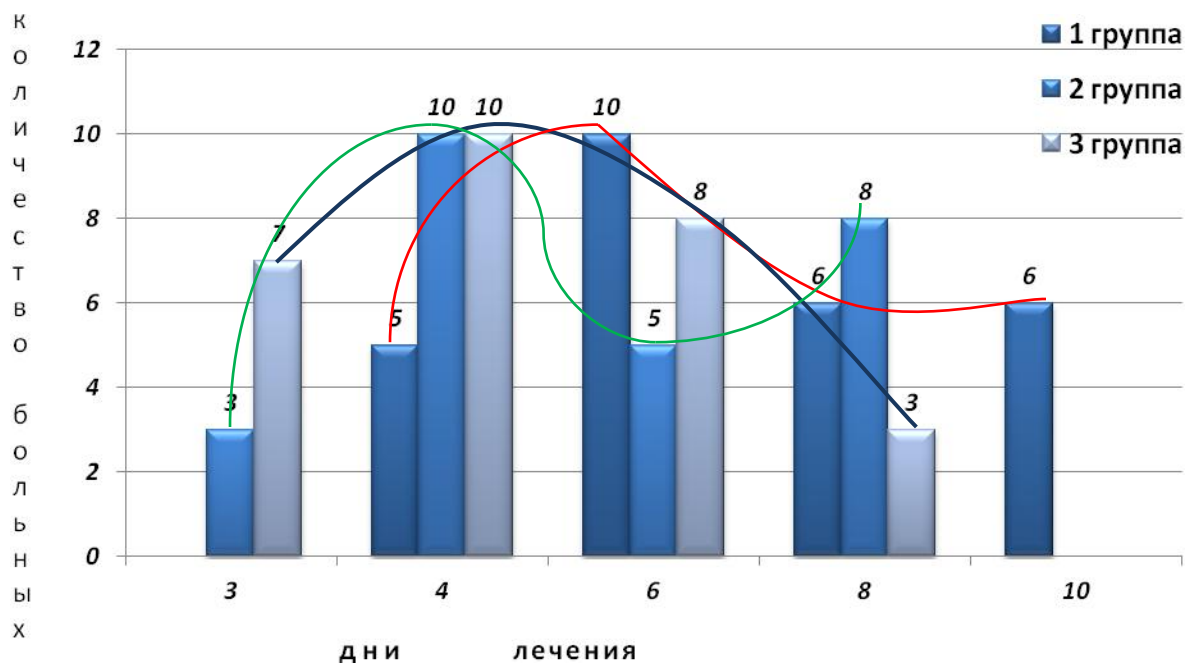


Рис. 3.2.4. Гистограмма распределения больных по длительности лечения.

Как видно из таблицы 3.2.4, применение рассасывающихся в полости рта средств эффективно, как во 2, так и в 3 основной группе. По всем анализируемым характеристикам в 3 основной группе отмечены более высокие положительные результаты. Так, частота рецидивов относительно контроля понизилась во 2 группе в 1,12 раза; в 3 – в 1,45 раза. В течение года наблюдений количество рецидивов на 1 больного составило в 1 контрольной группе  $1,7 \pm 0,10$ ; во 2 и 3 основных группах соответственно  $1,38 \pm 0,14$  ( $P < 0,01$ ) и  $0,96 \pm 0,05$  ( $P < 0,001$ ). Средняя продолжительность рецидивов понизилась с  $5,86 \pm 0,15$  дней в группе контроля до  $4,85 \pm 0,20$  ( $P < 0,001$ ) и  $3,92 \pm 0,10$  ( $P < 0,01$ ) во 2 и 3 основных группах; а соответствующее увеличение длительности ремиссии составило  $3,89 \pm 0,16$ ;  $5,08 \pm 0,25$  ( $P < 0,01$ ) и  $6,15 \pm 0,27$  ( $P < 0,01$ ).

Применение кверцетина приводило к значительному снижению тяжести рецидивов: в 1 контрольной группе ИТЗ рецидива был равен  $1,56 \pm 0,10$  балла; во 2 и 3 основных группах соответственно  $1,38 \pm 0,10$  и  $0,92 \pm 0,05$  ( $P < 0,01$ ) балла.

Таблица 3.2.4

## Отдаленные результаты применения кверцетина

№	Показатели	Группы		
		1 контроль	2 основная	3 основная
1	Частота рецидивов ( в % от числа больных в группе)	77,78±8,0	69,25±0,05	13,57±9,42
2	Количество рецидивов на 1 больного	1,70±0,10	1,38±0,14 <sup>·</sup>	0,96±0,05 <sup>·°</sup>
3	Продолжительность рецидивов	5,86±0,15	4,85±0,20 <sup>·</sup>	3,92±0,10 <sup>·°</sup>
4	Длительность ремиссии (месяцы)	3,85±0,16	5,08±0,25 <sup>·</sup>	6,15±0,17 <sup>·°</sup>
5	Тяжесть рецидивов (ИТЗ)	1,56±0,10	1,38±0,10	0,92±0,05 <sup>·°</sup>

Примечание: <sup>·°</sup> - P<0,05 по отношению к 1 группе;

<sup>°</sup> - P<0,05 по отношению ко 2 группе.

Таким образом, применение кверцетина в комплексной и комбинированной терапии РАС оказывает положительный эффект на течение заболевания. Не было зафиксировано осложнений, побочных эффектов или нежелательных явлений.

Применение кверцетина приводит к улучшению общего состояния на 34,55 – 72,75%; значительно уменьшает болезненные проявления (на 25,0 – 66,07%); активизированию репаративных процессов в среднем на 36,92 – 75,35%.

Применение кверцетина полностью заменяет использование антибактериальных препаратов, значительно уменьшает потребность в интенсивности, дозах и сроках использования антисептических и ускоряющих эпителизацию и регенерацию препаратов.

### **3.3. Оценка эффективности лечения по динамике микроциркуляции**

Современные исследования по изучению патогенеза поражений СОПР указывают на ведущее значение нарушений микроциркуляции в патогенезе РАС. Подавление системы микроциркуляции соответствует прогрессирующему развитию эрозивно-язвенного поражения СОПР, а нормализация микроциркуляции и гемодинамики на фоне терапии приводит к ускорению эпителизации эрозий и язв [114].

Ассортимент средств, оказывающих одновременное действие на репаративные процессы и микроциркуляцию СОПР достаточно узок. В этой связи несомненный интерес представляет кверцетин, оказывающий бактерицидное, регенерирующее, антиоксидантное и улучшающее микроциркуляцию действие [3,14,15,32,37,45,70,85].

В то же время влияние кверцетина на течение РАС практически не изучено. Отсутствуют сведения о влиянии кверцетина на микроциркуляцию СОПР при включении ее в комплексное лечение РАС.

Установлено, что в очагах эрозивно-язвенного поражения слизистой при РАС регистрируются значительные изменения параметров микроциркуляции, которые заключаются в статистически значимое повышение показателя микроциркуляции, снижении колебания потока эритроцитов и индекса флуксуций, снижение активных и повышение пассивных механизмов модуляции кровотока (таблицы 3.3.1; 3.3.2 и 3.3.3).

Повышение перфузии эрозивно-язвенных элементов кровью (воспаление) на фоне стаза и венозного застоя проявлялись в повышении ПМ на 45,60-47,15%; снижении  $\sigma$  на 39,29-41,67% и  $K_v$  – на 55,10-55,53% (таблица 3.3.1).

Эрозивно-язвенное воспалительное поражение слизистой приводили к изменениям структурно-функциональных характеристик микрососудов и реологических параметров.

Так, вклад в кровоток сокращения эндотелиоцитов ( $A\alpha LF/ПМ \cdot 100\%$ ) понизился на 54,90% -55,16%, а уровень колебаний кровотока, обусловленных сокращениями миоцитов ( $ALF/ПМ \cdot 100\%$ ), - на 48,48% - 49,5%; одновременно отмечалось увеличение колебаний кровотока, обусловленных дыхательными экскурсиями грудной клетки ( $АНF/ПМ \cdot 100\%$ ), – на 73,73% - 74,80%; а увеличение вклада кардиоритма – на 100,0% - 101,80% (таблица 3.3.2).

Динамика ИФМ отражает снижение активных механизмов модуляции кровотока и повышение пассивных. Снижение ИФМ относительно показателя уровней нормы колебалось в пределах 53,28-53,73% (таблица 3.3.1).

Анализ ритмической структуры колебаний тканевого кровотока выявил значительные изменения гемодинамических механизмов модуляции кровотока, которые заключались в снижении активных и повышении пассивных составляющих флуксуций.

Ослабление вазомоторного ритма регистрировалось по снижению амплитуды очень низкочастотных колебаний ( $A\alpha LF/3\sigma \cdot 100\%$ ) на 53,44 – 56,25%; и низкочастотных ( $ALF/3\sigma \cdot 100\%$ ) - на 58,06-58,23%. Усиление влияния на кровоток дыхательного ритма ( $АНF/3\sigma \cdot 100\%$ ) составляло 36,13-37,42%, а кардиоритма ( $АСF/3\sigma \cdot 100\%$ ) – на 258,70-257,30%.

Таким образом, спектр нарушений микроциркуляции в очаге поражений был однотипен во всех группах сравнения. Не обнаружено статистически значимых различий отдельных показателей микроциркуляции и гемодинамики.

Для коррекции выявленных нарушений микроциркуляции использовано применение кверцетина.

Использование кверцетина у больных РАС способствовало нормализации показателей микроциркуляции. Нормализация соотношений трофических и гемодинамических характеристик приводила к уменьшению

ПМ. Данные ЛДФ – метрии показали, что концу курса лечения уровень ПМ понизился в 1 контрольной группе на 17,50% ( $P<0,05$ ), а во 2 и 3 основных группах – на 27,25% ( $P<0,01$ ) и 30,0% ( $P<0,01$ ) соответственно.

Уровень флакса –  $\sigma$  – на 27,38% ( $P<0,01$ ); 37,25% ( $P<0,01$ ) и 60,0% ( $P<0,001$ ); а величина  $K_v$  увеличивалась на 81,01% ( $P<0,01$ ); 104,07% ( $P<0,01$ ) и 118,57% соответственно в 1, 2 и 3 группах (рис.3.3.1). Как видно из рис.3.3.1 максимальный уровень нормализации микроциркуляции обнаруживался в группе контроля, максимальных значений показатели микроциркуляции достигли в 3 основной группе. При этом после лечения подавляющее большинство изучаемых показателей 3 основной группы имели достоверные различия с группой контроля ( $P<0,001$ ) и проявляли показатели 2 основной группы, хотя и не имели с ними достоверных различий ( $P>0,05$ ).

Таблица 3.3.1

Динамика показателей микроциркуляции в сравниваемых группах до и после применения кверцетина ( $M \pm m$ )

Показатели	Норма	Группы					
		1 группа – контроль n = 14		2 группа – основная n = 14		3 группа – контроль n = 13	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПМ, Перф.ед.	9,65±0,37	14,72±0,65°	11,65±0,55*	14,20±0,70 °	10,33±0,48*	14,05±0,66 °	9,84±0,48*,*
σ, перф.ед.	0,84±0,02	0,44±0,02 °	0,61±0,03*	0,51±0,02 °	0,70±0,03*	0,50±0,02 °	0,80±0,03*,*
Кv, %	9,40±0,24	42,2±0,01 °	7,64±0,32*	4,18±0,02 °	8,53±0,25*	4,40±0,01 °	9,18±0,36*,*
ИФМ	1,37±0,06	0,65±0,03 °	1,13±0,05*	0,64±0,03 °	1,22±0,06*	0,65±0,02 °	1,28±0,05*,*

Примечание: ° -  $P < 0,05$  по отношению к норме;• -  $P < 0,05$  по отношению к величине до лечения;\* -  $P < 0,05$  по отношению к 1 группе;△ -  $P < 0,05$  по отношению ко 2 группе.

Таблица 3.3.2

Динамика нормированных показателей микроциркуляции в сравниваемых группах до и после кверцетина ( $M \pm m$ )

Показатели	Норма	Группы					
		1 группа – контроль n = 14		2 группа – основная n = 14		3 группа – контроль n = 13	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
A $\alpha$ LF/ПМ•100%	9,30±0,44	4,17±0,22 <sup>°</sup>	6,58±0,32 <sup>•</sup>	4,22±0,18 <sup>°</sup>	7,22±0,31 <sup>•</sup>	4,25±,20 <sup>°</sup>	9,16±0,42 <sup>•,*</sup>
ALF/ПМ•100%	4,62±0,16	2,33±0,11 <sup>°</sup>	3,33±0,11 <sup>•</sup>	2,38±0,10 <sup>°</sup>	4,08±0,18 <sup>•,*</sup>	2,36±0,09 <sup>°</sup>	4,44±0,20 <sup>•,*</sup>
AHF/ПМ•100%	3,73±0,11	6,52±0,28 <sup>°</sup>	4,95±0,23 <sup>•</sup>	6,50±0,32 <sup>°</sup>	4,21±0,20 <sup>•,*</sup>	6,48±0,31 <sup>°</sup>	3,83±0,15 <sup>•,*</sup>
ACF/ПМ•100%	2,23±0,07	4,50±0,22 <sup>°</sup>	3,32±0,16 <sup>•</sup>	4,46±0,18 <sup>°</sup>	2,65±0,12 <sup>•</sup>	4,48±0,21 <sup>°</sup>	2,33±0,11 <sup>•,*</sup>

Примечание: <sup>°</sup> - P<0,05 по отношению к норме;

• - P&lt;0,05 по отношению к величине до лечения;

\* - P&lt;0,05 по отношению к 1 группе;

<sup>Δ</sup> - P<0,05 по отношению ко 2 группе.

Таблица 3.3.3

Динамика гемодинамических механизмов модуляции кровотока в сравниваемых группах при применении кверцетина ( $M \pm m$ )

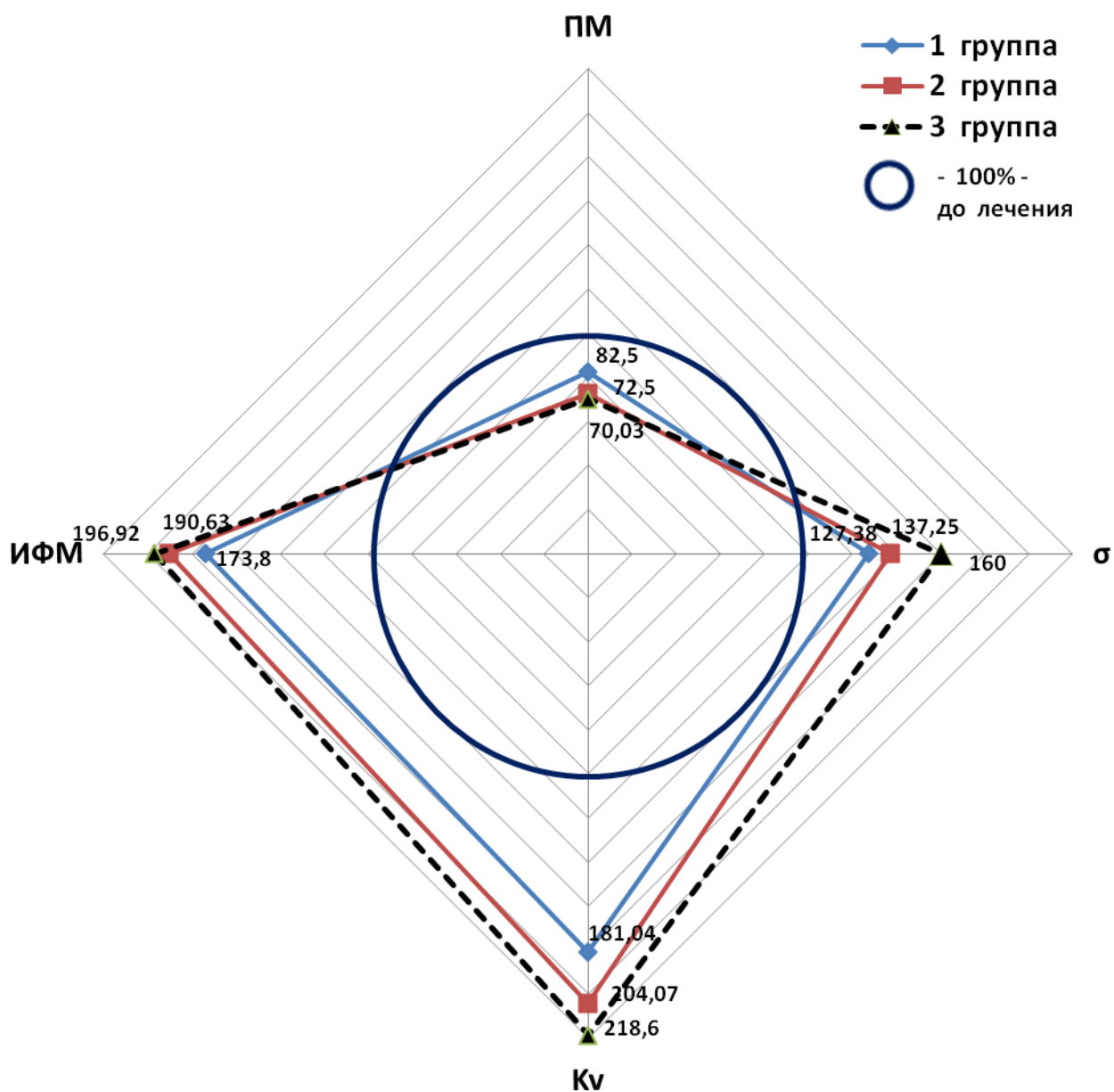
Механизм	Показатели	Норма	Группы					
			1 группа – контроль n = 14		2 группа – основная n = 14		3 группа – контроль n = 13	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
активный	$A\alpha LF/3\sigma \cdot 100\%$	48,0±2,24	22,35±1,16°	30,65±1,51°	22,10±1,08°	40,21±1,85°*	22,20±0,95°	44,32±2,22°*
	$ALF/3\sigma \cdot 100\%$	22,70±1,21	9,52±0,42°	16,55±0,82°	9,48±0,39°	19,42±0,91°*	9,50±0,43°	21,30±1,08°*
пассивный	$AHF/3\sigma \cdot 100\%$	19,40±0,62	26,50±1,26°	22,44±1,11°	26,40±1,32°	20,85±1,08°	22,26±1,28°	19,80±0,92°*
	$ACF/3\sigma \cdot 100\%$	11,60±0,55	41,31±2,20°	20,25±0,95°	42,60±1,92°	15,36±0,75°*	41,82±2,05°	12,41±0,62°*, <sup>Δ</sup>

Примечание: ° -  $P < 0,05$  по отношению к норме;

• -  $P < 0,05$  по отношению к величине до лечения;

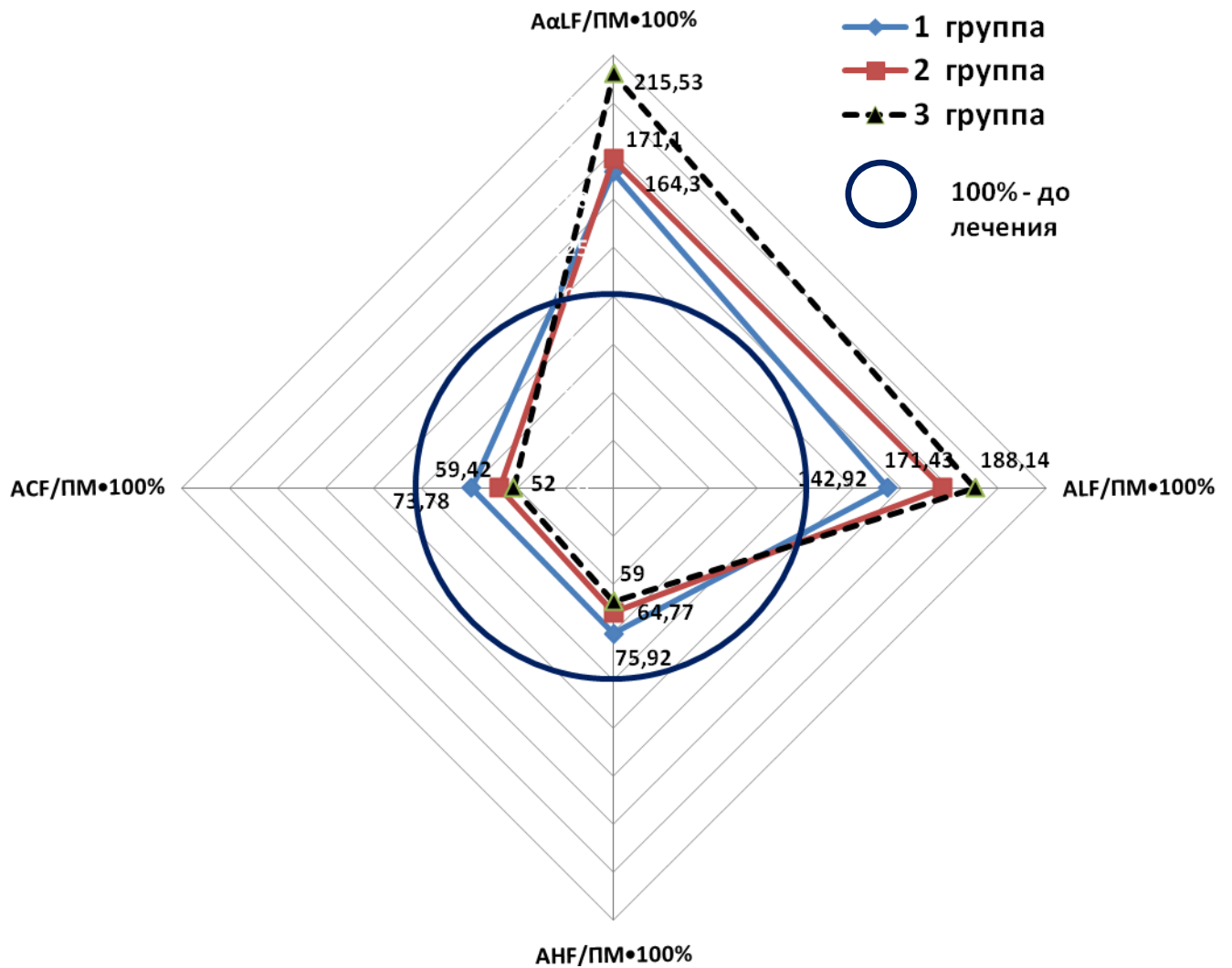
\* -  $P < 0,05$  по отношению к 1 группе;

<sup>Δ</sup> - P<0,05 по отношению ко 2 группе.



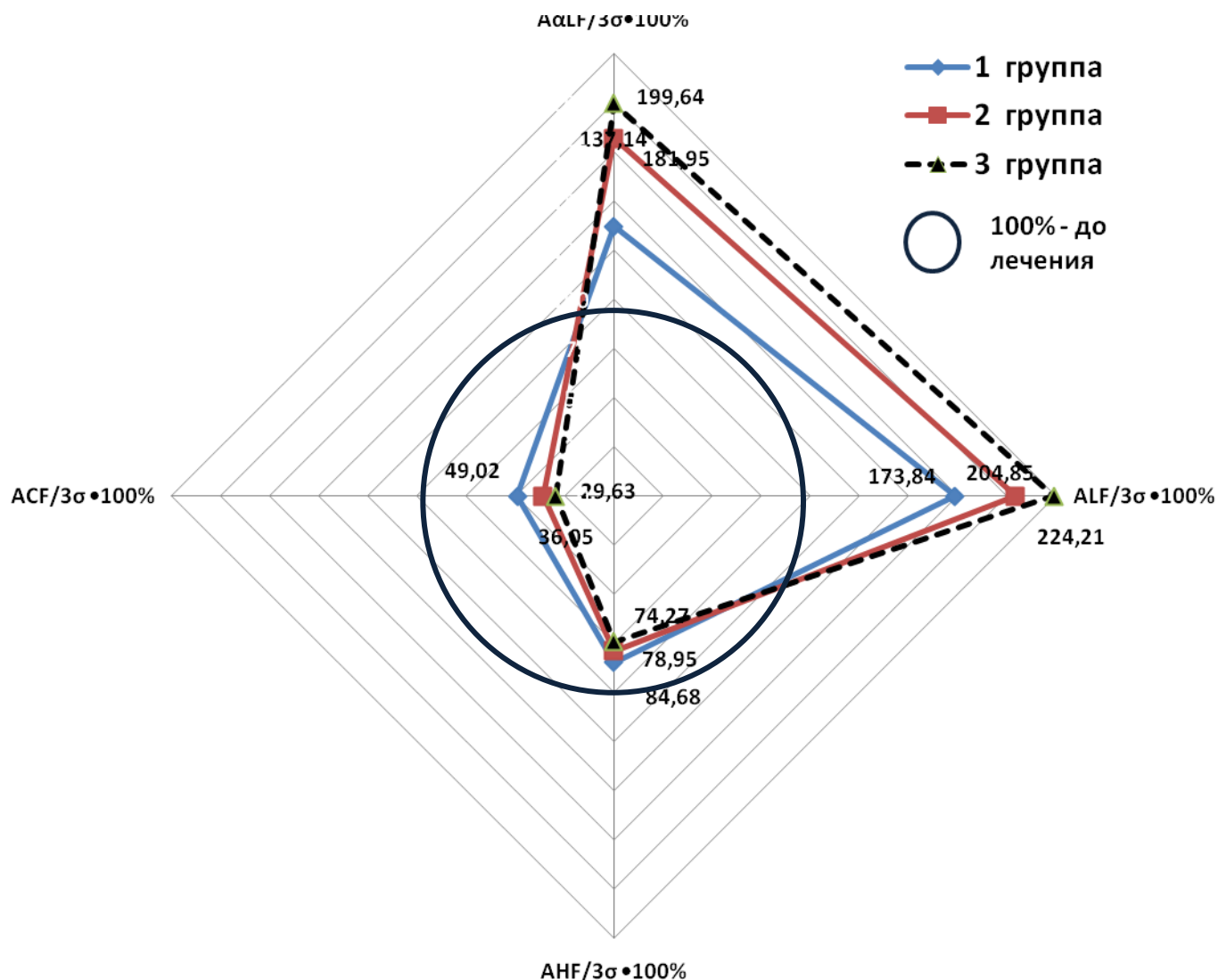
1 группа - контроль; 2 группа – основная; 3 группа – основная.

Рис.3.3.1. Показатели микроциркуляции в сравниваемых группах после лечения (в % по отношению к величине до лечения).



1 группа - контроль; 2 группа – основная; 3 группа – основная.

Рис.3.3.2. Нормированные показатели микроциркуляции в сравниваемых группах после лечения (в % по отношению к величине до лечения).



1 группа - контроль; 2 группа – основная; 3 группа – основная.

Рис.3.3.3. Гемодинамические механизмы модуляции кровотока после лечения (в % по отношению к величине до лечения).



О восстановлении соотношения вклада различных составляющих флаксмоций в микроциркуляторную гемодинамику после лечения свидетельствует увеличение ИФМ (таблица 3.3.1, рис.3.3.1).

Увеличение ИФМ в 1 контрольной группе составило 73,8% ( $P<0,01$ ); во 2 и 3 основных группах – 90,63% ( $P<0,01$ ) и 96,72% ( $P<0,01$ ) соответственно.

Под влиянием лечения претерпевали существенные изменения и нормированные показатели микроциркуляции: достоверно ( $P<0,05$ ) увеличился вклад в кровоток сокращения эндотелиоцитов ( $A\alpha LF/ПМ\cdot 100\%$ ) и миоцитов ( $ALF/ПМ\cdot 100\%$ ) и понижался вклад колебаний кровотока, обусловленных дыхательными экскурсиями грудной клетки ( $АНF/ПМ\cdot 100\%$ ) и колебаний, обусловленных кардиоритмом ( $АСF/ПМ\cdot 100\%$ ) (таблица 3.3.2). Максимальная положительная динамика изучаемых показателей обнаруживалась в 3 основной группе, где показатели  $A\alpha LF/ПМ\cdot 100\%$  и  $ALF/ПМ\cdot 100\%$  повысились соответственно на 115,53% ( $P<0,01$ ) и 88,14% ( $P<0,001$ ); а величины показателей  $АНF/ПМ\cdot 100\%$  и  $АСF/ПМ\cdot 100\%$  понизились соответственно на 40,9% ( $P<0,01$ ) и 48,0% ( $P<0,01$ ) (рис. 3.3.2).

Как видно из Рис.3.3.2 соответствующая динамика изменения нормализованных показателей во 2 основной группе не достигала уровней 3 основной группы, но превышала уровень 1 контрольной группы. Так, увеличение относительно данных до лечения показателя  $A\alpha LF/ПМ\cdot 100\%$  составило в 1 группе контроля – 64,3% ( $P<0,01$ ); во 2 основной группе – 71,1% ( $P<0,01$ ); соответствующая динамика  $ALF/ПМ\cdot 100\%$  составила 42,9% ( $P<0,01$ ) и 71,43% ( $P<0,01$ );  $АНF/ПМ\cdot 100\%$  составила 59,1% ( $P<0,01$ ) и 64,7% ( $P<0,01$ ); а также  $АСF/ПМ\cdot 100\%$  - 52,0% ( $P<0,01$ ) и 59,42% ( $P<0,01$ ) (Таблица 3.3.2, Рис.3.3.2).

Необходимо отметить, что после лечения все показатели 3 основной группы достоверно ( $P<0,01$ ) отличались с 1 группой контроля, а во 2 основной группе достоверные различия с контролем установлены лишь по части показателей.

После лечения отмечена существенная положительная динамика и в гемодинамических механизмах модуляции кровотока, что регистрировалось по увеличению активных и снижению пассивных механизмов модуляции кровотока. Так,  $A\alpha LF/3\sigma \cdot 100\%$  повысился в 1, 2 и 3 группах соответственно на 37,14% ( $P < 0,01$ ), 81,95% ( $P < 0,01$ ) и 99,64% ( $P < 0,01$ ); а  $ALF/3\sigma \cdot 100\%$  - на 73,84% ( $P < 0,01$ ), 104,85% ( $P < 0,01$ ) и 124,21% ( $P < 0,01$ ). Одновременное снижение  $АНФ/3\sigma \cdot 100\%$  составило в 1, 2 и 3 группах соответственно 15,30% ( $P < 0,01$ ), 21,05% ( $P < 0,01$ ) и 25,73% ( $P < 0,01$ ), также показатель  $АСФ/3\sigma \cdot 100\%$  понизился на 51,0% ( $P < 0,001$ ), 64,0% ( $P < 0,001$ ) и 70,4% ( $P < 0,01$ ). При этом в 3 основной группе все показатели достоверно ( $P < 0,01$ ) отличались от соответствующих значений 1 контрольной группы, а по  $АСФ/3\sigma \cdot 100\%$  и со 2 основной группой. Показатели 2 основной группы были ниже соответствующих значений 3 группы, но достоверно ( $P < 0,005$ ) отличались от показателей контроля (таблица 3.3.3, Рис.3.3.3).

Таким образом, проведенное лечение способствовало уменьшению расстройств микроциркуляции, при этом кверцетина оказывает достоверно более высокое положительное действие по сравнению с базовым лечением.

Курсовое кверцетина способствовало нормализации показателей микроциркуляции, восстановлению соотношения активных и пассивных механизмов модуляции кровотока и амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм до уровней, зарегистрированных у здоровых.

Использование кверцетина в комплексном лечении ХРАС оказывает влияние на ключевые звенья патогенеза расстройств микроциркуляции. На фоне восстановления нарушений микроциркуляции регистрировалась ускорение эпителизации эрозивно-язвенных поражений и снижение числа рецидивов.

### 3.4. Оценка эффективности лечения по динамике факторов неспецифической резистентности

Многие заболевания СОПР сопровождается вторичный иммунодефицит, проявляющийся у больных РАС ослаблением потенциала защитных факторов слюны и уменьшением количества иммуноглобулинов [6,13,16, 29, 38,54,55].

Важным компонентом слюны является лизоцим фермент, образующийся в нейтрофилах и макрофагах и нарушающий гликозидную связь моносахаров. Расщепляя пептидогликаны клеточной стенки грамположительных микроорганизмов на дисахариды, лизоцим способствует разрыву бактериальной клетки, что ведет к ее гибели.

Частота и тяжесть заболеваний СОПР возрастает при недостатке секреторного иммуноглобулина А (sIgA). sIgA играет самую важную роль в местной иммунной защите слизистых. Они ингибируют способность вирусов и бактерий к адгезии на поверхность эпителиального пласта, препятствуя попаданию патогенов в организм. Секретируются плазмócитами подслизистого слоя миндалин и клетками lamina propria. В слюне содержится гораздо больше sIgA, чем других иммуноглобулинов.

Известно, что каждую минуту в слюну попадает 1 млн лейкоцитов, 90% которых составляют полиморфные нейтрофилы. Благодаря фагоцитозу они активно противодействуют микроорганизмам полости рта.

Таким образом, лизоцим, sIgA и фагоцитарная активность нейтрофилов являются основными факторами неспецифической резистентности СОПР, препятствующие ее бактериальной колонизации и повышающие устойчивость к воздействию различных антигенов.

У больных РАС в ротовой жидкости регистрировалось устойчивое ( $P<0,05$ ) снижение по сравнению с нормой активности изучаемых факторов неспецифической резистентности (таблица 2.6.1 и рис.2.6.1).

Так, уровень секреторного иммуноглобулина в сравниваемых группах был снижен на 31,58% ( $P<0,01$ ) – 34,21% ( $P<0,01$ ); активность лизоцима – на 41,4% ( $P<0,01$ ) – 41,8% ( $P<0,01$ ) и фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов – на 35,85% ( $P<0,01$ ) – 36,64% ( $P<0,01$ ) (рис.3.4.1).

Однозначность изменений уровня изучаемых факторов позволила оценить результаты лечения и сравнить межгрупповые различия.

После лечения во всех сравниваемых группах получен положительный эффект, который выражался в достоверном ( $P<0,05$ ) увеличении всех изучаемых показателей по сравнению с величиной до лечения (таблица 3.4.1). Однако степень выраженности этой динамики была различной: максимальный положительный эффект обнаруживался в 3 основной группе и минимальный – в 1 группе контроля.

Так, после лечения концентрация sIgA в ротовой жидкости увеличилась в 1 контрольной группе на 23,08% ( $P<0,01$ ); во 2 основной – на 32,0% ( $P<0,01$ ) и в 3 основной группе – на 42,3% ( $P<0,01$ ).

Соответствующая динамика прироста активности лизоцима в 1 контрольной группе составила 40,95% ( $P<0,01$ ); во 2 и 3 основных группах соответственно 52,23% ( $P<0,01$ ) и 64,50% ( $P<0,01$ ).

Увеличения фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов было в среднем на 16,84% ( $P<0,05$ ); 33,72% ( $P<0,01$ ) и 52,58% ( $P<0,01$ ) соответственно в 1, 2 и 3 группах (таблица 2.6.1).

Необходимо отметить, что после лечения показатели неспецифической резистентности полости рта не достигали значений нормы (рис.3.4.1). При этом во 2 и 3 основных группах разница показателей нормы и больных РС после лечения не была статистически значимой ( $P_1<0,05$ ;  $P_2<0,05$ ).

Таблица 3.4.1

Показатели неспецифической резистентности полости рта до и после лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	Норма	Группы					
		1 группа, контрольная n=14		2 группа, основная n=14		3 группа, основная n=13	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
sIgA, г/л	0,38±0,01	0,26±0,009 <sup>*</sup>	0,32±0,01 <sup>°</sup>	0,25±0,01 <sup>*</sup>	0,33±0,008 <sup>°</sup>	0,26±0,01 <sup>*</sup>	0,37±0,007 <sup>°,Δ</sup>
Liz, %	46,25±2,11	27,31±1,08 <sup>*</sup>	30,61±1,60 <sup>°</sup>	26,88±1,30 <sup>*</sup>	40,92±2,00 <sup>°</sup>	27,10±1,25 <sup>*</sup>	44,58±2,06 <sup>°,Δ</sup>
Фагоцитоз, %	49,26±2,38	31,60±1,51 <sup>*</sup>	36,92±1,81 <sup>°</sup>	30,81±1,44 <sup>*</sup>	41,20±1,72 <sup>°</sup>	31,21±1,39 <sup>*</sup>	47,62±1,98 <sup>°,Δ,*</sup>

Примечание:

- -  $P < 0,05$  по отношению к норме;
- ° -  $P < 0,05$  по отношению к величине до лечения;
- Δ -  $P < 0,05$  по отношению к 1 группе;
- \* -  $P < 0,05$  по отношению ко 2 группе.

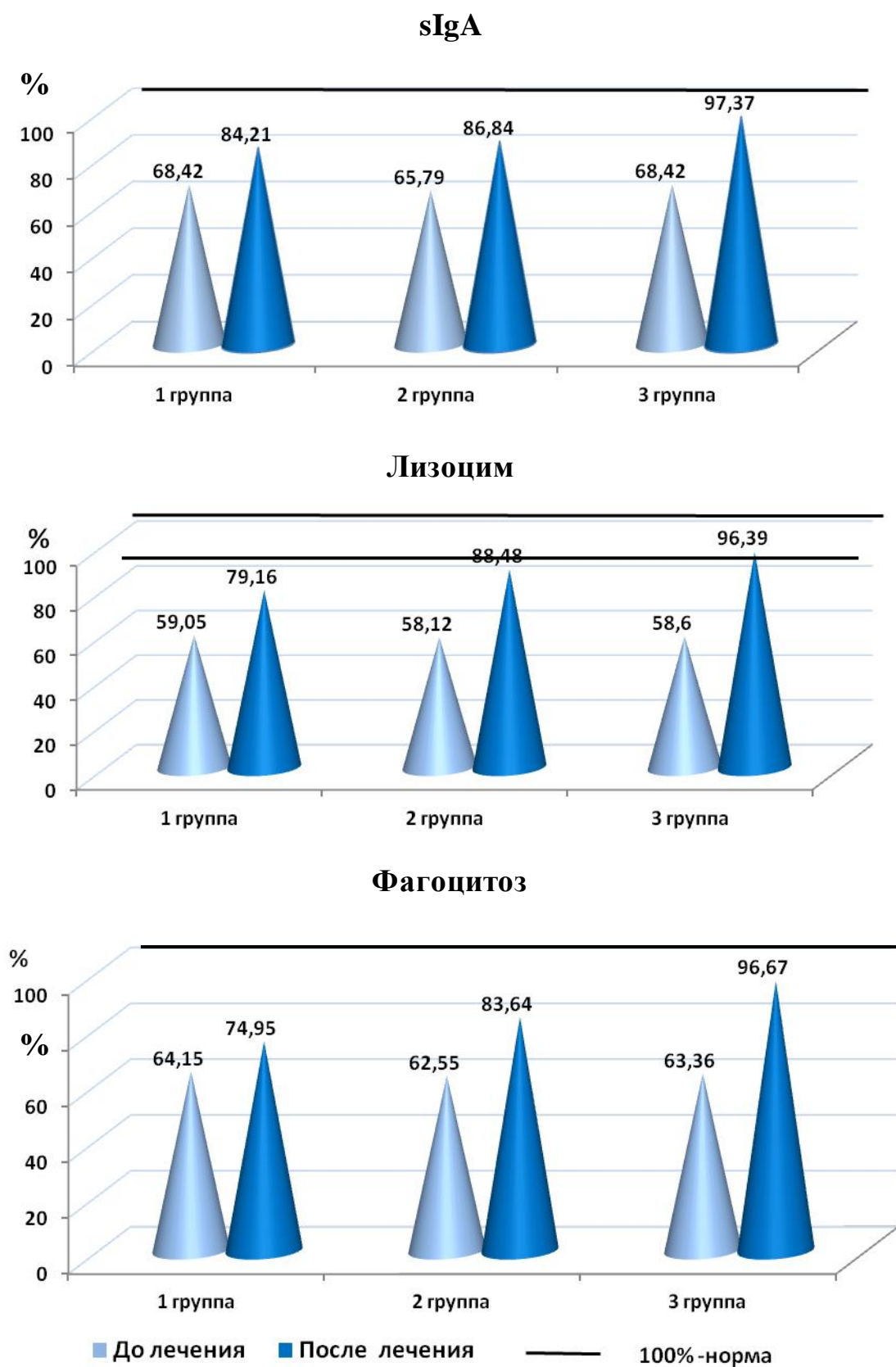


Рис.3.4.1. Показатели неспецифической резистентности до и после лечения (в % по отношению к норме).

Показатели 3 основной группы после лечения были достоверно ( $P < 0,05$ ) выше соответствующих значений группы контроля, а по активности фагоцитов – показателя 2 основной группы ( $P < 0,01$ ) (таблица 3.4.1).

Необходимость адекватного лечения патологии СОПР с целью улучшения качества жизни, предотвращения осложнений и рецидивов не вызывает сомнений. Воспалительно-деструктивные процессы на СОПР, как правило, сопровождаются вторичным иммунодефицитом, предрасполагающим или провоцирующим рецидивы. При этом смешанное применение антибактериальных препаратов приводит к усугублению иммунодефицита.

В противовес существующим антибактериальным средствам, механизм действия кверцетина заключается в воздействии на этиологические и патогенетические факторы, играющие важную роль в развитии эрозивно-язвенных поражений СОПР при РАС. В результате применения кверцетина увеличивается фагоцитарная активность; возрастает содержание в слюне лизоцима, обладающего бактерицидной активностью, стимулируется и увеличивается содержание секреторного иммуноглобулина А, препятствующего бактериальной колонизации.

В заключении необходимо отметить, что местное применение кверцетина показано при любых формах РАС.

### **3.5. Микробиологическая оценка эффективности лечения**

Представляет интерес изучение состояния микробного пейзажа полости рта и его динамики под влиянием кверцетина. До лечения микробиоценоз характеризовался наличием набора патогенных и непатогенных микроорганизмов, достаточно часто выявлялись ассоциации различных патогенов. Из числа микроорганизмов в наиболее высоких титрах обнаруживались золотистые стафилококки и гемолитические стрептококки,

реже – другие условные патогенны, на фоне значительного снижения уровней обнаружения нормофлоры (таблица 3.5.1).

Так, средние титры золотистого стафилококка в сравниваемых группах колебались на уровне  $4,50 \pm 0,18$  –  $4,70 \pm 0,19$  lgКОЕ/мл, а титры обнаружения гемолитического стрептококка –  $5,15 \pm 0,17$  –  $5,30 \pm 0,25$  lgКОЕ/мл при отсутствии этих микроорганизмов в норме. Одновременно в сравниваемых группах обнаруживались такие условно-патогенные микроорганизмы ЛП и ЛН эшерихии в титрах  $1,95 \pm 0,08$  –  $2,10 \pm 0,08$  и  $3,30 \pm 0,15$  –  $3,36 \pm 0,16$  lgКОЕ/мл, не присущие биотопу полости рта в норме. Значительно возрос уровень обнаружения протей: до  $1,40 \pm 0,06$  –  $1,50 \pm 0,07$  lgКОЕ/мл, при показателях нормы  $0,65 \pm 0,03$  lgКОЕ/мл и грибов рода кандиды – до  $3,60 \pm 0,17$  –  $3,70 \pm 0,18$  lgКОЕ/мл при норме -  $2,11 \pm 0,10$  lgКОЕ/мл.

На фоне увеличения концентрации патогенной и условно-патогенной микрофлоры регистрировалось значительное снижение титров представителей нормальной микрофлоры. Так, уровни сапрофитного стафилококка и негемолитического стрептококка понизились более, чем в 1,5 раза и составили соответственно  $2,55 \pm 0,10$  –  $2,60 \pm 0,12$  и  $2,10 \pm 0,07$  –  $2,30 \pm 0,4$  lgКОЕ/мл при средних титрах в контроле  $4,30 \pm 0,20$  и  $4,10 \pm 0,2$  lgКОЕ/мл.

Безусловно, сочетание высокопатогенного гемолитического стрептококка и золотистого стафилококка с грибами кандиды при четкой картине РАС является крайне неблагоприятным.

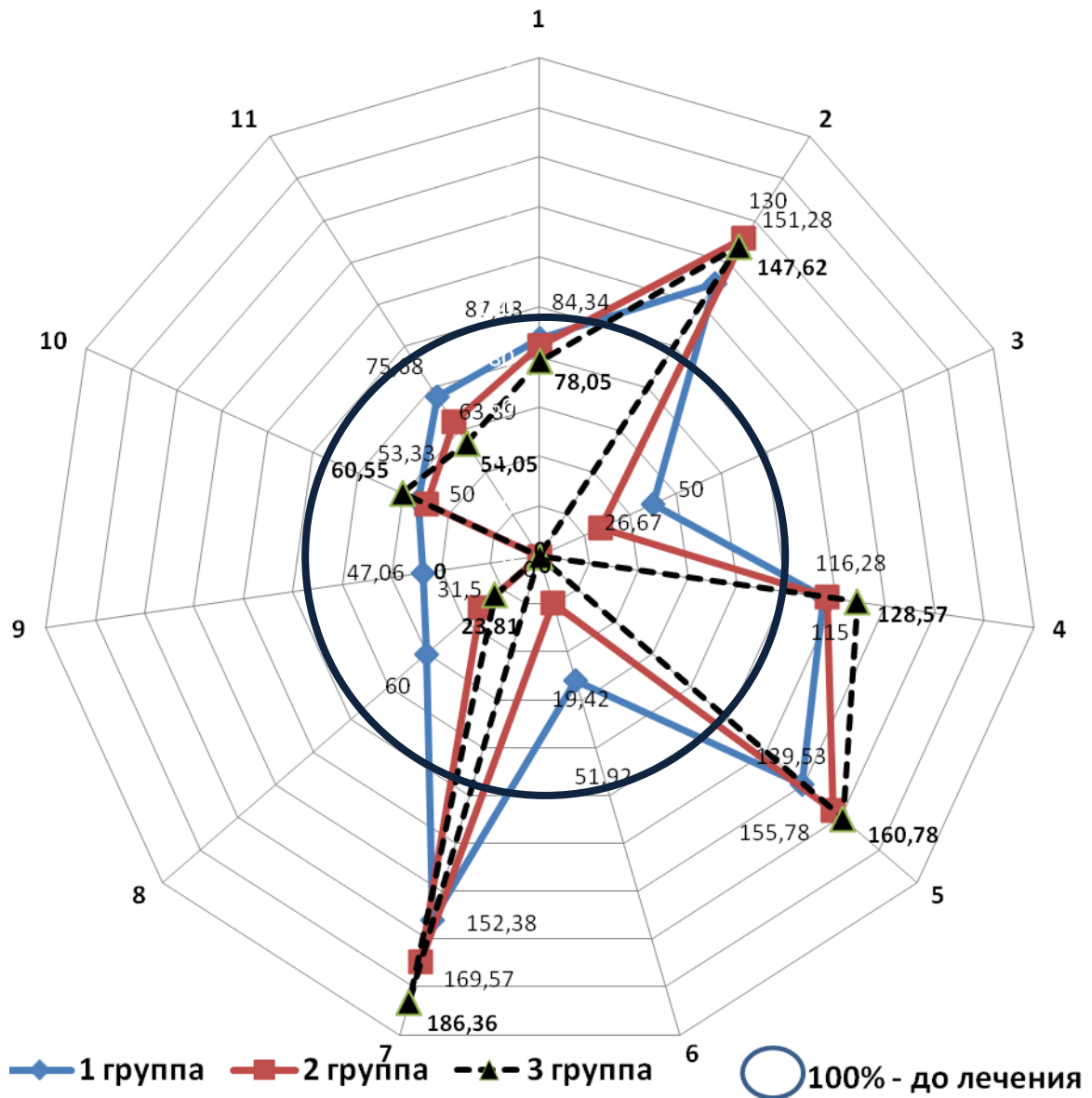
Персистенция бактериальных патогенов формирует дисбиоз полости рта. Клинико-микробиологические проявления дисбиоза до начала лечения в сравниваемых группах были однородны и в 7,41 – 11,54% случаев соответствовали дисбиотическому сдвигу; у 46,15 - 50,06% больных

Таблица 3.5.1

Содержание микроорганизмов в сравниваемых группах до и после лечения ротовой полости, в lgКОЕ/мл ( $M \pm m$ )

№	Вид микроорганизмов	Норма	1 контрольная группа n = 14		2 основная группа n = 14		3 основная группа n = 13	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Общее количество микроорганизмов	6,50±0,32	8,23±0,35	7,20±0,25	8,30±0,41	7,00±0,32	8,20±0,38	6,40±0,30
2	Лактобактерии	3,20±0,15	2,00±0,06	2,60±0,11	1,95±0,08	2,95±0,11	2,10±0,10	3,10±0,15
3	Стафилококки золотистые	-	4,60±0,17	2,30±0,12	4,50±0,18	1,20±0,03	4,70±0,19	-
4	Стафилококки эпидермальные	2,75±0,12	2,00±0,08	2,30±0,06	2,15±0,07	2,50±0,11	2,10±0,06	2,70±0,11
5	Стафилококки сапрофитные	4,30±0,20	2,58±0,12	3,60±0,12	2,60±0,12	4,05±0,20	0,55±0,12	4,10±0,20
6	Стрептококки гемолитические	-	5,20±0,24	2,70±0,10	5,15±0,17	1,00±0,005	5,30±0,25	-
7	Стрептококки негемолитические	4,00±0,20	2,10±0,07	3,20±0,15	2,30±0,11	3,90±0,16	2,20±0,10	4,10±0,15
8	Эшерихии ЛП	-	2,00±0,09	1,20±0,03	1,45±0,08	0,60±0,02	2,10±0,08	0,50±0,02
9	Эшерихии ЛН	-	3,40±0,14	1,60±0,07	3,30±0,15	-	3,36±0,16	-
10	Протеи	0,65±0,03	1,50±0,07	0,80±0,03	1,40±0,06	0,70±0,09	1,45±0,07	0,62±0,003
11	Грибы рода кандиды	2,10±0,10	3,70±0,16	2,80±0,12	3,60±0,17	2,30±0,01	3,70±0,18	2,00±0,09





1. Общее количество микроорганизмов
2. Лактобактерии
3. Стафилококки золотистые
4. Стафилококки эпидермальные
5. Стафилококки сапрофитные
6. Стрептококки гемолитические
7. Стрептококки негемолитические
8. Эшерихии ЛП
9. Эшерихии ЛН
10. Протеи
11. Грибы рода кандиды

Рис.3.5.1. Динамика средних титров микроорганизмов полости рта  
(в % по отношению к величине до лечения).

Таблица 3.5.2

## Состояние микробиоценоза полости рта в сравниваемых группах

Группа	Срок использо- вания	Дисбактериоз				
		N	сдвиг	I-II степени	III степени	IV Степен и
1 – контроль, n = 27	До лечения	-	$\frac{2}{7,41 \pm 5,04}$	$\frac{13}{48,15 \pm 9,6}$	$\frac{12}{44,44 \pm 9,5}$	
	После лечения	$\frac{6}{22,22 \pm 8,00}$	$\frac{11}{40,74 \pm 9,64}$	$\frac{10}{37,04 \pm 9,47}$		
2 – Основная , n = 26	До лечения	-	$\frac{3}{11,54 \pm 6,27}$	$\frac{12}{46,15 \pm 9,78}$	$\frac{11}{42,31 \pm 9,69}$	
	После лечения	$\frac{11}{42,31 \pm 9,69}$	$\frac{10}{38,46 \pm 9,54}$	$\frac{5}{19,23 \pm 7,73}$		
3 – Основная , n = 28	До лечения	-	$\frac{3}{10,71 \pm 5,84}$	$\frac{14}{50,00 \pm 9,45}$	$\frac{11}{39,29 \pm 9,23}$	
	После лечения	$\frac{15}{13,57 \pm 9,42}$	$\frac{13}{46,43 \pm 9,42}$			

Примечание: в числителе – число больных;

в знаменателе - в % от числа больных;

• -  $P < 0,05$  по отношению к величине до лечения;

° -  $P < 0,05$  по отношению к контролю.

изменения микробиоценоза оценивались как дисбактериоз I-II степени и в 39,29 – 44,44% - как дисбактериоз III степени. Необходимо отметить, что в сравниваемых группах отсутствовали крайние проявления дисбактериоза IV степени, одновременно отсутствовали и больные с нормоценозом.

Примененное лечение существенно изменило уровни обнаружения и соотношения микроорганизмов в полости рта: удалось добиться эрадикации или существенного снижения таких патогенов и условных патогенов, как гемолитический стрептококк или золотистый стафилококк, кишечная палочка, грибы рода кандиды. Одновременно существенно возрастали титры резидентных представителей нормобиоценоза: сапрофитного стафилококка, негемолитического стрептококка, лактобактерий.

Анализ применения средств, рассасывающихся в полости рта во 2 и 3 основных группах показал ее высокую эффективность по сравнению с базисной терапией. Диагностически значимые изменения микробиоценоза у больных 1 контрольной группы заключались в снижении общей микробной обсемененности на 12,52% ( $P > 0,05$ ). Соответствующие снижения во 2 и 3 основных группах составили 14,94% ( $P < 0,05$ ) и 22,24% ( $P < 0,01$ ). Процент снижения титров таких патогенов, как золотистый стафилококк и гемолитический стрептококк составил в контрольной группе 50,0% ( $P < 0,01$ ) и 48,08% ( $P < 0,01$ ); во 2 основной группе соответственно 73,33% ( $P < 0,001$ ) и 80,58% ( $P < 0,001$ ); в 3 основной группе в конце курса лечения патогенные микроорганизмы отсутствовали.

Уровни снижения условно-патогенных микроорганизмов, таких как ЛП и ЛН эшерихии, кишечная палочка, протей и грибы рода кандиды в 1 контрольной группе составили соответственно 40,06% ( $P < 0,01$ ); 52,94% ( $P < 0,01$ ); 46,67% ( $P < 0,01$ ) и 24,32% ( $P < 0,01$ ) против 69,23% ( $P < 0,01$ ); 100%; 50,01 ( $P < 0,01$ ) и 36,11% во 2 основной группе. В этот период исследований в 3 основной группе средние титры ЛП кишечной палочки понизился на 76,19%, ЛН – на 100%; протей – на 57,24% и грибов рода кандиды – на 45,95% ( $P < 0,01$ ) (рис.3.3.1).

Таким образом, максимальная эффективность элиминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов регистрировалась в 3 основной группе и минимальная – в 1 контрольной.

Элиминация условно и патогенной микрофлоры синхронизировалась с увеличением титров представителей нормоценоза. Так, в 1 контрольной группе титры лактобактерий, сапрофитного стафилококка и негемолитического стрептококка повысились на 30,0% ( $P < 0,01$ ); 39,53% ( $P < 0,01$ ) и 52,38% ( $P < 0,01$ ). Соответствующие увеличения во 2 и 3 основных группах были равны – 51,25% ( $P < 0,01$ ); 55,77% ( $P < 0,01$ ); 56,52% ( $P < 0,01$ ) и 47,62% ( $P < 0,01$ ); 60,78% ( $P < 0,01$ ) и 86,36% ( $P < 0,01$ ) (рис.3.5.1).

Результаты проведенных исследований показали, что при применении кверцетина наблюдается угнетение условно и патогенной микрофлоры с одновременным активированием представителей нормальной микрофлоры.

Клинико-лабораторные проявления дисбиоза полости рта после окончания курса лечения в контрольной группе у 5 (22,22%) человек могут быть оценены как нормоценоз; у 5 (40,74%) человек как дисбиотический сдвиг и у 4 (37,84%) человек как дисбактериоз I-III степеней. В этот период исследований нормоценоз регистрировался у 6 (42,31%) и 8 (53,57%) человек соответственно 2 и 3 основных групп; у 3 (38,46%) и 2 (46,43%) обнаруживался дисбиотический сдвиг и у 1 (19,23%) больных 1 основной группы выявлен дисбактериоз I-II степеней при отсутствии такового в 3 основной группе.

Полученные результаты обнаружения более высоких титров условно и патогенных микроорганизмов в конце курса лечения в контрольной группе объясняется, прежде всего, культуральными особенностями микрофлоры, появлением форм микроорганизмов, устойчивых к антисептику хлоргексидину. Аналогичный эффект повышения

устойчивости к хлоргексидину микрофлоры пародонтальных карманов отмечен Безруковой [22,23].

Очевидно, что применение антисептиков чревато появлением устойчивых форм микроорганизмов, а такая ситуация благоприятна для персистенции хронического воспалительного процесса на слизистых.

В этой связи применение кверцетина выгодно отличается отсутствием эффекта привыкания микроорганизмов, что обеспечивает более высокий результат стабилизации нормоценоза полости рта. Данный эффект объясняется тем, что кверцетин инициирует повышение концентрации свободных радикалов, что приводит к «перекисному взрыву» - процессу, лежащему в основе антимикробного действия кверцетина [23].

Из сказанного становится явным необходимость изучения процессов ПОЛ-АОС у больных РАС и их динамики при применении кверцетина.

### **3.6. Оценка эффективности лечения по динамике процессов ПОЛ - АОС**

Окислительный стресс, возникающий при некомпенсированном повышении уровня активных форм кислорода (АФК) и/или снижении активности систем антиоксидантной защиты, сопровождается различными патологическими процессами. Супероксидный анион радикал и его производные ( $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{O}_2^\cdot$ ,  $^\cdot\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NO}^\cdot$ ), образующие активные формы кислорода (АФК), являются медиаторами повреждения и воспаления. Избыточная генерация АФК и увеличение стационарного уровня высокотоксичных свободнорадикальных соединений приводит к повреждению нуклеиновых кислот, белков и липидов [30,66].

Любое хроническое заболевание является заключительным этапом продолжительного патофизиологического процесса в организме, когда

механизмы местной клеточной альтерации инициируется и опосредуется с участием окислительно-восстановительных реакций.

Углубление знаний о роли свободных радикалов в клеточном метаболизме (механизмы разрушения, защита от инфекции и противовоспалительное действие) расширяет представление об их участии в патогенезе многих заболеваний. В настоящее время предполагается, что число нозологических форм, в патогенезе которых ключевая роль принадлежит свободнорадикальному окислению, превышает [15,65].

Однако в доступной нам литературе не обнаружено сведений о роли системы ПОЛ-АОС в патогенезе РАС, отсутствуют клинко-биохимические сопоставления, в связи с чем, нами осуществлено изучение наиболее демонстративных показателей ПОЛ-АОС в слюне у больных РАС (таблица 3.6.1, рис. 3.6.1).

Исследование интенсивности ПОЛ в ротовой жидкости у больных РАС показало, что в период разгара заболевания увеличивается содержание МДА в ротовой жидкости на 195,5% ( $P < 0,01$ ) – 204,5% ( $P < 0,01$ ). Одновременно происходит снижение СОД на 27,86% ( $P < 0,01$ ) – 27,16% ( $P < 0,01$ ) и увеличивается коэффициент МДА/СОД•1000 на 285,30% ( $P < 0,001$ ) - 301,89% ( $P < 0,001$ ).

Таблица 3.6.1

Содержание МДА, активность СОД, коэффициент МДА/СОД•1000 и АПА ротовой жидкости в сравниваемых группах до и после лечения ( $M \pm m$ )

Группа	Срок исследования	МДА, Мкмоль/мл	СОД, УЕ/мл	МДА/СОД • 1000	АПА
Норма		0,22±0,01	71,8±3,32	2,65±0,11	5,62±0,25
1 Контроль	До лечения	0,66±0,02	52,3±2,00	10,24±0,42	12,36±0,6 1

ь n=14	После лечения	0,52±0,03	58,44±2,1 1	5,32±0,02	8,81±0,35
2 Основна я n=14	До лечения	0,65±0,03	51,8±2,10	10,18±0,44	11,92±0,5 8
	После лечения	0,44±0,01	62,31±2,6 5	4,42±0,02	7,44±0,36
3 Основна я n=13	До лечения	0,67±0,02	52,0±1,92	10,65±0,51	12,03±0,6 0
	После лечения	0,24±0,01	70,26±3,2 8	3,12±0,01	6,22±0,26

Примечание: • -  $P < 0,05$  по отношению к контролю,  
 ° -  $P < 0,05$  по отношению к величине до лечения  
 \* -  $P < 0,05$  по отношению к 1 группе.

Таким образом, активизирование процессов ПОЛ происходило на фоне снижения противодействующего фактора АОС.

Одновременно увеличивалось отношение индуцированной перекисью водород к спонтанной ХЛ ротовой жидкости на 112,1% ( $P < 0,001$ ) – 119,93% ( $P < 0,001$ ), что свидетельствует о снижении АПА ротовой жидкости у больных РАС.

Изучение корреляционных взаимосвязей тяжести клинического течения РАС (ИТЗ) и процессов, характеризующих систему ПОЛ-АОС ротовой жидкости, выявило сильные корреляционные взаимосвязи (таблица 3.6.2).

Таблица 3.6.2

Корреляционные взаимосвязи показателей ПОЛ-АОС и тяжести РАС (в ИТЗ) в сравниваемых группах

Группы	МДА	СОД	МДА/СОД• 1000	АПА
--------	-----	-----	------------------	-----

Норма	0,21	0,18	0,26	0,12
1 - Контроль, n=27	0,62	-0,77	0,62	0,78
2 - Основная, n=26	0,72	-0,68	0,73	0,81
3 - Основная, n=28	0,66	-0,75	0,74	0,78

Выявленные клинико-биохимические параллели убедительно свидетельствуют о важности системы ПОЛ-АОС в патогенезе эрозивно-язвенных поражений слизистой при РАС.

В динамике развития хронического рецидивирующего поражения слизистой вслед за инициирующим воздействием специфических патогенных факторов возникают вторичные метаболические расстройства, синхронизированные с тяжестью течения и исходом основного заболевания.

Выяснение общих закономерностей и особенностей течения липопроксидации при РАС выделило объективные критерии тяжести течения и прогноза заболевания, определило пути разработки патогенетически обоснованных методов коррекции метаболических расстройств при данной патологии.

Усиление СРО клеточных мембран и накопление продуктов окисления определяют значения ПОЛ в прогрессировании РАС. Недостаточность антиоксидантов и контоксивация прооксидантами обуславливает недостаточность АОС, что приводит к срыву АОС и накоплению продуктов ПОЛ. Накопление МДА, диеновых конъюгатов, шиффовых оснований приводит к снижению антиоксидантного потенциала тканей СОПР, усугублению свободно-радикального повреждения клеточных структур. Продукты тканевой деструкции активизируют процессы аутоенсибилизации, что ведет к прогрессированию процессов тканевой деструкции.

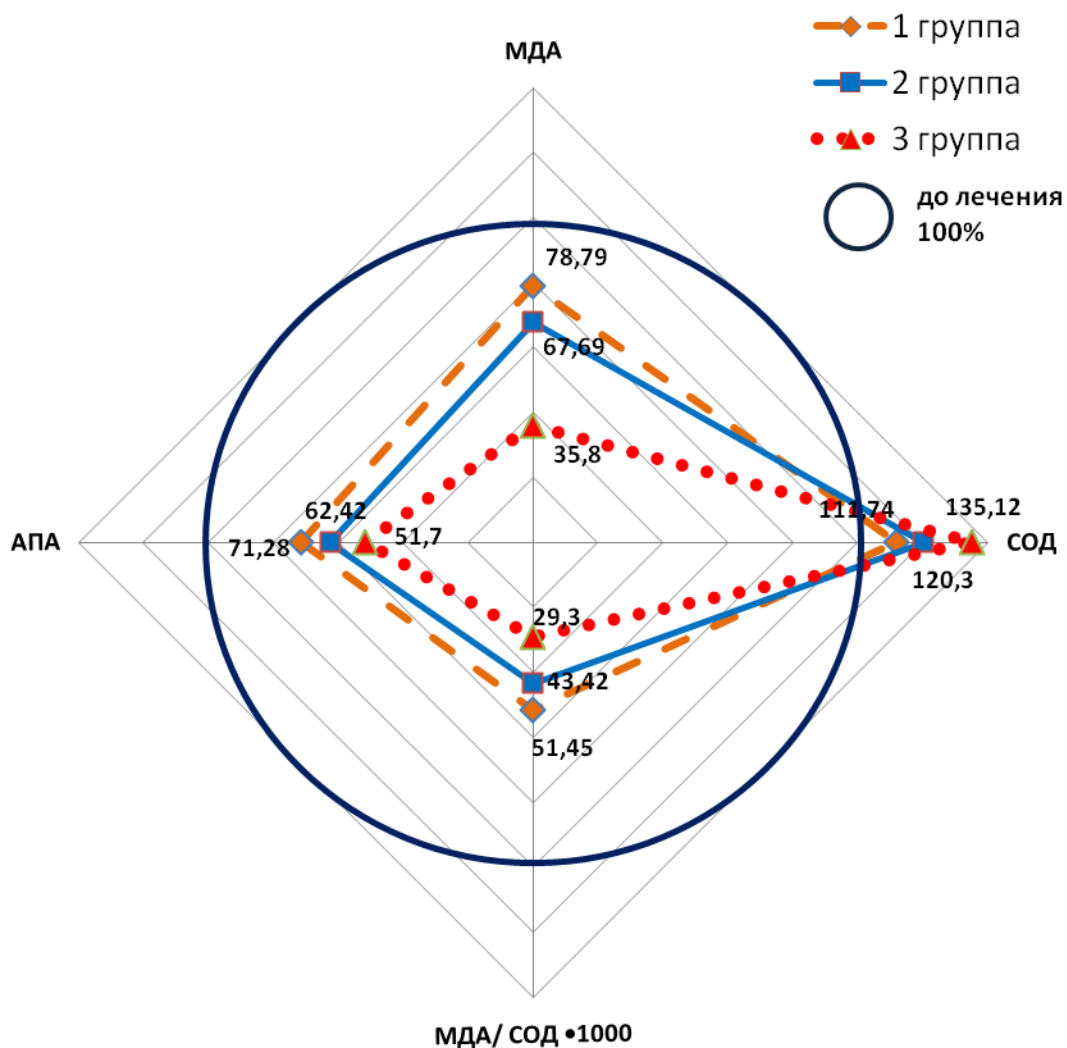
Патогенетическая общность многих общесоматических процессов и эрозивно-язвенных поражений СОПР, очевидно, обусловлена развитием единого для всего организма механизма клеточного повреждения и модификации тканевых структур с обретением ими аутоантигенных свойств.

Одну из ведущих ролей в возникновении этих изменений играют нарушения в системе СРО-АОЗ. Можно предположить, что нарушение равновесия между СРА-АОС лежит в основе хронизации РАС.

Понимание универсальной роли свободных радикалов в патогенезе РАС определяет целесообразность применения антиоксиданта кверцетина в его комплексной терапии.

Динамические исследования изменений показателей ПОЛ-АОС ротовой жидкости у больных РАС под действием кверцетина, показало ее положительное воздействие, что выразилось в снижении показателей, характеризующих процессы ПОЛ, и динамическом возрастании показателей АОС. Однако характер и степень изменения этих показателей неоднозначны и определяются видом проведенной терапии.

Так, в 1 контрольной группе уровень МДА понизился относительно величины до лечения на 21,21% ( $P < 0,01$ ). СОД возросла на 11,74% ( $P < 0,05$ ), коэффициент МДА/СОД $\cdot$ 1000 понизился на 48,05% ( $P < 0,01$ ), а АПА понизилась на 28,72% ( $P < 0,01$ ).



1 группа – контрольная, 2 группа – основная, 3 группа – основная.

Рис. 3.6.1. Динамика процессов ПОЛ-АОС в сравниваемых группах ( в % по отношению к величине до лечения).

Во 2 и 3 основных группах уровни изменения изучаемых показателей были более значительны. Так, во 2 основной группе МДА понизилась на 32,31% ( $P < 0,01$ ), СОД увеличилась на 20,29% ( $P < 0,05$ ), коэффициент МДА/СОД•1000 понизился на 56,58% ( $P < 0,01$ ), и АПА понизилась на 37,58% ( $P < 0,01$ ). Соответствующая динамика в 3 основной

группе составила 64,20% ( $P<0,01$ ), 35,12% ( $P<0,01$ ), 70,70% ( $P<0,01$ ) и 48,30% ( $P<0,01$ ) (рис.3.6.1).

Как видно из приведенных данных, минимальный эффект лечения обнаруживался при применении базисной терапии (1 контрольная группа); включение в комплексное лечение кверцетина значительно повышало эффективность лечения, при этом максимальный эффект регистрировался в 3 основной группе.

Таким образом, применение кверцетина оказывает выраженное антиоксидантное действие, что свидетельствует об эффективности этого метода и целесообразности его использования у больных с РАС.

С учетом важности микроциркуляторных изменений в патогенезе РАС, изучение динамики микроциркуляции под влиянием кверцетина представляется актуальным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) – заболевание с хроническим рецидивирующим течением и формированием эрозивно-язвенных элементов на слизистой полости рта. В стоматологической практике РАС встречается довольно часто и составляет до 5% среди всех заболеваний полости рта [4,13,21,29,73,74,76,107,108].

В патогенезе РАС ведущее значение отводится дисбиотическим нарушениям на слизистых, угнетению специфических и неспецифических факторов местного иммунитета, гемореологическим изменениям, нарушениям микроциркуляции [4,6,7,16,78].

Обосновывается целесообразность включения в комплексную терапию антибактериальных препаратов, кератопластических средств, иммуномодуляторов и средств, нормализующих микроциркуляцию [60,69,98,99,102,104,120].

Большинство исследователей считают целесообразным осуществлять комплексную терапию, так как ни одно из имеющихся в арсенале лечебных средств не является достаточно эффективным [97,98,99,107,108].

Предлагаемые методы, по-видимому, не учитывают всех звеньев этиологии и патогенеза этого заболевания.

Актуальным является совершенствование способов местного лечения РАС с использованием средств, не обладающих непосредственным действием на показатели общей резистентности. Наиболее перспективна разработка методов, оказывающих многонаправленное действие [25,27,28,29,34,63,99].

В связи с этим большой интерес для местного лечения РАС представляет кверцетин. Первичные и вторичные эффекты воздействия озона: антиоксидантное, бактерицидное и бактериостатическое,

иммуномодулирующее, противовоспалительное, обезболивающее, усиливающее регенерацию и микроциркуляцию действие в целом изучены [3,11,19,32,39,42,70,72,80,86].

Однако изучение клинической эффективности кверцетина в комплексном лечении РАС не проводилось.

Вследствие чего целью исследования явилось повышение эффективности комплексного лечения РАС с использованием кверцетина.

Влияние нарушенного микробиоценоза на клиническое течение заболеваний СОПР определяет необходимость внедрения в клиническую практику средств и методов, обладающих дезинфицирующим действием [27,29,38,54,74,76,90]. Высокое бактерицидное действие кверцетина, низкое разрушающее действие на ткани явилось основанием для апробации у больных РАС. Для решения поставленной цели нами были проведены исследования у 41 больного РАС. В соответствии с целью и задачами исследования все больные были разделены на 3 сопоставимые по клинико-функциональным характеристикам группы:

1 группа (контрольная) – 14 больных, антисептическая обработка полости рта которых осуществлялась 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата, а местно – на область эрозивно-язвенных элементов осуществлялись аппликации метрогил гелем.

2 группа (основная) – 14 больных, на фоне традиционного лечения в полости рта рассасывали иммудон.

3 группа (основная) – больных дополнительно к лечению, проводимому во 2 основной группе, применяли кверцетина.

В комплекс лечебных мероприятий всех больных важное место занимало обезболивание эрозивно-язвенных элементов, назначалась полноценная щадящая диета, запрещался прием острой пищи и спиртных напитков. Назначалась десенсибилизирующая терапия, витаминотерапия, а по показаниям прием иммуномодуляторов и пробиотиков. Местно для

удаления некротического налета – аппликации протеолитических ферментов (трипсина, химотрипсина). В период ремиссии – санация полости рта, устранение очагов хронической инфекции, лечения органной патологии.

До начала лечения у больных всех групп определялись однородные клинические признаки РАС.

Больные предъявляли жалобы на болевые ощущения в полости рта, затруднения при приеме пищи и артикуляции. Отмечалась раздражительность, снижение работоспособности, неустойчивое настроение. Достаточно часто отмечались жалобы, обусловленные общей интоксикацией организма (головная боль, температуры, усталость и др.).

Клинически на слизистой регистрировались эрозивно-язвенные элементы (афты) в количестве 2-3, афты покрыты фибринозно-гнойным налетом с гиперемированным ободком по периферии.

Оценка результатов лечения в контрольной и основных группах проводилась с использованием 3-х балльной системы оценок. За 0 принималось отсутствие данного симптома у больных, отметка 3 соответствовала максимальному его проявлению, учитывались показатели, как общее состояние больного, так тяжесть и интенсивность локальных проявлений на слизистых.

Выраженность отдельных симптомов заболевания регистрировали перед началом лечения, на 2-е и 4-е сутки проводимого лечения.

Средняя тяжесть общего состояния в контролируемых группах колебалась в пределах  $1,58 \pm 0,01$  –  $1,64 \pm 0,02$ ; температуры –  $1,20 \pm 0,05$  –  $1,30 \pm 0,03$  балла; регионарного кровотока –  $0,64 \pm 0,1$  –  $0,72 \pm 0,1$  балла; количество афт –  $2,0 \pm 0,1$  –  $2,10 \pm 0,1$  балла; размеры афт –  $1,58 \pm 0,05$  –  $1,70 \pm 0,1$  баллов; болевых ощущений, состояния краев и дна афт соответственно  $2,44 \pm 0,1$  –  $2,50 \pm 0,10$ ;  $2,00 \pm 0,1$  –  $2,10 \pm 0,1$  и  $1,80 \pm 0,1$  –

1,82±0,1 баллов. Общая тяжесть клинического течения РАС в сравниваемых группах колебалась в пределах 1,70±0,1 – 1,74±0,1 балла.

Таким образом, до начала лечения сравниваемые группы были однородны, как по тяжести проявления отдельных локальных симптомов, так и по общей тяжести клинического течения.

На фоне проводимого лечения в контрольной и основных группах отмечена положительная динамика изучаемых симптомов, однако темп обратного развития патологических проявлений в сравниваемых группах отличался: максимальный эффект регистрировался в 3 основной группе и минимальный – в 1 контрольной.

Так, уже на 2-е сутки после начала лечения тяжесть общего состояния в 1 контрольной группе уменьшалась на 13,58% ( $P<0,05$ ); во 2 основной – на 24,05% ( $P<0,01$ ) и в 3 основной – на 64,42% ( $P<0,001$ ) от исходного; соответствующая динамика температуры составила 20,0% ( $P<0,01$ ); 38,46% ( $P<0,01$ ) и 45,83% ( $P<0,01$ ); регионарного лимфаденита – 8,7% ( $P>0,05$ ); 44,45% ( $P<0,01$ ) и 68,75% ( $P<0,001$ ); количества афт уменьшилось на 14,29% ( $P<0,01$ ); 31,71% ( $P<0,01$ ) и 45,0% ( $P<0,01$ ). Размеры афт сократились на 22,35% ( $P<0,01$ ); 33,33% ( $P<0,01$ ) и 43,04% ( $P<0,01$ ). Понижилась интенсивность боковых поражений; соответствующая динамика этих симптомов составила в 1, 2 и 3 группа: 18,03% ( $P<0,01$ ), 30,0% ( $P<0,001$ ) и 49,60% ( $P<0,001$ ). Одновременно улучшалось состояние краев эрозивно-язвенных элементов – на 14,29% ( $P<0,01$ ); 20,0% ( $P<0,01$ ) и 45,0% ( $P<0,01$ ), дно афт очищалось от серозно-гнойного налета и некротических масс, выраженность положительной динамики составила в 1 контрольной группе 11,12% ( $P>0,05$ ); во 2 и 3 основных 38,9% ( $P<0,01$ ) и 50,56% ( $P<0,001$ ).

На 4-е сутки наблюдений регистрировалось еще более выраженная положительная клиническая динамика с максимум проявления в 3 основной группе.

Таким образом, включение кверцетина в комплексное лечение РАС существенно повышает эффективность традиционного лечения, при этом максимальный клинический эффект регистрируется в 3 основной группе, где применялся кверцетин.

Сравнительное изучение среднегрупповых баллов ИТЗ продемонстрировало более высокий клинический эффект кверцетина с максимумом проявления в 3 группе.

Так, на 4-е сутки после начала лечения уровень снижения общей тяжести заболевания по сравнению с исходным составил в 1 контрольной группе - 31,98% ( $P < 0,01$ ); во 2 и 3 опытных группах соответственно 60,92% ( $P < 0,01$ ) и 80,0% ( $P < 0,01$ ).

В этот период исследований удельный вес больных с клиническим выздоровлением (ИТЗ-0) составил в 3 основной группе - 64,36±9,05%; во 2 опытной группе 50,0±9,8% и в 1 контрольной группе - 33,33±9,07%.

Таким образом, удельный вес больных с клиническим выздоровлением в 1,93 раза ( $P < 0,05$ ) превосходил показатель 1 группы контроля и в 1,29 раза ( $P > 0,05$ ) показатели 2 основной группы. В этот период исследований в 3 основной группе отсутствовали больные без эффекта (ИТЗ- 2,1-3,9) и с ухудшением (ИТЗ – 1,1-2,0); удельный вес больных, результаты лечения которых оценивались как значительное улучшение (ИТЗ-0,5-1,0), составил 37,2±9,14%. В этот период число больных (ИТЗ – со значительным улучшением) составило во 2 группе 46,15±9,42, в 1 – 55,56±9,74%; без улучшения – соответственно 3,85±3,77% и 7,41±5,14%. При этом в 1 группе контроля эффект от лечения отсутствовал у 1 больного – 3,70±3,7%.

Средняя длительность лечения составила в 1 группе 6,96±0,29 дня; во 2 и 3 основных группах 5,50±0,25 и 4,75±0,23 дня.

Таким образом, применение кверцетина в комплексной и комбинированной терапии РАС оказывает положительное воздействие на

течение заболевания. Не было зарегистрировано осложнений, побочных эффектов или нежелательных явлений.

Исследованиями, проведенными в отдаленный период, также установлена высокая эффективность кверцетина, более выраженная у больных 3 группы. Так, частота рецидивов относительно группы контроля понизилась во 2 группе в 1,12 раза; в 3 – в 1,45 раза. Количество рецидивов понизилось соответственно в 1,23 и 1,78 раза; продолжительность рецидивов - в 1,21 и 1,49 раза, а длительность ремиссии увеличилась соответственно в 1,31 – 1,58 раза, а тяжесть рецидивов понизилась в 1,13 – 1,63 раза.

Известно, что заболевания СОПР, в свою очередь, приводят к грубым нарушениям микробиоценоза полости рта с нарушениями его функциональной структуры.

Клинико-микробиологические проявления дисбиоза до начала лечения в сравниваемых группах были однородны и в 7,41-11,54% случаев соответствовали дисбиотическому сдвигу; у 46,15 -50,06% больных изменения микробиоценоза оценивались как дисбактериоз I-II степени и в 39,29 – 44,44% - как дисбактериоз III степени. Необходимо отметить, что в сравниваемых группах отсутствовали крайние проявления дисбактериоза IV степени, одновременно отсутствовали и больные с нормоценозом.

Изучение микробного пейзажа показало, что в сравниваемых группах до лечения значительно увеличивались средние титры обнаружения таких патогенных микроорганизмов как золотистый стафилококк в концентрации  $4,50 \pm 0,18$  –  $4,70 \pm 0,19$  lgКОЕ/мл, гемолитический стрептококк –  $5,15 \pm 0,17$  –  $5,30 \pm 0,25$  lgКОЕ/мл при отсутствии этих микроорганизмов в норме. Одновременно в сравниваемых группах обнаруживались такие условно-патогенные микроорганизмы ЛП и ЛН кишечной палочки в титрах  $1,95 \pm 0,08$  –  $2,10 \pm 0,08$  и  $3,30 \pm 0,15$  –  $3,36 \pm 0,16$  lgКОЕ/мл, не присущие биотопу полости рта в норме.

Значительно возрос уровень обнаружения протей до  $1,40 \pm 0,06$  –  $1,50 \pm 0,07$  lgКОЕ/мл, грибов рода кандиды – до  $3,60 \pm 0,17$  –  $3,70 \pm 0,18$  lgКОЕ/мл, при показателях нормы соответственно  $0,65 \pm 0,03$  и  $,11 \pm 0,10$  lgКОЕ/мл.

На фоне увеличения концентрации патогенной и условно-патогенной микрофлоры регистрировалось значительное снижение титров представителей нормальной микрофлоры: уровни сапрофитного стафилококка и негемолитического стрептококка понизились в 1,5 раза и составили соответственно  $2,55 \pm 0,10$ – $2,60 \pm 0,12$  и  $2,10 \pm 0,07$ – $2,30 \pm 0,4$  lgКОЕ/мл при средних титрах в контроле  $4,30 \pm 0,20$  и  $4,10 \pm 0,2$  lgКОЕ/мл.

После курса кверцетина наблюдается тенденция к нормализации микробиологических показателей, что проявлялось элиминацией или снижением концентраций условно и патогенной микрофлоры на фоне увеличения титров представителей нормофлоры.

По результатам клинико-лабораторных исследований микробиоценоза полости рта после лечения нормоценоз в группе контроля обнаруживался у  $22,22 \pm 8,0\%$  больных : во 2 основной группе – у  $42,31 \pm 9,69\%$  и в 3 основной группе – у  $53,57 \pm 9,42\%$ ; дисбиотический сдвиг обнаруживался соответственно у  $40,74 \pm 9,64\%$ ;  $38,46 \pm 9,54\%$  и  $46,43 \pm 9,42\%$  больных. В 3 основной группе после лечения отсутствовали нарушения микробиоценоза. В этот период у  $37,04 \pm 9,47\%$  больных группы контроля и  $19,23 \pm 7,73\%$  больных 2 основной группы регистрировался дисбиоз I-II степени.

Таким образом, максимальная эффективность элиминации условно и патогенных микроорганизмов обнаруживается в 3 основной группе, минимальная в 1 группе контроля.

Полученные результаты объясняется, прежде всего, культуральными особенностями микрофлоры, появлением штаммов микроорганизмов, устойчивых к современным дезинфицирующим средствам. Очевидно,

что появление устойчивых штаммов чревата персистенцией дисбиоза полости рта, хронизацией и рецидивированием процесса на СОПР.

В этой связи применение кверцетина выгодно отличается отсутствием эффекта привыкания, высоким эффектом нормализации микробиоценоза. Кверцетин инициирует повышение концентрации свободных радикалов, что приводит к «перекисному взрыву» - процессу, лежащему в основе антимикробного действия кверцетина [22,23].

Функциональная активность системы ПОЛ-АОС имеет важное значение при самых разных заболеваниях, особенно связанных с восстановительными процессами. Это объясняется тем, что процессы ПОЛ в случае активирования генерируют цитотоксические продукты и биологически активные вещества, влияющие на состояние других эффекторов воспаления, с другой стороны они являются индикаторами разнообразных нарушений гомеостаза организма [30].

Исследование интенсивности ПОЛ ротовой жидкости у больных РАС показало, что в период разгара заболевания содержание МДВ в ротовой жидкости в сравниваемых группах увеличивается на 195,5 (P<0,01) – 204,5% (P<0,01). Одновременно регистрируется снижение СОД на 27,86% (P<0,01) – 27,16% (P<0,01) относительно нормы; коэффициент МДА/СОД•1000 увеличивается на 285,30% (P<0,001)- 301,89% (P<0,001).

Таким образом, у больных РАС активизирование процессов ПОЛ происходит одновременно со снижением противодействующего фактора АОС.

Одновременно увеличивалось отношение индуцированной перекисью водород к спонтанной ХЛ ротовой жидкости на 112,1% (P<0,001) – 119,93% (P<0,001), что свидетельствует о снижении АПА ротовой жидкости.

Изучение корреляционных взаимосвязей тяжести клинического течения РАС (ИТЗ) и процессов, характеризующих систему ПОЛ-АОС

ротовой жидкости, выявило сильные корреляционные взаимосвязи. При этом тяжесть РАС отрицательно коррелировала с уровнем СОД (коэффициенты корреляции в пределах -0,65- -0,77) и положительно с МДА (0,62-0,72); коэффициентом МДА/СОД•1000 (0,62-0,74) и АПА ротовой жидкости (0,78-0,81). Выявленные клинико-биохимические параллели убедительно свидетельствуют о важности системы ПОЛ-АОС в патогенезе эрозивно-язвенных поражений слизистой при РАС: накопление продуктов ПОЛ и снижение антиоксидантного потенциала тканей СОПР приводит к повреждению клеточных структур. Продукты тканевой деструкции активируют процессы аутосенсibilизации, усугубляют хронизацию процесса и инициируют обострения.

Понимания универсальной роли свободных радикалов в патогенезе РАС определяет патогенетическую целесообразность применения кверцетина в его комплексном лечении.

Под действием лечения происходило снижение показателей, характеризующих процессы ПОЛ и увеличения показателя АОС. Однако степень проявления этих изменений была неоднозначной и определялась видом проведенной терапии.

Так, после лечения МДА понизился относительно величины до лечения в 1 контрольной группе на 21,21% ( $P < 0,01$ ); во 2 и 3 основных группах соответственно на 32,31% ( $P < 0,01$ ) и 64,20% ( $P < 0,01$ ). Соответствующие снижения коэффициента МДА/СОД•1000 составили 48,05% ( $P < 0,01$ ), 56,58% ( $P < 0,01$ ) и 70,70% ( $P < 0,01$ ); а снижение АПА соответственно - 28,72% ( $P < 0,01$ ); 37,58% ( $P < 0,01$ ) и 48,30% ( $P < 0,01$ ).

Увеличение показателя АОС СОД в 1 группе относительно величины до лечения составило 11,74% ( $P > 0,05$ ); во 2 основной группе – на 20,3% ( $P < 0,01$ ) и в 3 основной группе – 35,12% ( $P < 0,01$ ).

Таким образом, включение в комплексное лечение кверцетина значительно повышает его эффективность по показателям ПОЛ-АОС, при

этом максимальная эффективность диагностируется в 3 основной группе. Выраженное антиоксидантное действие кверцетина свидетельствует о целесообразности его применения для лечения РАС, особенно у больных, устойчивых к традиционным методам лечения.

У больных РАС в очаге поражения установлены статистически значимое, по сравнению со здоровой слизистой, увеличение показателя ПМ на 45,60-47,15% ( $P<0,01$ ); снижении флакса на 39,29-41,67% ( $P<0,01$ ); индекса флаксмоций ИФМ на 52,56%-53,28% ( $P<0,01$ ) и коэффициента вариаций  $K_v$  – на 55,10-55,53% ( $P<0,01$ ), что свидетельствовало о застойных явлениях в веноулярном звене микроциркуляции и снижении перфузии тканей кровью.

В зонах локального эрозивно-язвенного поражения структурно-функциональные нарушения микроциркуляции проявлялись снижением амплитуд показателей, характеризующих активные гемодинамические механизмы модуляции кровотока (активный механизм) и повышению амплитуд, характеризующих влияние на кровоток пассивных колебаний. Ослабление вазомоторного ритма регистрировалось по снижению очень низкочастотных колебаний ( $A\alpha LF/3\sigma \cdot 100\%$ ) на 53,44 – 56,25% ( $P<0,01$ ); и низкочастотных ( $ALF/3\sigma \cdot 100\%$ ) - на 58,06-58,23% ( $P<0,01$ ). Повышение влияния на кровоток пассивных составляющих, по-видимому, обусловлено компенсаторным увеличением дыхательных ( $ANF/3\sigma \cdot 100\%$ ) и пульсовых ( $ACF/3\sigma \cdot 100\%$ ) колебаний соответственно на 36,13-37,42% ( $P<0,01$ ) и 256,12-267,33% ( $P<0,01$ ).

Одновременно вовлечены и существенные нарушения нормированных составляющих ПМ. Так, клад в кровоток сокращения эндотелиоцитов ( $A\alpha LF/ПМ \cdot 100\%$ ) на 54,30% -55,16% ( $P<0,01$ ), сокращения миоцитов ( $ALF/ПМ \cdot 100\%$ ), - на 48,48% - 49,57% ( $P<0,01$ ). При этом повышение колебаний кровотока, обусловленных дыхательными экскурсиями грудной клетки ( $ANF/ПМ \cdot 100\%$ ), – на 73,73%-74,80%

( $P < 0,01$ ); а увеличение вклада кардиоритма – на 100,0% - 101,80% ( $P < 0,01$ ).

В очагах эрозивно-язвенного поражения регистрируется снижение активных механизмов кровотока на фоне увеличения пассивных модуляций. Выявленные нарушения микроциркуляции дают патогенетическое обоснование применения корректоров микроциркуляции в комплексном лечении РАС. Для чего в комплексное лечение РАС применены курсы кверцетина.

В результате проведенной терапии в очагах эрозивно-язвенного поражения слизистой регистрировалась нормализация изучаемых показателей ПМ, степень проявления которых была минимальная в 1 группе контроля и максимальной в 3 основной группе.

Данные ЛДФ-метрии показали, что после проведенного курса лечения ПМ понизился на 17,50% ( $P < 0,05$ ), 27,25% ( $P < 0,01$ ) и 29,96% ( $P < 0,01$ ) соответственно в 1, 2 и 3 группах. Соответствующее увеличение  $\sigma$  составило 24,50% ( $P < 0,01$ ); 37,25% ( $P < 0,01$ ) и 60,0% ( $P < 0,001$ ); а увеличение  $K_v$  -81,04% ( $P < 0,01$ ); 104,07% ( $P < 0,01$ ) и 118,57% ( $P < 0,001$ ) в 1, 2 и 3 группах.

О восстановлении соотношения активных и пассивных механизмах модуляции кровотока свидетельствует увеличение ИФМ, составившие в контрольной группе 42,48% ( $P < 0,01$ ); во 2 и 3 основных группах – соответственно 90,63% ( $P < 0,01$ ) и 96,92% ( $P < 0,01$ ).

Претерпевали существенные изменения и нормализованные показатели ПМ, достоверно увеличивался вклад в общий кровоток сокращения эндотелиоцитов ( $A\alpha LF/ПМ \cdot 100\%$ ) и миоцитов ( $ALF/ПМ \cdot 100\%$ ) и снижался вклад колебаний кровотока, обусловленных дыхательными экскурсиями грудной клетки ( $AHF/ПМ \cdot 100\%$ ) и колебаний, обусловленных кардиоритмом ( $ACF/ПМ \cdot 100\%$ ).

Положительные изменения гемодинамики кровотока заключалось в повышении активных ( $A\alpha LF/3\sigma \cdot 100\%$  и  $ALF/3\sigma \cdot 100\%$ ) и снижением пассивных ( $AHF/3\sigma \cdot 100\%$  и  $ACF/3\sigma \cdot 100\%$ ) механизмов его модуляции. При этом в конце курса лечения все изучаемые показатели 3 основной группы были максимально приближены к соответствующим значениям нормы ( $P > 0,05$ ) и значимо ( $P < 0,05$ ) отличались от показателей 1 контрольной группы. Дополнительная динамика показателей микроциркуляции АО 2 основной группе несколько отставали от значений 3 основной группы ( $P < 0,05$ ); но превышали показатели 1 группы контроля.

Таким образом, кверцетин оказывает положительное воздействие на ключевые звенья расстройств микроциркуляции при РАС, и по эффективности значительно превосходит базовое лечение.

Одной из систем, обеспечивающих интегральные взаимосвязи в организме, является система неспецифической резистентности [31,32].

Нарушение локальных механизмов защиты на уровне слизистых при РАС проявлялось снижением на 31,60% -34,21% ( $P < 0,01$ ) уровня sIgA; активности лизоцима - 40,45% – 41,40% ( $P < 0,01$ ) и фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов – на 35,85% – 37,45% ( $P < 0,01$ ).

Анализ динамики показателей неспецифической резистентности полости рта после лечения позволил зафиксировать увеличение показателей неспецифического иммунитета. Соответствующая динамика прироста активности лизоцима в 1 контрольной группе составила 40,95% ( $P < 0,01$ ); во 2 и 3 основных группах соответственно 52,23% ( $P < 0,01$ ) и 64,50% ( $P < 0,01$ ). Концентрация sIgA в ротовой жидкости повышалась на 23,08% ( $P < 0,01$ ); о 32,0% ( $P < 0,01$ ) и 42,3% ( $P < 0,01$ ); а фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов - на 16,84% ( $P < 0,05$ ); 33,72% ( $P < 0,01$ ) и 52,58% ( $P < 0,01$ ) соответственно в 1, 2 и 3 группах. Как видно из приведенных данных наиболее выраженная активация иммуноглобулинового, фагоцитарного и нейтрофильного звеньев

неспецифической реактивности происходила в 3 основной группе, значения которой достоверно ( $P < 0,05$ ) превосходят показатели 1 группы контроля, а по ряду показателей и значения 2 основной группы.

Такие значения показателей неспецифической реактивности в 3 группе на стадии клинического выздоровления свидетельствуют не только об активации репаративных процессов, но и, вероятно, о значительном снижении риска повторных рецидивов.

Обобщение результатов исследований позволяет заключить, что клиническая эффективность кверцетина при лечении РАС реализуется благодаря включению различных механизмов:

- нормализация кровообращения за счет восстановления активного и подавления пассивного механизмов его модуляции приводит к усилению процессов регенерации;
- благодаря активизированию факторов местной резистентности повышается устойчивость СОПР к бактериальной колонизации и воздействию различных антигенов.

Положительный характер лечебного эффекта кверцетина заменяет необходимость применения кератопластических, регенерирующих, антимикробных, улучшающих микроциркуляцию и антиоксидантных препаратов.

Результаты исследований показывают, что использование в комплексной терапии РАС кверцетина оказывает максимально выраженный клинический эффект и снижение частоты и тяжести РАС.

## ВЫВОДЫ

1. В основе высокого регенерирующего эффекта кверцетина лежит нормализация микроциркуляции в зонах локального эрозивно-язвенного поражения ( $P < 0,05$ ).
2. Высокая терапевтическая эффективность кверцетина ассоциируется со стимулированием неспецифической резистентности полости рта (повышением до уровня нормы концентрации sIgA, фагоцитоза нейтрофильных лейкоцитов и активности лизоцима ротовой жидкости).
3. Обоснован оптимальный способ применения кверцетина в комплексном лечении РАС, приводящий к снижению общего суммарного балла тяжести заболевания на 70,94% ( $P < 0,01$ ); снижению длительности лечения на 1,94 дня; количества рецидивов на 0,74 случая и длительность ремиссии на 2,26 месяца.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В целях повышения эффективности лечения рецидивирующего афтозного стоматита, профилактики дисбактериоза полости рта, подавления и элиминации патогенной микрофлоры необходимо использовать рассасывание в полости рта кверцетин.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев З.У. Иммуномодуляторы в схеме комплексной терапии заболеваний слизистой оболочки полости рта // *Sag'raj xavach.* – Баку, 2006.-№24.-С.13.
2. Алиев З.У. Клинико-микробиологическое и иммунологическое параллели рецидивирующего афтозного стоматита на фоне дисбиотических нарушений кишечника и эффективность комплексного лечения: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. – Баку, 2007.- 22 с.
3. Алимova Д.М., Камиллов Х.П., Шукурова У.А. Клинико-иммунологическое обоснование применения озонотерапии в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита // *Медицинский журнал Узбекистана.* – Ташкент, 2010.- № 1. – С.41-43.
4. Камиллов Х.П., Алимova Д.М., Усмонов Б.А. Сравнительная оценка эффективности местного лечения рецидивирующего афтозного стоматита // *Медицинский журнал Узбекистана.* – Ташкент, 2015.- № 1. – С.6-9.
5. Анисимова И.В., Недосеко В.Б., Ломиашвили Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. Клиника, диагностика. – СПб. - 2005. – 92 с.
6. Ахмедова Л.М., Гаджиева Г.К. Динамика факторов локального иммунитета и реакции сенсбилизации в процессе комплексного лечения больных с рецидивирующим хроническим афтозным стоматитом на фоне дисбиотических сдвигов // *Saglamlig.* – 2006.- №7.-С.113-115.
7. Банченко Г.В., Максимовский Ю.М., Гринин В.М. Группа афтозных заболеваний. Язык «зеркало организма»: Руководство для врачей. – М., 2000. – С. 140-154.

8. Безрукова И.В. Новые методы лечения воспалительных заболеваний пародонта // Новое в стоматологии. – 2001. - №4. - С.55-57.
9. Бекжанова О.Е., Бекташев С.И., Акбарова Ю.А. Опыт применения мундизал геля в комплексном лечении слизистой оболочки полости рта // Stomatologiya. – Ташкент, 2000. - № 2. – С. 87-88.
10. Бекжанова О.Е. Применение Куриозина и Клиона для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта // Stomatologiya. – Ташкент, 2002. - № 1-2. – С. 21-23.
11. Белокопытова В.В. Критерии оценки микроциркуляторных нарушений при заболеваниях пародонта: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. – М., 2002. – 22 с.
12. Барер Т.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта. - М.: Медицина, 1997. – 112.с.
13. Борисова О.В., Елькова Н.Л., Щербаченко О.И. Применение плазмофереза в лечении рецидивирующего афтозного стоматита // Стоматология. – 1997. - № 3. – С. 23.
14. Боровский Б.В., Машкиллейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. – Москва: МЕДпресс, 2001. –С.112-120.
15. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. - 1998. - №7.- С.46-51.
16. Восточный С.В., Голиков В.В., Ткаченко Л.В. Определение активности лизоцима в слюне и сыворотке крови // Лабораторное дело. – 1989. - №9. - С.54.
17. Гимадиева Г.Т., Попова Л.Н., Хафизова С.Ф. Лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Стоматология. – 2000. - № 1.– С. 24-25.
18. Гулямов С.С. Влияние имудона на факторы местной защиты полости рта при остром герпетическом стоматите у детей // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2003. - № 4. – С. 48-49.

19. Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин А.Ф. Заболевания слизистой оболочки полости рта. – Москва, 2001. – 272 с.
20. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А. Активность и лизоферментный спектр лидазы эритроцитов и плазмы крови // Лабораторное дело. – 1983. -№10. - С.3-32.
21. Дмитриева Л.Д. Терапевтическая стоматология. - Москва: МЕД-пресс-информ, 2003. - 210 с.
22. Ефимович О.И. Клинико-лабораторное обоснование терапии дисбактериоза слизистой оболочки полости рта: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 2002. – 19 с.
23. Жуматов У.Ж., Жуматов О.У. Опыт клинического применения препарата «Камистад-гель» при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта // Stomatologiya. –Ташкент, 2004.-№ 3-4.– С.41-44.
24. Зазулевская Л.Я., Мозгильбаева Д.М., Исхакова М.К. Сравнительные аспекты лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой полости рта // Проблемы стоматологии. - Алматы, 2002. - №1(15). - С.46-47.
25. Зазулевская Л.Я., Исхакова М.К., Бакбаев Б.Б. Применение отечественного препарата при лечении патологии слизистой оболочки полости рта // Dentist Казахстан. – Алматы, 2006. - № 2. – С.38-40.
26. Йулдошханова А.С., Мухамедова М.С., Махкамова Д.Э., Махсумова С.С. Микробиология и иммунология полости рта у детей с острым герпетическим стоматитом // Stomatologiya. – Ташкент, 2003. - № 1-2. – С. 92-95.
27. Йулдошханова А.С., Гуломов С.С., Абдуллаев Ж.Р. Имудон в медикаментозном лечении детей, больных острым герпетическим стоматитом // Stomatologiya. – Ташкент, 2003. - № 1-2. – С. 85-88.

28. Камилов Х.П., Рустамова Д.А., Муслимова М.И. Эффективность применения рептина для лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита // *Stomatologiya.*–Ташкент, 2003. - № 3-4.– С.29-31.
29. Камилов Х.П., Рустамова Д.А. Система гемостаза и развитие микроциркуляторных нарушений у больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом // *Медицинский журнал Узбекистана.* – Ташкент, 2005. - № 6. – С. 46-48.
30. Камилов Х.П., Рустамова Д.А., Ходжиметов А.А. Применение энзимных препаратов в коррекции тромбоцитарно-эндотелиальных нарушений при хроническом рецидивирующем афтозным стоматите // *Dentist Казахстан.* – Алматы, 2006. - № 2. – С. 32-34.
31. Камилов Х.П., Рустамова Д.М. Эффективность комплексного лечения больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом с применением вобэнзима // *Медицинский журнал Узбекистана.* – Ташкент, 2006. - № 5. – С. 18-20.
32. Камилов Х.П., Шукурова У.А. Клиническая оценка хронического афтозного стоматита по индексу общей тяжести: Методические рекомендации. – Ташкент, 2008.-16 с.
33. Камилов Х.П., Лукина Г.И., Шукурова У.А. Клинико-микробиологические взаимосвязи хронического рецидивирующего стоматита и дисбиотических нарушений ротовой полости и кишечника у беременных // *Safedra.* – 2009.-№2(30).-С.66-70.
34. Камилов Х.П., Шукурова У.А. Применение ФарГАЛС в комплексной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита: Методические рекомендации. - Ташкент, 2009. - 20с.
35. Кубанова А.А., Гомберг М.А., Ляпон О.А. Солкосерил-дентальная алгезивная паста в лечении стоматитов // *Стоматология.* – 1999. - № 4. – С. 19-23.

36. Ланге Д.Е. Диагностика, клиника и лечение язвенных, везикулобуллезных и десквамативных поражений полости рта // Клиническая стоматология. – 1999. - № 1-4. – С. 44-47.
37. Лукиных Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта. – Н.Новгород, 2000.
38. Лукиных Л.М., Успенская О.А. Физиотерапия в практике терапевтической стоматологии: Учеб. пособие. – Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 36 с.
39. Луцкая И.К. Заболевания слизистой оболочки полости рта. – М.: Мед. литература, 2006. – 286 с.
40. Максимовская Л.Н., Барашков Г.Н., Тресцов Н.Г. Методы современной рефлексотерапии в комплексном лечении больных с эрозивно-язвенными процессами слизистой оболочки полости рта // Стоматология. – 1991. - № 4. – С. 36-37.
41. Максимовская Л.Н., Царев В.Н., Давыдова М.М., Щищенко В.М. Клинико-иммунологические особенности течения рецидивирующего афтозного стоматита // Стоматология. – 1995. - №1. - С.16-19.
42. Максимовская Л.Н. Использование даларгина для лечения рецидивирующего афтозного стоматита // Стоматология. – 1996. - №4. - С.15-17.
43. Махсумова С.С., Йулдошханова О.С., Шукурова Г.Р. Применение препарата «Имудон» при заболеваниях слизистой оболочки полости рта // Stomatologiya. – Ташкент, 2000. - № 2. – С. 84-85.
44. Мельниченко Э.М., Ниугля Л.М., Микробно-вирусная сенсibilизация при рецидивирующих формах стоматита у детей // Новое в стоматологии. – 1998. - №1. - С.57-61.
45. Муминова Г.Г., Худойбердиев Г.Э., Фаттахов Ш.А. Актуальные вопросы заболеваний слизистой полости рта и их лечение // Stomatologiya. – Ташкент, 2010. - № 1-2. – С. 66-68.

46. Мухамедова М.С. Особенности микрофлоры и неспецифических факторов защиты полости рта у детей с кандидозным стоматитом // Stomatologiya. – Ташкент, 2003. - № 3-4. – С. 83-86.
47. Мухамедова М.С. Особенности микрофлоры и неспецифических факторов защиты полости рта у детей с герпетическим стоматитом и кандидозом // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2006. - № 1. – С. 41-44.
48. Нуржанова С.К. Иммунотерапия рецидивирующего герпетического стоматита // Dentist Казахстан. – Алматы, 2006. - № 2. – С. 127-128.
49. Петрухина Н.Б. Использование имудона и медицинского озона в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2004. – 30 с.
50. Прикулс В.Ф. Опыт применения излучения гелий-неонового лазера при лечении больных рецидивирующим афтозным стоматитом // Стоматология. – 2000. - № 6. – С. 20-22.
51. Прикулс В.Ф. Фотофорез оксолиновой мази в комплексном лечении больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом // Вопросы курортологии. – 2000. - № 6. – С. 39-42.
52. Прикулс В.Ф. Лазеротерапия при лечении хронического рецидивирующего афтозного и герпетического стоматита // Рос. медицинский журнал. – 2001. - № 2. – С. 43-45.
53. Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович О.Ф., Безрукова И.В. Применение препарата «Тандум-верде» при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта // Стоматология. – 1996. - №4.- С. 20-23.
54. Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович О.Ф. Клиническое изучение солкосерил дентальной адгезивной пасты и мундизал-геля при лечении хронического рецидивирующего афтозного и герпетического стоматита // Стоматология. – 1999. - № 6. – С. 20-22.

55. Рабинович И.М., Рабинович О.Ф. Опыт клинического применения препарата имудон при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта // Клиническая стоматология. –2000. - №3. - С.64—65.
56. Рабинович И.М., Ефимович О.И., Дмитриева Н.А. Применение имудона в комплексной терапии дисбактериоза полости рта // Клиническая стоматология. – 2001. - №3. - С.70-72.
57. Рабинович И.М., Иванова Е.В., Дмитриева Н.А., Ефимович О.И. Опыт применения эубиотиков в комплексной терапии заболеваний слизистой оболочки полости рта // VII Международная конф. челюстно-лицевых хирургов-стоматологов: Сборник трудов. – СПб, 2002. - С.89-92.
58. Рабинович О.Ф., Эпильдимова Е.Л. Методы диагностики и местного лечения заболеваний слизистой оболочки рта (красный плоский лишай, рецидивирующий афтозный стоматит, декубитальные язвы) // Стоматология. – 2005. - № 3. – С. 58-63.
59. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Панфилова Е.Л., Вахрушина Е.В. Рецидивирующий афтозный стоматит – этиология, патогенез (часть I) // Стоматология. – 2010. - №1. – С.71-74.
60. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Вахрушина Е.В. Рецидивирующий афтозный стоматит: классификация, клинические формы и лечение (часть II) // Стоматология. – 2010. - №3. – С.76 – 82.
61. Рустамова Д.А., Камилов Х.П. Гидролитические ферменты в лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Stomatologiya. –Ташкент, 2005. - № 3-4. – С. 48-50.
62. Рустамова Д.А. Значение Вобэнзима в комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2007. – 23 с.

63. Рустамова Д.А., Шукурова У.А. Особенности клинического течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у больных с заболеваниями крови //Stomatologiya. –Ташкент, 2008.-№ 3-4.–С. 98-100.
64. Сабанцева Е.Г. Использование экзогенного азота в комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Нижегородский медицинский журнал. – 2003. - №5. - С.117-119.
65. Сабанцева Е.Г., Михайличенко Л.И. Влияние экзогенного азота на микрососуды защечного мешка хомячка после ультрафиолетового облучения // Стоматология. – 2003. - №5. - С.12-15.
66. Сабанцева Е.Г. Роль микроциркуляции в патологии слизистой оболочки полости рта (аспекты диагностики, патогенеза и терапии): Автореф.дис. ... д-ра мед.наук. – Москва, 2005. - 32 с.
67. Сафаров Т.Х., Бекжанова О.Е. Лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита Стрепсилс плюс спреем // Stomatologiya. – Ташкент, 2005. - № 3-4. – С. 8-11.
68. Спицына В.И. Гирудотерапия – новый подход к лечению хронического афтозного рецидивирующего стоматита // Здоровье работающих и проблемы здравоохранения: материалы Юбилейной научно-практ.конф. ЦМСЦ. – Москва, 1998. - С.108-108.
69. Спицына В.И. К вопросу о сенсibilитации и ее коррекции у больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом // Проблемы стоматологии и нейростоматологии. – 1999. - №4. - С.23-26.
70. Спицына В.И., Савченко З.И. Иммунологические аспекты эффективности ГБО у больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом // Российский стоматологический журнал. – 2002.-№2. - С.23-26.
71. Спицына В.И. Иммунные нарушения и патогенетическое обоснование их коррекции у больных хроническими заболеваниями слизистой

- облочки полости рта: Автореф.дис. ... д-ра мед.наук. – М., 2004. – 46 с.
72. Темирбаев М.А. Методика теста восстановления нейтронного тетролия в нейтрофилах слюны // Лабораторное дело. – 1989. - №7. - С.23-27.
73. Шукурова У.А. Особенности клинического течения и лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита у беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2009. - 23 с.
74. Шумский А.В. Имудон в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта // Стоматология. – 2000.-Т.79, №6. - С.53-54.
75. Янова Н.А., Дурново Е.А., Лепнелна Н.В., Холекутников Н.Е. Использование местной озонотерапии на послеоперационном этапе лечения злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта // Вестник Смоленской медицинской академии.–2007.–№ 2.–С.46-48.
76. Янова Н.А. Экспериментально – клиническое обоснование применения кверцетин и местной озонотерапии в комплексном лечении больных с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. – Нижний Новгород, 2009. - 22 с.
77. Albanidou-Farmaki E., Markopoulos A.K., Kalogerakou F., Antoniadis D.Z. 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. – Vol.212, N2. – P.101-105.
78. Araboci T., Kara C., Cicek Y. Relationship between periodontal parameters and Behcet's disease and evaluation of different treatments for oral recurrent aphthous stomatitis // J. Periodontal Res. - 2008.

79. Aweeka F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of thalidomide in HIV patients treated for oral aphthous ulcers // *Clin. Pharmacol.* - 2001.- N10(40). – P.1091-1097.
80. Boras V.V., Brailo V., Lukas J. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with burning mouth syndrome // *Oral Dis.* – 2006. – Vol.12, N3. – P.353-355.
81. Boras V.V., Lukac J., Brailo V. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous ulceration // *J. Oral Pathol. Med.* - 2006. – Vol.35, N4. – P.241-243.
82. Brailo V., Boras V.V., Cekic-Arambasin A. Recurrent aphthous ulcerations: analysis of predisposing factors in 68 patients // *Lijec.Vjesn.* – 2007. – Vol.129. – P.4-7.
83. Buajeeb W., Laohapand P., Vongsavan N., Kraivaphan P. Anxiety in recurrent aphthous stomatitis patients // *J. Dent. Ass. Thai.* - 1990. – Vol.40. – P.253-258.
84. Burgan S.Z., Sawair FA., Amarin Z.O. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan // *Saudi. Med. J.* - 2006. – Vol.27, N3. – P.381-384.
85. Burgess J. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial // *J. Am. Board Fam. Med.* – 2009. – Vol.22, N1. – P.9-16.
86. Campisi G., Di Liberto C, Carroccio A. Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children // *Dig. Liver. Dis.* - 2008. – Vol.40, N2. - P.104-107.
87. Chattopadhyay A., Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US // *Comm. Dent. Oral. Epidemiol.* - 2007. – Vol.35, N2. – P.152.
88. Delafons G.S. Ozone Therapy of sexualtransmissible diseases // *Proceeding of the World Congress.* – New York, 1989. –N3. -.16-22.

89. Durnovo E.A., Kiniapina I.D. The effect of ozone therapy on the dynamic spectrum of the peripheral blood proteins in patients with phlegmons of the face and neck // *Stomatologija*. - 1999. - N78 (5). - P.31-34.
90. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus // *Oral Surg.* – 1999. – Vol.88, N4. – P.431-436.
91. Endre L. Recurrent aphthous ulceration with zinc deficiency and cellular immune deficiency // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* – 1991. – Vol.72. – P.559-561.
92. Eversole L.R. Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis // *Semin.Cutan.Med.Surg.* -1997. - Vol.16. - P.284-294.
93. Femiano F., Lanza A., Buonaiuto C. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2007. – Vol.26, N8. – P.728-732.
94. Fotos P.S., Steven D., Vincent D.S. Oral candidosis. Clinical historical and therapeutic features of 100 cases // *Oral Surg.* -1992. - Vol.72, N1. - P.42-76.
95. Gonul M., Gul U., Cakmak S.K., Kilic A. The role of the diet in patients with recurrent aphthous stomatitis // *Eur.J. Dermatol.* – 2007. – Vol.17, N1. – P.97-98.
96. Grus O., Menendes S., Martines V. Application of ozone oil in the treatment of otitis // 2<sup>nd</sup> International Symposium on Ozone applications: Abstracts. – Havana, 1997. – P.71-72.
97. Gulcan E., Toker S., Hatipoglu H. Cyanocobalamin may be beneficial in the treatment of recurrent aphthous ulcers even when vitamin B12 levels are normal // *Am. J. Med. Sci.* – 2008. – Vol.336, N5. – P.379-382.
98. Kiniapina I.D., Durnovo E.A. The efficacy of using ozone in the combined treatment of disseminated odontogenic phlegmons of the maxillofacial area // *Stomatologija*.-1996.-N6.-P.60-61.

99. Koybasi S., Parlak A.H., Serin E. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors // *Am. J. Otolaryngol.* – 2006. – Vol.27, N4. – P.229-232.
100. Lazuticov O.V., Lunev B.V. The use of ozonized solutions in the combined treatment of odontogenic putrefactive-necrotic phlegmons of the maxillofacial area and neck // *Stomatologija.*-1996. - N6. - P.64-65.
101. Letsinger J.A., McCarty M.A., Jorizzo J.L. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2005. – Vol.52. – P.500-508.
102. Long B.J., Chen K., Wu B.L., Duan J.M. Detection of *Helicobacter pylori* in oral cavity of patients with recurrent aphthous ulcer // *Nan. Fang. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao.* - 2007. – Vol.27, N4. – P.477-478.
103. Muraky Y., Yoshioka C., Fucado J. Immunohistochemical detection of Fas antigen in oral epithelia // *Oral Pathol. Med.* - 1997. – Vol.26. – P.57-62.
104. Nolan A., Lamey P.J., Milligan K.A., Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity // *J. Oral Pathol. Med.* - 1991. - Vol.20. – P.473-475.
105. Ogtira M., Yamamoto T., Morita M., Watanabe T. A case-control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* - 2001. - Vol.91, N1. - P.45-49.
106. Olszewska M., Sulej J., Kotowski B. Frequency and prognostic value of IgA and IgG endomysial antibodies in recurrent aphthous stomatitis // *Acta Dermatol. Venereol.* - 2006. - Vol.86, N4. - P.332-334.
107. Pedersen A. Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration // *J. Oral Pathol. Med.* - 1989. - Vol.18. - P.119-122.

108. Pedersen A., Pedersen B.K. Natural killer cell function and number of peripheral blood are not altered in recurrent aphthous ulceration // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. - 1993. - Vol.76, N5. - P.616-619.
109. Pentenero M., Broccoletti R., Carbone M. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area // Oral Dis. -2008. -Vol.14. -P.356-366.
110. Peretz B. Major recurrent aphthous stomatitis in an 11-year-old girl: case report // J. Clin. Pediatr. Dent. - 1994. – Vol.18, N4. – P.309-312.
111. Porter S.R., Scully C. Aphthous stomatitis - an overview of aetiopathogenesis and management // Clin. Exp. Dermatol. - 1991. – Vol.16. – P.235-243.
112. Porter S.R., Barker G., Scully C. Serum IgG antibodies to Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis and other oral disorders // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 1997. – Vol.83. – P.325-328.
113. Porter S.R., Scully C. Aphthous ulcer: recurrent // Clin. Evidence. – 2002. - N3. – P.201-206.
114. Pug R., Rodrigues R., Gonzales C., Munas I. Ozone therapy in treatment of patient with secondary immunodeficiency // 2<sup>nd</sup> International Symposium on Ozone applications: Abstracts. – Havana, 1997. – P.54-55.
115. Scully C. Serum  $\beta$ 2 microglobulin in recurrent aphthous stomatitis and Behcet's syndrome // Clin. Exp. Dermatol. – 1982. – Vol.7. – P.269-275.
116. Scully C., Hodgson T. Recurrent oral ulceration: aphthous-like ulcers in periodic syndromes // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - 2008. – Vol.106, N6. – P.845-852.
117. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis // Br. J. Oral Maxillofac. Surg. - 2008. – Vol.46. – P.198-206.
118. Sher A., Coffman R.L. Regulation immunity to parasites by T cells and T-cell-derived cytokines //Ann. Rev. Immunol. - 1992. - Vol.10. - P.385-

409.

119. Sun A., Wang J.T., Chia J.S., Chiang C.P. Levamisole can modulate the serum tumor necrosis factor-alpha level in patients with recurrent aphthous ulcerations // J. Oral Pathol. Med. – 2006. – Vol.35, N2. – P.111-116.
120. Toche P.P., Salinas L.J., Guzman M.A. Recurrent oral ulcer: clinical characteristic and differential diagnosis // Rev. Chilena Infectol. - 2007. – Vol.24, N3. – P.215-219.
121. Volkov I., Rudoy I., friend T. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Am. Boad Fam.Med. – 2009. –Vol.22, N5. – P.590-591.
122. Walch L. Immunopathogenesis or oral linchen planus // J. Oral Pathol. Med. - 1990. – Vol.19, N9. – P.389-396.
123. Weckx L.L., Hurata C.H., Abreu M.A. Levamisole does not prevent lesions of recurrent aphthous stomatitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial // Rev. Ass. Med. Bras. – 2009. – Vol.55, N2. – P.132-138.
124. Wu V.C., Huang J.W, Lien H.C. Levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 31 patients // Medicine (Baltimore). - 2006. - Vol.85, N4. – P.203-213.